

• 专家论坛 •

国际老年肿瘤学会和欧洲乳腺癌专家学会联合制定的《老年乳腺癌治疗指南》解读

刘健

中国已进入老龄化社会,根据国家统计局第六次全国人口普查的数据,中国人口平均预期寿命达到 74.83 岁,同 2000 年第五次全国人口普查相比提高了 3.43 岁,其中女性平均预期寿命为 77.37 岁^[1]。乳腺癌是女性最常见的癌症,随着人口的老龄化,老年乳腺癌患者人数也将逐年上升。2007 年国际老年肿瘤学会(International Society of Geriatric Oncology, SIOG) 回顾性分析了 1990~2007 年发表的论文和主要国际会议的摘要,综合正反两方面的证据制定了《老年乳腺癌治疗指南》(以下简称《指南》)。由于全球范围内针对老年乳腺癌患者的大规模随机临床研究数据十分稀少,因此,该《指南》仅相当于指导老年乳腺癌诊治的共识。2007 年版指南主要包括影像诊断、手术治疗、放射治疗、新辅助激素治疗、辅助激素治疗、辅助化疗和转移性疾病等七个方面的共识。2010 年 SIOG 和欧洲乳腺癌专家学会(European Society of Breast Cancer Specialists, EUSOMA) 对《指南》进行了更新,2012 年 4 月《柳叶刀》杂志发布了更新后的《老年乳腺癌治疗指南》^[2]。新《指南》不仅在七个方面更新了旧版的内容,而且在旧版《指南》的基础上增加了指南总则、老年健康评估、预后评估等八个部分。2012 年版《老年乳腺癌治疗指南》的内容更丰富、证据更充分、指导性更强,对中国临床医师有较高的参考价值。现简要介绍该版《指南》的更新要点。

1 指南新增内容

2012 年版《指南》增加了指南总则、预后评估、老年健康评估、原位癌、药物的安全性和依从性、患者意愿、治疗障碍和男性乳腺癌等八个部分内容。新增内容可归纳为三类:

第一,治疗前评估原则。‘指南总则’、‘预后评估’、‘老年健康评估’等新增的章节,强调了对老年乳腺癌患者实施治疗措施之前要综合各种因素如生理年龄(不能机械地看待年龄)、预期寿命、治疗的潜在风险与获益、治疗耐受性、患者意愿以及治疗中可能遇到的治疗障碍,既要评估乳腺癌患者的生存预

后(用乳腺癌的相对生存率比较好)和死于非乳腺癌疾病的可能性,也要进行老年健康评估[comprehensive geriatric assessment, CGA],CGA 是较好的评估体系,具体内容见《NCCN 老年肿瘤指南》,优化兼顾老年病学和肿瘤学的治疗策略,积极治疗可逆性老年性疾病以降低并发症和死亡率。

第二,特殊乳腺癌的治疗建议,主要包括原位癌和男性乳腺癌的治疗。新版《指南》建议对健康的老年女性局限性导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)应考虑保留乳房手术(breast conserving surgery, BCS)和术后放射治疗。对于老年男性乳腺癌患者,《指南》特别说明老年男性乳腺癌患者的治疗建议仅基于间接证据,一般可参考绝经后女性乳腺癌患者的手术、放射治疗、化疗和抗 HER-2 治疗原则,他莫昔芬可用于 ER 阳性老年男性乳腺癌患者,但对芳香化酶抑制剂的使用尚缺乏有效证据[注:2012 年版《ABC 共识》(Advanced Breast Cancer 共识)指出,男性乳腺癌患者应用芳香化酶抑制剂应行睾丸去势]。

第三,治疗的相关问题。首先,是药物的安全性和依从性问题。鉴于老年患者存在与年龄相关的药代动力学改变及并发症等,因此,药物及其剂量都须慎重考虑,尤其使用肾代谢或有肾脏毒性的药物必须评估肾功能,既往用药史也应全面了解,尽量提高老年患者的药物依从性,应当密切监视不良事件并及时有效干预。其次,要预见可能出现的治疗困难,甄别治疗难点,特别关注患者的合并症以及家庭社会背景,同时也要避免医师的个人偏见对治疗的影响。第三,医师应给患者提供预后、治疗方案选择、治疗预期和药物毒性等信息,医师应关注患者的个人意愿,特别是患者的生活质量,此外,患者家属和护理人员也不应该臆测患者的个人意愿。

2 指南更新的内容

2012 年版《指南》更新了影像诊断、外科治疗、放射治疗、新辅助内分泌治疗、辅助激素治疗、辅助化疗和转移性乳腺癌处理等七个方面的内容。

首先,《指南》建议对 70 岁以上的女性进行乳房 X 线筛查时应综合考虑风险与收益。因为美国预防服务工作组(Preventive Services Task Force)认为 70 岁以上老年妇女钼靶 X 线筛查价值证据不足^[1],但 Zappa 等^[2]根据模型推测年龄高达 74 岁的妇女钼靶 X 线筛查仍有价值。

其次,《指南》指出 70 岁以上患者的手术方案与年轻患者相同,标准的手术方案为 BCS 加术后放射治疗或乳房切除术加或不加术后放射治疗;肿块较大或多灶性不适合 BCS 者或不宜胸部放射者或不愿意 BCS 加术后放射治疗者可选择乳房切除术;腋窝淋巴结阳性或高度可疑阳性者宜选择腋窝淋巴结清除术(axillary lymph node dissection, ALND);对腋窝淋巴结阴性患者可行前

哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)。目前,对 SLNB 阳性者是否应行 ALND 争议较大,美国肿瘤外科医师学会研究组(American College of Surgeons Oncology Group, ACOSOG)的 Z0011 研究结果对临床实践产生了一定程度的影响^[5]。在美国刚结束的 2012 年乳腺癌研讨会上,56% 的专家支持 SLNB 阳性者应行 ALND,而也有高达 44% 的专家认为可以不做。与旧版《指南》不同的是,新版《指南》指出“部分老年患者可以不做 SLNB 和 ALND”。

第三,新版《指南》的放射治疗部分保留了旧版《指南》中“BCS 后全乳加速放射治疗(WBRT)瘤床加量可降低局部复发风险, ≥ 4 枚淋巴结转移或 T_3 、 T_4 期肿瘤应考虑乳房切除术后胸壁照射”等观点,但新版《指南》增加了“低分割放射治疗的局部控制及不良反应与标准 WBRT 相似,老年乳腺癌的部分乳腺照射(partial breast irradiation, PBI)因证据不充分而不作标准推荐”等建议。

第四,新辅助内分泌治疗是老年乳腺癌患者治疗的一大特色,新版《指南》更新内容较多:“ER 阳性且预期生存少于 2~3 年以及不适合手术或拒绝手术的老年乳腺癌患者可以选择新辅助内分泌治疗;强烈推荐老年病学专家参与老年健康评估和可逆性合并症的治疗;选择他莫昔芬或芳香化酶抑制剂应考虑其不良反应”。

第五,新版《指南》保留了旧版中的“他莫昔芬或芳香化酶抑制剂的疗效与年龄无关;芳香化酶抑制剂疗效稍好,但老年患者对药物毒性更敏感,应考虑用药安全;可选择他莫昔芬或芳香化酶抑制剂初始治疗,或使用他莫昔芬 2~3 年后改为芳香化酶抑制剂治疗”等内容,但新版《指南》补充了“状况良好的老年患者使用他莫昔芬 5 年后可以后续使用芳香化酶抑制剂,低风险肿瘤($T_{1a}N_0$ 期)或有危及生命并发症的患者可以不行内分泌治疗”等建议。

第六,老年肿瘤患者常合并心脏疾患,在制定治疗策略时应综合考虑乳腺癌的预后因素和老年健康因素,因此,在辅助化疗建议中新版《指南》与《NCCN 乳腺癌临床实践指南》相比更具灵活性:“决定使用辅助化疗不应仅基于年龄考虑;淋巴结阳性、激素受体阴性的老年患者化疗获益最大;4 个周期的蒽环类药物疗法优于 CMF(环磷酰胺+甲氨蝶呤+5 氟尿嘧啶);标准的 AC(多柔比星+环磷酰胺)和 CMF 化疗优于卡培他滨单药治疗;紫杉类药物对老年患者的毒性高于年轻女性,但可以和蒽环类药物联合治疗高风险的健康老年患者,或替代蒽环类减少心脏毒性风险;无心脏病的 HER-2 阳性乳腺癌患者需要曲妥珠单抗克隆抗体与化疗联合治疗”。

第七,在转移性乳腺癌的处理方面,新版《指南》更强调内分泌、靶向药物和单药化疗的应用:ER 阳性者选择激素治疗;ER 阴性、激素耐药或病情进展迅速者选择化疗;灵活选择单药和联合化疗;减量和方案调整尚存争议,应考

虑药理学和毒性反应; HER-2 阳性者应接受 HER-2 靶向治疗和化疗; 对有化疗禁忌证或合并有威胁生命疾病的 HER-2 阳性且 ER 阳性患者, 应考虑抗 HER-2 治疗加内分泌治疗; 贝伐珠单抗克隆抗体可提高老年患者无进展生存 (progression free survival, PFS), 但需考虑毒性反应和费用问题。特别值得一提的是, 对于 HER-2 阳性且 ER 阴性者, 新版《指南》建议可选择曲妥珠单抗克隆抗体单药治疗。

3 结语

新版《指南》强调在老年乳腺癌治疗上不应苛求患者的历法年龄, 而应该综合考虑患者的生理年龄、预期寿命、治疗风险、获益程度、药物耐受性、患者意愿和治疗障碍等问题。老年乳腺癌患者除肿瘤因素外, 还存在诸多影响治疗的复杂因素, 需要除肿瘤科以外的多学科支持, 尤其是老年学专家的指导。并且, 在执行《指南》时, 临床医师应清醒地认识到许多问题还有待于循证医学证据证实, 如现行的老年健康评估体系是否适合于老年乳腺癌患者, 如何客观预测老年肿瘤患者治疗的相关不良反应, 如何优化治疗策略、优选最适宜治疗方案, 等等。

【关键词】 乳腺肿瘤; 治疗

【中图分类号】 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). [2012-9-20]. http://www.stats.gov.cn/tjfx/jdfx/t20110428_402722253.htm.
- [2] 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, 13(4): e148-e160. [2012-09-10]. [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70383-7/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70383-7/fulltext#article_upsell).
- [3] Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the U. S. preventive services task force [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(10): 727-737.
- [4] Zappa M, Visioli CB, Ciatto S. Mammography screening in elderly women: efficacy and cost-effectiveness [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 46(3): 235-239.
- [5] Barry JM, Weber WP, Sacchini V. The evolving role of axillary lymph node dissection in the modern era of breast cancer management [J]. Surg Oncol, 2012, 21(2): 143-145.

(收稿日期: 2012-09-20)

(本文编辑: 罗承丽)