

VÅRDPROGRAM FÖR BRÖSTCANCER – TILLÄGG RÖRANDE BEHANDLING AV ÄLDRE

Författare: Irma Fredriksson och Göran Liljegren (med synpunkter från Jonas Bergh)

1. Bakgrund

Hälften av alla nyinsjuknanden i bröstcancer drabbar kvinnor >65 års ålder. 35 % av kvinnorna är >70 år vid diagnos, och 25 % >75 år. Andelen äldre kvinnor som kommer till behandling för nyupptäckt bröstcancer ökar också stadigt i och med att vår befolkning blir allt äldre. År 2007 diagnostiserades primär bröstcancer hos 3231 kvinnor med ålder 65 år eller äldre [1].

Risken för bröstcancerdöd ökar med ökande ålder, och den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra äldsta [2, 3, 4]. Den totala mortaliteten i bröstcancer har minskat dramatiskt under de senaste 20 åren. För kvinnor >80 års ålder, och kvinnor >70 års ålder med östrogenreceptornegativ sjukdom, ses dock ingen förbättrad överlevnad [5, 6]. Då mortaliteten över tid minskar mer för yngre kvinnor, blir skillnaden i överlevnad mellan yngre och äldre allt större [7].

Den lägre bröstcancerspecifika överlevnaden hos äldre ses trots att andelen tumörer med gynnsamma karakteristika ökar med ökande ålder. Tumörer hos kvinnor >65 års ålder är något oftare östrogenreceptorpositiva, lågproliferativa, Her-2-negativa samt har lägre grad av vaskulär invasion än tumörer hos yngre kvinnor [8-10]. En inte obetydlig andel av äldre kvinnors tumörer har dock prognostiskt ogynnsamma karakteristika; hos kvinnor >70 är 20 % av tumörerna ER-negativa (och ytterligare 19 % ER-positiva men PgR-negativa), 7 % Her-2-pos, 20 % högproliferativa (Ki-67 >25 %) och nära 30 % Elstongrad III [11]. Den metastatiska potentialen hos äldre kvinnors bröstcancer förefaller heller inte vara lägre än för yngre kvinnor [12].

En viktig förklaring till den lägre överlevnaden för äldre är att de äldre kvinnornas tumörer diagnostiseras i senare stadier än hos yngre kvinnor [10, 13, 14], vilket delvis kan förklaras av att de äldsta kvinnorna inte kallas till hälsokontrollmammografi. Många äldre kvinnor kommer till behandling först när tumörerna nått ett avancerat stadium. Att bröstcancer är en vanlig sjukdom även i högre ålder är dåligt känt [15, 16]. Äldre självundersöker sina bröst mer sällan med ökande ålder [17]. Uppmärksamheten på förändringar i den egna kroppen avtar med åldern. En del äldre kvinnor tycker att de är för gamla för behandling och väntar därför med att söka för sina symptom [18].

Den relativt sett höga mortaliteten i bröstcancer hos äldre kan dock endast delvis förklaras av en sen diagnostik. Det finns ett massivt vetenskapligt underlag som visar att äldre kvinnor i många fall får en inadekvat behandling under hela vårdkedjan från diagnos till behandling av metastaserande sjukdom [10, 13, 19-27]. En svensk studie baserad på det regionala bröstcancerregistret i Uppsala-Örebroregionen visar att äldre kvinnor genomgår mindre omfattande diagnostik, oftare opereras med mastektomi, opereras med mindre omfattande

axillkirurgi samt mindre ofta får radioterapi och kemoterapi än yngre kvinnor med tumörer i jämförbart stadium [14].

Orsaken till suboptimal behandling av äldre kan förklaras av:

- brist på data från randomiserade studier i denna åldersgrupp
- osäkerhet om tolerans för/ toxicitet av behandling kontra behandlingsvinst
- osäkerhet om behandlingens påverkan på andra sjukdomar och läkemedel (comorbiditet)
- osäkerhet om en patients kvarvarande förväntade livslängd
- brist på data om äldre kvinnors behandlingspreferenser

Trots att hälften av kvinnorna som drabbas av bröstcancer är > 65 år utgör de bara 9 % av dem som inkluderas i kliniska prövningar [28]. Med stigande ålder inkluderas allt färre - av cancerpatienter ≥ 75 år inkluderas 0,5 % i studier [29].

Comorbiditet i form av hjärtsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, diabetes, hypertoni eller ledbesvär föreligger hos cirka 50 % av de äldre kvinnorna vid 70 års ålder. Antalet comorbida åkommor ökar med ökande ålder, men på grund av selektion ligger andelen patienter utan comorbiditet tämligen konstant. Hälften av kvinnorna som diagnostiseras med en bröstcancer vid ≥ 85 års ålder saknar annan sjuklighet [13]. Comorbiditet har i studier inte visat sig påverka val av behandling [13] eller endast marginellt påverka val av behandling [10, 19].

Med ökande ålder minskar den kvarvarande förväntade livslängden. Stor individuell variation föreligger inom varje åldersgrupp, men också variationen minskar med ökande ålder. Enligt amerikanska data är den förväntade kvarvarande livslängden för kvinnor vid 70 års ålder i median 16 år, vid 75 års ålder 12 år, vid 80 års ålder 9 år och vid 85 års ålder 6 år [30].

Många studier påvisar att subjektiva bedömningsgrunder och personliga preferenser hos patienter, anhöriga och behandlande läkare till stor del styr valet av behandling [31, 32]. Exempelvis finns studier som visar att etniskt ursprung, åldersskillnad mellan patient och läkare, liksom doktors kön spelar roll för valet av behandling [22, 25, 33, 34].

Det finns såväl epidemiologiska som randomiserade studier vilka visar att en adekvat kirurgisk och adjuvant behandling kan förbättra den bröstcancerspecifika överlevnaden till och med hos kvinnor >80 års ålder [35]. I studien från Uppsala såg man att den statistiskt säkerställda överdödligheten i bröstcancer hos kvinnor 70-84 års ålder jämfört med kvinnor 50-69 års ålder försvann då analyserna korrigerades för diagnosår, stadium och given behandling [14].

De idag gällande Nationella Riktlinjerna för behandling av bröstcancer omfattar behandling av bröstcancerpatienter i alla åldrar. Den behandling som de facto erbjuds äldre bröstcancerpatienter skiljer sig inte obetydligt från gällande rekommendationer. Behandlingsrekommendationerna för äldre är i lägre utsträckning än i andra åldersgrupper evidensbaserade och variationer i given behandling är stor. Detta tillägg till de Nationella Riktlinjerna för behandling av bröstcancer är ett försök att förbättra behandlingen av äldre kvinnor med nyupptäckt bröstcancer och att peka ut en strategi för att förbättra överlevnaden i bröstcancer i denna åldersgrupp. Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, vilka i stället bör styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av comorbiditet.

Allmänna principer för primärutredning

Utredning av misstänkt bröstcancer hos äldre skiljer sig inte på någon väsentlig punkt från de principer som gäller för yngre och medelålders kvinnor. Vid misstanke om bröstcancer ska utredningen innefatta klinisk undersökning, mammografi och biopsi. Målet med utredningen ska vara att ställa en klar diagnos. Vikten av en klar preoperativ diagnos är snarast större för en äldre kvinna för att minimera antalet kirurgiska ingrepp.

Allmänna principer för kirurgi

För majoriteten av kvinnor innebär primärbehandlingen ett kirurgiskt ingrepp. Bröstkirurgi är generellt förenat med en låg risk för morbiditet och mortalitet. Åldern i sig innebär inte ökad risk – en frisk äldre kvinna har en lika låg risk som en yngre kvinna [36-38]. Förekomst av comorbiditet påverkar däremot den perioperativa risken, men de allra flesta äldre kan med moderna anestesilogiska metoder genomgå bröstkirurgi med en låg incidens av perioperativa komplikationer [37].

Precis som hos yngre kvinnor ska målet med kirurgin vara att åstadkomma god lokal tumörkontroll. Man bör inte kompromissa med radikaliteten i tron att man genom detta ger en skonsammare behandling eller att äldre kvinnor inte har nytta av radikal kirurgi på grund av sin ålder. De allra flesta lokalrecidiven kommer inom tre år från primäroperationen, och även 90-åriga kvinnor har i median en längre förväntad överlevnad än så. Betydelsen av ett adekvat kirurgiskt ingrepp är snarast större för äldre kvinnor eftersom färre alternativ för postoperativ behandling står till buds.

De stora randomiserade studierna om bröstbevarande kirurgi och mastektomi inkluderade inga kvinnor över 70 års ålder. Det finns dock kompletterande randomiserade studier på den äldre åldersgruppen vilka bekräftar att resultaten är tillämpliga även här [39, 40] (Level I-II, för definitioner se kapitlet om adjuvant systembehandling). Jämfört med mastektomi ger bröstbevarande kirurgi en lika god överlevnad och en bättre livskvalitet. Hos kvinnor >70, precis som hos yngre kvinnor, är mastektomi associerat med mer armproblem [41] och en försämrad kroppsuppfattning jämfört med bröstbevarande kirurgi [41, 42]. För unga kvinnor väger den förbättrade livskvaliteten tungt vid behandlingsbeslut. Kosmetik kan vara av mindre betydelse med ökande ålder, men en majoritet av de äldre föredrar bröstbevarande kirurgi trots behovet av postoperativ strålbehandling [43, 44]. Bevarad kroppsuppfattning har visats ha stor betydelse för livskvalitet och psykisk hälsa i alla åldrar, liksom patientens eget inflytande i beslutsprocessen [42]. Ett bröstbevarande ingrepp bör således vara standardingreppet hos kvinnor med utan allvarlig comorbiditet, så samma indikationer som hos yngre och medelålders kvinnor. Vid allvarlig comorbiditet, vid större tumörer och där kvinnan själv inte anser att en bröstförlust har någon betydelse för livskvaliteten är dock mastektomi ett bättre alternativ för att om möjligt kunna avstå från strålbehandling.

Precis som hos yngre är det vid operationen viktigt att fastställa axillstatus, då detta kan påverka den postoperativa onkologiska behandlingen både vad gäller strålbehandling och adjuvant systemisk behandling. Målet med armhåleingreppet är förutom adekvat diagnostik att åstadkomma en så god lokal tumörkontroll som möjligt vilket på lång sikt möjligen också kan ge en överlevnadsvinst [45]. Den armmorbiditet som är förenad med axillarutrymning har lett till att nödvändigheten med ingreppet har diskuterats, i synnerhet för äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv, körtelnegativ sjukdom och reducerad förväntad överlevnad [46, 47]. Risken för armmorbiditet minskar med ökande ålder [48] och statistiskt ses en sänkt

livskvalitet endast under de första 6 postoperativa månaderna [47]. Sedan införandet av sentinel node tekniken behöver dock vinsterna med ett axillaringrepp sällan ifrågasättas. Sentinel node biopsi kan utföras på samma indikationer som för yngre och medelålders kvinnor [49], och studier visar att sentinel node biopsi hos äldre ger tilläggsinformation som signifikant påverkar beslutet om onkologisk efterbehandling [50, 51]. Med tanke på den långa förväntade överlevnaden även i hög ålder bör en axillarutrymning utföras vid känd metastasering/ positiv sentinel node för att uppnå en så god lokal tumörkontroll så möjligt.

Behandling av äldre med primär tamoxifenbehandling utan efterföljande kirurgi har studerats inom ramen för sex olika randomiserade studier [52-56]. År 2006 publicerades en Cochrane-rapport med en metaanalys av resultaten [57]. Studien visar att tamoxifenbehandling enbart ger en sämre lokal kontroll än kirurgi, men inte någon statistiskt signifikant försämring av överlevnaden (Level I). Cirka 80 % av patienterna svarar initialt på primär tamoxifenbehandling men responsen kvarstår i medel endast i 1,5-2 år. Vid progress krävs behandling med kirurgi alternativt strålbehandling för att uppnå lokal kontroll, och detta i ett senare och mer avancerat stadium av sjukdom och i en högre ålder. I Cochrane-rapporten dras slutsatsen att primär endokrin terapi endast ska erbjudas de med hormonreceptorpositiva tumörer vilka vid multidisciplinär konferens bedömts som icke operabla (Grade A).

Behandling med aromatashämmare till postmenopausala kvinnor har i den neoadjuvanta situationen visat bättre resultat än behandling med tamoxifen med avseende på klinisk och radiologisk respons, samt leder till en ökad andel bröstbevarande kirurgi [58, 59]. Studier med långtidsuppföljning utan efterföljande kirurgi saknas.

Postoperativ strålbehandling

EBCTCG:s overview av postoperativ strålbehandling visar att den relativa risken för lokalt återfall minskar med två tredjedelar och att den bröstcancerspecifika överlevnaden ökar efter såväl bröstbevarande kirurgi som mastektomi [60]. Även om äldre var underrepresenterade i analysen får resultaten anses ha god evidens avseende lokalrecidiv (Level I), men mer tveksamt avseende överlevnad.

Risken för lokalrecidiv efter bröstbevarande kirurgi minskar med ökande ålder [61, 62], och därmed också den absoluta vinsten av strålbehandlingen [60]. Då även adjuvant systembehandling sänker lokalrecidivrisken har flera randomiserade studier genomförts där man i väldefinierade grupper med extra låg risk för lokalrecidiv avstått från strålbehandling. Man har här noterat en låg incidens av lokalrecidiv även då man avstått från strålbehandling, men given strålbehandling har dock alltid inneburit en vinst [63-66].

Den absoluta vinsten av strålbehandling på lokoregionala recidiv efter mastektomi är oberoende av ålder [60], och för kvinnor ≥ 70 år med högrisksjukdom ses även en förbättrad överlevnad [67].

Äldre förefaller tolerera strålbehandling lika bra som yngre, utan ökad risk för hudkomplikationer och utan fler behandlingsavbrott [68-71]. Värdet av strålbehandlingen måste dock alltid ställas mot behandlingens potentiella risker för bieffekter på hjärta och kärl. I genomförda studier, utan långtidsuppföljning, ses med moderna strålbehandlingstekniker ingen ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och död [72].

Postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi och mastektomi ges således enligt de vårdprogram som gäller regionalt och nationellt, precis som till yngre kvinnor. Undantaget

är de kvinnor med T1 N0 tumörer som uppfyller kriterierna för, och accepterar att delta i, den nationella kohortstudien där man avstår från att ge strålbehandling postoperativt.

Postoperativ endokrin behandling

Eftersom cirka 80 % av äldre med bröstcancer har en hormonreceptorpositiv sjukdom utgör endokrin behandling basen i den postoperativa systemiska terapin. De goda effekterna av postoperativ endokrin behandling är väl dokumenterad även hos äldre kvinnor [73] (Level I). De två viktigaste läkemedelsgrupperna är tamoxifen, som funnits i behandlingsarsenalen i över 30 år, och aromatashämmare som funnits på marknaden i snart 10 år. Effekten av dessa läkemedel är i stort likvärdig, men aromatashämmarna har i studier visat sig ge en något bättre fjärrmetastafri- och sjukdomsfri överlevnad samt en reducerad risk för kontralateral bröstcancer jämfört med tamoxifen [74-77]. De randomiserade studierna rörande behandling med aromatashämmare har inkluderat ett signifikant antal kvinnor ≥ 65 år, och publicerade subgruppsanalyser har visat att effekten av behandling är oförändrad i hög ålder [78]. Rekommendationerna rörande endokrin behandling i de regionala och nationella vårdprogrammen gäller också för äldre kvinnor.

Vid behandling av äldre kan biverkningspanoramata ha en stor betydelse vid val av endokrin terapi. Vid behandling med aromatashämmare ses en lägre incidens av tromboembolism och cerebrovasikulära komplikationer, medan frakturer och muskel- och skelettmärtor är mer frekventa.

Vid endokrin terapi bör också kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner undvikas, en situation kopplad till ökad läkemedelsanvändning med ökande ålder. Genom sin påverkan på cytochrom P450 kan vissa antidepressiva, antiarytmika och antihistaminer minska effekten vid tamoxifenbehandling [79].

Postoperativ kemoterapi

Äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet tolererar i regel postoperativ kemoterapi lika bara som yngre [80, 81]. Dokumentationen för effekten av denna behandling är dock dålig för kvinnor >70 års ålder [73]. Risken för allvarliga biverkningar på bl. a hjärta och benmärg ökar med stigande ålder och måste vägas mot den individuella risken för återfall [82]. Det faktum att de flesta tumörer hos äldre är hormonreceptorpositiva gör att kemoterapi mer sällan behöver övervägas. För äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv lymfkörtelnegativ sjukdom är tilläggsvärdet av kemoterapi begränsat [83, 84]. För friska kvinnor med hormonreceptornegativ, eller hormonreceptorpositiv lymfkörtelpositiv bröstcancer, kan man vid kemoterapi förvänta en förhållandevis likartad reduktion av recidivrisken som hos en yngre kvinna [73, 85-89].

Eftersom dokumentationen för cellgiftsbehandling hos äldre är svag är det angeläget att de kvinnor som genomgår sådan behandling inkluderas i de studier som görs just på äldre kvinnor. Alltför enkla regimer och dosreduktioner kan påverka resultaten negativt. I en studie inkluderande 633 kvinnor >65 år där standardkemoterapi (CMF/ AC) jämfördes med singelterapi capecitabine - en behandling som förväntades ha en lägre toxicitet i den äldre åldersgruppen [90]. Vid en medianuppföljning på 2,4 år visade sig standardkemoterapi ge en avsevärt bättre sjukdomsfri- och total överlevnad jämfört med capecitabine. Toxiciteten var måttlig oavsett regim .

Postoperativ trastuzumab-behandling

Dokumentationen för postoperativ behandling med trastuzumab som tillägg till kemoterapi saknas för kvinnor >70 års ålder [91-94]. Ingen av de randomiserade studierna har redovisat data från subgruppsanalyser baserade på ålder. I HERA-studien är endast 16 % av de 5000 inkluderade patienterna >60 års ålder, vilket innebär en otillräcklig statistisk styrka för subgruppsanalys [95]. Då det inte finns några medicinska skäl att tro att effekten av behandling skulle skilja mellan åldersgrupper rekommenderas således äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet behandling på samma indikationer som yngre kvinnor (Grade D). Vid behandling av äldre måste extra uppmärksamhet riktas mot den ökade risken för hjärttoxicitet som har noterats i samband med trastuzumab-behandling [95].

Uppföljning efter behandling

Precis som hos yngre kvinnor bör uppföljningen bestämmas av tumörens allvarlighetsgrad, den givna postoperativa behandlingen och kvinnans övriga hälsotillstånd.

Vid låg risk för återfall räcker det i de flesta fall med årliga mammografikontroller i kombination med möjlighet att kontakta bröstsjuksköterska vid behov. Mammografikontrollerna sköts med fördel via de kallelsesystem som redan finns på landets mammografienheter. Eftersom mammografihälsokontrollerna upphör senast vid 74 års ålder måste därefter lokala lösningar sökas.

Vid tumörer med större risk för återfall är det rimligt med kliniska kontroller i kombination med årliga mammografikontroller i 5 år.

Vid förekomst av annan komplicerande sjuklighet kan kontrollerna med fördel överföras till patientens ordinarie läkare.

- Kliniska studier genomförs tyvärr alltför sällan på den äldre åldersgruppen, evidensstöd för olika behandlingar är därför väsentligen sämre för den äldre åldersgruppen.
- Det bedöms ha hög angelägenhetsgrad att även äldre patienter inkluderas i framtida studier.
- Diagnostik och stadieindelning bör för äldre ske enligt samma principer som för yngre.
- Strålbehandling och/eller endokrin terapi bör i allmänhet erbjudas äldre på samma indikationer som för den yngre åldersgruppen.
- Risken för biverkningar med kemoterapi är något större för äldre, trots detta bör man för den äldre åldersgruppen ej exkludera kemoterapi utan en detaljerad estimerad nytta-riskanalys.
- För HER2/neu positiv sjukdom bör patienter i allmänhet erbjudas kombination av kemoterapi och trastuzumab.

Referenser

1. *Cancer incidence in Sweden 2007*, in *Official Statistics of Sweden*. 2008, The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
2. *Causes of Death 2007*, in *Official Statistics of Sweden 2009*, The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
3. Louwman, W.J., et al., *Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly*. *Eur J Cancer*, 2007. 43(15): p. 2242-52.
4. Tai, P., et al., *Modeling the effect of age in T1-2 breast cancer using the SEER database*. *BMC Cancer*, 2005. 5: p. 130.
5. Engholm G , F.J., Christensen N, Bray F, Gjerstorff M L, Klint Å, Køtlum J E, Ólafsdóttir E, Pukkala E and Storm H H. *NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries*. 2009 [cited].
6. Jatoi, I., et al., *Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis*. *J Clin Oncol*, 2007. 25(13): p. 1683-90.
7. Quaglia, A., et al., *The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening*. *Eur J Cancer*, 2009. 45(6): p. 1006-16.
8. Diab, S.G., R.M. Elledge, and G.M. Clark, *Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(7): p. 550-6.
9. Daidone, M.G., et al., *Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003. 45(3): p. 313-25.
10. Gennari, R., 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): p. 1302-10.
11. Durbecq, V., et al., *A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant "luminal-B" tumours associated with aggressive characteristics*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008. 67(1): p. 80-92.
12. Singh, R., S. Hellman, and R. Heimann, *The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment*. *Cancer*, 2004. 100(9): p. 1807-13.
13. Yancik, R., et al., *Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older*. *JAMA*, 2001. 285(7): p. 885-92.
14. Eaker, S., et al., *Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden*. *PLoS Med*, 2006. 3(3): p. e25.
15. Linsell, L., C.C. Burgess, and A.J. Ramirez, *Breast cancer awareness among older women*. *Br J Cancer*, 2008. 99(8): p. 1221-5.
16. Moser, K., J. Patnick, and V. Beral, *Do women know that the risk of breast cancer increases with age?* *Br J Gen Pract*, 2007. 57(538): p. 404-6.
17. Siahpush, M. and G.K. Singh, *Sociodemographic variations in breast cancer screening behavior among Australian women: results from the 1995 National Health Survey*. *Prev Med*, 2002. 35(2): p. 174-80.
18. Grunfeld, E.A., et al., *Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer*. *Br J Cancer*, 2002. 86(9): p. 1373-8.
19. Bouchardy, C., et al., *Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women*. *J Clin Oncol*, 2003. 21(19): p. 3580-7.

20. Busch, E., et al., *Patterns of breast cancer care in the elderly*. *Cancer*, 1996. 78(1): p. 101-11.
21. DeMichele, A., et al., *Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients*. *Cancer*, 2003. 97(9): p. 2150-9.
22. Enger, S.M., et al., *Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings*. *J Clin Oncol*, 2006. 24(27): p. 4377-83.
23. Gajdos, C., et al., *The consequence of undertreating breast cancer in the elderly*. *J Am Coll Surg*, 2001. 192(6): p. 698-707.
24. Giordano, S.H., et al., *Breast cancer treatment guidelines in older women*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(4): p. 783-91.
25. Hebert-Croteau, N., et al., *Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women*. *Cancer*, 1999. 85(5): p. 1104-13.
26. Lavelle, K., et al., *Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women > or =65 years*. *Br J Cancer*, 2007. 96(8): p. 1197-203.
27. Wyld, L., et al., *Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines*. *Br J Cancer*, 2004. 90(8): p. 1486-91.
28. Hutchins, L.F., et al., *Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials*. *N Engl J Med*, 1999. 341(27): p. 2061-7.
29. Murthy, V.H., H.M. Krumholz, and C.P. Gross, *Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities*. *JAMA*, 2004. 291(22): p. 2720-6.
30. Walter, L.C. and K.E. Covinsky, *Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making*. *JAMA*, 2001. 285(21): p. 2750-6.
31. Newcomb, P.A. and P.P. Carbone, *Cancer treatment and age: patient perspectives*. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(19): p. 1580-4.
32. Yellen, S.B., D.F. Cella, and W.T. Leslie, *Age and clinical decision making in oncology patients*. *J Natl Cancer Inst*, 1994. 86(23): p. 1766-70.
33. Hershman, D.L., et al., *Surgeon characteristics and receipt of adjuvant radiotherapy in women with breast cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(3): p. 199-206.
34. Silliman, R.A., S. Demissie, and S.L. Troyan, *The care of older women with early-stage breast cancer: what is the role of surgeon gender?* *Med Care*, 1999. 37(10): p. 1057-67.
35. Extermann, M., *Management issues for elderly patients with breast cancer*. *Curr Treat Options Oncol*, 2004. 5(2): p. 161-9.
36. Kemeny, M.M., *Surgery in older patients*. *Semin Oncol*, 2004. 31(2): p. 175-84.
37. Samain, E., et al., *Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003. 46(2): p. 115-20.
38. Vlastos, G., et al., *Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly. The M. D. Anderson experience*. *Cancer*, 2001. 92(5): p. 1092-100.
39. Fentiman, I.S., et al., *Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen*. *Eur J Cancer*, 2003. 39(3): p. 300-8.
40. Gori, J., et al., *Conservative treatment vs. mastectomy without radiotherapy in aged women with breast cancer--a prospective and randomized trial*. *Zentralbl Gynakol*, 2000. 122(6): p. 311-7.

41. de Haes, J.C., et al., *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): p. 945-51.
42. Figueiredo, M.I., et al., *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): p. 4002-9.
43. Sandison, A.J., et al., *Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older*. Br J Surg, 1996. 83(7): p. 994-6.
44. Bleicher, R.J., et al., *The influence of age on the breast surgery decision-making process*. Ann Surg Oncol, 2008. 15(3): p. 854-62.
45. Orr, R.K., *The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis*. Ann Surg Oncol, 1999. 6(1): p. 109-16.
46. Martelli, G., et al., *Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study*. Cancer, 2008. 112(3): p. 481-8.
47. Rudenstam, C.M., 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): p. 337-44.
48. Liljegren, G. and L. Holmberg, *Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial*. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. Eur J Cancer, 1997. 33(2): p. 193-9.
49. Gennari, R., et al., *Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients*. Surg Oncol, 2004. 13(4): p. 193-6.
50. DiFronzo, L.A., et al., *Does sentinel lymphadenectomy improve staging and alter therapy in elderly women with breast cancer?* Ann Surg Oncol, 2000. 7(6): p. 406-10.
51. McMahan, L.E., R.J. Gray, and B.A. Pockaj, *Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond?* Am J Surg, 2005. 190(3): p. 366-70.
52. Kenny, F.S., et al., *Long-term follow-up of elderly patients randomized to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast cancer*. The Breast, 1998. 7(6): p. 335-339.
53. Fennessy, M., et al., *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): p. 699-704.
54. Fentiman, I.S., 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): p. 309-16.
55. Gazet, J.C., et al., *Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 1994. 20(3): p. 207-14.
56. Mustacchi, G., 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): p. 414-20.
57. Hind, D., et al., *Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus)*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD004272.
58. Eiermann, W., et al., *Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study*. Ann Oncol, 2001. 12(11): p. 1527-32.

59. Ellis, M.J., et al., *Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial.* J Clin Oncol, 2001. 19(18): p. 3808-16.
60. Clarke, M., 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): p. 2087-106.
61. Fredriksson, I., et al., *Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery.* Br J Surg, 2003. 90(9): p. 1093-102.
62. Liljegren, G., et al., *Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy [see comments].* Ann Oncol, 1997. 8(3): p. 235-41.
63. Clark, R.M., et al., *Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group.* J Natl Cancer Inst, 1996. 88(22): p. 1659-64.
64. Fyles, A.W., et al., *Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer.* N Engl J Med, 2004. 351(10): p. 963-70.
65. Hughes, K.S., 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): p. 971-7.
66. Smith, B.D., et al., *Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 2006. 98(10): p. 681-90.
67. Smith, B.D., et al., *Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer.* J Clin Oncol, 2006. 24(30): p. 4901-7.
68. Swanson, R.S., J. Sawicka, and W.C. Wood, *Treatment of carcinoma of the breast in the older geriatric patient.* Surg Gynecol Obstet, 1991. 173(6): p. 465-9.
69. Wyckoff, J., et al., *Breast irradiation in the older woman: a toxicity study.* J Am Geriatr Soc, 1994. 42(2): p. 150-2.
70. Zachariah, B., et al., *Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. 39(5): p. 1125-9.
71. Deutsch, M., *Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women.* Am J Clin Oncol, 2002. 25(1): p. 48-9.
72. Nixon, A.J., et al., *No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques.* J Clin Oncol, 1998. 16(4): p. 1374-9.
73. *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): p. 1687-717.
74. Coombes, R.C., et al., *A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer.* N Engl J Med, 2004. 350(11): p. 1081-92.
75. Howell, A., et al., *Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.* Lancet, 2005. 365(9453): p. 60-2.
76. Jakesz, R., et al., *Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial.* Lancet, 2005. 366(9484): p. 455-62.
77. Thurlimann, B., et al., *A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer.* N Engl J Med, 2005. 353(26): p. 2747-57.

78. Crivellari, D., et al., *Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial*. *J Clin Oncol*, 2008. 26(12): p. 1972-9.
79. Goetz, M.P., et al., *The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen*. *Breast Cancer Res Treat*, 2007. 101(1): p. 113-21.
80. Balducci, L. and M.B. Corcoran, *Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000. 14(1): p. 193-212, x-xi.
81. Ibrahim, N.K., et al., *Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: the M.D. Anderson experience, with long-term follow-up*. *Ann Oncol*, 2000. 11(12): p. 1597-601.
82. Extermann, M., L. Balducci, and G.H. Lyman, *What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients?* *J Clin Oncol*, 2000. 18(8): p. 1709-17.
83. *Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(14): p. 1054-65.
84. Fisher, B., et al., *Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials*. *Lancet*, 2004. 364(9437): p. 858-68.
85. Muss, H.B., *Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients*. *Breast*, 2007. 16 Suppl 2: p. S159-65.
86. Muss, H.B., et al., *Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer*. *JAMA*, 2005. 293(9): p. 1073-81.
87. Elkin, E.B., et al., *Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort*. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2757-64.
88. Giordano, S.H., et al., *Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2750-6.
89. Clarke, M., et al., *Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials*. *Lancet*, 2008. 371(9606): p. 29-40.
90. Muss, H.B., et al., *Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer*. *N Engl J Med*, 2009. 360(20): p. 2055-65.
91. Joensuu, H., et al., *Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer*. *N Engl J Med*, 2006. 354(8): p. 809-20.
92. Piccart-Gebhart, M.J., et al., *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer*. *N Engl J Med*, 2005. 353(16): p. 1659-72.
93. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. *N Engl J Med*, 2005. 353(16): p. 1673-84.
94. Dahabreh, I.J., et al., *Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Oncologist*, 2008. 13(6): p. 620-30.
95. Smith, I., et al., *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2007. 369(9555): p. 29-36.