

Špecifiká liečby karcinómov prsníka u žien starších ako 70 rokov

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Klinika rádioterapie a onkológie, Košice

Jedným z najčastejšie diagnostikovaných nádorov a hlavnou príčinou úmrtia u žien na celom svete je práve karcinóm prsníka. Takmer polovica všetkých nádorov prsníka sa vyskytuje u pacientok vo veku nad 65 rokov. Pokročilý vek v čase diagnózy karcinómu prsníka je spojený s priaznivejšou biologickou povahou nádorov, čoho je ukazovateľom zvýšená hormonálna senzitivita, oslabenie HER 2/neu nadprodukcie a nižšie hodnoty proliferatívneho indexu. Avšak u senioriek sa diagnostikujú častejšie pokročilé formy nádorov a posledné správy svedčia aj o tom, že postihnutie lymfatických uzlín sa zvyšuje vekom. Staršie pacientky sú menej často liečené odporúčanou liečebnou stratégiou a nedostatočná liečba môže mať negatívny vplyv na prežívanie.

Karcinóm prsníka u senioriek predstavuje nielen vážny medicínsky, ale aj sociálny a celospoločenský problém a predpokladá sa, že aj v budúcnosti zotrvá ako jeden z najčastejších nádorov.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, geriatrický vek, liečebná stratégia.

Specifics of treatment of breast cancers in women older than 70 years

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer and leading cause of cancer mortality in women worldwide. Nearly half of the global total of breast cancer cases occurs in patients > 65 years of age. Advanced age at the diagnosis of breast cancer is associated with more favourable tumors biology, as indicated by increased hormone sensitivity, attenuated HER 2/neu overexpression, and lower grades and proliferative indices. Elderly patients, however, are more likely to present with larger and more advanced tumors, and recent reports suggest that lymph node involvement increases with age. Elderly patients are less likely to be treated according to accepted treatment guidelines and undertreatment can, as a consequence, have a strong negative impact on survival.

Breast cancer in elderly patients represents not only major medical, but also a great social problem and is expected to remain one of the most frequent cancers in the future.

Key words: breast cancer, elderly, treatment strategy.

Úvod

Zavedenie nových moderných vedeckých poznatkov do bežnej klinickej praxe sa priaznivo odzrkadlilo vo zvyšovaní priemerného veku života. Táto skutočnosť však priniesla aj narastanie incidencie nádorových ochorení.

Starnutie je zložitý biologický proces, ktorý súčasne predstavuje najväčšiu výzvu pre zdravotnícke a sociálne systémy. Približne 50 % malígnych nádorov sa objavuje v populácii nad 65 rokov a 30 % vo veku nad 70 rokov (8, 38).

V roku 2010 – 2030 sa populácia vo veku nad 65 rokov zvýši o 73 %. Každý štvrtý obyvateľ tejto planéty bude patriť do seniorskej kategórie.

Senium je charakterizované znížením funkčných homeostatických rezerv a toto obdobie býva sprevádzané aj geriatrickými syndrómami (17, 18). Zahŕňajú zložku somatickú, psychickú a sociálnu.

Vyšší vek môže byť spojený s polymorbidity rôznych chorôb:

- poruchou pamäti
- zhoršeným nutričným stavom
- zníženou kvalitou života
- limitáciou predpokladanej dĺžky života
- zhoršeným sociálnym pohodlím

Jedným z najčastejších nádorov vyskytujúcich sa vo veku nad 70 rokov u žien je karcinóm prsníka (tabuľka č. 1). Predstavuje 13 % z populácie v USA a pravdepodobne toto číslo dosiahne 20 % do roku 2030. V roku 2010 bolo vo svete viac než 1 050 000 novodiagnostikovaných karcinómov prsníka. Viac než 25 % u pacientok vo veku 65 až 74 rokov, viac než 25 % u pacientok vo veku 75 až 84 rokov. Do roku 2025 sa očakáva 72 % novodiagnostikovaných karcinómov prsníka vo veku nad 70 rokov. Narastanie incidencie predstavuje 2 – 3 % ročne vo všetkých krajinách nezávisle od veku. Vo veku nad 85 rokov sa diagnostikujú prevažne pokročilé štádiá (8, 18, 25).

V roku 2008 bolo v USA 180 000 novodiagnostikovaných nádorov a 40 000 úmrtí na karcinóm prsníka. Na Slovensku je to viac než 2 750 nových malígných nádorov prsníka ročne.

Na podklade doterajších znalostí karcinóm prsníka má podobné prežívanie u žien vo veku 55 rokov ako u starších. Zmeny, ktoré sú príčinou zvýšeného výskytu malígnych nádorov v starobe, sú komplexnej povahy (38).

Zdá sa, že priebeh nádorových ochorení v starobe je menej agresívny. Pri karcinóme prsníka starších žien je vyššia koncentrácia estrogénových receptorov v tkanive, je menej častá

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(5): 302–306

Tabuľka 1. Incidencia podľa veku (Jemal, 2008)

Vek	(%)
Menej ako 30 rokov	0,4
30 – 39	4
40 – 49	19
50 – 59	25
60 – 69	18
70 – 79	22
Viac ako 80	12

aneuploidia a aj proliferatívna aktivita buniek býva znížená (2, 34).

U starších žien je rozdielna aj odpoveď na protinádorovú liečbu. Pacientky nad 65 rokov bývajú vyradené z možnosti účasti v klinických štúdiách, čo je nielen neetické, ale nedáva dostatok informácií o tejto skupine žien. Staré pacientky vyžadujú rovnako dobrú liečbu, ale prispôbenú ich fyziologickým funkciám (28, 34, 40).

S rozvíjajúcimi sa metódami včasnej diagnostiky, kooperatívnej starostlivosti, šetriacich operačných výkonov, špeciálnych protokolov chemoterapie, rádioterapie a podpornej liečby sa zvyšuje šanca i pre populáciu geriatrických onkologických pacientok zvládnuť celý systém onkologickej diagnostiky a liečby so zachovaním sebestačnosti a kvality života (2, 4).

Na indikáciu liečebnej stratégie je u geriatrických onkologických pacientov najdôležitejšie určenie tzv. „staging“ potenciálu na liečbu. V literatúre je publikovaných niekoľko, najčastejšie sa však používa Hammermanov z roku 1999, ktorý rozdeľuje pacientov do štyroch skupín (10, 11, 24).

Primárna skupina – zahŕňa pacientov bez ťažkostí so 100 % výkonnostným stavom podľa Karnofského.

Intermediárna skupina – je najzložitejšia na určenie liečebnej taktiky. Patria sem pacienti s miernymi funkčnými odchýlkami s výkonnostným stavom 70 % podľa Karnofského. Toto je skupina pacientov, u ktorej možno zvažovať aj kuratívny liečebný postup.

Sekundárna skupina – je rezervovaná pre pacientov neschopných samostatne žiť s výkonnostným stavom 30 – 40 %. V tejto skupine je indikovaná len paliatívna liečba.

Terciárna skupina – patrí k terminálnym stavom so zabezpečením dôstojného umierania.

Pracovná skupina medzinárodnej spoločnosti pre geriatrickú onkológiu (SIOG) zmapovala súčasnú situáciu liečby karcinómov prsníka senioriek v Európe, o ktorej referovala v novembri 2011 na pracovnej schôdzi SIOG-u. Zistilo sa, že v liečbe pacientok nad 70 rokov ostáva mnoho kontroverzných nezodpovedaných otázok.

Kľúčové otázky vzťahujúce sa k voľbe liečby sú funkčný stav pacientky, posúdenie komorbidít, sociálne zázemie a podpora, ale aj náklady a cena.

V skríningu karcinómov prsníka chýbajú údaje systematického hodnotenia mamografie žien nad 70 rokov, pretože tieto pacientky sú zo skríningu vyradené. Na druhej strane aj dobre organizovaný skríning vo veku nad 75 rokov je otázný (38).

Čo sa týka chirurgickej liečby, do 70 rokov niet dôvodu meniť štandardné odporúčenia konzervatívnej či radikálnej liečby s výnimkou komorbidných pacientok. Exenterácia axily je súčasťou primárnej chirurgickej liečby (39, 47).

Úloha skríningu a komplexného geriatrického hodnotenia pre selekciu pacientok na primárnu endokrinnú liečbu alebo operáciu je ďalším vážnym problémom. Nejasná je úloha biopsie sentinelovej uzliny v stagingu starších žien s karcinómom prsníka. Biopsia sentinelovej uzliny je bezpečné alternatívne riešenie u fit žien s klinicky negatívnym nálezom v axile. Takisto je nejasná potreba následnej liečby, ak je postihnutá sentinelová uzlina. Kontroverzná je otázka riešenia axilárnej disekcie pri pozitívite sentinelovej lymfatickej uzliny (19, 26).

Tolerancia chirurgickej liečby a anestézie má nízku morbiditu a takmer žiadnu mortalitu. Z chirurgických výkonov sa častejšie vykonáva mastektómia a vykonáva sa menej rekonštruk-

Tabuľka 2. Randomizované štúdie adjuvantnej chemoterapie u senioriek

Názov	Štúdičná populácia	Kontrolné rameno	Experim. rameno	Stav
ACTION (UK)	> 70 ER- HR ER+	ER- 0 ER+ HORT	4ck AC alebo EC	Uzavretý pre nedostatočný nábor
CALGB 49907	> 65 ER± LN+ alebo HR LN-	4 ck AC alebo 6 ck CMF ER+: HORT	6 ck CAPE ER+: HORT	Uzavretý a publikovaný (Muss, 2009)
CASA (IBCSG/BIG)	> 65 LN± ER-	metronomic MTX	8 ck pegyl. liposomal DOX (2td)	Uzavretý pre nedostatočný nábor

čných zákrokov. Seniorky nemajú zvýšené riziko komplikácií pri exenterácii axily, čo dokázalo niekoľko retrospektívnych analýz. Kozmetický efekt nebýva taký dôležitý ako v mladšom veku. Kontroverzie predstavujú aj poskytnutie informácie pre pacientky pri rozhodovaní o primárnej operácii, hormonálnej liečbe a eventuálne možnosti rekonštrukčnej chirurgie (39).

Niekoľko štúdií porovnávalo chirurgickú liečbu s tamoxifénom (TMX) a bez neho oproti primárnej hormonálnej liečbe s TMX. Sledovanie prebiehalo 18 – 24 mesiacov u pacientok viac ako 70-ročných, kde sa nezistil signifikantný rozdiel v celkovom prežívaní. Liečba len TMX je inferiorna pre lokálnu kontrolu. Naproti tomu veľmi staré a krehké receptor pozitívne pacientky nemajú osov z chirurgickej liečby. ESTEEM štúdia (UK) skúmala možnosti nahradiť chirurgickú liečbu inhibítorom aromatáz. Navrhovaný počet pacientov bol 1 200. Štúdia sa zaoberala aj zaradením komplexného geriatrického hodnotenia. Musela byť však predčasne uzavretá pre slabý nábor (12, 13, 15, 16, 38).

Optimálna chirurgická liečba 70- a viac-ročných pacientok platí pre všetky pacientky s predpokladaným prežívaním niekoľko rokov. Predstavuje štandardný prístup vrátane vyšetrenia sentinelovej uzliny. Zmenu štandardu vyžadujú komorbidné pacientky. Primárna hormonálna liečba má odôvodnenú alternatívu v prípade:

- limitovaného predpokladu prežívania menej ako 2 roky
- pre mnohopočetnú komorbiditu
- pre veľmi vysoký vek

Úloha ožarovania v adjuvantnej liečbe u pacientok s karcinómom prsníka nad 70 rokov s nízkym rizikom lokálnej recidívy je vážny problém. Na určenie optimálnej indikácie rádioterapie chýbajú špecifické podskupiny pacientok po konzervatívnom chirurgickom výkone a adjuvantnej systémovej liečbe, u ktorých riziko recidívy je také nízke, že možno vynechať rádioterapiu. Ďalší nejasný problém je riziko rádioterapie pri komorbide pre kardiálne ťažkosti.

Chýba štandard v optimálnej frakcionácii rádioterapie. A o úlohe nových radiačných techník vrátane intraoperačných neexistujú dáta pre túto vekovú kategóriu pacientok vôbec (42).

Z pohľadu farmakologickej liečby je pre seniorky s karcinómom prsníka vek jedným z faktorov, ktorý významne ovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku cytostatík. Prežívanie je definitívnym cieľom akejkoľvek adjuvantnej liečby, teda platí aj pre seniorky. Ani panel v St. Gallen konsenzus konferencii nezradil vek pacientok pre selekciu systémovej adjuvantnej liečby. Preto pri plánovaní adjuvantnej liečby pre ne je nutné zohľadniť len štyri základné kroky.

1. Hodnotenie prognózy na základe veľkosti nádoru, stavu lymfatických uzlín, diferenciácie nádoru a stavu estrogénových receptorov.
2. Zváženie predikcie liečebnej odpovede.
3. Extrapoláciu výsledkov z klinických štúdií.
4. Pranie pacientky.

Najzložitejšie rozhodovanie o adjuvantnej liečbe karcinómov prsníka u geriatrických pacientok predstavuje adjuvantná chemoterapia (9). Benefit adjuvantnej chemoterapie pre celkové prežívanie klesá so stúpajúcim vekom. Oxfordská metaanalýza popiera benefit adjuvantnej chemoterapie u žien starších ako 70 rokov. Znamená to vyradenie 70-ročných žien s karcinómom prsníka z adjuvantnej chemoterapie? Oxfordská analýza Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group publikovaná v roku 2005 uviedla zníženie benefitu rizika úmrtia v porovnaní s chemoterapiou a bez nej u senioriek s karcinómom prsníka v závislosti od stúpajúceho veku. Pravda však je, že do analýzy boli zaradené len 2% pacientok vo veku nad 70 rokov. Niekoľko klinických štúdií adjuvantnej chemoterapie ako ACTION, CASA alebo ICE bolo predčasne uzavretých pre nedostatočný nábor (tabuľka č. 2). Úloha génovej analýzy ako Oncotype DX alebo Mammprint pre identifikáciu selekcie pacientok k adjuvantnej liečbe nie je jasná, chýbajú dáta (5, 9, 38).

Z publikovaných údajov vyplýva, že len 5% postmenopauzálnych žien absolvuje adjuvantnú chemoterapiu. Zaradenie chemoterapie do adjuvantnej liečby starších pacientok s karcinómom prsníka je náročné aj preto, že chýbajú dáta z klinických štúdií (29, 32).

Nemáme ani žiadne údaje o možnej chemoterapii v adjuvancii u pacientok starších ako 85 rokov napriek tomu, že skupina týchto pacientok dramaticky narastá.

Tabuľka 3. Randomizované klinické štúdie adjuvantnej chemoterapie u starších žien

Štúdia	Pct.	Vek	Charakteristika LU/ER, PR	Režim	Rozdiely vo výstupoch DFS (%) OS (%)	
NSABP-BI3	280	60	LN-; ER-	M-F vs. 0	17	14
Intergroup	159	70	LN-	CMFp vs. 0	19	15
NSABP-BI1	281	59	LN+; PR-	PAF vs. PF	7	6
NSABP-BI6	1 245	70	LN+; PR+	ACT vs. T	17	10
Ludwig III	463	65	LN+; HR+/HR-	CMF pT vs. pT vs. 0	21 vs. 0 10 vs. pT	16 vs. 0 12 vs. pT
ICCG	604	75	LN+; HR+	ET vs. T	27	9
SWOG	214	NS	LN+	CMFVp vs. P	14	12

Legenda: LN – lymfatické uzliny, ER, PR – estrogénové a progesterónové receptory Fentiman, EJC, 3(11)

Ideálny režim adjuvantnej chemoterapie starších žien je predmetom širokej diskusie. Mnoho expertov odporúča použitie antracyklínov v adjuvancii. French Adjuvant Study Group (FASG) publikovala výsledok štúdie FASG 08 s použitím epirubicínu v adjuvancii starších žien nad 65 rokov s pozitívnymi lymfatickými uzlinami. Kombinácia s týždennou aplikáciou epirubicínu s tamoxifénom ukázala zlepšenie DFS ($p = 0,02$) (10). Anglickí autori zverejnili výsledky dvoch klinických štúdií adjuvantnej liečby starších pacientok. Prvá skupina mala zaradené vysokorizikové pacientky s nízkou komorbiditou a veľmi dobrým výkonnostným stavom. Pacientky boli randomizované na režim epirubicín a cyklofosfamid verzus kapecitabín a druhá skupina predstavovala pacientky, u ktorých benefit z chemoterapie nebol jednoznačný. Tieto pacientky boli randomizované na skupiny s kapecitabínom a skupinu bez adjuvantnej liečby. Štúdie prebiehajú, a pretože nemajú jednoznačný dizajn, nebude ľahké nájsť benefit (27, 33, 45).

V USA prebieha adjuvantná liečba v bežnej praxi niekoľkými režimami od rôzne dávkovaných CMF režimov po antracyklínové, ako sú AC (doxorubicín, cyklofosfamid), CEF (epirubicín), CAF. Aj keď je známych niekoľko CMF režimov a klasický Bonadonna režim sa považuje za najúčinnjší, nie je populárny v USA. Dôležité kritérium použitia chemoterapie je receptorová pozitivita alebo negativita nádorov. Dnes je známe, že CMF režimy majú benefit pri receptor negatívnych nádoroch postmenopauzálnych žien. Pri analyzovaných chemoterapeutických režimoch na báze antracyklínov významný benefit vykazujú nádory s nadprodukciou HER 2. Je veľmi náročné na báze retrospektívnych analýz identifikovať modifikáciu CMF režimu s najvyšším ziskom. Faktom však ostáva, že adjuvantná chemoterapia starších pacientok nie je paliatívna liečba. Táto liečba sa musí vykonávať s efektívnou dávkovou intenzitou, len tak možno očakávať prínos, a preto je nutné che-

moterapiu používať aj s maximálnou podpornou liečbou v tejto kategórii pacientok.

Tabuľka č. 3 obsahuje prehľad niektorých randomizovaných klinických štúdií adjuvantnej chemoterapie starších pacientok s karcinómom prsníka (22, 23, 31, 32, 34).

U pacientok bez kardiálnej kontraindikácie zvyčajne 4 cykly antracyklínového režimu sa považujú za dostačujúce. U vysoko rizikových senioriek pridanie taxánov je dnes adekvátna liečba. Tam, kde je prítomné kardiálne riziko, kombinácia taxán a cyklofosfamid alebo režim CMF je rovnako indikovaný ako u mladších žien (36).

Zaradenie nových antineoplastických látok, ako sú taxány, karboplatina, kapecitabín, vyžaduje ďalšie sledovanie. Nemáme dnes dostatok údajov pre prípadnú úpravu dávky cytostatík pre seniorov. V klinickej praxi je preto modifikácia dávky v rukách skúsených onkológov.

V roku 2006 boli zverejnené NCCN (National Comprehensive Cancer Network-USA) guideliney pre onkologickú liečbu seniorov (35). Tieto odporúčania zahŕňajú:

- povinné geriatrické vyšetrenie pre všetkých pacientov starších ako 70 rokov
- adjustáciu dozáže podľa renálnych a hepatálnych parametrov
- profylaktické použitie rastových faktorov
- udržanie hladiny hemoglobínu nad 12 g/dl
- prednostné použitie antineoplastických látok s nízkou hematologickou toxicitou

Zaradenie nových antineoplastických látok (dobře tolerovaných za podpory protektív) do liečebných režimov seniorov vyžaduje klinické štúdie (30, 45).

Všetky včasné štádiá karcinómov prsníka u starších žien, ktoré majú pozitívne estrogénové receptory, sú indikované k hormonálnej adjuvancii. Osemdesiat percent pacientok má receptor pozitívne nádory. Štandardné je päťročné používanie adjuvantnej hormonálnej liečby. Neexistujú údaje o rozdielnej liečebnej odpovede hormonálnej ad-

juvancie tamoxifénom alebo inhibítormi aromatáz v závislosti od veku. Dvadsaťjedenročná analýza užívania tamoxifenu po obdobie 5 rokov (nízke riziko) ukázala významné zlepšenie bezrelapsového aj celkového prežívania. Metaanalýza EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist Colaborative Group) štúdií nepotvrdila významné zvýšenie mortality pre kardiovaskulárne či tromboembolické komplikácie v porovnaní s placebom. Imobilné unfit pacientky s anamnézou trombózy alebo chronickej steroidnej liečby majú indikovanú jednoznačne liečbu inhibítormi aromatáz. Inhibitory aromatáz redukovávajú relaps o 25 % oproti TMX, demonštrovaný pri rôznych stratégiách liečby (up-front, switch, predĺženie). Štyridsať percent pacientok oproti 22 % nedokončí 5-ročnú adjuvantnú liečbu pre toxicitu alebo progresiu (BIG 1-98). Výsledky klinických štúdií ATAC, BIG 1-98, IES, ITA, ARNO potvrdili benefit inhibítormi aromatáz v hormonálnej adjuvancii rovnako vo veku mladšom i seniorskom (1, 7, 8, 14, 20, 44, 46).

Riziko ischemickej choroby a hypertenzie grade 3-5 sa ukázalo len v kohorte pacientok 65- až 75-ročných (BIG1-98). Klinické štúdie MA 17, ATAC štúdia a switch tamoxifén oproti exemestanu alebo anastrozolu toto nepotvrdili. Pre pacientky s horším výkonnostným stavom kardiálna komorbidita predstavuje kontroverzie v indikácii, pretože táto skupina pacientok nebola súčasťou štúdií.

Optimálna adjuvantná liečba starších žien s karcinómom prsníka je predmetom záujmu cestou randomizovaných kontrolovaných štúdií.

Cielená liečba je nádejná aj pre túto skupinu pacientok. Cielená adjuvantná liečba priniesla vo všeobecnosti významné zlepšenie prežívania v liečbe karcinómov prsníka pre mladšie pacientky. O benefite s trastuzumabom u HER-2 pozitívnych starších žien nemáme použiteľné informácie.

Využitie monoklonovej protilátky trastuzumabu v adjuvancii u senioriek nie je jednoznačne definované. Pacientky s vekom nad 70 rokov neboli prijaté do klinických štúdií s trastuzumabom, aj keď prebehlo množstvo klinických štúdií so zaradením trastuzumabu do adjuvancie. Tak nemáme informácie o eventuálnom benefite tejto monoklonovej protilátky u HER-2/neu pozitívnych starších žien. Klinické štúdie pre adjuvantnú liečbu HER-2/neu pozitívnych pacientok s trastuzumabom mali geriatrický vek takisto vylúčený. To znamená, že indikácia musí byť veľmi opatrná, prakticky len u pacientok bez komorbidity. Táto opatrnosť je nutná o to viac, že seniorky majú vo vysokej miere kardiálnu komorbiditu. Trastuzumab predstavuje pre pacientky s kardiálnou komorbiditou podstatne vyššie riziko kardio-

toxicity pre možnosť navodenia kardiomyopatie. Rizikovým faktorom pre komplikáciu v podobe kardiomyopatie predstavuje hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes, hraničná ejekčná frakcia. Pri indikácii liečby trastuzumabom v geriatrickom veku je nutná multidisciplinárna spolupráca onkológov, geriatrov a ďalších odborníkov. Významnou nutnosťou je individuálne zváženie miery rizík a prínosu liečby, a tak je liečba možná pri dôslednom monitorovaní (41, 43).

Metastatické ochorenie

Metastatické ochorenie vyžaduje rovnaký cieľ liečby ako u mladších pacientok. Postmenopauzálne receptor pozitívne pacientky s pomaly rastúcim nádorom majú hormonálnu liečbu indikovanú ako prvú voľbu pre metastatické ochorenie. Cytostatická liečba prichádza do úvahy u receptor negatívnych starších žien, ale aj u receptor pozitívnych hormón refraktérnych pacientok. Aplikácia cytostatík u senioriek predstavuje však zvýšené riziko toxicity (38, 40). Prebehlo množstvo klinických štúdií fázy II. v mono- aj polychemoterapii s heterogénnymi vekovými kategóriami a vstupnými kritériami. Najlepší režim stále nie je definovaný. Pri výbere antineoplastických látok je nutné postupovať individuálne so zvážením nielen rozsahu ochorenia, ale aj geriatrických syndrémov a eventuálnej interakcie komorbidít. Súčasťou klinických skúšok by malo byť nielen hodnotenie rozsahu ochorenia, liečebnej odpovede, geriatrického stavu senioriek, ale aj genomickej charakteristiky nádorovej choroby senioriek (27, 34, 40). Výber cytostatík pre metastatické ochorenie u žien starších ako 70 rokov vyžaduje prísne sledovanie farmakologických zmien v súvislosti s vekom, zohľadnenie funkčných rezerv organizmu, zváženie typov komorbidít, konkomitantnej polyfarmácie a trvania ošetrovania. Napriek tomu špecifický algoritmus závisí od skúsenosti onkológa. Paclitaxel a vinorelbin nie sú predmetom prvej voľby u pacientok s diabetom a periférnou neuropatiou. Kapecitabín a metotrexat nie sú vhodné pre pacientky s redukovanými renálnymi funkciami. Antracyklíny nie sú vhodné pre pacientky s kardiálnym rizikom. Kapecitabín, vinorelbin a metronomická dávka cyklofosfamidu s metotrexatom sú, naopak, vhodné pre seniorky šetriace ich funkčné nedostatky. Interakcie anti-neoplastickej liečby s konkomitantnou liečbou komorbidít prinášajú vážne nežiaduce účinky. Chemoterapia by sa mala začať na úrovni 75 % štandardnej dávky, následná úprava podľa toxicity (4, 17, 22, 23, 38).

Hormonálna liečba metastatického karcinómu prsníka je liečba výberu pre pacientky

s pokročilým neagresívnym receptor pozitívnym ochorením. Pacientky, ktoré relapsujú po adjuvantnej liečbe s tamoxifenom, sú indikované na nesteroidné inhibítory aromatáz a pri ďalšom relapse na steroidné inhibítory. Fulvestrant ako pravý antagonist estrogénových receptorov s dobrým toxickým profilom nemá aktivitu u senioriek dostatočne dokumentovaných (38).

Cielená liečba metastatického karcinómu prsníka v seniorskom veku je nádejná, v drvivej väčšine má perorálnu formu a prijateľnú toxicitu, chýbajú však dáta. Trastuzumab je indikovaný aj u mladších pacientok, ale len u pacientok so 100 % výkonnostným stavom bez komorbidít. Duálny inhibítor tyrozínkinázy lapatinib je indikovaný u HER-2/neu pozitívnych pacientok aj v monoterapii alebo v kombinácii s kapecitabínom pri herceptin rezistentných nádoroch. Aj mTOR inhibítory majú reálnu protinádorovú aktivitu. Opäť nie je dostatok dát na ich indikáciu (38, 41). Bevacizumab v indikácii do prvej línie metastatickej choroby bol predmetom skúšania klinických štúdií AVADO a MO19391. Výsledky boli prezentované na ASCO 2009. V klinickej štúdii AVADO bolo zaradených 736 pacientov. Liečba prebehla v kombinácii s docetaxelom a bola porovnávaná proti placebo. Aj v tejto štúdii bolo zaradených len 17,3 % pacientov starších ako 65 rokov. Liečebné výsledky boli podobné ako v mladšej vekovej kategórii, nedosiahla sa však štatistická signifikancia.

V observačnej štúdii MO 19391 bolo sledovaných 2 041 pacientok v prvej línii metastatickej choroby. V tejto štúdii bolo len 8 % pacientok starších ako 70 rokov. Toxicita vyššia ako 3. stupeň bola registrovaná pre hypertenziu. Aj tieto výsledky poukazujú na nedostatočné, respektíve limitované dáta, čo znamená opatrnú indikáciu len u pacientok bez komorbidít a dôsledné monitorovanie (3, 37).

Nové látky s mnohonásobným cieľom sú perspektívne aj v tejto vekovej skupine pacientok. Na podklade dnes už dostupných informácií o cielej liečbe geriatrických onkologických pacientov je jasné, že vek v kategórii pacientov bez komorbidít nemá vplyv na účinnosť liečby, neznamena ani vyššie riziko výskytu nežiaducich účinkov a cielej liečbu možno aj v tejto vekovej kategórii účinne kombinovať s menej toxickými režimami chemoterapie. Pre skupinu geriatrických tzv. zraniteľných a krehkých pacientov to však neplatí. Pre zraniteľných a krehkých pacientov nemáme dostatok informácií pre indikáciu biologickej liečby, preto tu opäť pomôže skúsenosť a nové informácie z výsledkov klinických štúdií špeciálne navrhnutých pre seniorov (38).

Záver

Aj keď je dnes mnoho kontroverzných otázok v liečbe karcinómov prsníka u žien nad 70 rokov, nepochybne najväčšia výzva je liečba týchto pacientok individuálne v bežnej dennej praxi. Ide o vysokoheterogénnu populáciu s komorbiditou, rôznym výkonnostným stavom, obmedzenou dĺžkou života, sociálnou situáciou, zmenenými kognitívnymi funkciami ako parametrami pre vhodnosť liečby. **Vek nesmie byť bariérou liečby, ale ani liečba nesmie zhoršiť kvalitu života onkologických senioriek...**

Literatúra

1. Arimex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group (2008) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9: 45–53.
2. Balducci L. New paradigms for treating elderly patients with cancer: the Comprehensive Geriatric Assessment and guidelines for supportive care. *J Support Oncol*. 2003 Nov-Dec;1 (4 Suppl 2): 30–37.
3. Biganzoli L, et al. Tolerability and efficacy of first-line bevacizumab (B) plus chemotherapy (CT) in elderly patients with advanced breast cancer (aBC): Subpopulation analysis of the MO19391 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).
4. Bouchardy C, et al. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol*, 2007; (25)14: 1858–1869.
5. Clarke M, Collins R, Darby S, et al Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *EBCTCG, Lancet* 2005; 366(9503): 2087–2106.
6. Coombes RC, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1081–1092.
7. Crivellari D, Sun Z, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: The BIG 1–98 Trial. *J Clin Oncol*, 2008; 26(12): 1972–1979.
8. Diab SG, Eledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92(7): 550–556.
9. Elkin EB, Hurria A, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer assessing outcome in a population – based, observational cohort *J Clin Oncol*. 2006; 24(8): 2757–2764.
10. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J. Clin Oncol*, 2007; 25(14): 1824–1831.
11. Extermann M, Meyer J, McGinnis Met, et al. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004; 49(1): 69–75.
12. Fargeot P, Bonnetterre J, Roche 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): 4674–4682.
13. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 95(3): 279–293.

14. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A Randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
15. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: Cochrane review. *Br J Cancer* 96: 1025–1029.
16. Hughes KS, Schnaper LA, Cirincione C, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971–977.
17. Huria A, Lichtman SM, Gardes J, et al. Identifying vulnerable older adults with cancer integrating geriatric assessment into oncology practice. *J Am Geriatr Soc*, 2007; 55(10): 1604–1608.
18. Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Factor influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003; 46: 121–126.
19. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of international breast cancer study group trial 10–93. *J Clin Oncol*, 2006; 24(3): 337–344.
20. Jakesz R, Jonat W, Gnani M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–62.
21. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2008. *Ca Cancer J Clin*. 2008; 58: 71–96.
22. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. Presented at the San Antonio Breast Cancer symposium, San Antonio, TX, 2007; dec 13–16.
23. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *JCO* 2003; 21(12): 2268–2275.
24. Klepin H, Mohile S, Hurria A. Geriatric assessment in older patients with breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009; 7(2): 226–236.
25. Kroenke CH, Rosner B, Chen WY, et al. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *J Clin Oncol*, 2004; 22(10): 1849–1856.
26. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100(4): 688–693.
27. Lavelle K, Todd C, Moran A, et al. Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women X65 years. *Br J Cancer* 2007; 96: 1197–1203.
28. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 1383–1389.
29. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2055–2065.
30. Muss HB, Berry DA, Cirincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer the Cancer and Leukemia Group B experience. *J Clin Oncol*, 2007; 25(24): 3699–3704.
31. Muss HB, Berry DL, Cirincione C, et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2008; 26: Abstract 507.
32. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2055–2065.
33. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph-node positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293(9): 1073–1081.
34. Mustacchi G, Cazzaniga ME, Pronzato P, et al. Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study. Dostupné na internete <<http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2007/03/09/annonc.mdm063.full.pdf+html>>.
35. NCCN Practice Guideline in Oncology: Senior Adult Oncology. Dostupné na internete (po registrácii): <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf>.
36. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *JCO* 2007; 25(25): 3808–3815.
37. Pivrot X, et al. Clinical benefit of bevacizumab + first line docetaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO study annual meeting of the Am. Soc. Med. Oncol., 2009: Abstr. 1994.
38. Ring A, Reed M, Leonard R, et al. The treatment of early breast cancer in women over the age of 70. *Br. Journal of Cancer* 2011; 105(2): 189–193.
39. Sandison AJP, Gold DM, Wright P, Jones PA. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women age 70 years or older. *Br J Surg* 2011; 83(7): 994–996.
40. Schonberg MA, Marcantonio ER et al. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices and survival. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2038–2045.
41. Smith IE, Procter M, Gelber R, Piccart-Gebhart M. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in older patients. *The Lancet* – 2007; 369(9566): 991–992.
42. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9618): 1098–1107.
43. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3859–3865.
44. The ATAC Trialists' Group, Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453): 60–62.
45. Wildiers H, Jurcut R, Ganame J, et al. A pilot study to investigate the feasibility and cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin (PL-Dox) as adjuvant therapy in medically fit elderly breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67(2): 133–138.
46. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2004. *J Clin Oncol*, 2005; 23(3): 619–629.
47. Wyld L, Reed M. The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43(15): 2253–2263.

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Východoslovenský onkologický ústav, a. s.
Klinika rádioterapie a onkológie
Rastislavova 43, 041 91 Košice
wagnerova@vou.sk



Viac informácií nájdete na

www.solen.sk

Čevela Rostislav, Kalvach Zdeněk, Čeledová Libuše:

SOCIÁLNÍ GERONTOLOGIE

Úvod do problematiky

Publikace přináší informace ze sociální gerontologie pro praktické lékaře, lékaře v dlouhodobé péči, ale i pro další zdravotnické a sociální pracovníky pracující se seniory, stejně jako pro občanskou veřejnost konfrontovanou s nároky života ve stáří. Cílem monografie je zvýšit povědomí zdravotnické veřejnosti o problematice sociální gerontologie, tedy o vztahu společnosti ke starým lidem, integraci seniorů do společnosti, zlepšování jejich statutu ve společnosti, definování jejich sociálních a zdravotních potřeb ve vztahu k prodloužení věku populace, a to v souvislostech seberealizace a participace ve stáří.

Grada, zba, ISBN: 978-80-247-3901-4, kat. číslo 3062, 264 s.

Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s. r. o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189

www.grada.sk

