



# Cancer du sein de la femme âgée

## Quels traitements adjuvants systémiques ?

### *Breast cancer in elderly women: which systemic adjuvant treatment?*

**Mots-clés :** Cancer du sein - Chimiothérapie - Hormonothérapie - Sujet âgé  
- Traitements ciblés.

**Keywords:** *Breast cancer - Chemotherapy - Hormonotherapy - Elderly  
- Targeted treatments.*

**E.G.C. Brain\***

Le vieillissement de la population, l'augmentation de l'espérance de vie et, en parallèle, l'incidence croissante des cancers avec l'âge sont bien décrits dans la société moderne actuelle. Le cancer du sein n'échappe pas à ce dernier phénomène. Près de 50 % de ces cancers surviennent aujourd'hui chez des femmes de 65 ans ou plus, et plus de 30 % chez les femmes de plus de 70 ans [1, 2]. Malheureusement, les données spécifiques prospectives concernant leur prise en charge adjuvante après 70 ans sont rares dans la littérature, tout particulièrement pour les indications de chimiothérapie, gênant l'application par analogie des recommandations standard établies essentiellement chez les sujets plus jeunes. Les données disponibles dérivent souvent d'essais multicentriques ayant étendu l'âge limite supérieur d'inclusion à 65 ou 70 ans (sans pour autant disposer d'effectifs importants dans cette strate âgée alors très sélectionnée) ou encore de bases de données de groupes coopérateurs. Cette carence d'informations objectives est paradoxale si l'on tient compte des projections pour les dix prochaines années, annonçant une incidence du cancer du sein après 70 ans dépassant 40 % [2].

Comme chez les sujets jeunes, les traitements adjuvants systémiques peuvent intégrer une hormonothérapie, une chimiothérapie ou encore un traitement dit "ciblé".

---

\* Département d'oncologie médicale, centre René-Huguenin, Saint-Cloud, Programme d'action concertée GERICO de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Paris.

## Hormonothérapie adjuvante

Dès la fin des années 1980, la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) a démontré le bénéfice du tamoxifène sur la survie sans rechute (SSR) et la survie globale (SG) à dix ans des patientes dont la tumeur du sein exprime des récepteurs hormonaux (RH+). Ce bénéfice optimal avec une durée de prescription de cinq ans a été confirmé dans la dernière mise à jour, publiée en 2005 avec quinze ans de recul [3]. Il est généralement considéré comme indépendant de l'âge et du statut de la ménopause, mais croît notablement entre les strates 40-49 ans et 60-69 ans. Très peu d'essais ont exploré ce traitement spécifiquement au-delà de 65-70 ans. L'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a comparé en double aveugle 2 ans de tamoxifène adjuvant à un placebo chez 181 femmes de plus de 65 ans ayant un cancer du sein de stade II. La SSR et l'incidence du cancer du sein controlatéral étaient significativement améliorées par le tamoxifène [4]. L'essai IV conduit par l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) sur 349 patientes de 66 à 80 ans présentant un envahissement ganglionnaire (N+) postmastectomie a comparé tamoxifène et prédnisone un an versus nil. Le bras hormonothérapie montrait de meilleurs résultats sur la SSR mais aussi sur la SG [5].

L'arrivée des anti-aromatases a graduellement modifié l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein RH+ de la femme ménopausée, remplaçant parfois intégralement le tamoxifène ou complétant son action dans les schémas séquentiels. Par rapport au tamoxifène seul, les anti-aromatases améliorent significativement les taux de SSR, de cancer du sein controlatéral, de rechute locorégionale ou à distance et/ou de SG selon les sous-groupes considérés [6-11], même si les différences absolues sont parfois limitées. Cependant, les anti-aromatases néchappent pas à une certaine carence d'informations pour les strates de population les plus âgées. En effet, malgré l'absence de limite d'âge à l'inclusion dans la plupart des essais publiés (ATAC, BIG 1-98, ITA, IES, ABCSG 8 et ARNO 95, MA-17) et le nombre considérable de patientes incluses (près de 30 000 au total), l'âge médian des populations d'étude est resté souvent inférieur à 65 ans. De plus, certains essais comme IES ou MA-17 n'ont pas détaillé l'influence de l'âge sur l'efficacité enregistrée.

Or, si la prescription d'une hormonothérapie adjuvante chez la femme âgée reste globalement favorisée en raison de la fréquente expression tumorale des RH et d'une prolifération faible [12, 13], il est important de considérer les effets secondaires potentiels. Ceux-ci peuvent influencer notablement la compliance au traitement et minimiser l'intérêt souvent formulé de la moindre contrainte de l'hormonothérapie en comparaison à la chimiothérapie. Prescrit depuis plus de trente ans, le tamoxifène présente des effets secondaires parfaitement décrits : carcinome de l'endomètre, saignements gynécologiques, bouffées de chaleur, troubles thromboemboliques et cérébrovasculaires, ces derniers étant plus fréquents avec l'âge [14, 15]. Les anti-aromatases ont un index thérapeutique plus favorable pour ces différents registres d'effets secondaires, par exemple sur le plan cardiovasculaire [16]. Inversement, elles sont responsables d'autres effets

secondaires : troubles musculo-squelettiques, dont arthralgies parfois sévères, et fractures favorisées par le contexte de l'ostéoporose. Certains auteurs suggèrent également un retentissement sur les fonctions cognitives plus important avec l'anastrozole qu'avec le tamoxifène [17]. On peut donc regretter l'absence de détails sur ces effets secondaires en fonction de l'âge, même dans l'essai le plus important en termes d'effectifs et de recul : l'essai ATAC [18]. Un suivi à long terme reste donc nécessaire pour bien apprécier le ratio bénéfique/risque de ces agents dans la population de plus de 70-75 ans.

Malgré son "âge", quelques pistes de recherche demeurent pour le tamoxifène car des doses plus faibles que la dose standard de 20 mg/j pourraient donner moins de troubles vasculaires tout en conservant le même bénéfice antitumoral, appréciés respectivement par les taux de fibrinogène et d'antithrombine III et par l'expression du Ki67 [19]. Chez le sujet âgé, cet ajustement de prescription pourrait permettre de contourner certains effets secondaires du tamoxifène en maintenant la protection contre l'ostéoporose qu'accroissent les anti-aromatases.

## Chimiothérapie adjuvante

---

Les données de chimiothérapie adjuvante chez le sujet âgé sont encore plus limitées que celles de l'hormonothérapie. Certes, dans la dernière mise à jour de la méta-analyse d'Oxford, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante semble diminuer avec l'âge. Mais les sujets de plus de 70 ans représentent moins de 5 % de la population totale des essais de chimiothérapie adjuvante (1 224 sujets sur 28 764) et 2 % de celle des essais abordant le rôle des anthracyclines (213 sujets sur 1 4971 sujets), empêchant toute conclusion solide à partir de ce seuil [3]. En pratique, les résultats des études conduites sur la population ménopausée sont souvent extrapolés à la population plus âgée puisque les sujets de 70 ans ou plus sont généralement exclus des essais de chimiothérapie adjuvante [20-23].

En contexte métastatique ou avancé, plusieurs groupes ont montré que l'âge n'influe pas sur la réponse ni sur la tolérance à la chimiothérapie [24, 25]. L'analyse rétrospective de quatre essais randomisés de l'ECOG (plus de 6 000 femmes N+) a démontré que les sujets âgés pouvaient tirer le même bénéfice (SSR et SG) de la chimiothérapie adjuvante que les sujets plus jeunes, avec les réserves du faible nombre de sujets de plus de 70 ans (159 sujets) et d'un taux anormalement élevé de décès toxiques rapporté après 65 ans (1,5 %) [21].

Le schéma classique adjuvant cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile (CMF) utilisé dans l'essai IBCSG-VIII est généralement considéré plus toxique sur le plan hématologique et muqueux, avec une moindre efficacité chez les sujets de plus de 65 ans en comparaison avec les sujets plus jeunes [26], mais cela s'explique peut-être par l'absence d'ajustement des doses à la fonction rénale qui permet de maintenir l'efficacité au même niveau en contexte métastatique quel que soit l'âge et à toxicité identique [27].

Pour les anthracyclines, les données disponibles ne sont pas toujours cohérentes entre elles. Dans la série du John Hopkins Medical Centre portant sur 44 femmes entre

35 et 79 ans avec cancer du sein et traitées par l'association doxorubicine + cyclophosphamide (AC), la clairance totale de la doxorubicine ne semblait pas varier selon l'âge [28], à la différence des données de deux autres petites études où une clairance précoce réduite et des pics plasmatiques augmentés étaient observés, suggérant un risque potentiel cardiaque accru chez les sujets âgés [29, 30]. L'incidence accrue de cardiomyopathies aux anthracyclines après 70 ans est probablement liée à plusieurs facteurs dont des conditions préexistantes limitant la réserve fonctionnelle myocardique. Dans une autre étude portant sur 65 sujets de plus de 65 ans avec fraction d'éjection cardiaque normale, la chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine était bien tolérée sans distinction d'efficacité sur la SG par rapport aux 325 sujets plus jeunes (50-64 ans) [31]. Cependant, la dose de doxorubicine était limitée à 40 mg/m<sup>2</sup> par cycle, aucune information sur les réductions de doses n'était disponible et l'âge médian du groupe de sujets de plus de 65 ans était de 67 ans rendant l'extrapolation incertaine au-delà de 70 ans [32]. En contexte métastatique, le même groupe démontre l'absence de différence significative en termes de toxicité ou d'efficacité de la doxorubicine à la dose de 50 mg/m<sup>2</sup> sur une série rétrospective de 144 cancers du sein métastatiques de femmes de plus de 65 ans par rapport aux sujets plus jeunes [33]. Il faut cependant rester prudent sur les conclusions car, à toxicité hématologique équivalente, la dose de doxorubicine administrée était plus basse dans le groupe le plus âgé [32] ; en outre, ces données dérivent d'études de phase II avec les biais méthodologiques classiques (exclusion des sujets avec des comorbidités). En comparaison au CMF, l'incorporation d'anthracyclines ( $\pm$  taxanes) à une chimiothérapie adjuvante reste déterminante sur la survenue d'une toxicité de grade 3 ou 4, d'une hospitalisation ou d'une neutropénie fébrile dans la série du Memorial Sloan-Kettering [34]. En ce qui concerne la qualité de vie, une étude canadienne a montré que les sujets âgés ayant reçu une chimiothérapie adjuvante combinant 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide (500, 50 et 500 mg/m<sup>2</sup> respectivement) récupéraient rapidement et parfois mieux que les femmes plus jeunes pour certaines fonctions [35]. Bien qu'aucune recommandation n'existe pour ajuster les doses de doxorubicine selon l'âge, la prudence reste donc de rigueur chez les sujets âgés [36]. Le recours à une doxorubicine liposomale [37-39] ou à l'épirubicine constitue une alternative, sans pour autant qu'il ait été démontré que le schéma FEC100 (5-fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup>, épirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> et cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>) "standard" chez les sujets plus jeunes puisse être appliqué facilement chez des sujets âgés, même avec facteurs de croissance granulocytaires en prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile [40]. À noter qu'un seul essai français a exploré le rôle des anthracyclines spécifiquement chez 338 patientes N+ de plus de 65 ans [41]. Après chirurgie, les sujets étaient randomisés entre tamoxifène seul pendant 3 ans et tamoxifène associé à six cycles d'un schéma hebdomadaire inhabituel d'épirubicine (30 mg/j 1, 8 et 15 toutes les 4 semaines). Malgré une excellente tolérance, seule la SSR à 6 ans était discrètement améliorée dans le bras combiné sans impact significatif sur la SG. Il est important de noter que 20 % des sujets étaient RH- ou de statut inconnu et que l'administration concomitante du tamoxifène a pu limiter l'efficacité de la chimio-

thérapie. D'autre part, la période d'inclusion s'est étendue sur plus de dix ans, soulignant la difficulté pour développer de larges essais spécifiques à cette population et expliquant partiellement la sous-représentation des sujets âgés dans la littérature [20-23].

L'utilisation des taxanes est possible dans la population âgée [42], mais des incertitudes demeurent concernant leur schéma optimal d'administration (combinaison ou non aux anthracyclines), leur tolérance et leur coût [43].

## Traitements ciblés

---

Suite aux publications de l'essai HERA, du NSABP B-31 et du NCCTG 9831, l'arrivée du trastuzumab en adjuvant pour la population de sujets dont la tumeur surexprime Her2 a bouleversé profondément le traitement adjuvant du cancer du sein, autant pour son efficacité que pour le concept de "ciblage thérapeutique" bâti sur la prédiction de réponse [44, 45]. Néanmoins, la population de plus de 60 ans ne représentait que 16 % de la population totale dans ces études, avec un seuil fixé relativement bas (60 ans). De plus, dans l'analyse par sous-groupe de l'essai HERA, le bénéfice conféré à l'anticorps après 60 ans n'était pas significatif et était moindre que dans la population totale (rapport des chances de 0,7 contre 0,54) [44]. Une prudence est donc nécessaire pour l'adoption de ce traitement chez le sujet de plus de 60 ans en l'absence de données plus spécifiques, tout spécialement après administration d'anthracyclines.

## Conclusion

---

La préférence classique de l'hormonothérapie adjuvante à la chimiothérapie adjuvante chez le sujet âgé n'est pas toujours rationnelle, reposant sur des arguments de moindres effets secondaires. Elle doit être modulée et ne doit pas effacer ou minimiser les effets secondaires du tamoxifène ou des anti-aromatases. Si le bénéfice relatif et absolu de la chimiothérapie reste probablement modeste par rapport à l'hormonothérapie intégrant les anti-aromatases pour les sujets présentant une tumeur RH+ [46, 47], la chimiothérapie adjuvante constitue le seul traitement systémique potentiel des tumeurs RH- lorsqu'il existe des facteurs pronostiques défavorables. La chimiothérapie étant réalisable dans la population âgée dès lors qu'une vigilance renforcée sur la tolérance est exercée, l'extrapolation des résultats obtenus chez les femmes ménopausées de 50 à 65 ans à celles de plus de 70 ans semble raisonnable puisque ces dernières conservent une haute probabilité de décès par cancer et une espérance de vie notable [48]. En l'absence de contre-indication, notamment cardiaque, un schéma à base d'anthracyclines devrait être favorisé.

Il est nécessaire de souligner le consensus existant sur l'importance des répercussions fonctionnelles des traitements en cancérologie et de leur impact sur l'autonomie dans la population âgée [49, 50]. L'"Évaluation gériatrique approfondie", ou *Comprehensive Geriatric Assessment* [49], représente un moyen d'apprécier ces différents volets. Il s'agit

d'une évaluation multidimensionnelle (évaluation nutritionnelle, cognitive, des troubles dépressifs, de la dépendance, des conditions de vie et des comorbidités) au cours de laquelle les différents problèmes des sujets âgés sont révélés et décrits, où les ressources et les soutiens de la personne sont recensés, et où, au final, un plan coordonné de soins peut être établi. Couplée à un index prédictif de toxicité des traitements comme le MAX2 pour la chimiothérapie [51, 52], elle pourrait aider à mieux individualiser les traitements. Les cliniciens doivent apprendre à intégrer bénéfice absolu, espérance de vie et tolérance, trois volets essentiels pour abandonner la discrimination ancienne reposant sur l'âge, inadaptée à l'évolution de nos moyens et pratiques.

## Références bibliographiques

- [1] Yancik R, Ries LA. Aging and cancer in America. *Demographic and epidemiologic perspectives. Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(1):17-23.
- [2] Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. *Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8-29.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *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.
- [4] Cummings FJ, Gray R, Tormey DC et al. *Adjuvant tamoxifen versus placebo in elderly women with node-positive breast cancer: long-term follow-up and causes of death. J Clin Oncol* 1993;11(1):29-35.
- [5] Crivellari D, Price K, Gelber RD 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.
- [6] Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. *Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol* 2005;23(22):5138-47.
- [7] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ 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):1081-92.
- [8] Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. *Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst* 2005;97(17):1262-71.
- [9] Howell A, Cuzick J, Baum M 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):60-2.
- [10] Jakesz R, Jonat W, Gnani M 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):455-62.
- [11] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. *A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med* 2005;353(26):2747-57.
- [12] Diab SG, Elledge RM, Clark GM. *Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J Natl Cancer Inst* 2000;92(7):550-6.
- [13] Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. *Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45(3):313-25.
- [14] Deitcher SR, Gomes MP. *The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. Cancer* 2004;101(3):439-49.

- [15] 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.
- [16] Nabholz JM, Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf* 2006;29(9):785-801.
- [17] Bender CM, Sereika SM, Ryan CM et al. Memory impairments with anastrozole versus tamoxifen therapy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl. 1):S274.
- [18] Buzdar A, Howell A, Cuzick J 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.
- [19] Decensi A, Robertson C, Viale G 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.
- [20] Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2268-75.
- [21] Muss HB, Woolf S, Berry D et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005;293(9):1073-81.
- [22] Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4626-31.
- [23] Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341(27):2061-7.
- [24] Giovanazzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, Benson AB, III. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2447-52.
- [25] Begg CB, Cohen JL, Ellerton J. Are the elderly predisposed to toxicity from cancer chemotherapy? An investigation using data from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Clin Trials* 1980;3(4):369-74.
- [26] Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1412-22.
- [27] Gelman RS, Taylor SG. 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.
- [28] Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 2000;18(6):521-9.
- [29] Robert J, Hoerni B. Age dependence of the early-phase pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer Res* 1983;43(9):4467-9.
- [30] Li J, Gwilt PR. The effect of age on the early disposition of doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51(5):395-402.
- [31] Ibrahim NK, Buzdar AU, Asmar L et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: the MD Anderson experience, with long-term follow-up. *Ann Oncol* 2000;11(12):1597-601.
- [32] Sulkes A, Stemmer SM. Doxorubicin-based chemotherapy in the elderly. *Ann Oncol* 2001;12(8):1180-1.
- [33] Ibrahim NK, Hortobagyi GN, Ewer M et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long-term follow-up: the MD Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43(6):471-8.
- [34] Hurria A, Brogan K, Panageas KS et al. Patterns of toxicity in older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92(2):151-6.



- [35] Watters JM, Yau JC, O'Rourke K et al. Functional status is well maintained in older women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(12):1744-50.
- [36] Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, van Oosterom AT. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(14):1213-42.
- [37] Harris L, Batist G, Belt R 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.
- [38] Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1444-54.
- [39] Chan S, Davidson N, Juozaityte E et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(10):1527-34.
- [40] Romieu G, Clemens M, Fargeot P et al. Pegfilgrastim (Neulasta®) Enables delivery of FEC 100 chemotherapy in elderly subjects with high risk breast cancer. *The Breast* 2005;14(Suppl. 1):S46.
- [41] Fargeot P, Bonnetterre J, Roche H et al. Disease-free survival advantage of weekly epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6-year follow-up results of the french adjuvant study group 08 trial. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4622-30.
- [42] Wildiers H, Paridaens R. Taxanes in elderly breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30(4):333-42.
- [43] Nowak AK, Wilcken NR, Stockler MR et al. Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(6):372-80.
- [44] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
- [45] Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
- [46] Naeim A, Keeler EB. Is adjuvant therapy for older patients with node (-) early breast cancer cost-effective? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53(1):81-9.
- [47] Naeim A, Keeler EB. Is adjuvant therapy for older patients with node (+) early breast cancer cost-effective? *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(2):95-103.
- [48] Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285(21):2750-6.
- [49] Extermann M, Aapro M, Bernabei R 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.
- [50] Sweeney C, Schmitz KH, Lazovich D et al. Functional limitations in elderly female cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):521-9.
- [51] Extermann M, Chen H, Cantor AB et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer* 2002;38(11):1466-73.
- [52] Extermann M, Bonetti M, Sledge GW et al. III. MAX2-a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1193-8.