

乳腺癌术后辅助化疗对老年患者衰弱、认知功能及生活质量的影响



吴云皓, 陈洁

四川大学华西医院乳腺外科(成都 610041)

【摘要】 目的 总结术后辅助化疗对老年乳腺癌患者衰弱、认知功能和生活质量影响的研究进展。方法 采用文献复习的方法,对相关文献进行综述。**结果** 老年乳腺癌患者很有可能从术后辅助化疗中获益,术后辅助化疗可能会加重已经处于衰弱状态的老年乳腺癌患者的衰弱情况,但对于健康状态较好的老年乳腺癌患者可能不会受其影响;同时,术后辅助化疗可能不会影响老年乳腺癌患者的认知功能及长期的生活质量。**结论** 老年乳腺癌患者应进行多学科评估,并对其制定个体化治疗方案。

【关键词】 乳腺癌;老年患者;辅助化疗;衰弱;认知功能;生活质量;综述

Impact of adjuvant chemotherapy on frailty, cognitive function, and quality of life in older patients with breast cancer

WU Yunhao, CHEN Jie

Department of Breast Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: CHEN Jie, Email: chenjiedoctor@126.com

【Abstract】 Objective To summarize the research progress on the impact of postoperative adjuvant chemotherapy on frailty, cognitive function, and quality of life in older patients with breast cancer. **Method** Collected literatures about the impact of postoperative adjuvant chemotherapy on frailty, cognitive function, and quality of life in older patients with breast cancer to make an review. **Results** Elderly breast cancer patients were likely to benefit from postoperative adjuvant chemotherapy without undergoing significant impairment of frailty, cognitive function, and quality of life. However, postoperative adjuvant chemotherapy might cause an aggravation of the frailty in patients who was already with it. **Conclusion** We should develop personalized treatment plans for elderly breast cancer patients after multidisciplinary assessment.

【Keywords】 breast cancer; older patient; adjuvant chemotherapy; frailty; cognitive function; quality of life; review

乳腺癌已成为我国妇女发病率第一的恶性肿瘤^[1],其发病率呈逐年上升的态势^[2]。资料显示,2014年我国乳腺癌发病率为2.877/10 000,病死率为0.635/10 000,分别位居女性癌症发病率的第1位、病死率的第2位^[3]。术后辅助化疗(adjuvant chemotherapy, ACT)能显著降低70岁以下中-高复发风险的乳腺癌患者的复发概率,并能延长1/3患者的总生存率,这已得到公认^[4]。然而老年乳腺癌患者是否也可以从ACT中获益,目前仍然存在争议,各种指南也无明确结论。除目前缺少关于老年

乳腺癌的大样本前瞻性随机对照试验的临床证据之外,还有很多医生担心,ACT的毒副反应较大,老年患者的生理机能不佳,ACT是否会加重老年乳腺癌患者的衰弱或认知障碍,甚至有损其生活质量?笔者总结了近年来关于老年乳腺癌患者化疗与衰弱、认知功能和生活质量关系的临床对照试验,希望能从中获得一些启发与帮助。

1 ACT对老年乳腺癌患者的作用

随着全球医疗水平的逐渐提高,人类平均寿命的不断延长,老年人口的数量将会持续增加^[5],老年乳腺癌患者的绝对数量也将会进一步增加。目前资料显示,我国乳腺癌的年龄别发病率随年龄的增加而增加,在55岁年龄组达到高峰后持续处于

DOI: 10.7507/1007-9424.202001071

基金项目:四川省科技计划项目(项目编号:2019YFS0338)

通信作者:陈洁,Email:chenjiedoctor@126.com

较高的发病水平^[6]；而其年龄别死亡率也随年龄的增加而增加，尤其在70岁之后随年龄的增长而迅速升高^[2]。由此推测，我国老年女性乳腺癌患者的绝对数目可能不可小觑，并有可能进一步增长。但同时，目前我国老年乳腺癌患者的治疗效果却并不理想^[7]。乳腺癌是一种全身性疾病已达成共识，即使是早期的乳腺癌也会发生全身转移。因此，全身治疗尤其是ACT对乳腺癌患者的预后有着重要的作用。从已有的研究报告中可知，老年乳腺癌患者的治疗不规范，预后较年轻患者差，术后ACT的使用率也较低^[4, 8-13]。仅有的一些小样本研究^[8, 14-15]提示，老年乳腺癌患者很可能从ACT中获益。

Inwald等^[16]回顾性分析了2000年至2012年期间3463例50岁以上浸润性乳腺癌患者的治疗及预后情况，发现在1300例70岁以上的老年患者中有27.9%的患者没有接受任何辅助治疗或是没有接受标准的辅助治疗；此外和年轻患者相比，在分子分型相同的患者中，老年患者接受化疗的比例也更低，总生存(overall survival, OS)率更差；该研究还发现，对于任何分子分型的≥70岁的老年患者，在辅助治疗中加入合理的化疗方案都可以让老年患者的OS延长。虽然该研究并没有比较老年乳腺癌患者的基线数据是否同年轻患者一致，但我们仍旧可以推测：老年乳腺癌患者很有可能从术后ACT中获益。

Leinert等^[17]通过生活质量(quality of life)量表评价了1363例接受ACT治疗的乳腺癌患者，发现化疗只会轻度增加老年(>65岁)患者疲劳、恶心和呕吐的发生。也有研究^[18]回顾性分析了美国国立癌症研究所数据库(The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)的44626例≥66岁的乳腺癌患者数据，发现同年轻患者相比，化疗并不增加75岁以上患者生理功能相关的不良事件(function-related adverse events)。因此选择恰当的ACT方案可能并不会明显增加老年乳腺癌患者化疗的副反应。

Muss等^[19]将633例65岁以上的早期乳腺癌患者进行随机分组，一组接受标准术后ACT(CMF方案或AC方案)，另一组使用口服化疗药物卡培他滨。在随访10年时，使用标准术后ACT方案组患者的无复发生存(recurrence-free survival, RFS)率高于卡培他滨组(56%比50%， $HR=0.80$ ， $P=0.03$)，乳腺癌特异生存(breast cancer-specific survival, BCSS)率也高于卡培他滨组(88%比82%， $HR=0.62$ ， $P=0.02$)，但标准ACT的获益在激素受体阳性

的患者中体现不明显；在多因素分析中，与65~69岁年龄组患者相比，大于70岁组患者的预后更差。

综上所述，老年乳腺癌患者接受ACT的比例较低，而使用合理的方案进行ACT可能可以延长老年乳腺癌患者的OS，但具体方案的制定、人群与剂量的适配以及化疗相关的毒副作用作用分析仍缺少大样本前瞻性的研究试验结果^[20]。

2 ACT对老年乳腺癌患者衰弱的影响

衰弱的概念于1978年在美国老年联邦会议上被正式提出，它是指因生理储备下降和(或)健康缺陷不断累积而出现的抗应激能力减退的非特异性状态^[21]，用于描述存在多种健康问题累积、长期需要支持性服务以解决日常生活的老年人^[22]。衰弱被认为是老年患者失能前的阶段。处于衰弱状态的老年人即使接受到较小的刺激也可造成负性临床事件。

在一项针对65岁以上老年乳腺癌患者的前瞻性队列研究中，Mandelblatt等^[23]对1265例患者进行了7年的随访，发现23.4%的患者在诊断时已处于衰弱状态，而这些患者的全因死亡率和乳腺癌相关死亡率均大于非衰弱患者，相对风险分别为2.4和3.1。故推测，衰弱在老年乳腺癌患者中的发生率较高，且这些在化疗前已处于衰弱状态的患者可能会拥有更差的预后。

Extermann等^[24]在一项前瞻性病例对照研究中，纳入了56例大于65岁的ER(+)的早期乳腺癌术后患者，进一步观察其抓持、体力、活动、步速等衰弱相关指标，发现与非化疗组相比，术后化疗组患者的上述指标的差异很小且无统计学意义。而Dalmasso等^[25]在一项前瞻性研究中，纳入了89例70岁以上的老年浸润性乳腺癌术后患者，并对其中46例使用TC方案(多西他赛+环磷酰胺)进行ACT，检测在手术后(ACT前)、ACT后3个月及ACT后1年时患者血液中的衰弱相关因子：白介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、胰岛素样因子1(IGF-1)、单核细胞趋化因子1(MCP-1)，以及8种年龄相关的miRNAs(miR-20a、miR-30b、miR-34a、miR-191、miR-301a、miR-320b、miR-374a和miR-378a)的表达情况，发现2组间上述指标的差异均无统计学意义。故推测TC方案的ACT可能不会明显促进老年乳腺癌患者的衰老进展。Bailur等^[26]在一项针对109例70岁以上的老年乳腺癌患者的前瞻性研究中发现，在诊断时处于虚弱状态的患者，在化疗后粒细胞计数更高，而粒细胞源性抑

制细胞和调节性 T 细胞计数更低。这提示即使对于衰弱的老年乳腺癌患者, ACT 可能也不会降低其免疫水平。

另一方面, Aaldriks 等^[27]在一项前瞻性非随机对照试验研究中, 对 55 例 70 岁以上使用姑息性化疗的晚期老年乳腺癌患者使用格罗宁根衰弱指标 (Groningen frailty indicator, GFI) 在 ACT 前后进行评价, 定义 $GFI \geq 4$ 分为衰弱, $GFI < 4$ 分为非衰弱, 发现 51% 的患者在 ACT 前处于衰弱状态, 且化疗前评估为衰弱的老年患者的死亡风险与非衰弱患者相比显著增高 ($HR=3.40, P=0.001$), 且其中位生存时间也比非衰弱患者短 12 个月以上。但令人感到意外的是, 在化疗前后患者的总体衰弱程度并没有明显增加 (中位随访时间 6 个月, 2 分比 3 分, $P=0.14$)。进一步分析显示, 在 GFI 评分中代表生理状态的分值在化疗后出现升高 ($P=0.05$), 提示化疗可能会降低老年患者的生理功能。但该研究入组患者数量较少, 只有 55 例, 仅有 21 例患者完成了 ≥ 4 个周期的化疗, 同时在平均随访 16 个月的时间中, 75% 的患者发生了死亡。因此该研究结果的可靠性需要进一步的研究证实。

根据目前的研究结果, ACT 对老年患者衰弱的影响可能不是很大, 但是对于已经存在衰弱状态的老年乳腺癌患者来说, 优先处理衰弱状态而后进行化疗, 也许能获得更佳临床获益。当然, 这些都仍需进一步的前瞻性试验去证实。衰弱作为一种失能前状态, 其发展缓慢、不典型, 容易被老年人和医务人员所忽视, 但是如果及时给予恰当的干预和治疗, 衰弱状态是可以逆转的。因此, 我们应该加强对老年乳腺癌患者衰弱状态的筛查, 及时干预和纠正, 以避免由此引发的负性事件。

3 ACT 对老年乳腺癌患者认知功能的影响

认知功能是老年患者非常重要的一项心理功能, 包含记忆、语言、视空间、执行、计算、理解判断等重要能力, 如果出现 2 项及以上受累, 并影响个体的日常或社会能力时, 即可诊断为痴呆^[28]。由于老年人认知功能自然出现减退, 因此化疗会不会加速老年患者的这一过程是许多医生非常关注的问题。

Leinert 等^[29]在一项前瞻性的队列研究中对 193 例 ≥ 65 岁的原发性乳腺癌患者使用画钟法筛查患者的认知情况, 发现在就诊时有 1/3 的患者存在不同程度的认知障碍。虽然认知障碍并不是指南中对老年乳腺癌患者使用 ACT 的排除标准, 但存在认

知障碍的老年乳腺癌患者比不存在认知障碍的患者更不易被医生推荐使用 ACT (67% 比 46%, $P=0.02$)。然而当医生向其推荐使用 ACT 时, 2 组患者对 ACT 的接受度并没有显著差异 ($P=0.51$)。同时, 该研究^[29]还指出, 影响医生拒绝高危患者使用 ACT 的最主要原因是患者的年龄和合并症。Gregorowitsch 等^[30]也发现, 年龄越大的患者越不容易接受到 ACT 治疗, 在 120 例 65 ~ 70 岁的老年患者中只有 23% 的患者接受了 ACT, 而 55 岁以下较为年轻的患者中有 65% 接受了 ACT。同时, 该研究^[30]还回顾性比较了 ACT 对 715 例不同年龄段早期乳腺癌术后患者认知功能的影响, 但是出乎意料的是, 这种影响反而对年轻患者较大, 55 ~ 65 岁的患者次之, 对老年患者的影响最小。对于 ACT 后的老年乳腺癌患者来说, 认知功能虽然会在化疗后 3 个月时有所下降, 但在化疗后 6、12、18 及 24 个月时, 化疗组患者的自我认知功能评分均恢复到化疗前。Chen 等^[31]进一步通过头部 MRI 和美国国立卫生研究院 (The National Institutes of Health, NIH) 工具箱评估 ACT 对 >60 岁的女性乳腺癌患者 (14 例行非化疗, 7 例使用 TC 方案, 9 例使用非 TC 方案) 脑容量及口头阅读能力的影响, 发现以上指标在化疗组和非化疗组间的差异并没有统计学意义 ($P>0.05$), 推测患者的认知功能在接受 ACT 前后并没有显著改变。但在探索性数据分析中发现, 与非化疗组和使用非 TC 方案的患者相比, 使用 TC 方案进行 ACT 的患者在化疗后的颞叶体积减少量更多^[31]。故推测使用 TC 方案进行 ACT 可能会影响患者的认知水平。

Freedman 等^[32]对 297 例认知功能无明显异常的老年乳腺癌女性患者 (≥ 65 岁) 在使用标准 ACT 方案 (AC 方案或 CMF 方案) 或口服卡培他滨方案前后用生活质量问卷对认知功能进行自我评价, 发现在化疗前拥有较低教育水平、更多淋巴结转移、较多合并症、更焦虑和疲惫的患者的基线认知功能更低 ($P<0.05$)。在 24 个月的随访中, 2 组患者的自我认知评价的变化很小, 且每次随访时其平均分值的波动范围均在“认知功能正常”的评分标准内。虽然在化疗结束后, 标准 ACT 方案组患者的自我认知功能评价较高 ($P<0.05$), 但随着随访时间的延长, 这种差异也逐渐消失 (随访时间 24 个月时 $P=0.619$)。因此, 使用标准 ACT 方案或口服卡培他滨方案对老年乳腺癌患者进行 ACT, 可能都不会损伤患者的远期认知功能。

因此在老年女性乳腺癌患者群体中, 治疗前即

有不少患者存在认知障碍并且没有被发现,医生对于存在认知功能障碍的老年乳腺癌患者可能会采用更保守的治疗方案,故会更少地推荐使用ACT。然而已有的研究^[29-32]结果提示:对于老年乳腺癌患者来说,ACT可能不仅不会影响其认知功能,而且可能不会影响患者的依从性。

4 ACT对老年乳腺癌患者生活质量的影响

生活质量最初是一种社会学概念,直至20世纪70年代才逐渐形成健康相关生活质量(health related quality of life, HRQoL)的概念。世界卫生组织(WHO)认为,生活质量是一种主观性的评价,是个体对于自身生活状态的满意程度,主观性幸福的程度由个人的生活质量决定。邬沧萍^[33]认为,老年人的生活质量由老年人的物质生活、精神文化生活和躯体状态共同决定。生活质量问卷是一种通过一系列用“是”或“否”回答的问题,从躯体功能、心理功能、社会功能和物质生活状态4个维度来评定生活质量,具有良好的信度和效度,被临床医生广泛使用。

Hurria等^[34]回顾性分析了256例65岁以上的早期乳腺癌患者(平均年龄为71.5岁),并通过癌症相关的生活质量问卷调查其化疗前、化疗周期末和化疗开始后12个月的躯体功能状况,发现化疗虽然可以造成42%的老年患者在ACT结束后1个月内出现躯体功能的衰退(定义为时间点生活质量评分比基线下降超过10分),但近一半的患者会在1年后恢复(定义为时间点评分恢复到低于基线10分以内),而已婚、淋巴结转移少于4枚和化疗前食欲正常与躯体功能恢复较好有关($P<0.05$)。Brouwers等^[35]的前瞻性病例对照研究结果也与上述结果类似,该研究比较了57例使用TC方案进行ACT的70岁以上的老年乳腺癌患者的生活质量变化情况,发现试验组的生活质量评分在ACT后3个月时略有下降,但会在1年后恢复。Quinten等^[36]在一项前瞻性研究中也得出了相似的结果,该研究使用癌症相关的生活质量问卷观察109例70岁以上的老年乳腺癌患者的预后,其中57例患者使用TC方案进行ACT,52例患者没有进行ACT,发现ACT组患者在ACT后3个月时更易出现疲劳、呼吸困难、腹泻和食欲不振的症状,但在1年后恢复正常。所以我们可以推测,对于接受ACT的老年乳腺癌患者,由于化疗所造成的症状负担和生活质量下降是暂时且短暂的,并不会对其造成长期影响。

另一方面,Leinert等^[17]比较了1363例ACT后乳腺癌患者的生活质量变化,进一步发现在接受ACT的患者中,65岁以下的患者与65~70岁患者生活质量分值的差异很小,但65岁以上的老年乳腺癌患者的化疗退出率较非老年患者更高,分别为25.7%和16.2%,差异有统计学意义。

因此,ACT可能会对老年乳腺癌患者产生短暂的躯体功能的影响,但可以在短期内恢复,并且可能不会对生活质量产生长期较大的影响。

5 小结与讨论

老年乳腺癌患者由于其年龄的特殊性,让许多临床医生在为其制定临床决策时偏向于使用更为保守的方案,故ACT的使用率较年轻患者更低。从已有的诸多研究^[4,8-13,16,30]中我们可以发现,较低的ACT应用率也许是导致老年乳腺癌患者预后不理想的重要原因之一。

总结前文,老年乳腺癌患者很有可能从ACT中获益。且术后ACT对老年乳腺癌患者衰弱、认知功能和生活质量的影响可能不是特别明显。除此之外,是否还有更多的临床指标可以帮助我们筛选出适合或不适合ACT的老年乳腺癌患者,譬如:合并症数量、营养状况、免疫水平、日常生活活动能力、焦虑、抑郁状态等影响因素。找寻更多适宜老年乳腺癌患者的治疗手段,提供更多更高质量的循证医学证据,仍旧是我们需要继续讨论和前进的方向。

因此,乳腺科与老年医学学科的交叉融合在老年乳腺癌患者的诊治中体现出了重要的作用。老年患者基础情况差、合并症多,多学科协作的诊疗模式势必会成为常态。如,老年乳腺癌患者可以先经老年医学学科的医生进行评估和相关负性状态的治疗后,再在乳腺科进行乳腺癌相关的限期治疗。如此路径是否会达到更好的临床效益?当然这一切都还需进一步的探索和尝试。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明:吴云皓参与文献收集、整理及文稿撰写,陈洁参与文章选题、审阅及修改。

参考文献

- 1 李贺,郑荣寿,张思维,等. 2014年中国女性乳腺癌发病与死亡分析. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(3): 166-171.

- 2 师金, 梁迪, 李道娟, 等. 全球女性乳腺癌流行情况研究. *中国肿瘤*, 2017, 26(9): 683-690.
- 3 马丹丹, 刘坤, 齐晓伟. 2018 年全球癌症统计: 乳腺癌发病和死亡人数统计. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2018, 12(6): 375.
- 4 Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4524-4531.
- 5 高媛, 原新. 中国老年人口健康转移与医疗支出. *人口研究*, 2020, 44(2): 60-72.
- 6 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(13): 668-674.
- 7 刘思业, 陈茂山, 杨光伦. 老年乳腺癌的特征及诊治研究进展. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(4): 518-524.
- 8 Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA*, 2005, 293(9): 1073-1081.
- 9 Jung SP, Lee JE, Lee SK, et al. Adjuvant chemotherapy and survival of elderly Korean patients with breast carcinoma. *J Breast Cancer*, 2012, 15(3): 296-305.
- 10 Begg CB, Cohen JL, Ellerton J. Are the elderly predisposed to toxicity from cancer chemotherapy? An investigation using data from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Clin Trials*, 1980, 3(4): 369-374.
- 11 Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest*, 2000, 18(6): 521-529.
- 12 Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, et al. A prospective comparison of younger and older patients' preferences for adjuvant chemotherapy and hormonal therapy in early breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(5): 379-388.
- 13 Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer*, 2004, 100(9): 1807-1813.
- 14 Fargeot P, Bonnetterre J, Roché H, et al. Disease-free survival advantage of weekly epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6-year follow-up results of the French adjuvant study group 08 trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22(23): 4622-4630.
- 15 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- 16 Inwald EC, Ortmann O, Koller M, et al. Screening-relevant age threshold of 70 years and older is a stronger determinant for the choice of adjuvant treatment in breast cancer patients than tumor biology. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163(1): 119-130.
- 17 Leinert E, Singer S, Janni W, et al. The impact of age on quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a comparative analysis from the prospective multicenter randomized ADEBAR trial. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(2): 100-106.
- 18 Mariano C, Lund JL, Peacock Hinton S, et al. Evaluating the association between adjuvant chemotherapy and function-related adverse events among older patients with early stage breast cancer. *J Geriatr Oncol*, 2017, 8(4): 242-248.
- 19 Muss HB, Polley MC, Berry DA, et al. Randomized trial of standard adjuvant chemotherapy regimens versus capecitabine in older women with early breast cancer: 10-year update of the CALGB 49907 trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37(26): 2338-2348.
- 20 吕青, 陈洁. 对老年乳腺癌术后辅助化疗的再认识. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20(8): 833-837.
- 21 Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*, 2013, 381(9868): 752-762.
- 22 Rockwood K, Fox RA, Stolee P, et al. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ*, 1994, 150(4): 489-495.
- 23 Mandelblatt JS, Cai L, Luta G, et al. Frailty and long-term mortality of older breast cancer patients: CALGB 369901 (Alliance). *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164(1): 107-117.
- 24 Extermann M, Leeuwenburgh C, Samiiian L, et al. Impact of chemotherapy on medium-term physical function and activity of older breast cancer survivors, and associated biomarkers. *J Geriatr Oncol*, 2017, 8(1): 69-75.
- 25 Dalmasso B, Hatse S, Brouwers B, et al. Age-related microRNAs in older breast cancer patients: biomarker potential and evolution during adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1014.
- 26 Bailur JK, Pawelec G, Hatse S, et al. Immune profiles of elderly breast cancer patients are altered by chemotherapy and relate to clinical frailty. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 20.
- 27 Aaldriks AA, Giltay EJ, le Cessie S, et al. Prognostic value of geriatric assessment in older patients with advanced breast cancer receiving chemotherapy. *Breast*, 2013, 22(5): 753-760.
- 28 中国痴呆与认知障碍指南编写组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (一): 痴呆及其分类诊断标准. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 965-970.
- 29 Leinert E, Schwentner L, Blettner M, et al. Association between cognitive impairment and guideline adherence for application of chemotherapy in older patients with breast cancer: results from the prospective multicenter BRENDA II study. *Breast J*, 2019, 25(3): 386-392.
- 30 Gregorowitsch ML, Ghedri A, Young-Afat DA, et al. The effect of chemotherapy on subjective cognitive function in younger early-stage breast cancer survivors treated with chemotherapy compared to older patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(2): 429-441.
- 31 Chen BT, Sethi SK, Jin T, et al. Assessing brain volume changes in older women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a brain magnetic resonance imaging pilot study. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 38.
- 32 Freedman RA, Pitcher B, Keating NL, et al. Cognitive function in older women with breast cancer treated with standard chemotherapy and capecitabine on Cancer and Leukemia Group B 49907. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(2): 607-616.
- 33 郭沧萍. 提高对老年人生活质量的科学认识. *人口研究*, 2002, 26(5): 1-5.
- 34 Hurria A, Soto-Perez-de-Celis E, Allred JB, et al. Functional decline and resilience in older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(5): 920-927.
- 35 Brouwers B, Hatse S, Dal Lago L, et al. The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 29977-29988.
- 36 Quinten C, Kenis C, Hamaker M, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on symptom burden and quality of life over time: a preliminary prospective observational study using individual data of patients aged ≥ 70 with early stage invasive breast cancer. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9(2): 152-162.

收稿日期: 2020-01-25 修回日期: 2020-04-19

本文编辑: 罗云海

