

Karcinom prsu u starších žen

Jana Hornová, Tomáš Büchler

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Karcinom prsu patří mezi nejčastější nádorová onemocnění seniorského věku. Navzdory tomu existuje jen málo studií, o něž by bylo možné opřít rozhodování v péči o starší pacientky s karcinomem prsu v každodenní klinické praxi. Článek stručně shrnuje dosavadní poznatky a doporučení o této poněkud podceňovanéematice.

Klíčová slova: karcinom prsu, geriatrie, chemoterapie, hormonální léčba, radioterapie.

Breast cancer in older women

Breast cancer is one of the most common malignancies of the elderly. Despite that, only limited number of studies provide evidence base for decision-making in elderly patients with breast carcinoma in everyday clinical practice. The article provides an overview of current knowledge and recommendations for clinical management of this patient population.

Key words: breast cancer, elderly, chemotherapy, hormonal therapy, radiotherapy.

Onkologie 2013; 7(5): 221–224

Úvod

Starší pacienti s nádorem čelí specifickým výzvám ve svém boji s tímto onemocněním. Samotné stárí, plus psychosociální stres spojený s diagnózou, chirurgickou nebo systémovou léčbou může mít negativní vliv na vyrovnání se s diagnózou a na dokončení léčby.

Podle publikovaných dat u starších pacientek s karcinomem prsu je zřejmé, že některé terapeutické postupy (chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie a biologická léčba) nejsou u nemocných v této věkové kategorii aplikovány se stejnou razancí jako u pacientek mladších (1). Naopak primární hormonální terapie je u pacientek ve starší věkové kategorii volena častěji než u pacientek mladších věkových skupin, částečně kvůli vyššímu podílu tumorů s pozitivními hormonálními receptory.

Epidemiologie karcinomu prsu v seniorském věku

Dle doporučení ESMO je jako „starší“ věk v onkologii udáván věk 70 let a více. Dle doporučení NCCN se starší pacienti dělí do tří skupin: 1/65–75 let, 2/76–85 let, 3/nad 85 let. Na základě věku samotného nelze odhadnout očekávanou délku života, funkční rezervu ani riziko léčebných komplikací. Očekávané přežití v ČR je ve věku 65 let pro ženy 19,0 let (z toho 8,8 roku v dobrém zdravotním stavu), u mužů 15,5 let (z toho 8,5 roky v dobrém zdravotním stavu) (2).

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem žen. Incidence se zvyšuje s věkem, zdvojuje se každých 10 let až do menopauzy a poté se dále každoročně dramaticky zvyšuje. Asi 20 % pacientek s karcinomem prsu je diagnostikováno ve věku 75 let a více a procento

pacientek diagnostikovaných po 80. roce života v posledních 30 letech mírně narůstá. V roce 2010 bylo v ČR diagnostikováno s karcinomem prsu 1 539 pacientek starších 75 let. I když specifická mortalita i v této věkové skupině mírně klesá, poměr mortalita/incidence 0,57 je výrazně vyšší než v celé populaci žen s karcinomem prsu (0,26) (3).

U pacientek starších 75 let v Národním onkologickém registru bylo v roce 2010 zastoupení stadií při diagnóze následující: stadium I 28,8 %, stadium II 37,1 %, stadium III 18,4 %, stadium IV 10,5 %, stadium neurčeno 5,2 %. Procento pacientek s neurčeným stádiem v posledních několika letech významně pokleslo. V roce 2000 bylo stádium neurčeno u 26,4 %, v roce 2005 u 20 % (3), což znamená, že tyto pacientky nebyly plně došetřeny a z největší pravděpodobnosti ani léčeny multimodální onkologickou léčbou. Příčinou tohoto stavu je částečně celkový špatný stav a závažné komorbiditativ této věkové skupiny pacientek, ale částečně jistě také předsudky (ageism) a neoprávněné pochybnosti o účinnosti onkologické terapie v geriatrické populaci (4, 5).

Věk jako limitace léčby karcinomu prsu

Samotný věk je rizikovým faktorem pro vznik nádorového onemocnění. Některé funkční změny organismu ve stárí jako snížená imunita, zvýšená insulinová rezistence a chronický zánět mohou urychlovat nádorový růst. Mnohé komorbiditativ, např. srdeční onemocnění, mohou být kontraindikací chirurgického výkonu nebo podání režimu chemoterapie – antracyklinů. Diabetes může zvyšovat riziko periferní neuropatie, která může být u starších pacientů velmi omezující.

Na volbě mírnějších terapeutických postupů u starších pacientek se může podílet příznivější biologické chování nádorů, častý výskyt komorbidit a celkově horší zdravotní stav u pacientek pokročilého věku. Nádory prsu u starších žen vykazují vyšší expresi hormonálních receptorů, nižší expresi HER2 a jsou zde zastoupeny příznivější histologické subtypy (6). Vzhledem k tomu, že do většiny klinických studií nebyly zařazovány pacientky starší 70 let (přidružené choroby je často vyřazují z protokolu studie), neexistuje pro tuto skupinu mnoho terapeutických doporučení, která by se opírala o evidence-based data. Celkový zdravotní stav hraje důležitou roli při volbě léčebného postupu. Pokročilý věk je zpravidla spojen s horší tolerancí fyzické zátěže, vyšším výskytem komorbidit, zhoršením soběstačnosti a kognitivních funkcí. Při volbě terapeutického postupu by měla být zvažována očekávaná délka života pacientek. U starších pacientek s nepokročilým nádorem prsu je nejčastější příčinou úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. Starší pacientky (tj. nad 70 let) s lokálně pokročilým nádorem prsu mají zvýšené riziko úmrtí na nádor, avšak u pacientek ve věku nad 80 let je opět nejčastější příčinou úmrtí kardiovaskulární onemocnění. U pacientek s metastatickým karcinomem prsu je nejčastější příčinou smrti nádorové onemocnění.

Komplexní geriatrické hodnocení

Anglický pojem „frailty“, který se používá k vyjádření geriatrické „křehkosti“, je definován jako stav se sníženými funkčními rezervami, který vede k funkčním omezením a k horší toleranci toxické léčby. Jedním z potenciálně užitečných nástrojů napomáhajících při volbě optimálního

léčebného postupu je Komplexní geriatrické hodnocení (CGA – comprehensive geriatric assessment). CGA zahrnuje klinické vyšetření, zhodnocení fyzické výkonnosti, soběstačnosti, posouzení duševního stavu a sociálních vztahů.

Role CGA při výběru pacientek k intenzivnější onkologické léčbě zatím není plně akceptována (7). Jeho význam je v zhodnocení tří otázek, které jsou pro léčbu jakéhokoli pacienta s nádorem zcela zásadní: schopnost pacienta podstoupit léčbu (a rozhodnutí o jejím typu, pokud existuje více možností), vhodnost léčby (včetně rizik léčby a komorbidit limitujících přežití pacientky) a identifikace zásadních zdravotních a sociálních problémů, které také vyžadují řešení (7).

Přehled doporučení pro léčbu starších pacientek

Z literatury vyplývá, že doporučené terapeutické postupy pro starší pacientky v celkově dobrém zdravotním stavu by měly být stejné jako u pacientek mladších. Starší celkově zdravé pacientky léčbu tolerují stejně dobře jako nemocné mladší. Samotný věk není důvodem podání méně intenzivní léčby (8).

Chirurgická léčba

U lokálně nepokročilého onemocnění je léčebným postupem záchranná operace, která u starších pacientek vede k menšímu stupni pooperační morbidity než mastektomie, jež je doporučována při multifokálním, multicentrickém nebo nepříznivě uloženém nádoru. Odběr axilárních uzlin na histologické vyšetření, při N0 nádorech exstirpace sentinelové uzliny, je prováděn stejně jako u pacientek mladších věkových kategorií.

Adjuvantní radioterapie

U zdravých geriatrických pacientek je po parciálním výkonu indikována adjuvantní radioterapie na prs, při vysokém riziku i na spádová lymfatika (axilu, nadklíček), u pacientek po mastektomii s vysokým rizikem je indikována adjuvantní radioterapie hrudní stěny a spádových lymfatických uzlin. Radioterapie je u starších žen celkově dobře tolerována, s dobrými kosmetickými výsledky. Riziko lokální recidivy se ním méně snižuje se stoupajícím věkem, přínos adjuvantní radioterapie u starších pacientek tedy může být v absolutních číslech menší. U některých geriatrických pacientek by mohlo být zváženo vynechání radioterapie, a to ve věkové skupině nad 70, s malým tumorem (do 2 cm), hormonálně pozitivním nádorem a nepostiženými uzlinami, za předpokladu dobré compliance pacientky s užíváním adjuvantní hormonální léčby (9).

Co se týče boostu na lůžko tumoru, randomizované studie prokázaly, že boost na lůžko tumoru vede k zlepšení lokální kontroly, a to u všech věkových podskupin, ale nemá vliv na celkové přežití (10).

Adjuvantní systémová terapie

Možnosti adjuvantní systémové terapie zahrnují chemoterapii a/nebo hormonální terapii, při pozitivitě c-erbB2 (HER2) je doporučena chemoterapie + trastuzumab. Je-li indikována chemoterapie, volba režimů by měla být stejná jako u mladších pacientek s diagnózou karcinomu prsu – režimy na bázi antracyklinů a taxánů. Z výsledků studie SEER nicméně vyplývá, že chemoterapie na bázi antracyklinů u starších žen může vést k vyššímu procentu srdečních selhání. Při střední době sledování 56 měsíců bylo procento pozorovaných srdečních selhání v 5 a 10 letech po léčbě antracykliny 19% a 38%, po chemoterapii bez antracyklinů 18% a 33% a bez léčby chemoterapií 15% a 29% (11). Epirubicin se ukazuje méně kardiotoxický než doxorubicin a je některými lékaři preferován při léčbě starších pacientek, i když jasné důkazy pro tento postup chybí. Při kontraindikaci antracyklinů je vhodný režim s docetaxelem a cyklofosfamidem (12). Ve studii s paklitaxelem byla prokázána stejná účinnost u podskupiny starších pacientek oproti mladším, starší ženy mají však zvýšené riziko toxicity (13).

Validních analýz zabývajících se hormonální terapií specificky u pacientek ve vyšším věku je minimum (14). Ohledně optimálního trvání adjuvantní hormonální terapie a strategií typu switch nebo prodloužené adjuvance u pacientek staršího věku je mnoho nejasností. Minimální doba hormonální terapie je 5 let. Delší adjuvantní hormonální léčba 10 let by měla být zvážena u pacientek s horšími prognostickými znaky (postižení lymfatických uzlin, vyšší grade tumoru) a v celkově dobrém zdravotním stavu s dlouhým odhadovaným přežitím pokud je použitým lékem tamoxifen. Toto lze doporučit na základě studie ATLAS, i když v ní bylo jen 9% žen starších 70 let (15). Naopak u starších pacientek s malým nádorem (< 1 cm) bez postižení uzlin a zároveň se závažnými komorbiditami a/nebo očekávaným přežitím pod 10 let pravděpodobně nelze od hormonoterapie očekávat benefit ve smyslu prodloužení přežití (14, 16).

Z metaanalýzy EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Group) vyplývá, že ve skupině pacientek nad 60 let byl menší výskyt recidiv při hormonální léčbě inhibitory aromatáz oproti tamoxifenu, ve věkové skupině 60–69 let (12 vs. 14%, RR 0,80),

v skupině 70 let a starší (14 vs. 17%, RR 0,78) (17). Nicméně při inhibitoru aromatáz je nutné pečlivě zvažovat jejich nežádoucí účinky, které mohou v seniorském věku vést ke snížení kvality života (artralgie) či dokonce úmrtí (osteoporotická fraktura krčku femuru).

Co se týče kardiotoxicity trastuzumabu v seniorské populaci, ve studii pacientů nad 70 let byla pozorována asymptomatická kardiotoxicita u 26,7% a symptomatická kardiotoxicita (absolutní pokles EF LK o 20%) u 8,9% z nich. Čísla jsou o něco vyšší, než bylo pozorováno u pilotních studií. Starší pacientky s pozitivitou HER-2 měly signifikantně vyšší pravděpodobnost vzniku kardiální příhody, pokud již léčeni s cukrovkou ($P = 0,010$) nebo srdečním onemocněním ($P = 0,010$) (18).

Paliativní léčba

Starším pacientkám se sníženou očekávanou dobou přežití by měla být nabídnuta adekvátní podpůrná léčba a doporučení na paliativní péči. U pacientek geriatricky „křehkých“, s přidruženými chorobami, horších kognitivních funkcí, je větší výskyt komplikací spojených s multimodální onkologickou léčbou a léčebné postupy u nich musí být pečlivě zvažovány. U pacientek schopných chirurgického výkonu, je tento preferován před samotnou systémovou léčbou. Studie prokázaly, že u hormonálně pozitivních pacientek je menší výskyt recidiv po chirurgickém výkonu s následnou hormonální terapií oproti hormonální terapii samotné (19). U pacientek neschopných chirurgického výkonu, nebo při jeho odmítnutí, je při pozitivně hormonálních receptorů doporučována spíše hormonální terapie než chemoterapie. U pacientek s hormonálně negativními receptory je lepší chemoterapie v monoterapii než kombinované režimy. U geriatricky „křehkých“ pacientek s HER2+onemocněním je vhodnější monoterapie anti-HER2 léčbou, v případě kombinace s chemoterapií je třeba pečlivě poučit pacientky o možných rizicích vyplývajících z náročnější kombinované léčby.

U geriatricky křehkých pacientek s karcinomem prsu, které nejsou kandidáty na chirurgický výkon, není doporučována primární radioterapie (20).

Závěr

Při léčbě starších pacientek s karcinomem prsu je nutné zohledňovat specifické problémy této populace. V blízké budoucnosti se očekává, že klinické studie objasní místo CGA při rozhodování o léčbě starších pacientek. Naopak ne-

jasná situace bude nejspíše ještě nějakou dobu panovat ohledně nových možností systémové léčby, zejména léčby cílené.

S podporou grantu Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost MZ ČR, EU a Evropského sociálního fondu v ČR: Edukační a informační platforma onkologických center pro podporu a modernizaci vzdělávání a lékařských a příbuzných medicínských oborů.
CZ 2.07/2.4.00/31.0020.

Literatura

1. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, 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 Res Treat.* 2010; 124(3): 801–807.
2. EHEMU – European Health Expectancy Monitoring Unit. Dostupný z WWW: www.ehemu.eu (přístup 25. 7. 2013).
3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. (přístup 25. 7. 2013).
4. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, et al. Uppsala/Orebro Breast Cancer Group. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med* 2006; 3: e25.
5. Büchler T, Hornová J, Kordíková D, et al. Karcinom prsu u žen v pokročilém věku. *Prakt. Léč.* 2010; 90(1): 40–42.
6. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550–556.
7. Parks RM, Lakshmanan R, Winterbottom L, et al. Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer – a systematic review of literature. *J Surg Oncol.* 2012; 10: 88.
8. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, et al. The surgical management of elderly cancer patients: recommendations of the SIOG surgical task force. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 926.
9. Smith BD, Gross CP, Smith GL, et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(10): 681–690. 25.
10. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25(22): 3259–3265.
11. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3808.
12. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of U.S. Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1177–1183.
13. Lichtman SM, Hurria A, Cirincione CT, et al. Paclitaxel efficacy and toxicity in older women with metastatic breast cancer: combined analysis of CALGB 9342 and 9840 *Annals of Oncology* 2011; 23(3): 632–638.
14. Crivellari D, Spazzapan S, Puglisi F, et al. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010; 73(1): 92–98.
15. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013; 381(9869): 805–816.
16. Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol* 2000; 18: 1709–1717.
17. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 509.
18. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* 2012; 23(4): 897–902.
19. Johnston SJ, Kenny FS, Syed BM, et al. A randomised trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with invasive breast carcinoma of high oestrogen receptor content: long-term results at 20 years of follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23(9): 2296–2300.
20. Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR. Conservative management of operable breast cancer: ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1978; 42(4): 2045–2053.

Článek přijat redakcí: 26. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2013

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

tomas.buchler@ftn.cz