

# Karcinom prsu ve vyšším věku

Iveta Kolářová<sup>1, 2, 3</sup>, Jaroslav Vaňásek<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Karel Odrážka<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>,

Aleš Hlávka<sup>1, 3</sup>, Jan Štuk<sup>1</sup>, Lukáš Sákra<sup>3</sup>, Jana Mergancová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Multiscan, s.r.o., Pardubice

<sup>2</sup>Fakulta zdravotnických studií Pardubice, Univerzita Pardubice

<sup>3</sup>Nemocnice Pardubického kraje, a.s., Pardubická nemocnice

<sup>4</sup>Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové, Univerzita obrany, Hradec Králové

<sup>5</sup>1. lékařská fakulta UK Praha

<sup>6</sup>3. lékařská fakulta UK Praha

<sup>7</sup>Katedra radiační onkologie IPVZ Praha

Typický věk české pacientky s karcinomem prsu leží v intervalu 60–69 let. Epidemiologické studie potvrzují, že karcinom prsu u starších žen má většinou více příznivých biologických charakteristik, jako je vysoké procento luminal A typů. Přes obecný názor, že karcinom prsu ve vyšším věku je indolentní onemocnění, je oproti mladším pacientkám jednoznačně prokázána vyšší nádorově specifická mortalita, která pravděpodobně souvisí s použitím méně agresivní medikamentózní terapie. Péče o tyto nemocné má začít odhadem délky života, vyhodnocením celkového stavu a následně diskuzí o benefitech a rizicích léčby. Problémem léčby pacientek ve vyšším věku je skutečnost, že je jen malá evidence o optimálním léčebném postupu. V roce 2018 byly publikovány ASCO (American Society of Clinical Oncology) guidelines pro geriatrickou onkologii. Cílem bylo vytvořit návod, jak hodnotit a řešit problémy léčby starých pacientů. Výsledky hodnocení slouží k vytvoření individuálního terapeutického plánu, který se může u pacientek ve vyšším věku v indikovaných případech upravit ve smyslu nižší agresivity jak léčby chirurgické, radiační, ale i systémové. Pro méně radikální terapii, jsou vhodné zvláště nemocné ve špatném celkovém stavu s krátkou předpokládanou dobou života nebo s příznivými biologickými charakteristikami nádoru.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, starší věk, léčba, ASCO doporučení 2018.

## Breast cancer in elderly

A typical age of the czech patient with breast cancer is 60–69 years. Epidemiological studies confirmed that breast cancer in older women usually had more favorable biological characteristics, such as high percentage of luminal A types. Despite the general opinion that breast cancer in older age is an indolent disease, there is clearly evidence of higher disease-specific mortality in comparison with younger patients. This fact is probably related to the use of less aggressive drug therapy. In older patients, the treatment decision should begin with an estimate of life expectancy, an assessment of the general condition, and proceed to discussion of the benefits and risks of treatment. The problem of treatment in the elderly is that there is little evidence on the optimal treatment decisions. The American Society of Clinical Oncology guidelines for geriatric oncology were published in 2018. The guidelines provide recommendations on the use of clinical assessment tools and decision making models for older patients. Clinicians should use results of the evaluation when recommending individual therapeutic plan that can be adjusted in the case of older patients. In indicated cases, surgery, radiation as well as drug therapy can be modified to become less aggressive. Particular candidates for less radical therapy are vulnerable patients with a short life expectancy or with favorable biological characteristics of the tumor.

**Key words:** breast cancer, older age, therapy, ASCO guidelines 2018.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D., kolarova@multiscan.cz

Komplexní onkologické centrum Pardubice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(6): 267–271

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2018

## Úvod

Medián věku v období diagnózy u karcinomu prsu je přibližně 60 let a více než 40 % karcinomů prsu je diagnostikováno u žen starších 65 let. Typický věk české pacientky s karcinomem prsu leží v intervalu 60–69 let. Věková distribuce nemocných s karcinomem prsu z roku 2016 je uvedena na obrázku 1 (1). Dle doporučení ESMO (European Society for Medical Oncology) je jako „starší“ věk v onkologii udáván 70 let a více. Dle doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network) se starší pacienti dělí do tří skupin: 1/ 65–75 let, 2/ 76–85 let, 3/ nad 85 let (2). Se stoupajícím věkem v naší populaci bude stoupat i počet těchto nemocných. Epidemiologické studie potvrzují, že karcinom prsu u starších žen má většinou více příznivých biologických charakteristik, jako je vysoké procento luminal A typů (3). V kombinované sérii nemocných s karcinomem prsu ve věku 55 let a starších, získaných z registrů San Antonio breast cancer databases (n = 35 154) a SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) (n = 171 424), měly nemocné ve vyšším věku ve srovnání s karcinomy diagnostikovanými u mladších žen nižší proliferativní index, normální expresi p53 a diploidní DNA (4). Ačkoliv u většiny starších žen mají převahu nádory prsu s pozitivními hormonálními receptory a nižším rizikem, u významné části se vyskytují i vysoce rizikové typy. Přes obecný názor, že karcinom prsu ve vyšším věku je indolentní, je jednoznačně prokázána oproti mladším pacientkám vyšší nádorově specifická mortalita (5).

V Evropě byl popsán pokles mortality na karcinom prsu, který bere v úvahu věkové rozdíly pacientek. Při srovnání jeho poklesu mezi lety 2000–2004 oproti období 1990–1994, byl pro všechny věkové skupiny 13 %, pro ženy ve věku 35–64 let 17 %, avšak u žen nad 65 let pouze 6 % (6). Snížení mortality se vysvětluje především pokroky v adjuvantní léčbě a screeningu.

Vyšší mortalita u starších žen je pravděpodobně spojena s použitím méně agresivní medikamentózní terapie. Chemoterapie, podávaná nemocným ve vyšším věku, je často méně intenzivní, než u mladších nemocných a v řadě případů není z medicínských důvodů podávána vůbec, a to i v případech, kdy je indikována. Studie prokazují, že starší ženy mají tendenci méně dodržovat režim endokrinní terapie, která je u této věkové skupiny obvykle velmi efektivní, což také vede ke zvýšení mortality (7).

Hlavním důvodem pro podléčenost je oprávněná obava z vyšší toxicity chemoterapie. Starší nemocné mají zvýšené riziko toxických projevů léčby v důsledku řady fyziologických změn. S věkem klesá množství vody v organismu, což vede ke snížení objemu distribuce ve vodě rozpustných léků a relativnímu vzestupu množství tělesného tuku, což mění distribuci léků rozpustných v tucích. Zhoršené vylučování léků může způsobit pokles clearance kreatininu. Kromě změn farmakokinetiky je vyšší věk spojen s větším rizikem vzniku různých typů toxicity, ať již hematologické, kardiální či neurologické. Navíc přítomnost komorbidit, polypragmzie a funkčního omezení mohou mít negativní vliv na toleranci chemoterapie. Celkový stav a předpokládaná délka života by proto měla být vzata v úvahu při volbě léčebného postupu u starších nemocných. Byla studována řada biomarkerů, které by hodnotily biologické stárnutí organismu, zatím však žádný z nich nedokáže efektivně stanovit jeho stupeň. Těsná spolupráce mezi onkologem a geriatrem je ideální situací. Péče o tyto nemocné má začít odhadem délky života, poté geriatrickým vyšetřením a následně diskuzí s pacientem a jeho rodinou o potenciálních benefitech a rizicích léčby.

Pro hodnocení celkového stavu pacientů a následné rozhodování o indikaci chemoterapie je třeba standardizovaný, relativně jednoduchý screeningový nástroj. Zatím však žádný neprokázal potřebnou senzitivitu a specifitu pro všeobecné zavedení do klinické praxe.

Přehled nástrojů vhodných pro hodnocení zdravotního stavu starších pacientek s karcinomem prsu, vytvořený International Society of Geriatric Oncology a European Society of Breast Cancer Specialists, byl publikován v roce 2015 (8). Obecně léčba starších, zdravých žen má respektovat standardní postupy pro lokální a systémovou léčbu. Problémem léčby pacientek ve vyšším věku je skutečnost, že je jen omezeně dostupná evidence o optimálním léčebném postupu pro tuto věkovou skupinu (9). Starší nemocné mají z řady příčin menší pravděpodobnost zařazení do klinických studií, data o pacientkách starších 80 let chybí téměř úplně. U křehkých nemocných s kognitivním deficitem, s vícečetnými, život ohrožujícími komorbiditami a krátkou předpokládanou dobou života, má být léčba zaměřena na zvládnutí symptomů a udržování co nejlepší kvality života. U těch, které

mají předpokládanou dobu života delší, avšak současně i vysoké riziko komplikací v důsledku omezených funkčních schopností, je rozhodování velmi obtížné.

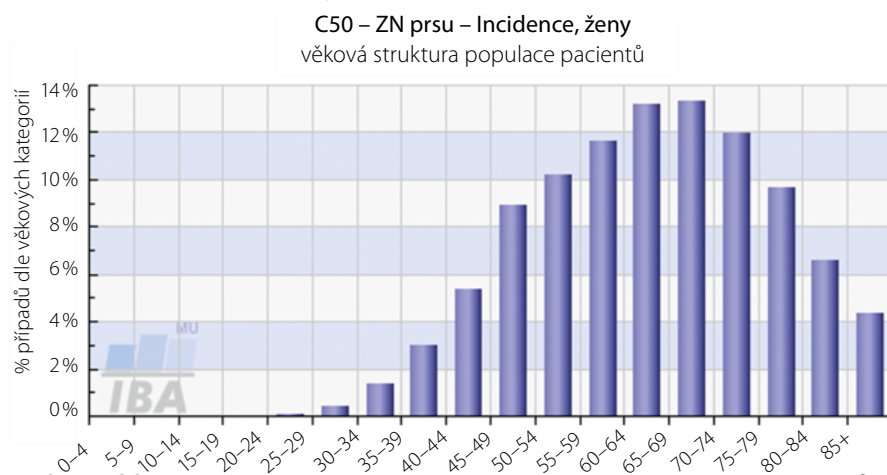
V roce 2018 byly publikovány ASCO (American Society of Clinical Oncology) guidelines pro geriatrickou onkologii (10). Cílem bylo vytvořit praktický návod, jak postupovat v hodnocení a řešení problémů starších pacientů indikovaných k chemoterapii. Práce vychází z 68 studií, které se staly základem pro vytvořená doporučení. U nemocných ve věku 65 let nebo starších, kteří jsou indikováni k chemoterapii, by měla být provedena hodnocení s cílem zjištění rizik, která nejsou běžně obsažena v onkologickém vyšetření. Panel doporučuje minimálně hodnotit funkční schopnosti pacienta, aktivity denního života, komorbiditu, riziko pádů, deprese, kognici a nutrici. Jsou uvedeny konkrétní testy, vhodné pro stanovení velikosti rizik v uvedených oblastech. Pro odhad očekávané délky života panel expertů doporučuje v klinické praxi používat jeden z validovaných nástrojů uvedených na stránkách ePrognosis (<https://eprognosis.ucsf.edu>). Výsledky hodnocení mají být použity pro vytvoření individuálního plánu, který řeší volbu léčebného postupu nádorového onemocnění a identifikuje neonkologická rizika spojená s touto terapií u daného nemocného. Mělo by tím být dosaženo stanovení správného léčebného postupu a implementace cílených intervencí pro zvládnutí neonkologických problémů.

## Terapie časného karcinomu prsu

### Chirurgická terapie

Většina starších žen volí prs zachovný výkon oproti mastektomii, který vede k menší disabilitě a je dobře tolerován. Otázkou je možnost vynechání radioterapie po prs zachovném výkonu. Je důležité, aby tyto nemocné dodržovaly předepsanou endokrinní léčbu, protože po prs zachovném výkonu bez ozáření vzniká vyšší riziko recidivy v prsu (11).

Další otázkou je, zda u starších žen s klinicky negativními axilárními uzlinami provádět biopsii sentinelových uzlin (SLU). Tři randomizované studie ukázaly, že starší ženy, s malými primárními tumory (< 2 cm), pozitivitou hormonálních receptorů (HR+) a klinicky negativní axilou (cN0), které jsou léčeny adjuvantní hormonální terapií, mohou být ponechány bez výkonu v axile, aniž

**Obr. 1.** Věková distribuce nemocných s karcinomem prsu v České republice v roce 2016

by byl zjištěn nepříznivý efekt na léčebné výsledky (12, 13, 14). Znalost postižení axily tedy nemusí mít vliv na léčebný postup ani na výsledek terapie u pacientek starších 70 let, s příznivými biologickými vlastnostmi nádoru nebo závažnými komorbiditami.

Na druhé straně by se měla provádět biopsie SLU u nemocných s předpokladem délky života přesahující 5 let, pokud by byla při její pozitivitě indikována chemoterapie a radioterapie.

Pro starší ženy s HR+ tumory, které odmítanou chirurgický výkon nebo mají velké neresekabilní tumory a krátkou dobu předpokládaného života, může být podána primární hormonální léčba. Dle Cochrane analýzy kontroluje endokrinní terapie primární lézi u většiny pacientek pouze přibližně 2 roky (15). Tato data naznačují, že by pacientkám s delší předpokládanou dobou života měla být nabídnuta chirurgická léčba.

U nemocných neschopných chirurgického výkonu, s hormonálně independentními tumory, má být použita primární radioterapie, která může dosáhnout lokální kontroly tumoru.

### Adjuvantní radioterapie

Adjuvantní radioterapie (RT) je obvykle i u žen vyššího věku dobře tolerována a má přijatelné kosmetické výsledky. Protože riziko lokální recidivy je u starších žen nižší a benefity ozáření se zmenšují se zvyšujícím věkem, nemusí být všechny starší ženy indikovány k adjuvantní RT. Ženy HR+, cN0, s nádory ≤ 3 cm, které souhlasí s podáváním hormonální léčby, nemusí být ozářeny, bez negativního vlivu na celkové přežití (16). Tento postup má sice za následek v 10 letech 10% riziko recidivy v prsu, která pak ale může být následně úspěšně léčena chirurgicky. Pacientky, které nechťejí podstoupit

adjuvantní RT, mají být informovány o mírně vyšším riziku recidivy oproti léčeným zářením a je proto důležité, aby dodržovaly předepsanou hormonální léčbu.

### Adjuvantní endokrinní léčba

Hormonální terapie (HT) u žen s HR+ onemocněním může být prováděna buď inhibitory aromatázy (IA) či tamoxifenem (TMX). Rizika a benefity HT mají být zvažovány především s ohledem na funkční stav nemocné a případné komorbidity.

5letá adjuvantní terapie založená na IA může být mírně efektivnější než 5 let samotného TMX. Při srovnání 5leté léčby IA vs. TMX u žen ve věku 60–69 let byla rizika relapsu 12 % vs. 14%, HR 0,80 u žen 70 let a starších 14 % vs. 17%, HR 0,78 (17).

U žen 70 let nebo starších vedlo přidání letrozolu na dalších 5 let po pětileté léčbě TMX k menšímu počtu rekurencí oproti placebo a ve srovnání s mladšími nemocnými, s podobnou toxicitou a kvalitou života (18).

### Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie má být obecně doporučována v situaci, kde tato terapie významně zvyšuje naději na vyléčení při přijatelné toxicitě. Na základě zkušeností a znalostí známých zdravotních rizik spojených s vyšším věkem je evidentní, že starší pacientky mají vyšší riziko toxicity chemoterapie. Proto je nezbytné volit léčbu tak, aby její riziko nebylo vyšší, než její prospěch. Problémem však je skutečnost, že do klinických studií jsou obvykle zařazovány nemocné pouze v dobrém biologickém stavu a mladší 80 let (19). Přínos adjuvantní chemoterapie u starších pacientek, které jsou v horším

celkovém stavu na základě přítomnosti komorbidit, či funkčního omezení, není znám. Studie, které srovnávaly nemocné s a bez použití chemoterapie ve vyšším věku a špatném celkovém stavu, narážely na obtížný nábor.

Hlavní otázkou je proto volba vhodného chemoterapeutického režimu. K adjuvantní chemoterapii ve vyšším věku jsou obvykle indikovány ženy v dobrém zdravotním stavu, které jsou schopné za pomoci moderních režimů docílit stejné redukce mortality, jako ženy mladé, za cenu vyšší, avšak přijatelné toxicity.

U nemocných vysokého rizika přináší léčba chemoterapií významný potenciální benefit. Je doporučováno aplikovat adjuvantní chemoterapii především nemocným s pozitivními axilárními uzlinami (N+) a negativními estrogenovými receptory (ER-). Tato léčba může přinést prospěch i pro pacientky s negativními axilárními uzlinami (N0), při přítomnosti dalších rizikových faktorů. Na základě vyšší pravděpodobnosti dosažení lepších výsledků polychemoterapií je preferována kombinovaná cytostatická léčba (20).

Observační studie analyzovala použití adjuvantní chemoterapie u starších žen na základě databáze SEER. Bylo zjištěno, že chemoterapie u žen s pozitivními lymfatickými uzlinami a negativními estrogenovými receptory byla spojena se signifikantním snížením mortality na karcinom prsu (HR, 0,72; 95 % CI, 0,54–0,96). Lze tedy shrnout, že chemoterapie u starších žen je vhodná především ve skupině s nádory ER- a N+ (21).

Studie CALGB 49907 srovnávala standardní chemoterapii AC (doxorubicin, cyklofosfamid) s režimem CMF (cyklofosfamid, metotrexát, 5-Fluorouracil) a s monoterapií kapecitabinem u pacientek ve věku 65 let a více. Tato studie byla designována pro potvrzení noninferiority méně agresivní chemoterapie u starších žen ve srovnání se standardní léčbou. Při první interim analýze po zařazení 600 nemocných byl zjištěn benefit polychemoterapie ve srovnání s monoterapií (3leté přežití bez relapsu 68 % vs. 85 %) a dvojnásobné riziko recidivy nebo smrti ve skupině s kapecitabinem ( $p < 0,001$ ) (20). Při neplánované post hoc analýze byl benefit polychemoterapie nalezen pouze u pacientek s ER negativní chorobou. Pouze 4 % zařazených nemocných v této studii však byly ve věku 80 let a starších.

Ve studii US Oncology 9735, srovnávající adjuvantní chemoterapii AC s režimem TC (doce-taxel, cyklofosamid), byly při mediánu sledování 7 let prokázány signifikantně lepší výsledky u režimu TC, jak při hodnocení přežití bez známek choroby (disease free survival – DFS, 81 % TC vs. 75 % AC;  $p = 0,033$ ; HR, 0,74), tak celkového přežití (overall survival – OS, 87 % TC vs. 82 % AC;  $p = 0,032$ ; HR, 0,69).

Nemocné starší 65 let byly v této studii zastoupeny v 16 % a analýza potvrdila, že benefit TC byl pozorován i v této skupině (22). Z uvedených údajů vyplývá, že starší nemocné s biologicky agresivními karcinomy, především při negativitě hormonálních receptorů a postižení lymfatických uzlin, mohou mít relativně stejný benefit z polychemoterapie, jako mladší nemocné. Složitější situace je u nemocných se středním rizikem, u nichž je benefit chemoterapie méně významný. V této skupině může být přínosné použití genové analýzy, jako je třeba stanovení RS–Recurrence Score (Oncotype DX). Validační studie pro RS zahrnovala přibližně 20–30 % žen ve věku  $\geq 65$  let, vliv věku na význam predikce rizika pomocí RS nebyl zjištěn (23).

Analýza databáze SEER porovnávala nemocné s ER pozitivním karcinomem prsu ve věku 18–69 let se skupinou nemocných starších než 70 let. Mladších žen byl 363 876 a starších 147 107. Testování podstoupilo 8 % žen ve vyšším věku a 18 % mladších pacientek. Distribuce RS se mezi jednotlivými skupinami významně nelišila a výsledky léčby ukázaly, že ve skupině mladších žen s vysokým RS chemoterapie snížila riziko úmrtí, avšak ve vyšší věkové skupině nebyla chemoterapie asociována se zlepšením přežití (24).

Hlavní otázkou je, jak postupovat u nemocných se středním rizikem podle RS. Výsledky studie TAILORx, publikované v roce 2018 ukazují, že u žen HR pozitivních HER2 negativních bez postižení uzlin a s RS v rozmezí 11–25, nebyly výsledky adjuvantní hormonální léčby horší, než při použití kombinace chemoterapie a hormonální léčby (25).

## Toxicita chemoterapie

U starších pacientek je při indikaci chemoterapie nutné zvažovat riziko její toxicity. Zvláště závažná jsou rizika spojená se stavem kardiovaskulárního systému a sníženou funkcí kostní dřeně. V retrospektivní analýze údajů ze SEER databáze byl věk spojen s vyšší toxicitou chemo-

terapie založené na antracyklinech. U žen ve věku 66–70 let byl vznik kongestivního srdečního selhání v 10 letech u léčby antracykliny 47 %, při léčbě CMF 33 % a u nemocných bez adjuvantní chemoterapie 28 % (26).

Riziko akutní myeloidní leukemie (AML) bylo po 10 letech od adjuvantní chemoterapie retrospektivně analyzováno v souboru 65 000 nemocných s mediánem věku 76 let. Byl pozorován vznik AML u léčených chemoterapií v 1,8 %, u léčených bez chemoterapie v 1,2 %. Multivariátní analýza prokázala spojení mezi podáním antracyklinů a zvýšeným rizikem vzniku AML (HR, 1,43; 95% CI: 0,87–2,35) (27).

V již zmíněné studii US Oncology 9735, porovávající režim TC vs. AC u žen starších 65 let, byl vyšší počet případů hematologické toxicity u režimu AC, především anémie G3 a 4 a ve větvi TC vyšší počet případů febrilní neutropenie (8 % vs. 4 %) (28). Výsledky této studie podporují výběr použitých režimů bez antracyklinů pro starší nemocné.

## Výběr léčebného postupu dle subtypů

Dle hormonální dependence a positivity HER2 (zvýšená exprese receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor s tyrozinkinázovou aktivitou – HER2+) volíme vhodný léčebný postup.

### HR+, HER2-

¾ starších žen s karcinomem prsu přichází s nálezem positivity hormonálních receptorů a negativit HER2, většina má N0 postižení a jen málo z nich má prospěch z chemoterapie. Chování tohoto typu onemocnění je příznivě ovlivněno adjuvantní endokrinní léčbou, kdy se většina relapsů objevuje po 5 letech (29). Užitečné pro rozhodování o vhodnosti léčby chemoterapií jsou genetická vyšetření, která určují riziko recidivy a pouze nemocné ve vysokém riziku jsou indikovány k cytostatické terapii. Chemoterapie může být zvažována též u nemocných s rozsáhlým uzlinovým postižením či stadiem III. Online kalkulátory, jako Adjuvantonline či PREDICT, mohou pomoci tím, že uvádějí přínos chemoterapie v 10 letech. Je třeba ovšem připomenout, že u pacientek starších 70 let léčených intenzivnějšími režimy, zahrnujícími antracykliny a taxany, je odhad s ohledem na nedostatek randomizovaných studií problematický. Při zvažování typu chemoterapie

lze zvažovat na prvním místě použitých režimů jako je CMF a TC.

### HR-, HER 2-

Přibližně 15 % starších žen přichází s triple negativními nádory (TNBC), které jsou obvykle charakterizovány agresivním chováním a rychlým průběhem (30). Metastázy se obecně objevují do 5 let od diagnózy, takže u většiny starších žen, s předpokladem života více jak 5 let, by měla být zvažována léčba cytostatiky.

Je však třeba brát v úvahu, že některé subtypy karcinomu prsu, mezi které lze zařadit i TNBC, se mohou chovat ve vyšším věku méně agresivně, než je tomu u mladých žen. Ve studii Lidtkeho byl u 1 700 žen s TNBC (definováno podle imunohistochemie) hodnocen vliv věku na vlastnosti nádoru i na přežití (31). Byl zjištěn vztah mezi stoupajícím věkem a poklesem nádorového gradingu ( $p < 0,0001$ ). Přežití bez známek choroby (DFS) bylo u starších pacientek delší (medián DFS 7 vs. 4 roky pro nemocné starší 60 a 31–40 let). Ve studii Cheunga, při hodnocení přežití u 127 žen s TNBC ve věku 70 let a starších, bylo srovnáno se skupinou 342 mladších nemocných (32). Nemocné nad 70 let nebyly léčeny adjuvantní chemoterapií, na rozdíl od mladší skupiny, kde byla podána v 47 %. Přesto bylo nádorově specifické přežití (breast cancer specific survival – BCSS) u obou skupin podobné. Poměr BCSS byl 79 % vs. 73 % pro starší vs. mladší ženy ( $p = 0,39$ ) a počty lokálních, regionálních a distantních rekurencí nebyly významně odlišné.

Není jednoznačně určen důvod těchto rozdílů v různém věku nemocných, avšak předpokládá se, že TNBC má řadu podskupin s rozdílnou prognózou a četnost těchto podskupin se může v různém věku lišit (33). Pro klinickou praxi zatím není dostatek dat, která by určila nemocné, u nichž chemoterapie nemusí být podána a proto pacientky s diagnózou TNBC ve vyšším věku a v dobrém celkovém stavu jsou indikovány k adjuvantní chemoterapii.

### HER2+

Tyto nádory představují u starších nemocných přibližně 15 %. Anti HER2 terapie kombinovaná s chemoterapií dramaticky zlepšila přežití u této skupiny. Samotná endokrinní terapie může být v adjuvanci alternativou u starších žen s malými tumory, 0,5–1 cm, s negativními



axilárními uzlinami. Model PREDICT dovoluje hodnocení přínosu jak chemoterapie, tak trastuzumabu a může být užitečný při rozhodování o léčbě. Pro HR – tumory je nutno zvažovat chemoterapii spolu s trastuzumabem, avšak je nutno brát v úvahu pravděpodobnou délku života a toxicitu léčby. Kombinace paclitaxel a trastuzumab, ačkoliv byla studována pouze ve studiích II. fáze, je méně toxická než ostatní režimy chemoterapie s trastuzumabem a je vhodná pro starší pacientky s malými HER2+ tumory. Pro starší nemocné, s vysoce rizikovými nádory, jsou výhodné režimy neobsahující antracykliny, protože mají nižší riziko kardiální toxicity a malý leukemogenní potenciál.

Recentně byly publikovány výsledky multicentrické randomizované studie fáze II, EORTC 75111–10114 (34), do které byly zařazeny nepředléčené pacientky s HER2+ metastatickým karcinomem prsu, starší 70 let nebo starší 60 let s potvrzenou funkční restrikcí, s předpokladem života více než 12 týdnů a PS 0–3. Ve studii bylo srovnáváno podání metronomického cyklofosfamidu (CFA) 50 mg denně + trastuzumab (trst)

+ pertuzumab (pertu) proti samotné duální anti-HER2 blokádě trst + pertu. Přežití bez progresu (PFS) v 6 měsících bylo 46,2% pro trst + pertu vs. 73,4% pro trst + pertu + CFA, HR 0,65, 95% CI 0,37–1,12,  $p = 0,12$ . Při mediánu sledování 20,7 měsíců byl medián PFS 5,6 měsíců pro trst a pertu vs. 12,7 měsíců s přidáním CFA. Ve skupině s trastuzumabem a pertuzumabem 4 pacientky zemřely bez progresu základního onemocnění (1x z kardiálního důvodu, 1x peritoneální infekce, 1x respirační selhání, 1x náhlá smrt bez specifické příčiny). Ve skupině s přidáním CFA 1 nemocná zemřela na srdeční selhání. Lze tedy shrnout, že přidání metronomického perorálního cyklofosfamidů k léčbě trastuzumabu a pertuzumabu u starších a křehkých pacientek, s HER2+ metastatickým karcinomem prsu, zvýšilo medián PFS o 7 měsíců ve srovnání se samotnou HER2 blokádou. Léčba byla provázena přijatelnou toxicitou.

Kardiotoxicity trastuzumabu je větší u starších nemocných a vyžaduje pečlivé sledování. Nemocné s vysokým rizikem kardiotoxicity, jako je ICHS, hypertenze nebo ejekční frakce levé

komory menší než 55 %, mají být odesláni ke kardiologické konzultaci a zvaženo použití beta-blokátorů a antagonistů angiotensinu, které snižuje výskyt kardiálních příhod (35).

## Závěr

Léčba starších, zdravých žen má respektovat standardní guidelines pro lokální a systémovou léčbu. U křehkých nemocných s kognitivním deficitem, s vícečetnými, život ohrožujícími komorbiditami a krátkou předpokládanou délkou života, má být léčba zaměřena na zvládání symptomů a udržování co nejlepší kvality života. U těch, které mají dlouhou předpokládanou dobu života, ale současně jsou křehké, je rozhodování velmi obtížné. Lékaři mohou pomoci odhady pravděpodobné délky života založené na základě klinických a geriatrických parametrů, vodítkem mohou být současné guidelines ASCO. Výsledky hodnocení slouží k vytvoření individuálního terapeutického plánu, který se může u pacientek ve vyšším věku v indikovaných případech upravit ve smyslu nižší agresivity jak léčby chirurgické, radiační, ale i systémové.

## LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018–10–25]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
- Hornová J, Büchler T. Karcinom prsu u starších žen. *Onkologie* 2013; 7(5): 221–224.
- Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, et al. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2006; 15(10): 1899–1905.
- Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2000; 92(7): 550–556.
- Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast cancer research and treatment*, 2010; 124(3): 801–807.
- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Annals of Oncology*, 2009; 21(6): 1323–1360.
- Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 2011; 126(2): 529–537.
- Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Annals of Oncology*, 2014; 26(2): 288–300.
- Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *The lancet oncology*, 2012; 13(4): e148–e160.
- Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients

Receiving Chemotherapy: American Society of Clinical Oncology Guideline for Geriatric Oncology. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2018; 36(22): 2326.

- Blamey RW, Bates T, Chetty U, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *European Journal of Cancer*, 2013; 49(10): 2294–2302.
- International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. 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.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2004; 351(10): 971–977.
- Martelli G, Miceli R, Costa A, et al. Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: Fifteen year results of a prospective study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2008; 112(3): 481–488.
- Hind D, Wyld L, Beverley CB, et al. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 1(1).
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *Journal of Clinical Oncology*, 2013; 31(19): 2382.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Metaanalysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 28(3): 509–518.

- Muss HB, Tu D, Ingle JN, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *Journal of clinical oncology*, 2008; 26(12): 1956–1964.
- Turner N, Zafarana E, Becheri D, et al. Breast cancer in the elderly: which lessons have we learned?. *Future oncology*, 2013; 9(12): 1871–1881.
- Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2009; 360(20): 2055–2065.
- 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.
- 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27(8): 1177–1183.
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in a Randomized Trial of Chemotherapy for Postmenopausal, Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Lancet Oncol*. 2010; 11(1): 55–65.
- Kizy S, Altman AM, Marmor S, et al. 21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of geriatric oncology*, 2018.
- Sparano JA, Gray RJ, Wood WC, et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. 2018.
- Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25(25): 3808–3815.

27. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25(25): 3871–3876.
28. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24(34): 5381–5387.
29. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *Jama*, 2006; 295(14): 1658–1667.
30. Königsberg, R, Pfeiler G, Klement T, et al. Tumor characteristics and recurrence patterns in triple negative breast cancer: A comparison between younger (< 65) and elderly (> 65) patients. *European Journal of Cancer*, 2012; 48(16): 2962–2968.
31. Liedtke C, Hess KR, Karn T, et al. The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 2013; 138(2): 591–599.
32. Cheung K, Syed BM, Green AR, et al. Clinical outcome of triple-negative primary breast cancer in older women: Comparison with their younger counterparts. *Journal of Clinical Oncology*, 2011; 29(15 suppl.): 1057–1057.
33. Dreyer G, Vondorp T, Smeets A, et al. Triple negative breast cancer: clinical characteristics in the different histological subtypes. *The Breast*, 2013; 22(5): 761–766.
34. Wildiers, H, Tryfonidis K, Dal Lago L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111–10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *The Lancet Oncology*, 2018; 19(3): 323–336.
35. Chavez-Macgregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2013; 31(33): 4222.