

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

# **Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale**

—

**Volume 2008  
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2008*

# Cancer du sein de la femme âgée

C. FALANDRY <sup>1</sup>, I. MOREL-SOLDNER <sup>2</sup>, M. BONNEFOY <sup>3</sup>, G. FREYER <sup>1</sup>  
(Lyon)

## INTRODUCTION

Du fait des caractéristiques épidémiologiques incluant le vieillissement de la population, l'augmentation de l'espérance de vie [1] et, en parallèle, l'incidence croissante des cancers avec l'âge, les femmes âgées à très âgées représentent une importante proportion des patientes atteintes de cancer du sein. Ainsi, plus de 50 % des cancers surviennent aujourd'hui chez des femmes de 65 ans, et plus de 30 % au-delà de 70 ans [2, 3]. Du fait de l'histoire naturelle souvent prolongée de la pathologie, cette proportion augmente à la prise en charge métastatique et la mortalité spécifique s'accroît nettement après 70 ans (données INVS 2003). Paradoxalement, la sur-représentation

- 1 - Service d'Oncologie Médicale - Centre Hospitalier Lyon Sud - 69495 Pierre Bénite cedex & Université Lyon 1 - 69003 Lyon
- 2 - Service de Médecine Gériatrique - Centre Hospitalier Lyon Sud - 69495 Pierre Bénite cedex
- 3 - Service de Médecine Gériatrique - Centre Hospitalier Lyon Sud - 69495 Pierre Bénite cedex & Université Lyon 1 - 69003 Lyon

des patientes âgées en pratique clinique quotidienne s'oppose à la pauvreté des données les concernant dans les essais thérapeutiques, notamment d'enregistrement [4]. Le manque de données prospectives s'illustre par une contradiction entre la séquence thérapeutique théorique - calquée sur celle des patientes plus jeunes - et la prise en charge effective des patientes âgées, souvent considérée comme sub-optimale et basée sur des évaluations empiriques et hétérogènes. À partir de ce constat récurrent dans de nombreuses pathologies cancérologiques se fait jour la nécessité d'une recherche clinique onco-gériatrique, dont les missions prioritaires sont la promotion d'une évaluation systématique des paramètres gériatriques pour les patients de plus de 70 ans et le développement d'essais thérapeutiques « spécifiques » des sujets âgés, avec des critères d'inclusion aussi larges que possible [5]. Cette revue s'attachera successivement (I) à définir les facteurs pronostiques à l'origine de la surmortalité observée dans le cadre du cancer du sein de la patiente âgée, (II) à examiner les données de la littérature concernant les différentes modalités de la prise en charge chirurgicale, (III) les thérapeutiques adjuvantes et (IV) la prise en charge métastatique, et à décrire les voies de recherche en cours de développement dans le cadre d'une prise en charge onco-gériatrique spécifique.

## UN PRONOSTIC PAS TOUJOURS FAVORABLE

### Les caractéristiques histo-pronostiques

Des études anciennes ont fait état de caractéristiques histologiques des néoplasies mammaires plus favorables chez les patientes âgées, avec notamment une augmentation de l'expression des récepteurs hormonaux, une diminution de la surexpression d'HER2-neu [6], des indices de prolifération plus bas, un micro-environnement cellulaire moins favorable expliquant une croissance tumorale ralentie. Ces arguments sont classiquement avancés pour expliquer une tendance générale au sous-traitement, quelles que soient les disciplines [7], et contrastent avec un pronostic globalement moins favorable à l'échelle de la population [7-9]. Les explications à cette contradiction résident dans certaines caractéristiques cellulaires néoplasiques propres, mais surtout dans le retard diagnostique et dans l'insuffisance de prise en charge [10]. Ainsi, les tumeurs sont généralement de taille supérieure et l'envahissement ganglionnaire plus fréquent [11].

## **Le retard au diagnostic**

Parmi les explications au délai de prise en charge intervient l'arrêt du dépistage mammographique organisé à l'âge de 69 ans, ou 74 pour les patientes précédemment dépistées. Des études contradictoires évoquent l'intérêt d'une poursuite du dépistage après 80 ans lorsque l'espérance de vie résiduelle le justifie [12], et un dépistage individualisé est laissé à l'appréciation des médecins traitants et très rarement réalisé. Une tendance par les soignants à la simplification de l'examen clinique, une diminution des plaintes, voire l'occultation des symptômes, concourent à un diagnostic clinique souvent tardif.

## **Une tendance générale au sous-traitement**

Parmi les constantes généralement observées en onco-gériatrie, la prise en charge générale de la pathologie mammaire chez la patiente âgée est considérée comme sous-optimale - marquée d'une part par une diminution des indications thérapeutiques adjuvantes, mais aussi une augmentation des abstentions et une diminution de la prise en charge palliative, antalgique et de confort [8, 13, 14]. Les raisons d'un tel sous-traitement sont à la fois objectives et comprennent une augmentation des co-morbidités, une diminution de l'espérance de vie, l'insuffisance de données prospectives, l'augmentation des toxicités des différents traitements. D'autres raisons plus subjectives sont souvent évoquées : l'impression de traitements moins efficaces, de pathologies moins agressives, la crainte concernant les conditions socio-économiques défavorables ou l'isolement des patientes, ou enfin une volonté affichée de ne pas traiter [13].

Les premières publications favorables à une prise en charge des seniors calquée sur celle des plus jeunes ont été rapidement confrontées à l'importante variabilité clinico-biologique de la population âgée : si les traitements « standard » sont applicables à certaines populations âgées sélectionnées, il est nécessaire de déterminer les critères de cette sélection et de proposer des thérapeutiques alternatives, adaptées, pour les populations plus fragiles. L'hétérogénéité de la population âgée est bien reflétée par la variabilité de l'espérance de vie des patients de même sexe et de même classe d'âge : à 80 ans, un quart des femmes vivra 13 ans en moyenne, tandis qu'un autre quart vivra moins de 5 ans - ce qui illustre bien la problématique difficile de l'indication des chimiothérapies adjuvantes chez la personne âgée, dont les toxicités semblent être accentuées avec l'âge. Les données

évaluant la place de la chirurgie, de la radiothérapie et de l'hormonothérapie semblent au contraire plus rassurantes.

## PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Les objectifs premiers de la prise en charge chirurgicale d'une maladie non métastatique sont à la fois l'obtention du meilleur contrôle local possible en intention curative et la stadification histo-pronostique de la maladie. Ses contraintes sont liées aux risques péri-opératoires, aux séquelles esthétiques et fonctionnelles. La difficulté supplémentaire chez la patiente âgée est d'estimer l'intérêt d'une telle prise en charge lorsque le pronostic vital est limité par d'autres co-morbidités.

### Place de la chirurgie

Les pratiques chirurgicales chez la patiente âgée à très âgée sont caractérisées d'une part par une tendance au sous-traitement avec une augmentation des abstentions, et d'autre part un recours plus fréquent à la mastectomie [13, 15]. Un des principaux arguments évoqués pour justifier cette tendance au sous-traitement est la peur de la morbi-mortalité péri-opératoire. Bien que les taux de mortalité soient minimes chez les patientes âgées (0-0,3 % [11, 16, 17]), des alternatives à l'anesthésie générale - anesthésie locale [18], hypnose [19] ou des techniques de chirurgie ambulatoire [20] - intéressantes particulièrement en cas de troubles psycho-cognitifs sévères - ont été proposées pour les patientes les plus fragiles. Le risque de complications postopératoires et d'hospitalisation prolongée semble être peu corrélé aux co-morbidités [7, 21-24], mais plutôt à certains items fonctionnels d'une évaluation multi-dimensionnelle comme la fatigue, une perte d'autonomie sur les activités basales ou instrumentales, ou le *Performance status* [25]. L'âge [26] constitue, au même titre que le curage axillaire [27, 28] et la mastectomie [29], un facteur de risque de lymphœdème et de limitation de la mobilité du bras.

Une des alternatives proposées à la chirurgie a été historiquement, pour les tumeurs à récepteurs aux œstrogènes (ER) positifs, l'utilisation de tamoxifène ou plus récemment d'anti-aromatases. Le taux de récives locales est significativement augmenté lors d'une monothérapie par tamoxifène par rapport à une chirurgie seule [30-32] ou associée à

un traitement adjuvant par tamoxifène [33, 34]. Il n'y a pas, selon une méta-analyse de Cochrane, de différence significative en termes de survie globale [35]. Dans une étude récente évaluant le létrozole en situation néo-adjuvante, Dixon *et al.* proposaient une poursuite durable (au-delà de 3 ans) de l'anti-aromatase chez les patientes d'espérance de vie limitée [36].

Si une hormonothérapie seule ne constitue une alternative acceptable que pour les patientes les plus fragiles ou refusant une chirurgie [35], des schémas de radiothérapie exclusive selon un schéma classique ou hypofractionné, associée ou non à une hormonothérapie, permettent un bon contrôle local chez des patientes non éligibles ou refusant la chirurgie [37-39].

## **Mastectomie versus tumorectomie**

En dehors des indications classiques de la mastectomie, cancer multifocal, centro-mammaire, en rechute locale ou de taille rendant impossible une chirurgie conservatrice, le désir des patientes d'une chirurgie radicale ou leur refus d'une radiothérapie complémentaire est souvent évoqué pour expliquer un recours plus fréquent à la mastectomie [8, 15]. Cependant, lorsque les options thérapeutiques sont ouvertement discutées, les patientes ont plus fréquemment recours à une chirurgie partielle [40, 41], mieux tolérée à court et moyen terme à la fois sur les aspects esthétique mais aussi psycho-cognitif [42] et fonctionnel [43]. Ces données justifient un recours plus fréquent à des hormonothérapies néo-adjuvantes sur les tumeurs localement avancées ER positives lorsqu'une chirurgie conservatrice est envisagée [36, 44]. Les taux de réponse objective obtenus historiquement avec le tamoxifène [45] puis avec les anti-aromatases [46-48] sont supérieurs à 30 % et une chirurgie conservatrice est rendue possible dans plus de 40 % des cas sous AA, contre 30 % sous tamoxifène ( $p = 0,04$ ) [48].

## **Ganglion sentinelle et curage axillaire**

Le curage axillaire fait historiquement partie intégrante de la prise en charge loco-régionale classique du cancer du sein, apporte un bénéfice en survie globale [49] et informe sur le statut histo-pronostique ganglionnaire au prix d'une importante morbidité en termes de lymphœdème, de douleurs de paresthésies et de diminution de la mobilité du bras [28, 50], qui semble paradoxalement atténuée avec l'âge

[50, 51]. Compte tenu de ces risques, la place du curage axillaire a fait l'objet d'études de désescalade thérapeutique dans deux axes principaux : le ganglion sentinelle et l'abstention de toute exploration chirurgicale.

Lorsque les conditions cliniques le permettent (taille < 3 cm, N0 clinique), l'intérêt de la recherche du **ganglion sentinelle**, comme chez la patiente plus jeune, réside à la fois dans l'obtention d'une information concernant le statut ganglionnaire mais aussi dans l'augmentation du contrôle loco-régional. L'âge est cependant associé à des difficultés techniques, marquées notamment par l'absence de marquage du ganglion sentinelle dans 3-15 % des cas [52, 53]. Lorsque le ganglion sentinelle est envahi, la place d'un curage ganglionnaire complémentaire fait l'objet de controverses [54].

Compte tenu de la fréquence majoritaire des cancers ER positifs et bien que le taux d'envahissement ganglionnaire soit plus fréquent, certaines équipes ont proposé **l'abstention de toute chirurgie axillaire** dans les tumeurs T1N0 après 65 ans [55] ou TxN0 ER positifs après 60 ans [56], et de façon générale lorsque le traitement adjuvant ultérieur ne dépend pas de la stadification ganglionnaire [57].

## Place de la reconstruction mammaire

Les patientes âgées semblent plus réticentes à la reconstruction, par peur des complications, de la récurrence ou d'un geste technique inadapté pour leur âge [58, 59]. Deux séries ont montré la faisabilité du geste et son impact en termes d'augmentation de la qualité de vie [60, 61]. Certains scores visant à établir les critères d'opérabilité sont en cours de développement [62-64].

## Évaluation préopératoire

Bien que les données de la littérature semblent rassurantes en termes de toxicités des différentes modalités de prise en charge chirurgicale, les analyses de pratiques balancent entre une tendance générale au sous-traitement et un traitement excessif, avec une augmentation des indications de mastectomie. Dans le cadre de la Société Internationale d'Onco-Gériatrie (SIOG), un groupe de travail (Surgical Task Force) a été à l'origine de recommandations préconisant une évaluation préopératoire systématique [65] sous la forme du PACE (Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly), évaluation multi-dimensionnelle

intégrant une évaluation gériatrique approfondie, une évaluation du *Performance status (PS)*, de la fatigue et du risque anesthésique. Utilisés de façon prospective lors de la prise en charge de 460 patientes de plus de 70 ans, certains items tels qu'une dépendance pour les activités instrumentales (IADL), une fatigue modérée à sévère et une altération du *PS* ont été corrélés à une augmentation de 50 % du risque de complications postopératoires. L'existence d'une dépendance pour les activités basales (ADL) et/ou instrumentales (IADL), une perturbation du *PS* étaient corrélées à un risque d'hospitalisation prolongée [25].

## TRAITEMENTS ADJUVANTS

### Radiothérapie adjuvante

#### *Après chirurgie conservatrice*

Tous âges confondus, la radiothérapie adjuvante en cas de chirurgie conservatrice du sein est justifiée, compte-tenu de la fréquence des récurrences ipsilatérales (10-40 %). Selon une méta-analyse publiée en 2005, elle est justifiée non seulement en raison de son impact sur la récurrence locale (25,9 % *vs* 7,3 %,  $p < 0,0001$ ) mais aussi sur la mortalité spécifique à 15 ans (35,9 % *vs* 30,5 %,  $p = 0,0002$ ) [66], bien que le bénéfice en survie globale reste marginal [67, 68]. Chez la personne âgée, le taux de récurrences locales semble diminué [66, 69] et l'abstention est plus fréquente que chez la patiente plus jeune [70, 71]. La place de la radiothérapie comme des autres traitements adjuvants doit faire intervenir l'évaluation du risque de récurrence et de l'espérance de vie résiduelle de la patiente.

Pour les tumeurs T1N0, ER positif, une étude du CALGB a montré l'absence de bénéfice d'une association de la radiothérapie à une hormonothérapie par tamoxifène chez les patientes de plus de 70 ans (taux de rechute à 5 ans : 1 % *vs* 4 %,  $p < 0,001$ , taux de mastectomies secondaires, de survie sans récurrence et globale similaires), et un surcroît de toxicités (douleurs, fibrose et rétractions cutanées, perte de mobilité du bras et de l'épaule) [72]. Ces données ont été reprises comme une option envisageable dans les recommandations de prise en charge. Cependant, selon une analyse observationnelle du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) concernant 8 724 patientes répondant aux mêmes critères d'inclusion, le taux de rechute évalué à 4 % à 5 ans s'accroît avec le temps, mesuré à 5,7 % à 8 ans [73] : une radiothérapie



adjuvante reste justifiée pour les patientes dont l'espérance de vie résiduelle est la plus longue.

Une autre étude rétrospective italienne a identifié un sous-groupe de patientes de plus de 75 ans atteintes de tumeurs T1/T2 de grade 1, ne bénéficiant pas de la radiothérapie adjuvante [74].

Dans la pratique, pour les indications précises de l'étude du CALGB (tumeur T1N0, ER positifs, âge  $\geq 70$  ans), une abstention semble l'option la plus raisonnable pour les patientes de plus de 80 ans à co-morbidités modérées à sévères, et une radiothérapie justifiée pour les patientes de moins de 79 ans à faibles co-morbidités, notamment en cas d'histologie lobulaire.

Pour toutes les autres indications, une radiothérapie reste le standard. L'abstention peut être discutée dans les autres cas lorsque l'espérance de vie résiduelle estimée est inférieure à 2 à 3 ans [75].

Par ailleurs, l'intérêt d'un ajout de dose (boost) en regard du foyer tumoral semble rester significatif quelle que soit la tranche d'âge. Des essais évaluant l'intérêt d'une radiothérapie partielle sont en cours.

### ***Après mastectomie***

Tous âges confondus, dans des essais excluant généralement les patientes de plus de 70 ans, une radiothérapie adjuvante de paroi après mastectomie a montré son intérêt en termes de contrôle local pour des tumeurs de plus de 5 cm ( $\geq pT3$ ) et/ou avec envahissement de plus de 4 ganglions. Selon une analyse rétrospective, le bénéfice reste significatif après 70 ans [51].

### ***Études de pratiques, tolérance, observance, schémas hypofractionnés***

Selon une étude observationnelle récente concernant les patientes traitées par radiothérapie adjuvante, le taux d'observance reste relativement haut (87 %) chez des populations âgées ( $\geq 66$  ans) non sélectionnées. Malgré des effectifs faibles, l'arrêt prématuré du traitement s'associe à une surmortalité statistiquement significative [76]. La radiothérapie semble bien tolérée [77-79] et sa principale contrainte est liée à sa durée. Différents protocoles hypofractionnés ont été développés [80-84]. Alors que les hypofractionnements les plus courts s'associent à une sur-toxicité à moyen terme, les fractionnements intermédiaires semblent permettre des résultats comparables aux protocoles classiques en termes de toxicité aiguë, de résultats esthétiques et de survie sans récurrence [80-85].

## Hormonothérapie adjuvante

L'intérêt du traitement hormonal adjuvant a été historiquement inauguré par le tamoxifène qui diminue de 50 % le taux de rechute, de 31 % la mortalité et dont l'intérêt se poursuit au-delà de la durée du traitement (5 ans), se prolongeant jusqu'à 15 ans [86]. Compte tenu de la fréquence accrue des tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux chez les patientes âgées, celles-ci sont de bonnes candidates à ce traitement dont le bénéfice semble être maintenu quel que soit l'âge [86, 87]. Par contre, si certaines toxicités (cancer de l'endomètre notamment) ne semblent pas être influencées par l'âge, le taux de décès à 10 ans par pathologies thrombo-emboliques passe de 1,5 à 8,8 et 17,5 ‰ respectivement à 50, 70 et 80 ans [88]. Malgré l'augmentation de la mortalité d'origine thrombo-embolique (embolies pulmonaires, accidents vasculaires cérébraux), le tamoxifène apporte un bénéfice en survie globale par la prévention des récurrences néoplasiques mammaires, des cancers controlatéraux, mais aussi par la diminution des complications cardio-vasculaires [88]. D'un point de vue pharmacologique, le taux de tamoxifène circulant et de ses métabolites semblent augmentés chez les patientes âgées, sans que l'impact clinique en termes de toxicité et d'efficacité n'ait été évalué [89, 90]. Par ailleurs, certaines co-médications, notamment par des antidépresseurs sérotoninergiques, semblent diminuer son efficacité par l'inhibition du cytochrome P450 2D6 [91].

L'avènement des anti-aromatases (AA) en thérapie adjuvante en remplacement ou en relais du tamoxifène a conduit à son évaluation chez les patientes âgées. Dans l'étude MA-17 comparant le létrozole au tamoxifène, le gain significatif en survie au profit de l'anti-aromatase disparaît après 60 ans [92], probablement par surcroît de mortalité non spécifique. Les anti-aromatases semblent mieux tolérées pour un profil de toxicité différent et marqué principalement par les bouffées de chaleur, les arthralgies et myalgies et la diminution de la densité osseuse [93, 94]. Des controverses concernant l'influence délétère des AA sur les pathologies cardio-vasculaires [95] et sur les troubles cognitifs sont encore non résolues [96-99]. En dehors de la qualité de vie qui semble maintenue [100], aucune étude n'a étudié l'influence spécifique de l'âge sur ces toxicités. Les recommandations actuelles proposent une évaluation systématique de la densité minérale osseuse et l'introduction de bisphosphonates en cas d'ostéoporose avérée [101]. La question d'une prophylaxie systématique, notamment par zolénodrate intraveineux bi-annuel, est en cours d'évaluation [94, 102].

## Chimiothérapie adjuvante

Il existe des variations dépendantes de l'âge, en plus des caractéristiques histo-pronostiques tumorales, du bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante. Selon une méta-analyse de l'EBCTCG des essais randomisés réalisés avant 1995, l'apport d'une chimiothérapie adjuvante est statistiquement supérieur avant 50 ans et il ne semble pas exister de différence entre les tranches 50-69 ans et 70 ans et plus, malgré l'insuffisance de données concernant les patientes les plus âgées [86], mais cette différence n'a pas été retrouvée dans une méta-analyse du CALGB comparant les groupes de moins de 50 ans, 50-64 ans, 65 ans et plus (8 % des patientes, dont 2 % de plus de 70 ans) [103]. Deux études observationnelles du SEER ont confirmé l'impact statistiquement significatif de la chimiothérapie en cas de tumeur sans récepteurs hormonaux, en cas d'envahissement ganglionnaire [104, 105] ou de facteurs de haut risque chez des patientes N0 [105]. Les données spécifiques restent insuffisantes pour les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux : si la place des anthracyclines a été validée chez les patientes de moins de 65 ans, l'association d'une administration hebdomadaire d'épirubicine au tamoxifène chez des patientes de plus de 65 ans apporte un avantage en survie sans récurrence mais pas en survie globale, en cas d'envahissement ganglionnaire [106]. Par ailleurs, deux études spécifiques comparant une monothérapie par tamoxifène à son association au CMF chez des patientes de plus de 60 et 65 ans n'ont pas mis en évidence de différence significative [107, 108] pour un risque de toxicité nettement majoré avec l'âge [108, 109].

L'indication théorique de chimiothérapie adjuvante doit tenir compte non seulement de données histo-pronostiques de la tumeur - taille, grade, récepteurs hormonaux, envahissement ganglionnaire, sur-expression d'HER2-neu -, mais aussi de l'espérance de vie résiduelle de la patiente et de sa tolérance attendue au traitement, dépendantes de son âge chronologique mais surtout des données d'une évaluation gériatrique, aussi simple soit-elle [5, 110, 111]. Malgré des premières publications rassurantes, certains profils de toxicités sont accentués avec l'âge, parmi lesquels la cardio-toxicité [112] et l'héματο-toxicité [108, 109, 113]. La filtration glomérulaire décroît de façon obligatoire avec l'âge [114] et est influencée par certaines co-morbidités (diabète, pathologies cardio-vasculaires...) et co-médications. La nécessaire évaluation de la fonction rénale et l'éventuelle adaptation des thérapeutiques [115] seront abordées dans un paragraphe ultérieur, mais une diminution systématique de la dose est considérée comme non justifiée en intention curative [57].

En situation adjuvante, les données spécifiques font état d'une augmentation des décès toxiques jusqu'à 1,28 % après 65 ans pour le CMF [116], 1,5 % (contre 0,4 % avant 65 ans) pour les régimes à base d'anthracyclines [110]. Si les anthracyclines, plus efficaces que le CMF quel que soit l'âge [86, 117], ont été longtemps préconisées chez les patientes sans dysfonction myocardique initiale, le risque d'insuffisance cardiaque même tardive à 10 ans est évalué à 28 % en l'absence de traitement, 33 % avec une association de type CMF et 47 % lors de l'utilisation d'anthracyclines chez des patientes de 66 à 70 ans [112]. D'autre part, la comparaison d'une chimiothérapie « adaptée » systématique sous la forme d'une monothérapie par capécitabine 2 000 mg/m<sup>2</sup> 14 j/21 par rapport à des associations (CMF et AC) chez des patientes de plus de 65 ans reste nettement en faveur des associations à la fois en survie sans récurrence et en survie globale [118]. Ces données rendent nécessaire l'évaluation dans cette population spécifique non seulement des anthracyclines liposomales mais surtout des taxanes. Chez des patientes plus jeunes, l'association docétaxel-cyclophosphamide est supérieure à l'association adriamycine-cyclophosphamide quel que soit le statut ganglionnaire [119]. Bien que peu cardio-toxique, cette association est plus hémato-toxique [120] et devra faire l'objet d'études prospectives spécifiques chez les patientes âgées. L'étude ELDA a montré qu'une chimiothérapie adjuvante par docétaxel hebdomadaire est mieux tolérée chez des patientes de 65 à 79 ans qu'une association de type CMF [121], et ses données d'efficacité, non matures, seront intéressantes.

Compte tenu de ces données encore parcellaires, les recommandations actuelles préconisent de n'envisager une chimiothérapie adjuvante que chez les patientes dont l'espérance de vie résiduelle estimée est supérieure à 10 ans [57].

Concernant les tumeurs sur-exprimant le récepteur HER2-neu, plusieurs essais de phase III ont montré que le trastuzumab, administré pendant un an de façon concomitante à une chimiothérapie à base de taxanes ou séquentielle après des anthracyclines, améliore la survie sans récurrence et la survie globale. Bien que sans limites d'âges, les essais d'enregistrement HERA et NSABP-B31/N9831 n'ont comporté que 16,2 % et 16 % de patientes de plus de 60 ans, les patientes de plus de 70 ans n'étant pas recensées [122, 123]. Selon l'étude NSABP-B31/N9831, l'âge supérieur à 50 ans est un facteur de risque de cardio-toxicité [123]. En l'absence de données spécifiques suffisantes, les recommandations actuelles préconisent une utilisation étroitement surveillée du trastuzumab après 70 ans, d'un point de vue cardiaque et en indication adjuvante notamment [57].

La place des facteurs de croissance hématopoïétiques a fait l'objet de recommandations spécifiques, sous l'égide de l'EORTC [124-126], établissant notamment les règles d'administration de dérivés de l'érythropoïétine lors des anémies en cours de chimiothérapie (avec un seuil à 11,9 g/dl) et des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF, pour des protocoles de chimiothérapies induisant plus de 10 % de neutropénies fébriles). Ces recommandations doivent être réactualisées à la lumière de données récentes qui préconisent d'une part l'éviction des dérivés de l'érythropoïétine en situation adjuvante, et d'autre part l'utilisation systématique de G-CSF lors de l'administration de chimiothérapies après 70 ans [127]. Des controverses existent sur l'augmentation possible des leucémies secondaires lors de l'utilisation de G-CSF [128, 129].

## PRISE EN CHARGE EN SITUATION MÉTASTATIQUE

Du fait d'un accès différé au diagnostic [71] et la découverte plus fréquente de métastases synchrones (52 % des patientes de plus de 75 ans contre 39 % chez les plus jeunes, < 0,001 [130]), les patientes âgées représentent une part croissante de l'activité oncologique. Comme en situation curative, elles constituent une population à risque de traitement sub-optimal spécifique et symptomatique [130, 131]. Pourtant, chez certaines patientes âgées sélectionnées, l'intérêt d'une chimiothérapie en situation métastatique est similaire aux patientes plus jeunes [132], particulièrement lors de pathologies hormono-résistantes ou réfractaires aux hormonothérapies.

Le sous-traitement est partiellement causé par le manque de données prospectives spécifiques et le défaut de formation aux pathologies gériatriques, mais le recours en pratique quotidienne au gériatre reste anecdotique [130].

### Place de l'hormonothérapie

Comme chez la patiente plus jeune, une hormonothérapie de première ligne constitue le traitement de choix en l'absence de métastases viscérales mettant en jeu le pronostic vital à court terme. La supériorité des anti-aromatases par rapport au tamoxifène n'a été établie que dans une étude [133], mais leur profil de toxicités semble plus favorable

[93, 94, 134-137]. En cas de récurrence sous traitement adjuvant, un changement de classe est licite. Aucune donnée spécifique n'a établi la place des hormonothérapies de lignes ultérieures, souvent calculées sur les résultats obtenus chez des patientes plus jeunes et faisant intervenir le tamoxifène, le fulvestrant [138, 139], les anti-aromatases stéroïdiennes et la médroxyprogestérone [140], pour laquelle le risque thrombo-embolique doit être pris en compte.

## Place de la chimiothérapie

Comme en situation adjuvante, la décision de chimiothérapie palliative fait intervenir une évaluation de la balance bénéfique/risque, conceptualisée sous la forme d'un arbre décisionnel par L. Balducci. Cet arbre doit faire intervenir « une certaine forme d'évaluation gériatrique » aboutissant à la hiérarchisation des maladies, avec en particulier une comparaison de l'espérance de vie spontanée du patient indépendamment du cancer et l'espérance de survie associée au cancer. Il permet de classer les patients selon trois groupes schématiques :

- I. les sujets « Balducci 1 » ou « harmonieux », sans co-morbidité, dont l'espérance de vie est liée uniquement à la pathologie cancéreuse et dont la prise en charge se calque à celle des patients plus jeunes ;
- II. les sujets « Balducci 2 » ou « intermédiaires », où interviennent les vulnérabilités de la pathologie néoplasique et des co-morbidités, pour lesquels seront proposées soit une réadaptation en vue d'une prise en charge classique, soit des thérapeutiques adaptées ;
- III. les sujets « Balducci 3 » ou « très fragiles » dont le pronostic est engagé à court/moyen terme et orientés vers une prise en charge palliative simple.

La difficulté thérapeutique intervient d'une part pour les patients « Balducci 2 », pour lesquels la décision de traitement engage un pronostic fonctionnel à court terme avant une éventuelle réponse tumorale, mais aussi pour les patients « Balducci 1 ». L'utilisation de traitements à des doses « standard » ne prend pas en compte une diminution avec l'âge de paramètres biologiques (fonction glomérulaire notamment), les troubles nutritionnels fréquents à l'origine d'une hypo-albuminémie, la répartition modifiée des graisses et son influence sur le volume de distribution des molécules. Ces éléments ont une répercussion sur la biodisponibilité des traitements et l'incidence des toxicités, que seule une mesure ou une

estimation de la clairance des cytotoxiques, au même titre que celle développée pour le carboplatine [141], pourrait éviter. Certaines recommandations préconisent une adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale [115] et des expériences ont démontré son intérêt [142, 143].

Des données suggèrent par ailleurs la décroissance avec l'âge de la réserve adaptative de certains organes cibles.

Au niveau hématologique, la diminution de la réserve hématopoïétique est illustrée par la chute progressive du nadir des neutrophiles lors de chimiothérapies consécutives et fait l'objet de différentes études de modélisation [144-146]. Comme préalablement évoqué, des recommandations de l'EORTC proposent l'utilisation large de dérivés de l'érythropoïétine dans le cadre des anémies chimio-induites [124-126], et une étude récente a mis en évidence l'intérêt d'une prophylaxie systématique par G-CSF chez les patients de plus de 70 ans [127]. Par ailleurs, l'augmentation des leucémies chimio-induites chez les patients âgés fait évoquer une vulnérabilité accrue aux mécanismes de leucémogénèse [128].

Au niveau cardiaque, l'âge constitue l'un des facteurs de risque principaux d'insuffisance cardiaque congestive induite par les anthracyclines, la dose cumulative maximale, 400 mg/m<sup>2</sup> d'adriamycine étant inférieure à celle des patientes plus jeunes, du fait probablement de taux circulants plus importants [147] par diminution de la clairance mais aussi d'une récupération myocardique dysfonctionnelle.

Ces aspects spécifiques du vieillissement sont progressivement intégrés dans la mise en place d'études spécifiques des patients âgés, après différentes études de phase II ayant montré la faisabilité de différents protocoles « standard » de monothérapie.

En réponse aux problèmes hématologiques, des protocoles de chimiothérapie hebdomadaire ou adaptée ont fait la preuve de leur intérêt : paclitaxel [148], docétaxel [149], gemcitabine [150], vinorelbine [151], idarubicin [152] hebdomadaires, capécitabine orale à la dose de 2 000 mg/m<sup>2</sup>/j, 14 j/21 [153]...

En réponse à la toxicité des anthracyclines, des formes liposomales, dont le profil de tolérance est peu cardio-toxique, ont été développées dans différentes indications, dont la maladie mammaire en situation adjuvante et métastatique [154]. Par ailleurs, des techniques d'imagerie sont en cours de développement afin d'évaluer de manière plus discriminante que par échographie cardiaque et estimation de la fraction d'éjection du ventricule gauche le risque de myocardiopathie chimio-induite [155].

Dans une étude de l'intergroupe GINECO-GETNA-GERICO en cours actuellement, DOGMES, un schéma de doxorubicine liposomale pégylée à 40 mg/m<sup>2</sup>/28 j est évalué chez des patientes de plus de 70 ans en première ligne métastatique mammaire, avec évaluation gériatrique simplifiée initiale et prélèvements hématologiques réguliers en vue d'une modélisation de la récupération l'hématopoïétique.

Si certaines recommandations ont préconisé les chimiothérapies orales [5, 156] car elles maintiennent le sujet dans son environnement psycho-social, celles-ci doivent s'accompagner d'une surveillance accrue des difficultés d'observance et des interactions médicamenteuses. Par ailleurs, leur utilisation met en jeu une importante variabilité de l'absorption au sein de la population âgée, par atrophie gastrique, diminution des sécrétions digestives, du débit sanguin et du fait des fréquentes co-médications.

### **Thérapeutiques ciblées**

Comme mentionné précédemment, les données concernant les nouvelles thérapeutiques ciblées développées dans le sein en situation métastatique, trastuzumab [157] et bevacizumab [158] restent très parcellaires chez les patientes âgées.

### **Traitements symptomatiques**

La prise en charge des différentes toxicités chimio-induites doit faire l'objet d'une surveillance accrue chez le sujet âgé du fait de mécanismes de réponse inadaptés ou non fonctionnels à la soif, de sensibilité accrue aux mucites [108], alors que les nausées et vomissements sembleraient atténués. Comme évoqué précédemment, des précautions restent indispensables concernant l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques et de chimiothérapies orales.

Les bisphosphonates ont un intérêt en termes de diminution des évènements osseux, de leurs complications et des douleurs en cas de métastases osseuses avérées, et sont en cours d'évaluation en prophylaxie en situation adjuvante ou métastatique non osseuse. Ils trouvent aussi leur place en association aux anti-aromatases chez les patientes présentant une diminution de la densité minérale osseuse. L'âge augmente le risque de néphrotoxicité du zolédronate [159], de même que certaines co-morbidités (hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale) et co-médications (anti-inflammatoires non stéroïdiens notamment) [160].



## CONCLUSION

Les recommandations internationales, mais aussi nationales, ont acquis le principe de l'intégration « d'une certaine forme d'évaluation gériatrique » dans le processus décisionnel et dans la prise en charge oncologique des patients âgés de plus de 70 ans. Loin des premières données rassurantes, la confrontation avec la pratique quotidienne met en lumière l'hétérogénéité et la vulnérabilité de cette population, que les outils gériatriques permettent de mieux évaluer. Les défis actuels de la prise en charge des patientes âgées atteintes de cancer du sein sont :

1. l'information des soignants sur la nécessité d'une prise en charge précoce et à visée curative optimale lorsqu'elle est possible,
2. leur sensibilisation aux risques de sous-traitement dans les indications adjuvantes à balance bénéfique/risque favorable mais aussi palliatives,
3. l'intégration des outils gériatriques dans des études prospectives, qui permettront une meilleure prédiction des problèmes de tolérance et d'observance associés aux différents traitements,
4. une adaptation des indications adjuvantes ou curatives à l'espérance de vie et aux paramètres pharmacologiques.

Les données actuelles restent cependant très parcellaires et nécessitent le développement d'essais cliniques spécifiques.

*Résumé*

*À la fois cancer le plus fréquent et première cause de décès par cancer, le cancer du sein voit son incidence augmenter avec le vieillissement de la population. Paradoxalement, les patientes âgées qui représentent plus de 30 % des cas au diagnostic, et plus encore en situation métastatique, sont sous-représentées dans les études cliniques. Leur pronostic globalement plus péjoratif s'explique principalement par un délai à la prise en charge et par un traitement souvent sub-optimal, alors que certaines caractéristiques histologiques sont plus favorables. Cette revue s'attachera (I) à définir les facteurs pronostiques à l'origine de cette surmortalité, (II) à examiner les données de la littérature concernant les différentes modalités de la prise en charge chirurgicale, (III) les thérapeutiques adjuvantes et (IV) métastatiques, et à décrire les voies de recherche en cours de développement dans le cadre d'une prise en charge onco-gériatrique spécifique.*

*Mots clés : sujet âgé, sein, hormonothérapie, radiothérapie, chimiothérapie*

## Bibliographie

- [1] Brutel C. Projections de population à l'horizon 2050 - Un vieillissement inéluctable. INSEE Première 2004:762.
- [2] Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004;31(2):128-36.
- [3] Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101(1):3-27.
- [4] Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341(27):2061-7.
- [5] Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(3):241-52.
- [6] Muss HB. Factors used to select adjuvant therapy of breast cancer in the United States: an overview of age, race, and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):52-5.
- [7] Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3580-7.
- [8] Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005;23(4):783-91.
- [9] Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001;285(7):885-92.
- [10] Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer* 2004;100(9):1807-13.
- [11] Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrida S et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004;101(6):1302-10.
- [12] Galit W, Green MS, Lital KB. Routine screening mammography in women older than 74 years: a review of the available data. *Maturitas* 2007;57(2):109-19.
- [13] Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1858-69.
- [14] Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Blanchette C, Deschenes L. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer* 1999;85(5):1104-13.
- [15] Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L, Hudis C. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46(2):121-6.
- [16] Gennari R, Rotmensz N, Perego E, dos Santos G, Veronesi U. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 2004; 13(4):193-6.
- [17] Audisio RA. The surgical risk of elderly patients with cancer. *Surg Oncol* 2004;13(4):169-73.
- [18] Najarian MM, Johnson JM, Landercasper J, Havlik P, Lambert PJ, McCarthy D. Paravertebral block: an alternative to general anesthesia in breast cancer surgery. *Am Surg* 2003;69(3):213-8; discussion 218.
- [19] Montgomery GH, Bovbjerg DH, Schnur JB, David D, Goldfarb A, Weltz CR et al. A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(17):1304-12.
- [20] Tan LR, Guenther JM. Outpatient definitive breast cancer surgery. *Am Surg* 1997;63(10):865-7.
- [21] Newschaffer CJ, Penberthy L, Desch CE, Retchin SM, Whittemore M. The effect of age and comorbidity in the treatment of elderly women with nonmetastatic breast cancer. *Arch Intern Med* 1996;156(1):85-90.
- [22] Busch E, Kemeny M, Fremgen A, Osteen RT, Winchester DP, Clive RE. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer* 1996;78(1):101-11.
- [23] Wanebo HJ, Cole B, Chung M, Vezeridis M, Schepps B, Fulton J et al. Is surgical management compromised in elderly patients with breast cancer? *Ann Surg* 1997;225(5):579-86; discussion 586-9.

- [24] NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265(3):391-5.
- [25] Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(2):156-63.
- [26] Tengrup I, Nittby LT, Christiansson I, Laurin M. Problems with arms are common after breast surgery. Lymphedema is a frequent complication in elderly women treated for breast cancer. *Lakartidningen* 1999;96(46):5089-91.
- [27] Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, Senie R, Tsangaris T, Grey L et al. Sequelae of axillary lymph node dissection in older women with stage 1 and 2 breast carcinoma. *Cancer* 2002;95(12):2445-54.
- [28] Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, Senie R, Tsangaris T, Grey L et al. Predictors of long-term outcomes in older breast cancer survivors: perceptions versus patterns of care. *J Clin Oncol* 2003;21(5):855-63.
- [29] Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* 2005;98(5):343-8.
- [30] Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, Van Geel A, Rutgers E, Berner J et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003;39(3):309-16.
- [31] Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Sutcliffe R, Quilliam J et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994;20(3):207-14.
- [32] Kenny FS, Robertson JFR, Ellis IO, Elston CW, Blarney RW. Long-term follow-up of elderly patients randomised to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast cancer. *The Breast* 1998;7:335-339.
- [33] Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004;91(6):699-704.
- [34] Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003;14(3):414-20.
- [35] Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004272.
- [36] Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2008.
- [37] Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro C et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2006;79(2):156-61.
- [38] Van Limbergen E, Van der Schueren E, Van den Bogaert W, Van Wing J. Local control of operable breast cancer after radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1990;26(6):674-9.
- [39] Fodor J, Svastics E, Gyenes G, Besznyak I. Radiotherapy alone or in combination with surgery in the management of stage III breast cancer. *Acta Chir Hung* 1988;29(3):287-97.
- [40] Liang W, Burnett CB, Rowland JH, Meropol NJ, Eggert L, Hwang YT et al. Communication between physicians and older women with localized breast cancer: implications for treatment and patient satisfaction. *J Clin Oncol* 2002;20(4):1008-16.
- [41] Sandison AJ, Gold DM, Wright P, Jones PA. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *Br J Surg* 1996;83(7):994-6.
- [42] Figueiredo MI, Cullen J, Hwang YT, Rowland JH, Mandelblatt JS. Breast cancer treatment in older women: does getting what you want improve your long-term body image and mental health? *J Clin Oncol* 2004;22(19):4002-9.
- [43] De Haes JC, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2003;39(7):945-51.
- [44] Tubiana-Hulin M, Becette V, Bieche I, Mauriac L, Romieu G, Bibeau F et al. Exemestane as neoadjuvant hormone therapy for locally advanced breast cancer: results of a phase II trial. *Anticancer Res* 2007;27(4C):2689-96.

[45] Mano M, Fraser G, McLroy P, Stirling L, MacKay H, Ritchie D et al. Locally advanced breast cancer in octogenarian women. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(1):81-90.

[46] Freedman OC, Verma S, Clemons MJ. Using aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting: evolution or revolution? *Cancer Treat Rev* 2005;31(1):1-17.

[47] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108-16.

[48] Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative « Arimidex » Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106(10):2095-103.

[49] Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival—a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(1):109-16.

[50] Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):143-9.

[51] Yap KP, McCready DR, Narod S, Manchul LA, Trudeau M, Fyles A. Factors influencing arm and axillary symptoms after treatment for node negative breast carcinoma. *Cancer* 2003;97(6):1369-75.

[52] DiFronzo LA, Hansen NM, Stern SL, Brennan MB, Giuliano AE. Does sentinel lymphadenectomy improve staging and alter therapy in elderly women with breast cancer? *Ann Surg Oncol* 2000;7(6):406-10.

[53] McMahon LE, Gray RJ, Pockaj BA. Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? *Am J Surg* 2005;190(3):366-70.

[54] Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(10):1140-51.

[55] Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005;242(1):1-6; discussion 7-9.

[56] Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P 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):337-44.

[57] Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1101-15.

[58] Handel N, Silverstein MJ, Waisman E, Waisman JR. Reasons why mastectomy patients do not have breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1990;86(6):1118-22; discussion 1123-5.

[59] Reaby LL. Reasons why women who have mastectomy decide to have or not to have breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(7):1810-8.

[60] August DA, Wilkins E, Rea T. Breast reconstruction in older women. *Surgery* 1994;115(6):663-8.

[61] Giroto JA, Schreiber J, Nahabedian MY. Breast reconstruction in the elderly: preserving excellent quality of life. *Ann Plast Surg* 2003;50(6):572-8.

[62] Serletti JM, Higgins JP, Moran S, Orlando GS. Factors affecting outcome in free-tissue transfer in the elderly. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(1):66-70.

[63] Lipa JE, Youssef AA, Kuerer HM, Robb GL, Chang DW. Breast reconstruction in older women: advantages of autogenous tissue. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(3):1110-21.

[64] Bowman CC, Lennox PA, Clugston PA, Courtemanche DJ. Breast reconstruction in older women: should age be an exclusion criterion? *Plast Reconstr Surg* 2006;118(1):16-22.

[65] Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, Koperna T, Longo WE et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. *Eur J Cancer* 2004;40(7):926-38.

[66] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy

and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.

[67] Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 2000;355(9217):1757-70.

[68] Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. World J Surg* 1994;18(1):63-9.

[69] Hillner BE, Mandelblatt J. Caring for older women with breast cancer: can observational research fill the clinical trial gap? *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):660-1.

[70] Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, Nayfield SG, Kessler LG. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(11):716-26.

[71] Litvak DA, Arora R. Treatment of elderly breast cancer patients in a community hospital setting. *Arch Surg* 2006;141(10):985-90; discussion 990.

[72] Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971-7.

[73] Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):681-90.

[74] Livi L, Paia F, Meldolesi E, Bianchi S, Cardona G, Cataliotti L et al. The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(5):473-8.

[75] Scalliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer* 2007;43(15):2264-9.

[76] Srokowski TP, Fang S, Duan Z, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS et al. Completion of adjuvant radiation therapy among women with breast cancer. *Cancer* 2008;113(1):22-9.

[77] Arraras JI, Manterola A, Dominguez MA, Arias F, Villafranca E, Romero P et al. Impact of radiotherapy on the quality of life of elderly patients with localized breast cancer. A prospec-

tive study. *Clin Transl Oncol* 2008;10(8):498-504.

[78] Huguenin P, Glanzmann C, Lutolf UM. Acute toxicity of curative radiotherapy in elderly patients. *Strahlenther Onkol* 1996;172(12):658-63.

[79] Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R, Wallach P, Balducci L. Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(2):150-2.

[80] Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):154-62.

[81] Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143-50.

[82] Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7(6):467-71.

[83] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331-41.

[84] Livi L, Stefanacci M, Scocciati S, Dicosmo D, Borghesi S, Nosi F et al. Adjuvant hypofractionated radiation therapy for breast cancer after conserving surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(2):120-4.

[85] Cutuli B, De Lafonan B, Vitali E, Costa L, Aristei C, Marchal C et al. Breast conserving treatment (BCT) for stage I-II breast cancer in elderly women. Analysis of 927 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;Ahead of print.

[86] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.

[87] Crivellari D, Price K, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, Lindtner J et al. Adjuvant endocrine therapy compared with no systemic therapy for elderly women with early breast cancer: 21-year results of International Breast Cancer Study Group Trial IV. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4517-23.

- [88] Ragaz J, Coldman A. Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors, with analysis of mortality from contralateral breast cancer, cardiovascular events, endometrial cancer, and thromboembolic episodes. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2018-24.
- [89] Sheth HR, Lord G, Tkaczuk K, Danton M, Lewis LM, Langenberg P et al. Aging may be associated with concentrations of tamoxifen and its metabolites in breast cancer patients. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12(8):799-808.
- [90] Decensi A, Robertson C, Viale G, Pigatto F, Johansson H, Kisanga ER et al. A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(11):779-90.
- [91] Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(1):113-21.
- [92] Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL 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. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1956-64.
- [93] Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hochtin-Boes G et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006;7(8):633-43.
- [94] Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(7):829-36.
- [95] Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2006;22(8):1609-21.
- [96] Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004;13(1):61-6.
- [97] Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK et al. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology* 2006;15(5):422-30.
- [98] Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM, Ryan CM, Vogel VG, Rastogi P et al. Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause* 2007;14(6):995-8.
- [99] Jenkins V, Atkins L, Ambroisine L, Fleissig A, Fallowfield L, Howell A. Preliminary results from the IBIS II (prevention) cognitive sub-protocol. 29th San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA 2006:Abstr 6074.
- [100] Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6931-40.
- [101] Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(21):4042-57.
- [102] Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: the Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 2006;15 Suppl 1:S30-40.
- [103] Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *Jama* 2005;293(9):1073-81.
- [104] Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2750-6.
- [105] Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. 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):2757-64.
- [106] Fargeot P, Bonnetterre J, Roche H, Lortholary A, Campone M, Van Praagh I 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):4622-30.
- [107] Pritchard KI, Paterson AH, Fine S, Paul NA, Zee B, Shepherd LE et al. Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as

- adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2302-11.
- [108] Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thurlimann B 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):1412-22.
- [109] De Maio E, Gravina A, Pacilio C, Amabile G, Labonia V, Landi G et al. Compliance and toxicity of adjuvant CMF in elderly breast cancer patients: a single-center experience. *BMC Cancer* 2005;5:30.
- [110] Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *Breast* 2007;16 Suppl 2:S159-65.
- [111] Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients - An analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1832-43.
- [112] Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3808-15.
- [113] Du XL, Osborne C, Goodwin JS. Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4636-42.
- [114] Gault MH, Cockcroft DW. Letter: creatinine clearance and age. *Lancet* 1975;2(7935):612-3.
- [115] Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43(1):14-34.
- [116] Colleoni M, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A. Mortality during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *International Breast Cancer Study Group. Lancet* 1999;354(9173):130-1.
- [117] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-83.
- [118] Muss HB, Berry DL, Cirrincione C. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) in patients aged 65 and older: results of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):Abstr507.
- [119] Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S 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):5381-7.
- [120] Valero V. Docetaxel and cyclophosphamide in patients with advanced solid tumors. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(6 Suppl 6):21-3.
- [121] Nuzzo F, Morabito A, De Maio E, Di Rella F, Gravina A, Labonia V et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients: safety data from the multicentre phase 3 randomised ELDA trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66(2):171-80.
- [122] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
- [123] Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
- [124] Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2201-16.
- [125] Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43(2):258-70.
- [126] Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in

adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2433-53.

[127] Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007;12(12):1416-24.

[128] Patz DA, Duan Z, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3871-6.

[129] Touw IP, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):183-6.

[130] Freyer G, Braud AC, Chaibi P, Spielmann M, Martin JP, Vilela G et al. Dealing with metastatic breast cancer in elderly women: results from a French study on a large cohort carried out by the « Observatory on Elderly Patients ». *Ann Oncol* 2006;17(2):211-6.

[131] Danielson B, Winget M, Gao Z, Murray B, Pearcey R. Palliative Radiotherapy for Women with Breast Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008.

[132] Christman K, Muss HB, Case LD, Stanley V. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience. *JAMA* 1992;268(1):57-62.

[133] Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist* 2004;9(5):497-506.

[134] Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1684-9.

[135] Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2247-58.

[136] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2101-9.

[137] Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(9):1391-8.

[138] Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98(2):229-38.

[139] Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005;104(2):236-9.

[140] Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin* 2003;53(4):227-44.

[141] Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(8):573-80.

[142] Gelman RS, Taylor SGT. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 1984;2(12):1404-13.

[143] Hurria A, Brogan K, Panageas KS, Pearce C, Norton L, Jakubowski A et al. Effect of creatinine clearance on patterns of toxicity in older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Drugs Aging* 2005;22(9):785-91.

[144] Repetto L, Vannoni MO, Balleari E, Venturino A, Granetto C, Bason C et al. Mitoxantrone in elderly patients with advanced breast cancer: pharmacokinetics, marrow and peripheral hematopoietic progenitor cells. *Anticancer Res* 1999;19(1B):879-84.

[145] Pinto A, De Filippi R, Frigeri F, Corazzelli G, Normanno N. Aging and the hemopoietic system. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(Suppl):S3-S12.

[146] Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, Dale DC, Crawford J et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer* 2007;110(7):1611-20.



- [147] Li J, Gwilt PR. The effect of age on the early disposition of doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51(5):395-402.
- [148] Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, Manzione L, Zagonel V, Fratino L et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol* 2005;16(2):253-8.
- [149] Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Yardley DA, Bradof JE, Grimaldi M, Kalman LA et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3500-5.
- [150] Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 2005;16(6):899-908.
- [151] Vogel C, O'Rourke M, Winer E, Hochster H, Chang A, Adamkiewicz B et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999;10(4):397-402.
- [152] Crivellari D, Lombardi D, Corona G, Massacesi C, Talamini R, Sorio R et al. Innovative schedule of oral idarubicin in elderly patients with metastatic breast cancer: comprehensive results of a phase II multi-institutional study with pharmacokinetic drug monitoring. *Ann Oncol* 2006;17(5):807-12.
- [153] Bajetta E, Procopio G, Celio L, Gattinoni L, Della Torre S, Mariani L et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2155-61.
- [154] Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002;94(1):25-36.
- [155] Wildiers H, Jurcut R, Ganame J, Herbots L, Neven P, De Backer 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.
- [156] Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(2):135-43; discussion 144, 146, 151-2.
- [157] Adamo V, Franchina T, Adamo B, Ferraro G, Rossello R, Maugeri Sacca M et al. Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 6:vi11-5.
- [158] Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
- [159] McDermott RS, Kloth DD, Wang H, Hudes GR, Langer CJ. Impact of zoledronic acid on renal function in patients with cancer: clinical significance and development of a predictive model. *J Support Oncol* 2006;4(10):524-9.
- [160] Munier A, Gras V, Andrejak M, Bernard N, Jean-Pastor MJ, Gautier S et al. Zoledronic Acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. *Ann Pharmacother* 2005;39(7-8):1194-7.