

Primární léčba karcinomu prsu starších žen

Prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Věk je nejvýznamnější rizikový faktor pro většinu zhoubných nádorů v dospělosti a platí to také pro karcinom prsu. Asi polovina všech případů je diagnostikovaná ve věku nad 65 let. Vedle kalendářního věku je ale nutné u starších žen vždy zvažovat jejich biologický věk a funkční stav. Je nutné terapeutický přístup dobře zvážit, abychom nemocnou razantní terapií ještě více nepoškodili a na druhou stranu zbytečně nezhoršili vyhlídky na dosažení remise snížením dávkové intenzity léčby. Léčba starších žen je rozhodně výzva a vyžaduje zkušenosti. Problémem totiž také zůstává fakt, že tato populace je často vyloučena z klinických studií, a proto v mnoha případech nemáme k dispozici léčebná doporučení opřená o evidenci. Teprve v poslední době se situace nepatrně zlepšuje, probíhají konečně klinické studie zaměřené výhradně na populaci starších žen, nebo alespoň bez věkového omezení.

Klíčová slova: kalendářní věk, biologický věk, karcinom prsu, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba, hormonoterapie

Primary treatment of breast cancer in old women

Age is the most important risk factor for most types of adult cancer, including breast cancer. About half of all cases of breast cancer are diagnosed over the age of 65. In addition to the calendar age, however, it is always necessary in elderly women to consider their biological age and functional status. Therapeutic approach should balance the efficacy and safety to avoid further unnecessary harm with the rigorous application of the recommendations derived from studies in younger subjects, but, on the other hand, any reduction of the intensity of the treatment should not substantially worsen the prospect of achieving remission. Treating elderly women is thus definitely a challenge and requires experience. The fact that this population is often excluded from clinical trials also remains a problem, and therefore in many cases treatment cannot rely on evidence-based recommendations. Only recently the situation slightly improved, and some recent or ongoing clinical studies focus exclusively on the population of elderly women, or at least the recruitment has no age restrictions.

Key words: calendar age, biological age, breast cancer, chemotherapy, radiotherapy, target treatment, hormone therapy

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(6):402-409

Úvod

Terapie starších pacientů s karcinomem prsu je problematická především kvůli nedostatku kvalitních důkazů o jejím skutečném přínosu. Starší ženy mohou mít z onkologické léčby stejný prospěch jako mladší ženy, ačkoli mají zvýšené riziko toxicity. Rozhodnutí o indikaci by mělo být zváženo na základě typu a chování nádoru a biologického, nikoli kalendářního věku. Hodnocení geriatrem může odhalit jemné funkční deficity, které mohou mít vliv na schopnost pacienta tolerovat terapii; provádění komplexního geriatrického hodnocení v onkologickém prostředí je náročné a stále se pracuje na vývoji mnoha nástrojů pro prověřování fragility nemocných. Cílem je nalézt účinnější prostředky pro stanovení biologického věku starších pacientů s karcinomem prsu, které lépe definují poměr rizika a prospěchu onkologické léčby (1).

Odhaduje se, že počet starších žen žijících s rakovinou prsu se do roku 2040 ztrojnásobí. Navzdory tomu však

u této populace chybí léčebná doporučení založená na přesvědčivých důkazech. Nové údaje naznačují, že biologické chování karcinomu prsu u starších žen je odlišné, nicméně komplexní výzkumná práce v této oblasti stále chybí. Jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro vznik karcinomu prsu je právě věk. Medián věku žen s nově diagnostikovaným karcinomem prsu je zhruba 60 let a více než 40% všech karcinomů prsu je objeveno u žen ve věku nad 65 let (2). Předpokládá se, že do roku 2030 bude přibližně 20% populace ve věku nad 65 let; proto podíl starších žen s časným karcinomem prsu v blízké budoucnosti výrazně poroste.

Existuje jen velmi málo standardizovaných doporučení pro léčbu starších pacientů s karcinomem prsu, především kvůli nedostatku validní evidence a nedostatečnému zastoupení starších žen ve studiích s adjuvantní terapií (3). Z toho může plynout podcenění léčby a nebo naopak předávkování se zhoršením výsledků aplikované terapie.

Od roku 1990 počet úmrtí na rakovinu prsu neustále klesá, týká se to ale především žen mladších 75 let. Porovnání míry úmrtnosti na karcinom prsu v letech 1990 a 2007 prokázalo, že zatímco úmrtnost v obecné populaci klesla o 2,5% ročně u žen ve věku < 75 let, u žen ve věku ≥ 75 let to bylo jen 1,1%. Podobně u pacientů s touto diagnózou v letech 1980 až 1997 bylo snížení absolutního rizika úmrtí na rakovinu prsu u žen ve věku 50 – 64 let dvojnásobné než u žen ve věku ≥ 75 let (15,3 vs 7,5% u mladších vs starší pacienti). Podobný trend dokládají i evropská data, kde v letech 1990 – 1994 až 2000 – 2004 úmrtnost na karcinom prsu klesla pro všechny věkové kategorie o 13%. Avšak podle věkových skupin byl pokles výrazně vyšší u žen ve věku 35 – 64 let, 17% ve srovnání se 6% u žen ve věku ≥ 65 let (3).

Zdá se, že hlavní determinantou zlepšení přežití u karcinomu prsu je adjuvantní terapie a screening karcinomu prsu. Pokud jde o screening, pracovní skupina pro prevenci v USA uvedla, že u žen ve věku ≥ 70 let nejsou k dispozici

dostatečné údaje k určení dopadu mamografického screeningu na úmrtnost na rakovinu prsu (3).

Starší nemocné jsou častěji léčené méně intenzivní chemoterapií v adjuvanci nebo jí vůbec nedostanou. Observační studie prokázaly souvislost mezi nedostatečnou dávkovou intenzitou onkologické léčby I a horšími výsledky v terapii karcinomu prsu, zatímco věk se ukázal jako nezávislý rizikový faktor pro podávání standardní léčby (4). U starších pacientů je také méně pravděpodobné, že budou zařazeni do klinického hodnocení, a přitom věk v současné době není obvykle překážkou pro účast v klinických hodnoceních, pokud se starším ženám tato příležitost nabídne (5). Je přitom dobře známo, že pro starší pacientky, které dostávají adjuvantní chemoterapii, má tato léčba podobný přínos z hlediska přežití, jako u mladších žen (6). Kromě toho, díky průměrné délce života zdravých 65-letých, 75-letých a 85-letých žen s průměrným přežitím přibližně 19, 12 a 6 let, je adjuvantní léčba s cílem malignitu vyléčit důležitá.

Rozdílný dopad chemoterapie na starší osoby

Hlavním důvodem podcenění léčby může být obava týkající se zvýšené toxicity adjuvantní chemoterapie. Nežádoucí účinky chemoterapie se mohou výrazně lišit u mladých a starších pacientů. Starší pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vedlejších účinků souvisejících s chemoterapií v důsledku změněné fyziologie, která může přispívat ke změnám tolerance chemoterapie. S rostoucím věkem klesá množství celkové tělesné vody, což vede ke sníženému distribučnímu objemu léků rozpustných ve vodě a zvýšení celkového tělesného tuku. To mění distribuci léků rozpustných v tucích. Kromě toho snížená clearance kreatininu často vede ke snížení clearance renálně vylučovaných léků. Existují protichůdné údaje o změnách metabolismu jater a žlučových cest s věkem (7). Kromě farmakokinetických změn je stárnutí spojeno se sníženou tolerancí normální tkáň k chemoterapii, takže u starších pacientů je vyšší riziko hematologické i nehematologické toxicity, včetně kardiotoxicity a neurotoxicity (8). U starších pacientů s rakovinou má také zvláštní význam přítomnost komorbi-

dit, polyfarmacie a funkční závislosti. To všechno má pak zásadní dopad na snášenlivost chemoterapie.

Nádorová biologie

Velmi důležitou roli v rozhodování o indikaci adjuvantní chemoterapie hraje biologický typ nádoru. Zatímco většina starších žen má ER-pozitivní onemocnění s „nižším rizikem“, u významné části starších žen se, bohužel, mohou objevit i nádory s vyšším rizikem. V retrospektivní studii, která pomocí PAM50 klasifikovala více než 2 000 nádorů prsu, byly nádory žen ve věku 70 let a starších klasifikovány jako podtyp bazal-like, HER2 pozitivní nebo lumenální B ve 13, 13 a 28% případů. U žen s ER-negativními nádory bude výhoda chemoterapie pravděpodobně stejně vysoká jako u mladších pacientů (9, 19, 20), ale, bohužel, neexistují žádná data, která by se konkrétně zaměřovala na přínos chemoterapie pro lumenální B nádory u starších pacientů (9).

Zajímavé jsou výsledky dokládající, že jednotlivé podtypy karcinomu prsu se mohou chovat odlišně u starších ve srovnání s mladšími ženami. Triple-negativní karcinom prsu (TNBC) je obecně charakterizovaný agresivním klinickým průběhem. Studie Liedtke et al. u více než 1 700 žen s primární TNBC (definovaných imunohistochemicky) hodnotila vliv věku na charakteristiky nádorů a výsledky přežití. Mezi vzrůstajícím věkem a klesajícím gradem nádoru byla signifikantní souvislost, $p < 0,0001$, a přežití bez nemoci (DFS) bylo ve srovnání s mladšími pacienty delší u těch starších žen léčených chemoterapií (střední DFS 7 vs 4 roky u pacientů ve věku > 60 a 31 – 40 let). Podobně přežití bez vzdálených metastáz a celkové přežití (OS) byly ve srovnání s mladšími ženami delší ve vyšším věku, přičemž věk zůstal nezávislou prognostickou proměnnou v multivariantní analýze (10).

V retrospektivní studii od Cheung et al. zjistil, že z více než 2 000 žen ve věku ≥ 70 let bylo identifikováno 127 pacientů s TNBC (definovaných imunohistochemicky). Ty pak porovnával s druhou kohortou 342 mladších pacientů s TNBC (11). Žádný pacient ve věku nad 70 let nepodstoupil adjuvantní chemoterapii ve srovnání se 149 (47%) z mladší skupiny. Přes tento rozdíl v léčbě bylo přežití specifické

pro karcinom prsu (BCSS) mezi skupinami podobné, s 5-letým BCSS 79% oproti 73% u starších a mladších žen ($p = 0,39$). Stejně tak se procento lokálních, regionálních a vzdálených recidiv významně nelišilo.

Není jasné, proč může mít TNBC jiný klinický průběh ve vyšším věku. Jedním z důvodů může být fakt, že TNBC je heterogenní podskupina, která zahrnuje i nádory s lepší prognózou, jako je medulární a apokrinální, což může být častější u starších žen. Výzkum se věnuje také biomarkerům, které by mohly identifikovat starší ženy s lepší prognózou ve srovnání s nepříznivými tumory, ale dosavadní výsledky jsou zatím neprůkazné. Velká retrospektivní studie věnovaná biomarkerům primárních karcinomů prsu u starších žen našla vyšší expresi příznivých biomarkerů, včetně ER, PR a *Muc1*, a nižší expresi rizikových prognostických biomarkerů, jako je HER2, p53, EGFR a bazální cytokeratiny. Ve srovnání exprese biomarkerů mezi karcinomy prsu u starších a mladších žen však bylo zjištěno vyšší zastoupení exprese p53 a CK5/6 ve starší skupině (36 oproti 27% positivity pro p53 a 35 vs 17% pro pozitivitu CK5/6 pro starší vs mladší ženy). Za zmínku stojí, že tato studie hodnotila pouze primární chirurgické vzorky, a proto do ní nebyly zahrnuty starší ženy s ER + karcinomem prsu léčené adjuvantní hormonoterapií, což potenciálně zvyšuje podíl ER-nádorů ve starší skupině a ovlivňuje nezávislost výsledků studie (12).

Údaje o možné interakci mezi věkem a nádorovým chováním napříč TNBC jsou zajímavé a vyžadují další zkoumání. Vzhledem k omezeným dostupným údajům však diagnóza TNBC u vhodné starší ženy zůstává indikací k zvážení adjuvantní chemoterapie.

V přehledu údajů z databáze National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) z let 1991 až 1999, která zahrnovala přes 40 000 žen ve věku 65 let a starších s diagnózou časného karcinomu prsu, 4 500 (11%) dostávalo chemoterapii. Zatímco u pacientů s ER-pozitivním karcinomem prsu nebyl zřejmý přínos, u žen s ER-negativním onemocněním s uzlinami byl statisticky významný přínos chemoterapie u obou věkových skupin BCSS (HR: 0,72; 95% CI: 0,54 – 0,96 a OS HR: 0,65; 95% CI: 0,52

- 0,82) (13). Tento prínos chemoterapie u karcinomů s vyšším rizikem u starších osob byl také prokázán v observační studii s 1 711 pacientkami ve věku ≥ 66 let s ER-negativním karcinomem prsu. Při multivariantní regresní analýze přinesla chemoterapie 17% relativní snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny ve srovnání s pacienty, kteří nebyli léčeni chemoterapií (HR: 0,83; 95% CI: 0,74 – 0,92) (14).

Význam adjuvantní chemoterapie u starších žen dokladují i další dvě studie.

Ve studii FASG 08 byly ženy > 65 let v dobrém výkonnostním stavu s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami randomizovány do skupin s tamoxifenem \pm týdně epirubicinem. DFS po 6ti letech byla vyšší v rameni se samotnou chemoterapií, ale bez statistické významnosti (72,6 oproti 63,2% pro tamoxifen plus epirubicin versus tamoxifen; $p = 0,14$). V multivariantní analýze bylo riziko relapsu významně vyšší u pacientů, kteří dostávali tamoxifen samotný, ve srovnání s pacienty léčenými tamoxifenem a epirubicinem (HR: 1,93; $p = 0,005$) (15).

Studie Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 49907 srovnávala standardní chemoterapii s doxorubicinem/cyklofosfamidem (AC) nebo cyklofosfamidem/metotrexátem/fluorouracilem (CMF) s monoterapií kapecitabinem u pacientů s karcinomem prsu ve věku ≥ 65 let. Tato studie byla navržena tak, aby v ideálním případě potvrdila noninferioritu „jemnější“ možnosti chemoterapie u starších žen, což by mohl být ideální kompromis mezi účinnou a méně toxickou a lépe tolerovanou terapií. Je zajímavé, že v první prozatímní analýze po zařazení 600 pacientů byl prokázán jasný prínos pro polychemoterapii oproti kapecitabinu, po 3-letém sledování bylo DFS 68% pro kapecitabin versus 85% v rameni s polychemoterapií se zdvojnásobením rizika recidivy nebo úmrtí v rameni s kapecitabinem ($p < 0,001$) (16). Tato studie poskytla první potenciální důkaz, že pečlivě vybraní starší pacienti získávají stejný prospěch ze standardní adjuvantní chemoterapie jako mladší pacienti, a že snižování dávek účinné léčby, aby se zabránilo vedlejším účinkům, může vést k zhoršení celkového přežití. Důležité je, že v analýze podskupin podle positivity ER byl prínos pro polychemoterapii oproti

monochemoterapii patrný pouze u žen s ER-negativním onemocněním, jednalo se ale o neplánovanou post hoc analýzu, nelze tedy z toho vyvodit žádné definitivní závěry. Pouze 4% pacientů bylo ve věku 80 let a více, což omezuje platnost výstupů v této konkrétní věkové skupině.

Ve studii US Oncology 9 735 srovnávající adjuvantní AC s docetaxel/cyklofosfamidem (TC), po 7 letech sledování, zaznamenala léčba TC k významný prínos oproti AC, v parametru DFS i OS (DFS: HR: 0,74; $p = 0,033$; OS: HR: 0,69; $p = 0,032$). Celkem 16% zařazených pacientů bylo ve věku > 65 let a analýza podskupin potvrdila, že prínos TC byl zachován i v této starší věkové skupině (17). Tato data, i když je jejich počet relativně omezený, podporují použití polychemoterapie u starších pacientů s karcinomem prsu.

Rozhodnutí podat chemoterapii staršímu pacientovi je často náročnější než u mladších žen kvůli komorbiditám nebo obavám o dopad na životní funkce pacientek ve vyšším věku. Přestože údaje nejsou rozsáhlé, zdá se, že starší pacient s biologicky agresivním tumorem (pozitivními uzlinami a ER negativitou) může mít z chemoterapie relativně rovnocenný prínos, a proto by měla být vždy zvažována. Náročnější je situace u středně rizikového nádoru podle klinicko-patologických vlastností, kde je prínos chemoterapie méně jistý. V této situaci může být zvláště užitečné posouzení rizik pomocí genových testů, jako je například skóre recidivy (RS), Oncotype DX[®]. Validační studie pro RS zahrnovaly přibližně 20 – 30% žen ve věku 65 let a starších a tam, kde byly provedeny výstupy podle věku, samotný věk neměl vliv na užitečnost predikce rizika RS. Zejména ve validační studii Paika et al. nezávislý prognostický dopad věku již nebyl v multivariantní analýze, když bylo zahrnuto RS, významný (18). Výsledky RS tedy mají význam u starších pacientů s karcinomem prsu a mohou pomoci při rozhodování o adjuvantní chemoterapii.

Z výsledků studie Tailor X je zřejmé, že věk hraje důležitou roli i u nemocných se středním rizikem, kde je možné na základě příznivého skóre nemocné chemoterapii spíše odpustit než u premenopauzálních nemocných (19). Důležité je, že tato studie shromáždila informace i o nemocných nad 65 let věku

Nottinghamská pracovní skupina popisuje možná největší sestavu starších žen s primárním karcinomem prsu s dostupnými klinickými údaji o sledování a vzorky nádorů, které jsou dokumentovány v literatuře. Mezi lety 1973 a 2010 bylo na kliniku přijato 1 758 žen ve věku ≥ 70 let s časným stadiem (klinicky ≤ 5 cm) rakoviny prsu bez nálezu metastáz v rámci stágingu.

Datové výstupy z této kohorty ukázaly, že existují rozdíly v délce přežití v závislosti na míře positivity ER. U podskupiny 1 085 pacientů bylo zjištěno, že u pacientů s nádory s ER H-skóre ≥ 250 (z 300, vysoká ER exprese) je stejné přežití specifické pro karcinom prsu (BCSS) bez ohledu na primární chirurgický zákrok nebo primární hormonoterapii (PET), zatímco u pacientů s nádory s H-skóre < 250 způsobil chirurgický výkon lepší BCSS ($p < 0,001$) (20).

Další příklad je u pacientů s HER2-positivními nádory. Srovnání 130 mladších (< 70 let) pacientů se 43 staršími pacienty identifikovanými jako HER2-positivní nádory nezjistilo žádný rozdíl v BCSS, navzdory minimálnímu použití chemoterapie ve starší věkové skupině, ve srovnání s častým užíváním v mladší skupině. Tyto výsledky byly obdobné u pacientek s triple negativním karcinomem prsu. To naznačuje, že celkově starší ženy exprimují méně agresivní fenotyp rakoviny prsu ve srovnání se svými mladšími protějšky.

Stejná skupina z Nottinghamu pokračovala v hodnocení panelu 25 biomarkerů u 575 starších žen podstupujících chirurgický zákrok. Klastrová analýza prokázala nový podtyp – nízký ER lumenální (s nízkou ER expresí, ale s vysokou expresí lumenálních cytokeratinů), který se u mladších žen nevyskytuje. Jeho identifikace může vysvětlit rozdíly v klinickém výsledku terapie starších žen a jistě vyžaduje další výzkum (21).

Biologický a kalendářní věk

Počet komorbidit stoupá s věkem a lze předpokládat, že pacient s malignitou v 70. letech bude trpět v průměru třemi dalšími chorobami. Zvyšující se počet komorbidit souvisí s významným poklesem průměrné délky života bez ohledu na konkrétní nádorovou diagnózu. Zatímco zdravý pětasedmdesátník může mít dél-

ku života 12,1 let, zbytek života průměrného člověka (se třemi komorbiditami) je přibližně 11,5 let, zatímco průměrná délka zbývajících života u někoho, kdo není v dobré kondici nebo je nemocný, se odhaduje na pouhých 7,3 roku. Přidružené choroby, jako je selhání ledvin, onemocnění jater a cerebrovaskulární onemocnění, byly spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí z jiných příčin, než je karcinom prsu, nezávisle na věku, zatímco 20-krát vyšší míra úmrtnosti z jiných příčin než karcinom prsu a čtyřnásobně vyšší úmrtnost z jakéhokoliv důvodu byla zaznamenána u pacientů s karcinomem prsu ve věku 40 – 84 let, kteří měli alespoň tři další choroby, ve srovnání s pacienty, kteří neměli žádné komorbidity. Ve velké observační kohortní studii z Dánska byla přítomnost komorbidit měřená Charlsonovým indexem komorbidit prokázána jako nezávislý nepříznivý prognostický faktor u pacientek s karcinomem prsu ve věku 50 – 79 let (22).

Samotný kalendářní věk tedy není vhodným kritériem, podle kterého by se mělo rozhodovat o indikaci adjuvantní terapie. Místo toho by měl být kritériem biologický věk, který se zhodnocením pacientových komorbidit, celkové kondice a zdraví pacienta zásadně ovlivňuje dopad onkologické léčby. Očekáváme tedy malý přínos adjuvantní léčby u ženy s více komorbiditami, zatímco u ženy s dobrým zdravím ve věku 75 let představuje karcinom prsu největší riziko ohrožení života, a proto by měla být v ideálním případě kandidátkou standardní adjuvantní léčby.

Kromě biologických rozdílů v nádoru má starší populace zvláštní osobní aspekty, které by měly být brány v úvahu při diskusích o léčbě. Komplexní geriatrické hodnocení (CGA) je součástí hodnocení fyzického a duševního zdraví a sociálních podmínek starší osoby. Geriatrické hodnocení je doporučováno Mezinárodní společností pro geriatrickou onkologii, ale vlastně neexistuje shoda ohledně toho, jak je optimální provádět nebo jak správně interpretovat výsledky (23).

Nottinghamská pracovní skupina iniciovala multicentrickou mezinárodní prospektivní studii, která zkoumá potenciální hodnotu CGA u pacientů s primární rakovinou prsu. Do 6 týdnů od diagnózy a znovu po 6 měsících se používá CGA se

speciálním ohledem na maligní diagnózu a zároveň se měří kvalita života (QoL). Předběžné výsledky ukazují, že zvyšující se věk, komorbidity, počet léků a pomalejší Timed Up and Go test (TUG) jsou spojeny s odkladem nebo rezignací na chirurgické řešení, na rozdíl od kvality života, která nezávisí na tom, zda byla nemocná operovaná či nikoliv (24).

Nežádoucí účinky chemoterapie

Možnost vynechat v léčebném schématu antracykliny je u starších žen často využívaná vzhledem k jejich kardiotoxicitě a hematotoxicitě. Starší pacienti mohou být vůči těmto nežádoucím účinkům obzvláště citliví, mohou trpět jinými srdečními chorobami a se zvyšujícím se věkem hrozí snížená rezerva kostní dřene.

V retrospektivní analýze údajů z databáze SEER více než 40 000 pacientek v časném stadiu karcinomu prsu byl věk významným prediktorem srdečního selhání v souvislosti s antracyklinovou chemoterapií. Užívání antracyklinů bylo spojeno s 10-letým výskytem selhání u 47% žen ve věku 66 – 70 let ve srovnání s 33% u žen léčených CMF a 28% u pacientů, kteří nedostávali adjuvantní chemoterapii vůbec. Je zajímavé, že u žen ve věku 71 – 80 let nebylo pozorováno zvýšení rizika kardiotoxicity, i když to může být způsobeno relativně malým počtem pacientů v této věkové skupině léčených antracykliny (25).

V podobné retrospektivní analýze údajů z databáze SEER bylo přibližně zahrnuto 65 000 žen s počátečním stadiem metastatického karcinomu prsu s mediánem věku 76 let. Absolutní riziko rozvoje AML (akutní myeloidní leukemie) po 10ti letech sledování s jakoukoliv adjuvantní chemoterapií ve srovnání s žádnou chemoterapií, bylo 1,8 proti 1,2%. V multivariátní analýze bylo užívání antracyklinů konkrétně spojeno se zvýšeným rizikem AML, i když rozdíl nedosáhl statistické významnosti (HR: 1,43; 95% CI: 0,87 – 2,35). Je třeba poznamenat, že vysoké skóre indexu komorbidit podle Charlsona bylo jediným dalším nezávislým prediktorem rizika AML (HR: 1,6; 95% CI: 1,3 – 2,0) (33), což opět zdůrazňuje důležitost posouzení přidružených chorob při rozhodování o léčbě (26).

V podskupině staršího věku ve studii US Oncology 9735 s chemoterapií TC

versus AC došlo ke zvýšenému výskytu hematologických toxicit, přičemž většina případů anémie stupně 3 nebo 4 se vyskytla v AC rameni, zatímco vyšší výskyt febrilní neutropenie byl spojen s léčbou TC (8 vs 4% pro TC versus AC u žen \geq 65 let). Byly hlášeny tři pozdní úmrtí pravděpodobně související s chemoterapií, všechny se vyskytly v AC rameni, což podporuje výběr režimu založeného na jiné než antracyklinové chemoterapii.

Kromě specifické toxicity antracyklinů prokázaly adjuvantní studie, které zahrnovaly starší pacienty, obecně zvýšené riziko toxicity pro tuto podskupinu. Ve studii VII International Breast Cancer Study Group byl tamoxifen samotný srovnáván s tamoxifenem a třemi cykly CMF u 299 pacientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami, z nichž 76 (25%) bylo $>$ 65 let. V podskupinové analýze ve věku $<$ 65 oproti \geq 65 let došlo k vyššímu výskytu toxicit stupně 3 (17 vs 7%), i když mezi léčebnými rameny nebyl žádný rozdíl v kvalitě života, měřeno podle stavu výkonu, zvládnání, fyzické pohody, nálady a chutí k jídlu. Podobně z údajů o toxicitě léčby ze studií této skupiny I – IX u chemoterapie CMF se zvýšila úmrtnost u pacientů ve věku $>$ 65 let a úmrtí související se sepsí nebo jinou toxicitou korelovala se starším věkem (27).

Analýza tří velkých adjuvantních klinických studií z CALGB hodnotila celkovou snášenlivost a toxicitu chemoterapie starších pacientů ve srovnání s mladšími zařazenými pacienty. Na základě jejich metaanalýzy byla u starších pacientů významně vyšší pravděpodobnost, že budou mít hematologickou toxicitu stupně 4 nebo že kvůli toxicitě přeruší léčbu, zatímco podíl nehematologické toxicity se nelišil. U starších pacientů bylo dále patrné více úmrtí souvisejících s léčbou (AML/myelodysplastický syndrom a srdeční příhody).

Naopak, ve studii FASG 08 bylo přidání epirubicinu k tamoxifenu obecně dobře snášeno a nebyly zaznamenány žádné případy AML nebo symptomatického srdečního selhání (28).

V rámci porovnání snášenlivosti polychemoterapie a monoterapie cytostatickou léčbou byla v předplánované analýze, s cílem hodnotit kvalitu života a toxicitu ve studii CALGB 49907, podle

očekávání pozorována nižší toxicita terapie capecitabinem, konkrétně nevolnost, zvracení, zácpa, menší únava a menší psychický. Důležité však je, že 12 měsíců po zahájení chemoterapie se rozdíl v kvalitě života a toxicitě mezi oběma léčebnými rameny vyrovnaly. Krátkodobou toxicitu lze tedy považovat za přijatelnou, pokud přináší významné zvýšení přežití (29).

Na základě těchto údajů a známých fyziologických změn stárnutí, je zřejmé, že starší pacienti jsou náchylnější k toxickým účinkům chemoterapie. Existuje však také jasný přínos adjuvantní chemoterapie, zejména u starších pacientů s vysoce rizikovým primárním karcinomem prsu. Je proto rozumné a skutečně se doporučuje zvážit adjuvantní chemoterapii i u starších pacientek nejen s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami a hormonální negativitou, ale i u rizikových hormonálně pozitivních karcinomů prsu bez postižení regionálních uzlin. Na základě lepších výsledků je výhodnější kombinovaná léčba než léčba monoterapií (30).

Existují však dvě hlavní výhrady k těmto doporučením: za prvé, přínos chemoterapie byl zkoumán pouze u starších pacientek, které byli klasifikováni jako fit, a za druhé, neexistují žádné údaje o ženách ve věku 80 let nebo starších.

Léčebné postupy

Primární chirurgické řešení

Chirurgické odstranění nádoru je u časného karcinomu prsu v závislosti na celkovém zdraví nemocné a jejím přání prvním léčebným krokem. Před rozhodnutím o chirurgickém zákroku je třeba zhodnotit performace status nemocné a její life expectancy. V jedné studii hodnotící perioperační stav starších nemocných z nichž asi polovina byla operovaná pro karcinom prsu, potvrdila malé procento pooperačních komplikací (18,9%) a průměrnou dobu hospitalizace 3 dny pro tyto starší nemocné. Většina starších žen dává přednost prs šetřícímu výkonu, který je spojen s kratší dobou neschopnosti. Nicméně i u starších žen platí stejné indikace pro mastektomii, jako je například T4 nádor, multifokální postižení atp. I starším nemocným můžeme nabídnout neoadjuvantní chemoterapii, zvláště pokud stojí o prs

šetřící výkon. Pacientky s hormonálně dependentním nádorem, které nejsou indikovány k primárnímu chirurgickému zákroku, je možné nabídnout hormonální neoadjuvantní léčbu. Pokud je to možné, primární chirurgický výkon vždy preferujeme, protože výrazně snižuje riziko lokální rekurence, ale u nemocných s komorbiditami a kontraindikací celkové anestezie je samotná hormonoterapie možným řešením. V metaanalýze z roku 2006 byly porovnávány výsledky chirurgické léčby samotné, nebo následované tamoxifenem a léčby samotným tamoxifenem (31 PFS (čas do progresu) byl zlepšen chirurgickým řešením proti samotnému tamoxifenu (HR 0,55, 95% CI 0,39 – 0,77), i kombinací chirurgické léčby s tamoxifenem proti monoterapii tamoxifenem bez operace (HR 0,65, 95% CI 0,53 – 0,81). Nebyl ale potvrzen rozdíl v celkovém přežití (HR 0,98, 95% CI 0,74 – 1,30); i když trend ve prospěch kombinace chirurgie následované tamoxifenem byl naznačen (HR 0,86, 95% CI 0,73 – 1,00). Dvě studie s dlouhým sledováním, které nebyly zahrnuty v metaanalýze, nepotvrdily pozitivní dopad chirurgického řešení na celkové přežití starších nemocných (32). Pacientky v případě chirurgického zákroku na prsu podstupují i adekvátní chirurgické řešení axilárních uzlin. Starší ženy, které budou léčeny hormonoterapií a mají na ultrazvuku i palpačně negativní nález v oblasti axilárních uzlin, nemusí podstoupit ani chirurgické odstranění sentinelové uzliny, i když vzhledem k malé invazivitě a náročnosti zákroku, to obvykle zůstává součástí léčebného plánu.

Adjuvantní systémová léčba

Smyslem adjuvantní systémové léčby je zvýšit pravděpodobnost, že se zhoubný nádor nevrátí v podobě lokální nebo systémové rekurence. Musíme tedy zvážit všechna rizika a přínosy léčby, které starší ženu vystavujeme velmi pečlivě. Hodnotíme původní rozsah nádoru i jeho biologickou povahu a celkový stav nemocné. Zařazujeme komplexní geriatrické vyšetření (CGA) a zvažujeme potenciální toxicitu zvolené léčby. Přínosy a rizika plánované léčby konzultujeme s nemocným a jeho blízkými a modulujeme podle jeho přání (33).

Hormonální léčba

Hormonální léčba je indikovaná u karcinomů s pozitivními hormonálními receptory (HR). Standardně by měla být adjuvantní hormonální léčba nabízena všem ženám s HR pozitivními nádory prsu > 0,5 cm, bez ohledu na věk, pokud nemají kontraindikace. Dáváme přednost podávání inhibitoru aromatázy (AI) starším ženám kvůli jeho výhodám v adjuvantní indikaci ve srovnání s tamoxifenem, i vzhledem k omezení rizika tromboembolické choroby zvýšení děložní sliznice s krvácením při léčbě tamoxifenem. Pro ženy s rizikem kardiovaskulárních komplikací nebo úbytku kostní hmoty a ženy neschopné tolerovat AI kvůli toxicitě je ale zase tamoxifen rozumnou alternativou. Tamoxifen zlepšuje výsledky léčby karcinomu prsu ve srovnání se samotným sledováním, včetně 10letého rizika recidivy (23% oproti 44%) a úmrtnosti na karcinom prsu (20 % oproti 37 %), a zdá se, že tento přínos se týká i starších žen. V metaanalýze skupiny Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTCG) z roku 2010 byla také hodnocena adjuvantní léčba tamoxifenem proti AI. Léčba AI po dobu pěti let vedla u žen ve věku 60 až 69 let (12 % versus 14 %p; relativní riziko (RR) 0,80 a u žen ve věku 70 let nebo starších (14% versus 17%) ke snížení počtu recidiv ve srovnání s tamoxifenem RR 0,78. Ve srovnání s tamoxifenem jsou tedy AI o něco účinnější ve snižování rizika relapsu u starších žen.

Stejně jako u mladších žen není optimální doba užívání hormonoterapie jasná. U většiny starších žen by měla být minimální doba trvání endokrinní léčby pět let. U vybraných pacientů však může být vhodné delší podávání třeba až 10 let, zejména u pacientů s rizikovými nádory (např. s postižením uzlin, vyšším grade).

Pacientům s hormonálně pozitivním onemocněním, pro které není chirurgická léčba vhodná, nabízíme primární hormonální léčbu. Neexistují žádné randomizované studie u žen, které nepodstoupily primární chirurgický zákrok porovnávající hormonoterapii s chemoterapií nebo samotným sledováním, ani v této populaci neexistují prospektivní studie hodnotící tamoxifen a inhibitor aromatázy (AI). Avšak na základě přínosu AI pro celkové přežití ve srovnání s tamoxifenem v léčbě metastatického karcinomu

i v adjuvantním podání u žen karcinomem prsu po menopauze dáváme přednost AI. Tamoxifen je rozumnou alternativou u žen, které netolerují AI (34).

Většina údajů o úloze primární endokrinní terapie pochází z retrospektivních studií. V sestavě 104 žen s počátečním stadiem rakoviny prsu, které nebyly ochotné nebo vhodné k operaci, dostávalo hormonální terapii letrozolem (2,5 mg denně) (bez chirurgického zákroku) (89). Medián věku pacientů byl 83 let (rozmezí 53 až 98 let). Důvody pro indikaci primární endokrinní léčby byly křehkost (46 procent), komorbidita (29 procent), preference pacientů (16 procent) a starší věk (9 %). Celková míra odpovědi byla 82 % se střední dobou do počáteční odpovědi 4 měsíce (rozmezí, 2 až 24 měsíců) a střední dobou do nejlepší odpovědi 9 měsíců (rozmezí, 3 až 50 měsíců). Medián OS byl 51 měsíců (rozmezí 4 až 103 měsíců).

V průběhu léčby se objevilo 12% zlomenin, nejčastěji postihujících femur nebo zápěstí. Ukončení léčby v důsledku progresu onemocnění bylo u 18 %. Během mediánu sledování 56 měsíců zemřelo 42 pacientů (40 %), i když pouze 12 (29 %) zemřelo na rakovinu prsu.

V jiné retrospektivní studii dostalo 184 žen spíše tamoxifen nebo AI bez chirurgického zákroku kvůli komorbiditám (35 %), věku (15 %) a výběru pacienta (40 %). Průměrný věk pacientů byl 84 let (rozmezí 75 až 89 let). Polovina měla nádor velikosti T2 a 22 % mělo postižení uzlin. Při průměrné době sledování 2,6 roku prokázala hormonoterapie odpověď u 58 % a stabilizaci nemoci u 11 %.

Ačkoli 65 % zemřelo během sledování, pouze 14 % na karcinom prsu (35).

Triple-negativní karcinom prsu

U asymptomatických pacientek s triple-negativním lokalizovaným onemocněním, které nejsou únosné k chirurgickému zákroku, je možné nemocné sledovat bez systémové léčby. Chemoterapii pak použít, až když nádor způsobuje lokální problémy. V takových případech je možné nabídnout monoterapii chemoterapií s využitím přístupu podobného léčbě žen s metastatickým karcinomem prsu (např. kapecitabin nebo týdenní paklitaxel) (36).

HER2-positivní karcinom prsu

U starších žen s karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2 (receptoru lidského epidermálního růstového faktoru 2), které podstoupily operaci, je indikovaná adjuvantní léčba trastuzumabem a chemoterapií.

Přidání trastuzumabu zlepšuje přežití a snižuje riziko recidivy ve srovnání se samotnou chemoterapií a je tolerováno i u starších pacientů. V systematické revizi prospektivních randomizovaných studií s dostupnými údaji o použití adjuvantního trastuzumabu u pacientů ve věku > 60 let bylo pozorováno 47% snížení relativního rizika recidivy u starších dospělých pacientů léčených trastuzumabem ve srovnání se samotnou chemoterapií (HR 0,53, 95% CI 0,36 – 0,77). Srdeční příhody se vyskytly u 5 % starších pacientů užívajících trastuzumab.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje podporující indikaci adjuvantního trastuzumabu bez chemoterapie u časného karcinomu prsu. Jedna randomizovaná studie fáze II porovnávala adjuvantní trastuzumab s chemoterapií se samotným adjuvantním trastuzumabem, ale tato studie byla poddimenzovaná a ukázala trend směrem k vyšší míře relapsů ve skupině bez chemoterapie (i když za cenu vyšší toxicity). Důkazy studií s metastatickým onemocněním také podporují indikaci kombinace trastuzumabu s chemoterapií; například jedna nizozemská studie u pacientů s metastatickým onemocněním prokázala trend zhoršení OS u žen léčených trastuzumabem následovaným docetaxelem při progresi proti souběžné léčbě oběma léky (37).

U pacientů s pozitivními uzlinami nebo většími nádory, kteří jsou kandidáty adjuvantní chemoterapie, je standardem režim antracyklin-taxan, přinášející problémy se zvýšenou toxicitou. Jak antracykliny, tak i trastuzumab mohou nepříznivě ovlivnit funkci srdce.

Kombinace taxan-anti-HER2 bez antracyklinů jsou atraktivní pro starší pacienty. Režim docetaxelu, karboplatiny a trastuzumabu (TCH) je možný, ale pacienti nad 70 let byli ze studie BCIRG01 vyloučeni a hematologická toxicita při kombinaci vysokých dávek karboplatiny a docetaxelu je hlavním problémem, proto se tomuto režimu u starších žen vyhýbáme.

Alternativně jedna studie potvrdila minimální riziko metastatického relapsu u > 400 nízkorizikových žen léčených paklitaxelem a trastuzumabem, podobně jako výsledky z jednoramenné studie s TC a trastuzumabem. Ačkoli tyto dvě poslední kombinace taxan-trastuzumab byly zkoumány pouze u běžné populace u nádorů s nízkým rizikem, jsou obecně velmi atraktivní pro starší populaci a tyto režimy používáme také u starších žen s vyšším rizikem s HER2-positivním časným karcinomem prsu vzhledem k příznivému poměru přínosů a rizik.

Z výsledků vyplývá doporučení, aby pacientky, které podstoupily chirurgický zákrok pro časný karcinom prsu s HER2 pozitivitou, dostaly v rámci adjuvantní léčby anti HER2 terapii zaměřenou na HER2. Je smutné, že významná část starších pacientů s HER2-positivním časným karcinomem prsu trastuzumab nedostane, i když je pravda, že měštnavé srdeční selhání se vyskytuje častěji při léčbě trastuzumabem: 29 % u ≥ 66-letých nemocných oproti 19% léčených bez trastuzumabu. Navzdory vyššímu riziku kardiotoxicity je doporučovaná monitorace funkce srdce každé tři měsíce během léčby trastuzumabem, podceňovaná, jedna studie uvádí, že pouze 36% starších pacientů užívajících trastuzumab bylo sledováno podle doporučení. Stejně jako u mladších žen by měl být staršímu pacientovi podáván adjuvantní trastuzumab jeden rok, přičemž většina je schopna tuto léčbu dokončit bez komplikací. Kratší podávání však může snížit riziko kardiotoxicity a výsledky některých studií naznačují, že to nemusí ohrozit dostatečnou účinnost (38).

Adjuvantní pertuzumab přidaný k trastuzumabu a chemoterapii je možností založenou na výsledcích studie Aphinity, kde ale pouze 13% pacientek bylo ve věku ≥ 65 let. Je třeba ale vždy zvážit, jestli riziko spojené s individuálním nádorovým nálezem u starší ženy odpovídá pravděpodobnému přínosu této léčby a její případné toxicitě. Zajímavější by byl přínos kombinace pertuzumabu a trastuzumabu se samotným paklitaxelem nebo TC režimem, výsledky studií ale zatím nemáme.

Neratinib prokázal statisticky významný přínos prodloužení DFS

po adjuvantní léčbě trastuzumabem ve studii ExteNET u pacientek s triple pozitivním karcinomem prsu. Jeho hlavní nežádoucí účinek je ale průjem, což vystavuje starší pacienty riziku dehydratace. Neoadjuvantní léčba se v minulosti u starších žen s časným karcinomem prsu pozitivním na HER2 používala méně často kvůli obavám z toxicity. Nyní se ale ukazuje, že neoadjuvantní léčba otestuje citlivost nádoru k terapii, která se potom může po operaci eskalovat nebo naopak deescalovat. Pro starší populaci nejsou k dispozici žádné prospektivní studie, takže nutností zůstává extrapolovat data z adjuvantní léčby. U nemocných s HER2-pozitivním nádorem, které byly léčeny neoadjuvantní terapií a mají v operační histologii reziduální zbytky nádoru, prokázal adjuvantní trastuzumab emtansin (T-DM1) snížení recidivy ve srovnání se samotným trastuzumabem přibližně o polovinu. Léčba fuzní molekulou T-DM1 je doprovázena nežádoucími účinky (např. trombocytopenií, periferní neuropatií, únavou) a přerušením léčby ve srovnání s trastuzumabem. Méně než 10% žen hodnocených ve studii KATHERINE bylo \geq 65 let (39).

Pacientku s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu, pokud není únosná k chirurgickému výkonu, můžeme jen sledovat a v případě lokální progresy zahájit léčbu trastuzumabem s hormonoterapií nebo hormonoterapií samotnou, pokud má nemocná HR pozitivitu či kombinovat trastuzumab s týdenním podáním paklitaxelu.

Radioterapie

Radioterapie (RT) je obecně dobře snášena a kosmetické výsledky jsou vynikající, dokonce i u starších žen. Obecně však studie ukazují, že riziko lokální recidivy je u starších žen nižší a výhody adjuvantní pooperační RT s věkem klesají. Některé starší ženy proto mohou upřednostňovat vynechání adjuvantní RT, zejména ženy s malým karcinomem prsu hormonálně pozitivním bez postižení axilárních uzlin, které souhlasí s následnou hormonoterapií. Velké randomizované studie (např. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9343 a PRIME-II) naznačují, že vynechání záření v této podskupině je přijatelnou strategií za předpokladu, že

je podávána hormonální léčba. Pacientky, které nechťejí podstoupit adjuvantní RT, je třeba upozornit, že mohou mít o něco vyšší riziko recidivy. U křehkých pacientů s vyšším rizikem bude adjuvantní RT poskytovat malý, pokud vůbec nějaký přínos (40). V posledních třech desetiletích prokázalo několik léčebných schémat s hypofrakcionací svou non-inferioritu, což umožnilo zkrácení doby léčby usnadňující adherenci k léčbě a snížení zátěže radioterapií u starších žen (41).

Radioterapie jako jediná léčebná metoda bez předchozího chirurgického zákroku u starších pacientek je indikovaná výjimečně. V rámci paliativního řešení lokálního nálezu je ale ozáření jistě možné.

O roli RT jako primární léčby (bez chirurgického zákroku) existují pouze omezené údaje a nebyly provedeny žádné randomizované studie. Dostupné údaje naznačují, že dlouhodobé výsledky po primární RT jsou horší než chirurgický výkon. Jako příklad lze uvést, že ve studii s 514 ženami měly nemocné, které podstoupily primární RT, nižší pětileté a desetileté přežití ve srovnání se ženami, které podstoupily lumpektomii (68 a 43 % oproti 85 a 75 %) (42).

Modifikace doporučených postupů léčby u starších žen s karcinomem prsu

Hlavním rizikovým faktorem solidních zhoubných nádorů je věk. Karcinom prsu je nejčastější ženský nádor se stoupající incidencí. Je tedy významným problémem starší ženské populace. Léčebný přístup ke starším ženám je často šetrnější než k těm mladším z obavy z nežádoucích účinků a zhoršení kvality života. To ale může přispět k horším léčebným výsledkům. Na druhé straně zbytečný overtreatment, neadekvátní life expectancy a celkové kondici nemocné může naopak její život paradoxně uchránit. Léčebný plán by měl být stanoven individuálně na základě obecných prognostických markerů souvisejících s nádorem (biologie a rozsah onemocnění), globálního zdravotního stavu (poskytujícího informace o délce života a toleranci léčby) a preferencích pacienta, ale nikoli jen podle kalendářního věku jako takového. U pacientů starších 70 let s karcinomem

prsu lze pomoci jednoduchého vyšetření odhalit geriatrické syndromy. Na základě výsledků screeningu může komplexní geriatrické hodnocení (CGA) pomoci lékařům vypracovat koordinovaný plán léčby karcinomu prsu v rámci konsenzu multidisciplinárního týmu. U starších žen s nově diagnostikovaným nemetastatickým karcinomem prsu, které jsou vhodnými kandidáty na chirurgický zákrok, je operační řešení obvykle první volbou.

U pacientek s hormonálně závislým karcinomem prsu, které nejsou vhodné pro chirurgický zákrok vzhledem k rozsahu jejich onemocnění, může neoadjuvantní hormonální léčba umožnit operabilitu.

U nemocných s hormonálně pozitivním karcinomem prsu bez postižení spádových uzlin a malou velikostí primárního nádoru s $<$ 2 cm, u kterých je plánována adjuvantní hormonoterapie, je možné pominout jak operaci axilárních uzlin, tak radioterapii po prs šetřícím výkonu, aniž by to mělo nepříznivý dopad na jejich přežití.

U některých pacientů může být nutná adjuvantní chemoterapie, přičemž výběr optimálního režimu je závislý na typu a rozsahu nádoru a preferencích pacienta, jako je tomu v běžné populaci. Významným faktorem je celkový performance status nemocného. Pokud je chemoterapie indikovaná, u většiny pacientek \geq 65 let léčených pro časný HER2-negativní karcinom prsu je možné s výhodou menší toxicity podávat 4 cykly cyklofosfamidu a docetaxelu. U vhodných pacientů s vyšším rizikem onemocnění (např. s pozitivními uzlinami, nádory T3) však může být upřednostňován režim založený na antracyklinech a taxanech. U pacienta, u kterého lze předpokládat špatnou toleranci kombinované chemoterapie, je rozumné nabídnout monoterapii, (např. doxorubicin, paklitaxelem, nebo cyklofosfamidu) (43).

U většiny žen ve věku \geq 65 let s HER2 pozitivním karcinomem prsu, které podstoupily operaci se doporučuje adjuvantní léčba trastuzumabem s chemoterapií. V některých výjimečných případech je možné podávat adjuvantně i samotný trastuzumab. Chemoterapeutickým partnerem trastuzumabu je výhodnější režim bez antracyklinů. Volba ale závisí

na celkovém zdravotním stavu pacienta a rizikových parametrech nádoru.

U vhodných pacientů s vyšším rizikem onemocnění (např. s pozitivními na uzlinami, nádory T3 nebo hormonálně negativní tumory > 1 cm) však může být indikován režim založený na antracyklinech a taxanech. U žen s časným karcinomem prsu, které nejsou kandidátky operace (včetně těch, které chirurgický zákrok odmítnou), bereme v úvahu rozsah a typ nádoru i stav pacientky a přítomnost lokálních příznaků. U nemocných s HER2 negativním karcinomem prsu s HR+ je šetrná a zpravidla účinná hormonální terapie. U asymptomatických nemocných s triple negativním nebo HER2 pozitivním karcinomem prsu, které nemohou podstoupit chirurgický zákrok, spíše nemocnou sledujeme bez systémové léčby, kterou zahajujeme až v případě progresu a lokálních příznaků. Radioterapii si ponecháme pro případ, kdy může zlepšit kontrolu lokálního nálezu. Velmi křehké nemocné v celkově špatném stavu s krátkým předpokládaným dožitím mohou využít podpůrnou a paliativní péči (44).

Při rozhodování o léčbě starších pacientů je zřejmé, že léčba karcinomu prsu je „kompromisem“ mezi riziky a přínosy léčby. Kromě toho mohou starší ženy ocenit kvalitu života a udržení funkční nezávislosti více než prodloužení délky života.

Literatura

1. Tesarova P. Breast cancer in the elderly-Should it be treated differently?. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2012;18(1):26-33.
2. Smith BD, Jiang J, McLaughlin SS, et al. Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J. Clin. Oncol.* 2001;29(35):4647-4653.
3. Varghese F, Wong J. Breast Cancer in the Elderly. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):819-833.
4. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(19):3580-3587.
5. Enger SM, Thwin SS, Buist DS, et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *J Clin Oncol.* 2006;24:4377.
6. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, et al. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol.* 2010;28:2038.
7. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, et al. Breast cancer in elderly women (≥ 80 years): variation in standard of care? *J Surg Oncol.* 2011;103:201.
8. Gosain R, Pollock Y, Jain D. Age-related Disparity: Breast Cancer in the Elderly. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(11):69.

9. 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. *Br J Cancer* 2011;104:564.
10. Liedtke C, Hess KR, Karn T, et al. The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;138(2):591-599.
11. Cheung K, Syed BM, Green AR, et al. Clinical outcome of triple-negative primary breast cancer in older women: comparison with their younger counterparts. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(Suppl.):Abstract 1057.
12. Syed BM, Green AR, Paish EC, et al. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br. J. Cancer.* 2013;108(5):1042-1051.
13. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(18):2750-2756.
14. 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. Clin. Oncol.* 2006;24(18):2757-2764.
15. 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):4622-4630.
16. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(20):2055-2065.
17. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology research trial 9735. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(8):1177-1183.
18. Kizy S, Altman AM, Marmor S, et al. 21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019;10:322.
19. Caparica R, Brandão M, Piccart M. Systemic treatment of patients with early breast cancer: recent updates and state of the art. *Breast.* 2019;48(Suppl 1):S7-S20.
20. Mislav AR, Cheung KL, Hamaker ME, et al. Controversial issues in the management of older adults with early breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(6):397-402.
21. Schuil H, Derks M, Liefers GJ, et al. Treatment strategies and survival outcomes in older women with breast cancer: A comparative study between the FOCUS cohort and Nottingham cohort. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(6):635-641.
22. Land LH, Dalton SO, Jensen MB, et al. Influence of comorbidity on the effect of adjuvant treatment and age in patients with early-stage breast cancer. *Br. J. Cancer.* 2012;107(11):1901-1907.
23. Lodi M, Scheer L, Reix N, et al. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):657-668.
24. Parks RM, Lakshmanan R, Winterbottom L, et al. Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer - a systematic review of literature. *World J Surg Oncol.* 2012;10:88.
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 cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(34):5381-5387.
26. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(25):3871-3876.
27. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the international breast cancer study group trial VII. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(7):1412-1422.
28. Colleoni M, Price KN, Castiglione-Gertsch M, et al. Mortality during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *International Breast Cancer Study Group. Lancet.* 1999;354(9173):130-131.
29. Kornblith AB, Lan L, Archer L, et al. Quality of life of older patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a companion study to cancer and leukemia group B 49907. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(8):1022-1028.
30. Terret C, Russo C. Pharmacotherapeutic Management of Breast Cancer in Elderly Patients: The Promise of Novel Agents. *Drugs Aging.* 2018;35(2):93-115.
31. Chakrabarti J, Kenny FS, Syed BM, et al. A randomised trial of mastectomy only versus tamoxifen for treating elderly patients with operable primary breast cancer-final results at 20-year follow-up. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;78:260.
32. de Glas NA, Jonker JM, Bastiaannet E, et al. Impact of omission of surgery on survival of older patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2014;101:1397.
33. Fadda GM, Santeufemia DA, Basso SM, et al. Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer in the Elderly. *Med Chem.* 2016;12(3):280-284.
34. Lee SY, Seo JH. Current Strategies of Endocrine Therapy in Elderly Patients with Breast Cancer. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6074808.
35. Wink CJ, Woensdregt K, Nieuwenhuijzen GA, et al. Hormone treatment without surgery for patients aged 75 years or older with operable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1185.
36. Tesarova P. Specific Aspects of Breast Cancer Therapy of Elderly Women. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1381695.
37. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2013;39:44.
38. Chavez-MacGregor M, Niu J, Zhang N, et al. Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab-Based Chemotherapy Among Older Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:2176.
39. Jerzak KJ, Desautels DN, Pritchard KI. An update on adjuvant systemic therapy for elderly patients with early breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(14):1881-1888.
40. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):266-273.
41. Rivin Del Campo E, Rivera S. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients: current evidence and future perspectives. *Cancer Radiother.* 2018;22(6-7):635-639.
42. Giugliano FM, Falivene S, Esposito E, et al. External radiotherapy for breast cancer in the elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(Suppl 1):149-157.
43. Le Saux O, Ripamonti B, Bruyas A, et al. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015;10:157-174.
44. Turner N, Zafarana E, Becheri D, Mottino G, Biganzoli L. Breast cancer in the elderly: which lessons have we learned? *Future Oncol.* 2013;9(12):1871-1881

Prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 2, 128 08 Praha
tesarova.petra@seznam.cz