

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.022

老年乳腺癌患者的临床病理特点及其辅助治疗模式的研究

王 波 魏 润 郭小军 李泉源 丁 韬

(湖北医药学院附属东风公司总医院器官移植乳腺外科 湖北 十堰 442008)

摘要 目的:探讨老年乳腺癌患者的临床病理特点及其辅助治疗模式,为老年乳腺癌患者的临床治疗提供参考。**方法:**选取 2008 年 1 月-2012 年 1 月期间我院收治的 50 例老年乳腺癌患者作为研究对象,同时选取同期收治的 50 例中青年乳腺癌患者,比较两组患者的临床病理特征,并采用新辅助内分泌疗法治疗本组 50 例老年乳腺癌患者,治疗 4 个月后观察治疗效果。**结果:**老年乳腺癌患者的病灶 $>5\text{cm}$ 比例以及 ER 和 PR 阳性率均明显高于中青年患者,两组患者数据比较差异有统计学意义($P<0.05$);老年乳腺癌患者的淋巴结转移率、Ki67 阳性率以及 HER-2 阳性率均低于中青年患者,两组患者数据比较差异均有统计学意义($P<0.05$);本组 50 例老年乳腺癌患者治疗总有疗效为 82.0%,ER、PR 均为阳性患者的治疗有效率为 90.0%,明显高于 ER 和 PR 非双阳性患者(76.9%,57.1%),数据比较差异均有统计学意义($P<0.05$);TNM I 期患者的治疗有效率为 93.8%,明显高于 TNM II 期(76.9%)或 TNM III 期患者(20.0%),数据比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。患者在治疗期间均未出现严重不良反应。**结论:**老年乳腺癌患者的生物学行为较好,病灶大、淋巴转移率低以及 ER 和 PR 阳性率高;新辅助内分泌治疗老年乳腺癌患者,尤其对 ER、PR 均为阳性以及 TNM 分期低的患者临床效果安全有效,不良反应发生率,值得临床推广应用。

关键词:老年;乳腺癌;临床病理特点;新辅助内分泌

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)22-4290-04

Study on the Clinical and Pathological Characteristics and Treatment Patterns of Elderly Patients with Breast Cancer

WANG Bo, WEI Jian, GUO Xiao-jun, LI Quan-yuan, DING Tao

(Department of Organ Transplantation Breast Surgery, General Hospital of Dongfeng Motor Corporation affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei, 442008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical and pathological characteristics and treatment patterns of elderly patients with breast cancer, and to provide the reference for the clinical treatment of elderly patients with breast cancer. **Method:** 50 cases of elderly patients with breast cancer treated in our hospital from January 2008 to January 2012 were selected as the research object, and received treatment of neoadjuvant endocrine therapy; 50 cases of young patients with breast cancer were selected at the same time. The clinical and pathological characteristics of two groups were compared and the therapeutic effect was observed after 4 months of treatment; **Result:** The proportion of focus $>5\text{cm}$, the positive rates of ER and PR in elderly patients were higher than those in young patients, which had statistical significance ($P<0.05$); The rates of lymph node metastasis, the positive rates of Ki67 and HER-2 in elderly patients with breast cancer were lower than those in young patients, the data showed statistical significance ($P<0.05$); Among 50 cases of elderly patients with breast cancer, the total efficacy was 82%, the effective rate in patients of ER and PR positive was 90%, significantly higher than those in non double positive patients (76.9%, 57.1%), the data showed significant differences ($P<0.05$); The effective rate of TNM I patients was 93.8%, significantly higher than that in TNM II period (76.9%) or TNM III patients (20%), the data showed no significant differences ($P<0.05$). There was no serious adverse reactions during the treatment. **Conclusion:** The elderly patients with breast cancer have better biological behavior, large focus, low metastasis rate of lymph, high positive rate of ER and PR. Neoadjuvant endocrine therapy applied in the treatment of breast cancer in elderly patients, especially in patients of ER and PR positive and in patients with low TNM stage, presents safe and effective therapeutic effect, low incidence of adverse reactions, thus is worthy of clinical application.

Key words: Elderly; Breast cancer; Clinical and pathological characteristics; Neoadjuvant endocrine therapy

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4290-04

前言

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤,国外有研究表明年龄是乳腺癌发病的重要危险因素,每增加 10~20 岁,乳腺癌发病率可上

升 1 倍,尤其以 75~85 岁老年人发病率最高^[1,2]。随着我国快步进入人口老龄化,加之国人生活习惯及社会环境的改变,老年人乳腺癌发病率持续上升,成为未来威胁人们健康的主要疾病^[3]。为了探讨老年乳腺癌患者的临床病理特点及其辅助治疗模式,为老年乳腺癌患者的临床治疗提供参考,我院在 2008 年 1 月-2012 年 1 月期间对我院收治的 50 例老年乳腺癌患者进行研究,取得不错效果,现将相关内容报道如下。

作者简介:王波(1976-),男,主治医师,本科,从事乳腺方面的研究, E-mail: wangbo1976@126.com

(收稿日期:2014-01-26 接受日期:2014-02-21)

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2008 年 1 月 -2012 年 1 月期间我院收治的 50 例老年乳腺癌患者,所有患者经诊断确诊为乳腺癌^[3,4]。其中老年组 50 例患者中年龄范围 60-78 岁,平均年龄 67.8 ± 3.4 岁,其中属于导管癌患者 42 例,小叶癌患者 5 例,其他类型癌患者 3 例,按国际乳腺癌 TNM 分期法属于 I 期患者 32 例,II 期患者 13 例,III 期患者 5 例。本组 50 例老年乳腺癌患者均伴有多种内科疾病,主要包括高血压、糖尿病、冠心病等。同时选取同期收治的 50 例中青年乳腺癌患者,年龄范围 31-69 岁,平均年龄 45.7 ± 7.2 岁,其中属于导管癌患者 40 例,小叶癌患者 6 例,其他类型癌患者 4 例,按国际乳腺癌 TNM 分期法属于 I 期患者 34 例,II 期患者 13 例,III 期患者 3 例。

1.2 方法

病理学检查^[5,6]:采集所有 100 例患者的标本,并使用 10% 的中性甲醛进行固定,石蜡包埋,将标本切成 $4\mu\text{m}$ 厚的切片,每个蜡块切 3 块,采用免疫组化 SP 法,所使用的试剂盒由上海研生生化试剂有限公司提供。将切片进行常规免疫组化染色,DAB 显色,PBS 代替一抗做阴性对照,并用已确定的 ER、PR、Her-2 阳性标本做阳性对照。

治疗方法:本组 50 例老年乳腺癌患者经确诊后,采用新辅助内分泌疗法进行治疗,选择第三代芳香化酶抑制剂,口服依西美坦治疗,每日用量为 25mg,所有患者均坚持治疗 4 个月,在患者用药治疗期间,密切关注患者的骨质疏松症状,适当给予患者补充钙剂和维生素 D,必要时给予双磷酸盐治疗^[7]。

1.3 观察指标和疗效评价

比较两组患者的病灶大小、淋巴结状况、TNM 分期、雌激素

受体(ER)、孕激素受体 PR、Ki67 和人表皮生长因子受体 2 (HER-2)、组织学分类情况。

本研究根据 WHO 组织制定的标准将本组 50 例老年乳腺癌患者的治疗效果分为四个等级^[7,8]:临床完全缓解、部分缓解、病情稳定和病情进展。其中完全缓解是指经治疗后临床检查肿瘤组织完全消失;部分缓解是指患者经治疗临床检查肿瘤组织体积缩小 $\geq 50\%$;病情稳定是指患者经治疗后肿瘤组织体积缩小 $< 50\%$,增加 $< 25\%$;病情进展是指患者经治疗后肿瘤组织体积增加 $\geq 25\%$,或者发现新病灶。总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数 * 100%。

观察本组 50 例老年乳腺癌患者治疗期间的不良反应情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对两组数据结果进行统计学分析,计数资料以绝对数和百分率表示,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 来表示,组间比较采用方差分析加 q 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 老年乳腺癌患者的临床病理特点

比较老年乳腺癌患者和中青年乳腺癌患者临床病理情况,发现老年组乳腺癌患者的病灶 $\geq 5\text{cm}$ 的患者比例明显高于中青年组患者;老年组患者的淋巴结转移率明显低于中青年组患者,老年组患者的 ER 和 PR 阳性率明显高于中青年组患者,老年组患者的 Ki67 阳性率以及 HER-2 阳性率均低于中青年组患者,两组患者数据比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);两组患者的 TNM 分期以及组织学分类情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 老年乳腺癌患者和中青年乳腺癌患者临床病理情况比较

Table 1 Comparison of clinical and pathological characteristics between elderly patients and young patients

指标 Indexes	老年组 Elderly group	比例(%) Proportion(%)	中青年组 Young group	比例(%) Proportion(%)
例数 Cases	50		50	
病灶大小 Focus size				
≤ 2cm	20	40.0	25	50.0
2cm-5cm	23	46.0	22	44.0
≥ 5cm	7	14.0*	3	6.0
淋巴结状况 Lymph node status				
转移 Metastases	15	30.0*	22	44.0
无转移 Without metastasis	35	70.0	28	56.0
TNM 分期 TNM stage				
I	32	64.0	34	68.0
II	13	26.0	13	26.0
III	5	10.0	3	6.0
ER and PR				
ER(+)PR(+)	30	60.0*	25	50.0
ER(+)PR(-)	13	26.0	9	18.0
ER(-)PR(+)	7	14.0	16	32.0
ER(-)PR(-)	0	0	0	0
Ki67				
+	17	34.0*	22	44.0
-	33	66.0	28	56.0
HER-2				
+	9	18.0*	12	24.0
-	41	82.0	38	76.0
组织学分类 Histological types				
导管癌 Duct carcinoma	42	84.0	40	80.0
小叶癌 Lobular carcinoma	5	10.0	6	12.0
其他类型癌 Other types of cancer	3	6.0	4	8.0

注:与同类型中青年组患者比较,* $P < 0.05$

Note: Compared with young group,* $P < 0.05$.

2.2 老年乳腺癌患者新辅助内分泌治疗疗效观察

本组 50 例老年乳腺癌患者中达到完全缓解的患者例数为 3 例,所占比例为 6.0%;部分缓解的患者例数为 38 例,所占比例为 76.0%;病情稳定的患者例数为 9 例,所占比例为 18.0%;病情进展的患者例数为,所占比例为;治疗总有疗效为 82.0%。

2.3 不同病理因素对新辅助内分泌治疗疗效影响

ER、PR 均为阳性患者的治疗有效率为 90.0%, 明显高于 ER 和 PR 非双阳性患者 (76.9%, 57.1%), 数据比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详细情况见表 2。

表 2 不同 ER 表型对新辅助内分泌治疗疗效影响
Table 2 Effects of different ER phenotype on neoadjuvant endocrine therapy

类别 Category	例数 Cases	有效例数 Effective cases	有效率 (%) Effective rate (%)
ER(+)PR(+)	30	27	90.0*
ER(+)PR(-)	13	10	76.9
ER(-)PR(+)	7	4	57.1

注:与 ER(+)PR(-)和 ER(-)PR(+)比较, * $P < 0.05$ 。

Note: Compared with ER(+)PR(-)and ER(-)PR(+), * $P < 0.05$.

TNM I 期患者的治疗有效率为 93.8%, 明显高于 TNM II 期 (76.9%) 或 TNM III 期患者 (20.0%), 数据比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详细情况见表 3。

表 3 不同 TNM 分期对新辅助内分泌治疗疗效影响

Table 3 Effects of different TNM stages on neoadjuvant endocrine therapy

类别 Category	例数 Cases	有效例数 Effective cases	有效率 (%) Effective rate (%)
TNM I	32	30	93.8*
TNM II	13	10	76.9
TNM III	5	1	20.0

注:与 TNM II 期和 TNM III 期比较, * $P < 0.05$

Note: Compared with TNM II and TNM III, * $P < 0.05$

2.4 不良反应

本组 50 例老年乳腺癌患者在治疗期间均未出现严重不良反应, 且未出现因无法耐受而终止治疗的病例。在治疗期间有 5 例患者出现包括恶心、疲劳、关节痛以及面部潮红等不良反应, 均未影响治疗。患者在治疗结束后上述症状消失。

3 讨论

调查显示, 全球每年约有 120 万女性发生乳腺癌, 约有 50 万患者死于乳腺癌, 近年, 乳腺癌的发生率呈明显上升趋势, 已经成为上升幅度最快的肿瘤^[9-11]。乳腺癌的发生率已经步入快速发生期^[12]。研究表明老年乳腺癌患者的预后好于其他年龄段患者, 这可能与老年患者的临床病理特点相关。本研究发现老年组患者的病灶明显大于中青年组患者, 与国外相关研究结果不一致^[13-15], 这可能原因是我国老年女性对乳腺健康常识的缺乏, 也不经常检查自己的乳房以及我国医疗相关机构对女性的

乳房普查不彻底有关。

本研究发现老年组患者的淋巴结转移率低于中青年患者, 淋巴结转移率能够反应患者的预后情况, 该结果表明老年组乳腺癌患者的生物学行为较好, 预后情况好, 如果能够早发现、早治疗, 可以大大提高老年患者的生存率。Ki67 是分裂期的细胞表达、反映细胞分裂增殖活性的一个核蛋白, 研究表明 Ki67 的高表达与肿瘤的发展、转移和预后密切相关^[16,17], 本研究发现, 老年组乳腺癌患者的 Ki67 的阳性率低于青年组患者, 这与相关报道相一致, 导致这一现象的可能原因是中青年乳腺癌患者的体内高激素水平有关所致。ER、PR 以及 HER-2 的阳性率也与判断患者的预后情况的重要指标, 老年组患者的 ER、PR 高阳性率以及 HER-2 的低阳性率也预示老年患者不易发生淋巴结转移, 预后情况良好^[18]。

本研究采用新辅助内分泌治疗老年性乳腺癌患者, 疗效显著。以依西美坦为代表的第三代芳香化酶抑制剂能够高效一直相关酶活性, 阻断绝经后女性体内雌激素的来源, 降低女性体内雌激素水平, 从而达到抑制肿瘤细胞生长的目的。本研究发现 ER 和 PR 双阳性患者的治疗有效率较高。在机体内, ER 参与 PR 蛋白的合成的调控, PR 阳性表明 ER 信号通路完整, ER 和 PR 均为阳性表达患者的内分泌疗效好^[19]。TNM 分期较低的患者的治疗有效率较高提示早诊断有利于老年患者的预后。相关文献还显示依西美坦不会增加患者的骨质流失, 不会导致患者发展为骨质疏松^[20]。

参考文献 (References)

- [1] Kocar M, Bozkurtlar E, Telli F, et al. p95-HER2 and trastuzumab resistance in metastatic breast cancer; is immunohistochemistry appropriate [J]. J BUON, 2014, 19(1): 245-249
- [2] Corona G, Polesel J, Fratino L, et al. Metabolomics biomarkers of frailty in elderly breast cancer patients [J]. J Cell Physiol, 2014, 229 (7): 898-902
- [3] Kayhan A, Gurdal SO, Ozaydin N, et al. Successful first round results of a Turkish breast cancer screening program with mammography in bahcesehir, istanbul [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15 (4): 1693-1697
- [4] Hong-Li C, Xiao-Chun W, Jiang-Bin W, et al. Quality of life in patients with breast cancer and their rehabilitation needs [J]. Pak J Med Sci, 2014, 30(1): 126-130
- [5] Wei XL, Qiu MZ, Lin HX, et al. Patients with old age or proximal tumors benefit from metabolic syndrome in early stage gastric cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e89965
- [6] Auer J, Keller U, Schmidt M, et al. Individual radiosensitivity in a breast cancer collective is changed with the patients' age [J]. Radiol Oncol, 2014, 48(1): 80-86
- [7] Hung MH, Liu CY, Shiau CY, et al. Effect of age and biological subtype on the risk and timing of brain metastasis in breast cancer patients [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89389
- [8] Si-Hua N, Yu-Xin J, Qing-Li Z, et al. Clinical and ultrasonic features of breast cancer in women older than 80 years [J]. Acta Academiae Medicinae sinicae, 2014, 36(1): 57-60
- [9] Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, et al. Breast Cancer in Young Women After Treatment for Hodgkin's Disease During Childhood or Adolescence [J]. Dtsch Arztebl Int, 2014, 111(1-2): 3-9
- [10] Li B, Hua B, Lu X, et al. Treatment options for elderly breast cancer patients over 70 years old [J]. National Medical Journal of China,

2013,93(44):3523-3525

- [11] Smorenburg CH, de Groot SM, van Leeuwen-Stok AE, et al. A randomized phase III study comparing pegylated liposomal doxorubicin with capecitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer: results of the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Research Group BOOG [J]. *Ann Oncol*, 2014,25(3):599-605
- [12] Liuu E, Canouir-Poitaine F, Tournigand C, et al. Accuracy of the G-8 geriatric-oncology screening tool for identifying vulnerable elderly patients with cancer according to tumour site: the ELCAPA-02 study [J]. *J Geriatr Oncol*, 2014,5(1):11-19
- [13] Nilsson MP, Hartman L, Idvall I, et al. Long-term prognosis of early-onset breast cancer in a population-based cohort with a known BRCA1/2 mutation status [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014,144(1):133-142
- [14] Vahdat LT, Vrdoljak E, Gómez H, et al. Efficacy and safety of ixabepilone plus capecitabine in elderly patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer [J]. *J Geriatr Oncol*, 2013,4(4):346-352
- [15] Basso U, Roma A, Brunello A, et al. Bi-weekly liposomal doxorubicin for advanced breast cancer in elderly women (≥ 70 years)[J]. *J Geriatr Oncol*, 2013,4(4):340-345
- [16] Tsai HT, Isaacs C, Fu AZ, et al. Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin(?)) in elderly persons with breast cancer: a population-based study.[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014,144(1):163-170
- [17] Boonlikit S. Comparison of mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography alone for breast cancer screening in asymptomatic women[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013,14(12):7731-7736
- [18] Inal A, Akman T, Yaman S, et al. Pathologic and clinical characteristics of elderly patients with breast cancer: a retrospective analysis of a multicenter study (anatolian society of medical oncology)[J]. *Int Surg*, 2014,99(1):2-7
- [19] Okishiro M, Egawa C, Kusama H, et al. Analysis of elderly breast cancer patients aged 90 years and older [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013,40(12):2402-2404
- [20] Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, et al. Immunophenotype and evolution of breast carcinomas: a comparison between very young and postmenopausal women[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2009,31(2):54-60

(上接第 4286 页)

- Huang Su-fang, Wang Chao-liang, Ge Qingling, et al. Cervical vertigo and vertebral rotation relation of vertebral arterial blood flow [J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2012,34(12):942-944
- [15] 曹庭欣. 针刺加中药穴位贴敷治疗颈性眩晕疗效观察[J]. *针灸临床杂志*, 2011,27(8):20,21
- Cao Ting-xin. Clinical efficacy of acupuncture and Chinese drugs at the acupoint in the treatment of cervical vertigo[J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2011,27(8):20,21
- [16] 赖卉岚, 叶丹宁, 华润莲. 电针结合超激光理疗治疗颈性眩晕 45 例疗效观察[J]. *中医药导报*, 2013,19(7):57-58
- Lai Hui-lan, Ye Dan-ning, Hua Run-lian. Curative efficacy of electric acupuncture combined with super laser therapy on cervical vertigo: A clinical observation of 45 cases [J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2013,19(7):57-58
- [17] 左金良, 韩建龙, 邱思强, 等. 临床分型在颈性眩晕治疗中的意义[J]. *中国矫形外科杂志*, 2011,19(23):1961-1963
- Zuo Jin-liang, Han Jian-long, Qiu Si-qiang, et al. Significance of the clinical classification on the treatment of cervical vertigo [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2011,9(23):1961-1963
- [18] 房连强, 谭朝坚, 古利花, 等. 以斜方肌起止点为针刺主要靶点治疗颈性眩晕临床观察[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012,19(10):64-65
- Fang Lian-qiang, Tan Chao-jian, Gu Li-hua, et al. Observation of cervical vertigo treated by cowl - muscle insertions with blade suture needling [J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2012,19(10):64-65
- [19] 张运来. 针刺配合天麻注射液治疗颈性眩晕临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2013,29(10):815,816
- Zhang Yun-lai. Observation of acupuncture and gastrodin injection in the treatment of cervical vertigo [J]. *Practical Journal of Traditional Chinese medicine*, 2013,29(10):815,816
- [20] 梁晟. 针刺推拿并用治疗颈性眩晕的临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2012,7(26):230
- Liang Sheng. Clinical efficacy of acupuncture and manipulation in the treatment of cervical vertigo [J]. *China Practical Medicine*, 2012,7(26):230