

· 讲座 ·

老年乳腺癌的特点与治疗策略

谢泽明 唐军 杨名添

中国属于人口老龄化国家,并且是全球老龄人口最多的大国。据 2010 年第六次人口普查资料,年龄 ≥ 60 岁人口有 1.78 亿,占总人口 13.26%。与 2000 年相比,年龄 ≥ 60 岁人口增加 2.93%^[1]。随着全球性老年人群的不断增长,老年乳腺癌患者也越来越多。然而,目前针对老年乳腺癌的大型多中心临床研究甚少,尚没有相关的临床指南或共识。因此,如何进一步研究老年乳腺癌的特点与治疗策略等问题便显得尤为重要。

1 老年人的年龄定义

早在 1889 年,德国俾斯麦(Bismarck)将 70 岁者界定为老年人并享受养老金,后于 1916 年将年龄降为 65 岁。目前,美国和欧洲发达国家也将 65 岁者界定为老年人^[2]。1982 年 7 月,联合国提出 60 岁定义为老年人^[3]。世界卫生组织将 60~74 岁的人群称为年轻的老年人,75 岁以上才称老年人,而又将 90 岁以上者称长寿老人^[4]。中国于 1996 年 8 月颁布了《中华人民共和国老年人权益保障法》,该法所称老年人是指 60 周岁以上的公民。

显然,世界上对老年人的年龄标准不尽相同。但从广义上来说,年龄 60 岁就可称为进入老年期。然而,在临床医学实践和研究中,较多的研究将年龄 ≥ 65 岁或 ≥ 70 岁的患者才纳入老年组。

2 老年乳腺癌的特点

2.1 流行病学特点

老年乳腺癌绝大多数为女性,男性仅占 1% 左右,发病率因地区和国家的发达程度而异,但都明显高于整体女性人群的发病率,且随年龄的增加而升高。在美国,根据“监测、流行病学和最终

结果(surveillance, epidemiology and end results, SEER)项目”2006~2010 年度资料统计,年龄 ≥ 65 岁的浸润性乳腺癌年龄调整发病率(415.8/10 万)明显高于 <65 岁的女性人群(81.6/10 万)^[5]。在欧洲联盟,60 岁以后各年龄段女性人群发病率均高于 <60 岁的女性人群,发病率最高的年龄段为 60~64 岁和 65~69 岁年龄段,分别为 295/10 万及 319/10 万^[6]。

中国属乳腺癌低发地区,年龄 50~54 岁组发病率最高,70~74 岁可观察到第二个发病高峰,但由于大部分肿瘤登记地区未提供漏报资料,数据完整性无法评价,加之城乡发病率差异较大,对中国老年乳腺癌的发病情况尚难以准确估计^[7]。

老年乳腺癌发病率的另一特点是发病率一直居高不下,而且不少国家或地区有逐年上升的趋势^[8-9]。可以预见,在乳腺癌真正病因未明的情况下,随着世界人口老龄化的加速,老年乳腺癌患者将会越来越多。

然而,尽管老年乳腺癌发病率呈逐年上升趋势,但有些国家和地区其老年乳腺癌病死率却在近年来呈下降趋势,但下降幅度小于中青年乳腺癌患者^[9]。

2.2 临床特点

老年乳腺癌在临床上 90% 以上表现为乳腺肿块。肿块早期无疼痛等不适、增长速度较慢而常被忽视,或因社会、经济等因素而致就诊时常为晚期。Ali 等^[10]分析 14 048 例资料后发现,在年龄 ≥ 75 岁的患者中,11% 的肿瘤在诊断时 >5 cm。文献^[11]报道的 127 805 例乳腺癌资料中,肿瘤属 IV 期者在年龄 80~84 岁组中占 8.5%,高于 15~64 岁组的 3.7%。中山大学肿瘤医院的资料显示,60~69 岁组中 T₄ 患者占 5.6%,高于 ≤ 35 岁组的 1.9%^[12]。

少数病例在临床上以乳头糜烂就诊。另外,临床上也偶见因骨疼痛(骨转移)或呼吸困难(胸膜或肺转移并胸水)就诊而最后确诊为乳腺癌的

患者。

老年乳腺癌的进展多数较慢、病程较长。就可手术老年乳腺癌而言,首次就诊时大约 70% 的病程超过 6 个月,临床发现腋窝淋巴结肿大者约占 30%^[13]。

2.3 病理特点

老年乳腺癌的病理类型大约 90% 为浸润性癌,其中 70% 以上为浸润性导管癌。在浸润性癌中,黏液癌和小叶浸润癌的比例随着年龄增加而有所升高^[14]。组织学级别与年轻乳腺癌相比,常以低增殖、高分化者居多^[13,15-16]。

激素受体(ER、PR)状况:老年乳腺癌激素受体的阳性率较高,且有随年龄增长而升高的趋势。Colleoni 等^[17]发现,非常年轻组(年龄<35 岁)ER 和 PR 的阳性率[ER 和(或)PR \geq 10% 为阳性]较低,分别为 61% 和 51%,而青壮年组(35~50 岁)则明显升高,分别为 78% 和 65%。Gennari 等^[15]则发现,50~64 岁组 ER 阳性率(ER \geq 10%)的比例为 78.6%,而在年龄>75 岁组的比例却高达 81%。文献[16]报道的 35 000 多例患者资料显示,55~64 岁组 ER 阳性率为 83%,而 \geq 85 岁组竟高达 91%。

HER-2 表达:总体而言,老年乳腺癌的 HER-2 阳性率相对较低,并随年龄增大而降低。de Munck 等^[18]分析了 14 934 例非转移性乳腺癌资料,年龄<40 岁组 HER-2 阳性率为 22%,而 \geq 70 岁组的阳性率却低至 10%。Diab 等^[16]分析了超过 3 万例的资料,在 55~64 岁、65~74 岁、75~84 岁和 \geq 85 岁组中,HER-2 阳性率分别为 21%、15%、14% 和 10%。

Ki67 表达:老年乳腺癌 Ki67 抗原增殖指数相对较低,并随年龄增加而下降。文献[17]报道,年龄<35 岁组 Ki67 \geq 20% 的比例为 28%,而 35~60 岁组的比率下降为 22%,两组差异有统计学意义($P<0.001$)。上海复旦大学肿瘤医院资料显示,60~64 岁组 Ki67 高增殖指数(31~100)的比例为 20.5%,65~69 岁组为 12.8%,70~74 岁组为 8.7%,而 \geq 75 岁组低至 4.9%,各组间差异均有统计学意义($P<0.05$)^[14]。不过, Gennari 等^[15]发现,在绝经后各年龄段(50~64、65~75 及 \geq 75 岁)患者中, Ki67 \geq 20% 的比例虽呈减少趋势,但差异无统计学意义。

3 老年乳腺癌的治疗策略

老年乳腺癌的治疗较为复杂, I 类证据非常有限,大多数为回顾性资料。临床医师在评价治疗受益时,有时相当困难。文献[19]报道了 900 多例乳腺癌患者资料,在 7 种基础病(心肌梗死、其他类型心脏病、糖尿病、其他癌瘤、呼吸系统疾病、胆结石、肝脏疾病)中合并有 \geq 3 种者,真正死于乳腺癌的比率仅为其他死因的 1/20。显然,对于老年乳腺癌是否会有过度治疗的评估并非易事。国际老年肿瘤学协会(Society of Geriatric Oncology, SIOG)和欧洲乳腺癌专家协会(European Society of Breast Cancer Specialists, EUSOMA)于 2012 年再次修改了治疗前的评估推荐,总体要求考虑每个患者的生理年龄、预测寿命、风险与绝对获益、治疗的耐受性、患者的意愿以及可能会影响治疗的各种因素,诸如实际年龄 \geq 75 岁、文化和社会经济状况、精神状况等^[20]。在临床实践中,上述推荐只能参考,难于量化。因此,临床工作中对老年乳腺癌更需推荐进行个体化治疗。顾名思义,所谓个体化治疗并不是针对患者群体的治疗,而是依据每个患者的生理年龄、一般状况、肿瘤分期、肿瘤生物学特点以及患者意愿等多方面综合评估后进行的“量体裁衣”式的治疗。显然,个体化并非随意化,更需要熟悉和掌握更多的知识和丰富的临床经验,才能制定出较为合理的个体化治疗方案。

3.1 外科治疗

外科治疗仍然是老年乳腺癌治疗最为重要的手段。鉴于麻醉药物、麻醉技术的不断发展、进步以及外科术式的改进,老年乳腺癌手术病死率仅约 0~0.3%。因此,在临床实践中,只要患者条件许可,对可手术的老年乳腺癌患者要优先考虑手术治疗,才有可能获得根治性的效果。SIOG/EUSOMA(2012 年)也明确推荐年龄 \geq 70 岁者应该接受年轻乳腺癌一样的标准外科治疗。对可手术乳腺癌患者,只要其身体状况可以耐受并且完全知情同意,就可考虑作全乳腺切除+外科腋窝淋巴结分期。对年轻乳腺癌的保留乳房指征同样适用于老年乳腺癌。近年来,接受保留乳房治疗的老年乳腺癌患者比例也有所上升。文献报道,2003 年之后美国 68 岁以上乳腺癌患者接受保留乳房治疗的比例高达 81.8%^[21]。

3.2 化学治疗

3.2.1 辅助化疗指征:老年乳腺癌是否应给予术后辅助化疗尚无高级别的循证医学证据和共识。Elkin 等^[22]分析了 SEER 中 5081 例年龄 ≥ 65 岁、激素受体阴性的老年乳腺癌患者的资料,其中 1711 例接受辅助化疗,化疗对高危患者(调整后)的死亡风险大约降低 15%。Giordano 等^[23]对 41 390 例接受化疗的老年(年龄 ≥ 65 岁)乳腺癌患者进行了研究。结果显示:激素受体阳性者不管其淋巴结阳性还是阴性,接受化疗都不能改善生存期;激素受体阴性、淋巴结阳性者接受化疗可明显减低乳腺癌患者病死率,其中年龄 ≥ 70 岁者接受化疗同样明显受益。

笔者认为:年龄在 80 岁以上的患者不应考虑化疗;体质差、预期寿命较短的患者不必进行化疗;年龄 ≥ 65 岁、激素受体阳性者一般可不考虑化疗(局域淋巴结 $\geq N_2$ 且身体状况好者可考虑化疗);激素受体阴性、淋巴结阳性者应考虑化疗;激素受体阴性、淋巴结阴性不考虑化疗(有多种高危因素者可考虑化疗)。

3.2.2 辅助化疗方案的选择:美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)每年都会推荐乳腺癌辅助化疗方案,但它的资料中大多数并非来自于老年患者,只可供参考,因为老年人一般都存在心脏和骨髓贮备功能降低、肾功能下降及神经功能衰弱等特点。另外,老年人还常伴有较多基础疾病。因此,对老年乳腺癌辅助化疗要特别慎重。

由于蒽环类对心脏的毒性是累积的和不可逆的,必须慎重衡量利弊。Aapro 等^[24]回顾了 SEER 资料(1992~2002 年),其中 40 000 余例 66~80 岁的患者以前都无心脏病史。资料显示,66~70 岁组中接受蒽环类辅助治疗者发生充血性心衰的风险比接受非蒽环类辅助治疗者高。老年人的心脏功能较差,本身发生充血性心衰的概率较高,接受蒽环类辅助治疗的潜力比较有限。

含紫杉类(紫杉醇、多西他赛)的方案比 CMF 方案(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶)及蒽环类为基础的方案效果较好,特别是对淋巴结阳性的患者^[25],但尚需对更多的老年患者作进一步研究。另外,紫杉类对心脏也有一定的不良反应,主要影响心肌传导系统。812 例应用多西他赛的研究资料显示,极少数(3%)患者可出现心动过

缓^[26]。

最近,有用卡培他滨单药与标准方案[AC(多柔比星+环磷酰胺)和 CMF]对年龄 ≥ 65 岁的老年乳腺癌辅助化疗相比较的随机研究。当中位随访至 2.4 年时,研究者发现前者的复发率几乎为后者的两倍且有 2 例死于治疗相关并发症,随后该研究被终止^[27]。

在临床实践中,对有辅助化疗指征者治疗方案选择的一般原则是:心脏功能尚好者,选用 4 个疗程的 TC(多西他赛+环磷酰胺)或 AC 或 EC;心脏功能欠佳者考虑用 TC 或 CMF;年龄 < 70 岁、有多种高危因素且身体状况较好者考虑用 3 个疗程 FEC(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)后加 3 个疗程 T(多西他赛)的方案或用 4 个疗程 AC/EC 后加紫杉类方案;TAC(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)方案对 < 70 岁者慎重采用,年龄 ≥ 70 岁者一般不考虑采用。

另外,辅助化疗方案还要依据肿瘤分子亚型进行选择。对 HER-2 阳性者,应采用含曲妥珠单抗克隆抗体的化疗方案;如果患者心功能欠佳,可采用每周单药紫杉醇 12 周方案加曲妥珠单抗克隆抗体(依据 TBCRC 试验)。对三阴性乳腺癌,如果淋巴结阴性,可考虑 4 个疗程的 AC 或 TC,或 6 个疗程的 CMF;如果淋巴结阳性,更多考虑用 AC-T 或 CEF-T 方案。

3.2.3 挽救化疗:挽救化疗的目的是延长生命、减轻痛苦。目前的研究资料显示,联合化疗比单药序贯化疗能提高近期有效率,但多数资料显示联合化疗不仅没有延长生存期,反而增加了不良反应。

Oostendorp 等^[28]收集和分析了 22 个研究组的资料后认为,对曾经用过蒽环类和紫杉类的患者,治疗效果最好的是卡培他滨和长春瑞滨,OS 都超过 12 个月。吉西他滨和脂质体多柔比星的资料虽然比较少,却显示 OS 比卡培他滨和长春瑞滨差。

在临床实践中,除了病情较急且患者身体状况尚可的情况下考虑用联合化疗外,老年患者应多考虑选用估计有效的单药进行序贯治疗。

3.3 靶向治疗

曲妥珠单抗克隆抗体(trastuzumab): HERA 试验和 NSABP B31/N9831 试验等多个大型多中心的研究显示年龄 > 60 岁的患者与年轻患者一样都

能从术后辅助化疗加曲妥珠单抗治疗中获益。HER-2 阳性者应用曲妥珠单抗治疗是标准治疗。目前,曲妥珠单抗治疗的标准时间为 1 年(治疗半年的效果稍差,治疗 2 年未见增效反而增加不良反应^[29-30])。其他针对 HER-2 的靶向治疗药物如帕妥珠单抗治疗(pertuzumab)、曲妥珠单抗治疗-DM1 等在临床试验中均取得不错的效果和安全性,也可考虑在老年乳腺癌患者中使用。

贝伐单抗治疗(bevacizumab, avastin):目前,贝伐单抗对转移性乳腺癌治疗争议较大,对老年患者而言更缺乏相关证据,必须相当慎重。

依维莫司(everolimus):其是抑制 mTOR 通路的靶向药物。目前研究初步证明,ER 阳性绝经后乳腺癌患者在非甾体芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)治疗失败后应用依维莫司联合依西美坦有效^[31]。

3.4 内分泌治疗

对激素受体阳性的老年患者,一般情况下会首先选用 AI。如果年纪太大、基础病较多、肿瘤复发风险较低,也可考虑用他莫昔芬。Amir 等^[32]认为 AI 仅延长 DFS 而不改善 OS,先用他莫昔芬后换用 AI 可以在获益与减毒之间得到很好的平衡。

氟维司群目前用于绝经后、激素受体阳性、以往内分泌治疗失败的晚期乳腺癌的二线治疗。资料显示转移性乳腺癌一线治疗氟维司群(fulvestrant)的临床有效率(72.5%)高于阿那曲唑组(67%),但差异无统计学意义^[33]。有文献报道氟维司群 500 mg 对比 250 mg 能改善患者的疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[34]。氟维司群联合 AI 治疗的研究结论不一,目前有关 AI 与氟维司群联合的 3 项主要研究,FACT 和 Sofea 试验均没有观察到联合用药的优势,只有 SWOG S0226 试验观察到患者获益。SWOG S0226 试验纳入 707 例激素受体阳性的绝经后转移性乳腺癌患者,结果显示氟维司群 250 mg+阿那曲唑 1 mg 组较单用阿那曲唑组中位 PFS 有优势(15 个月比 13.5 个月, $P=0.007$),中位 OS 有延长趋势(约半年,47.7 个月比 41.3 个月, $P=0.05$),但该试验纳入的患者中 63% 既往未接受包括他莫昔芬在内的内分泌治疗,在既往接受他莫昔芬辅助治疗者中,亚组分析未观察到有生存获益^[35]。因此,对既往未行内分泌治疗的激素受体阳性转移性乳

腺癌老年患者,一线内分泌治疗可考虑选择联合用药。

常用于乳腺癌临床的孕激素有甲孕酮和甲地孕酮,其有效率为 30% 左右。因其有水钠潴留、血压升高、阴道出血和血栓形成等不良反应,一般用作三线内分泌治疗。

3.5 放射治疗

由于老年乳腺癌一方面具有肿瘤发展相对缓慢、病程较长和局部/区域复发风险显著低于青年乳腺癌患者的临床生物学共性,而另一方面老年乳腺癌患者往往身体状况相对较差且常并有基础疾病而影响放射治疗的耐受性。因此,对老年乳腺癌放射治疗应根据患者的特殊性作个体化处理。

3.5.1 保留乳房手术后放射治疗:早期乳腺癌试验者协作组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBTCG)2005 年系统分析 42 000 例乳腺癌患者的资料后发现,尽管术后放射治疗对年龄 >70 岁者受益较小,但在降低 5 年复发风险方面差异仍有统计学意义,但术后放射治疗对 70 岁以上且为复发低危的患者(如肿瘤 ≤ 2 cm、切缘阴性、腋窝淋巴结阴性、激素受体阳性并计划内分泌治疗者)减少局部复发的作用甚微,其死因通常与乳腺癌无关^[36]。CALGB 9343 研究的结果也提示年龄 ≥ 70 岁、早期和 ER 阳性者仅用他莫昔芬而不行放射治疗也是一种合理的选择^[37]。

EBTCG 于 2011 年再次分析了 17 个随机研究组 10 801 例患者 10 年复发和 15 年死亡的资料。结果显示,虽然青年组放射治疗受益较大,但 60~69 岁组放射治疗能降低的绝对复发转移风险为 14.1%(从 28.3% 降至 14.2%),>70 岁组降低 8.9%(从 17.7% 降至 8.8%)($2P=0.0002$)^[38]。因此,临床上对年龄 ≤ 70 岁且身体状况尚可者,如有适应证应常规作术后放射治疗。

近年来,有些单位进行部分乳腺放射治疗(partial breast irradiation, PBI)的前瞻性研究。目前文献报道随访最长的为 Shah 等^[39]的研究。该研究为前瞻性配对入组患者作组织间插植 PBI 和全乳照射各 199 例,10 年的局部控制率分别为 5% 和 4% ($P>0.05$)^[39]。Khan 等^[40]分析了 1449 例放射治疗患者,其中年龄 >70 岁者 537 例。资料显示年龄 >70 岁组放射治疗后的美容满意率为 92%,5 年局部复发率与 ≤ 70 岁者的相似(2.79% 比 2.92%)。美国放射肿瘤学会共识指南(American

Society for Radiation Oncology consensus guidelines, ASTRO-G) 和 NCCN 制定的指南中仅推荐年龄 ≥ 60 岁、原发灶单发、I 期、ER (+) 且未携带 BRCA1/BRCA2 突变基因等极低危患者作为 PBI 的选择标准,其他患者则仅限于在有条件的单位进入相关研究。

3.5.2 全乳腺切除后放射治疗:老年乳腺癌患者在全乳切除术后实施放射治疗,其治疗效果的 I 类证据非常有限。美国 SEER (1992 ~ 1999 年) 的 11 594 例资料显示,年龄 ≥ 70 岁的浸润性乳腺癌行术后放射治疗的生存率 (中位随访 6.2 年) 明显优于不放射治疗者 (HR 0.85, $P=0.02$)。但是,放射治疗受益者均为高危患者,而中、低危患者未见受益^[41]。根据 Lee 等^[42] 的回顾性资料 (1989 ~ 1997 年),术后放射治疗 (中位随访 5.5 年) 的复发风险明显低于不放射治疗者 (16% 比 28%, $P=0.03$)。多因素分析发现,肿瘤病理高级别且不行术后放射治疗的局部复发概率增加,转移淋巴结数目增多会增加远处转移率和降低生存率,提示应选择有高危复发风险和身体状况较好的患者行术后放射治疗^[42]。目前,大多数学者都主张只对全乳切除后有高危因素者行术后放射治疗,例如肿瘤为 T_3/T_4 或 $\geq N_2$ 者。对 N_1 的老年乳腺癌患者行术后放射治疗尚无足够证据推荐。

【关键词】 乳腺肿瘤; 老年人

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家统计局. 2010 年第六次全国人口普查主要数据公报 (第 1 号) [EB/OL]. [2012-12-04]. http://www.stats.gov.cn/tjfx/jd/fx/t20110428_402722253.htm.
- [2] U.S. Social Security Administration. Age to receive full social security retirement benefits [EB/OL]. [2012-12-04]. <http://www.socialsecurity.gov/retire2/retirechart.htm>.
- [3] Picton C. Report on the world assembly on ageing—Vienna 1982 [J]. *Australas J Ageing*, 1982, 1 (4): 13-14.
- [4] WHO Centre for Health Development (Kobe, Japan). A glossary of terms for community health care and services for older persons [R]// WHO Kobe Centre ageing and health technical report, v. 5. [2012-12-06]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68896/1/WHO_WKC_Tech_Ser_04_2.pdf.
- [5] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2010 [EB/OL]. [2013-01-09]. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_04_breast.pdf.
- [6] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide; IARC CancerBase No. 10 [EB/OL]. [2013-01-09]. http://globocan.iarc.fr/Age-specific-curves1p1c.asp?group=1&selection_pop=64990&Text-p=European+Union+%28EU-27%29&group=1&selection_cancer=3142&Text-c=cancer&female=2&incidence=1&orientation=1&window=1&grid=1&line=2&submit=%26%23160%3BExecute%26%23160%3B.
- [7] 黄哲宙, 陈万青, 吴春晓, 等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现状——全国 32 个肿瘤登记点 2003-2007 年资料分析报告 [J]. *肿瘤*, 2012, 32 (6): 435-439.
- [8] National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2008 [EB/OL]. [2013-01-09]. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/results_merged/sect_04_breast.pdf.
- [9] American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2011-2012 [M]. Atlanta: American Cancer Society, Inc., 2013: 6.
- [10] Ali AM, Greenberg D, Wishart GC, et al. Patient and tumor characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104 (4): 564-570.
- [11] Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127 805 unselected patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124 (3): 801-807.
- [12] 杨名添, 戎铁华, 黄植蕃, 等. 可手术乳腺癌 6263 例临床分析 [J]. *癌症*, 2005, 24 (3): 327-331.
- [13] Tang J, Wu CC, Xie ZM, et al. Comparison of clinical features and treatment outcome of breast cancers in young and elderly Chinese patients [J]. *Breast Care (Basel)*, 2011, 6 (6): 435-440.
- [14] Ma CD, Zhou Q, Nie XQ, et al. Breast cancer in Chinese elderly women: pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 71 (3): 258-265.
- [15] Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients [J]. *Cancer*, 2004, 101 (6): 1302-1310.
- [16] Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (7): 550-556.
- [17] Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13 (2): 273-279.
- [18] de Munck L, Schaapveld M, Siesling S, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129 (1): 229-233.
- [19] Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 120 (2): 104-110.
- [20] Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of

- elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(4):e148-160.
- [21] Alderman AK, Bynum J, Sutherland J, et al. Surgical treatment of breast cancer among the elderly in the United States[J]. *Cancer*, 2011, 117(4):698-704.
- [22] Elkin EB, Hurria A, Mitra N, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18):2757-2764.
- [23] Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18):2750-2756.
- [24] Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(2):257-267.
- [25] Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34):5381-5387.
- [26] NHS CeVEAS, WHO Collaborating Centre for Evidence-Based Research Synthesis and Guideline Development in Reproductive Health. Review of the available evidence on taxanes (paclitaxel and docetaxel) for breast cancer [EB/OL]. [2013-01-09]. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/8_submission_taxanes.pdf.
- [27] Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(20):2055-2065.
- [28] Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, et al. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11):1053-1061.
- [29] Pivot X, Romieu G, Bonnefori H, et al. PHARE trial results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer [EB/OL]. [2013-01-09]. http://abstracts.webges.com/viewing/view.php?congress=esmo2012&congress_id=370&publication_id=3866.
- [30] Gelber RD, Goldhirsch A, Piccart M, et al. HERA Trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up [EB/OL]. [2013-01-09]. http://abstracts.webges.com/viewing/view.php?congress=esmo2012&congress_id=370&publication_id=3780.
- [31] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6):520-529.
- [32] Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(17):1299-1309.
- [33] Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27):4530-4535.
- [34] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30):4594-4600.
- [35] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(5):435-444.
- [36] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503):2087-2106.
- [37] Hughes K, Schnaper I, Cirincione C, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(suppl):507.
- [38] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9804):1707-1716.
- [39] Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, et al. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: results of a matched-pair analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2):210-214.
- [40] Khan AJ, Vicini FA, Beitsch P, et al. Local control, toxicity, and cosmesis in women > 70 years enrolled in the American Society of Breast Surgeons Accelerated Partial Breast Irradiation Registry Trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(2):323-330.
- [41] Smith BD, Haffty BG, Hurria A, et al. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4901-4907.
- [42] Lee JC, Truong PT, Kader HA, et al. Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high-risk breast cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005, 17(8):623-629.

(收稿日期:2013-01-30)

(本文编辑:罗承丽)

谢泽明,唐军,杨名添.老年乳腺癌的特点与治疗策略[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2013,7(4):288-293.