

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации
(Санкт-Петербург, Россия)

ПРЕДИКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Х. Абдулоева¹, В.М. Моисеенко¹, Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}, О.А. Скрипко¹, М.В. Скрябин¹, Р.А. Рянжина¹

PREDICTIVE METHODS FOR ASSESSING THE TOXICITY OF DRUG ANTITUMOR THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH BREAST CANCER

Н.Х. Абдулоева¹

Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А

В.М. Моисеенко¹

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный гос. медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

О.А. Скрипко¹

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

М.В. Скрябин¹

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Р.А. Рянжина¹

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Н.К. Абдулоева¹

Candidate of Medicine, Deputy Director for Outpatient Work of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov». 197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.

V.M. Moiseenko¹

Doctor of Medicine, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

F.V. Moiseenko^{1,2,3}

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

O.A. Skripko¹

Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

M.V. Scriabin¹

Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

R.A. Rjanjina¹

Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

Подбор противоопухолевой лекарственной терапии пожилым пациенткам, страдающим раком молочной железы (РМЖ), является очень актуальной проблемой. Такие пациентки реже получают стандартную терапию по сравнению с молодыми женщинами, однако это во многих случаях не обосновано никакими

научными данными. При этом достаточно часто причиной смерти у пожилых становится не онкологическое заболевание как таковое. Для того, чтобы определить целесообразность назначения адъювантной и неадъювантной химиотерапии пожилым женщинам, необходимо учитывать соотношение пользы и риска. У пожилых пациенток предпочтительны стандартные режимы химиотерапии, а деэскалация лечения ведет к уменьшению выживаемости. Для индивидуализации лечения и определения предикторов развития токсичности целесообразно использовать валидированные шкалы и прогностические модели.

Ключевые слова: рак молочной железы, пожилой возраст, неадъювантная терапия, адъювантная химиотерапия.

Selection of antitumor drug therapy for elderly patients with breast cancer (BC) is a very serious problem. Such patients receive standard therapy less often than younger women, but in many cases this is not justified by any scientific data. At the same time, the cause of death in the elderly is not the cancer itself. In order to determine the appropriateness of prescribing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy to elderly women, it is necessary to take into account the benefit-risk ratio. In elderly patients, standard chemotherapy regimens are preferable, and de-escalation of treatment leads to a decrease in survival. To individualize treatment and determine predictors of toxicity, it is advisable to use validated scales and prognostic models.

Key words: neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, breast cancer, elderly patients.

Введение

Подбор противоопухолевой лекарственной терапии пожилым пациенткам, страдающим раком молочной железы – проблема, на сегодняшний день очень актуальная. Из 78 000 новых случаев этого заболевания, ежегодно диагностируемых в России, почти половина возникает у женщин старшего возраста (обычно это определяется как возраст ≥ 65 лет, хотя в разных исследованиях порог варьируется). Такие пациентки реже получают стандартную терапию по сравнению с молодыми женщинами, однако это далеко не всегда обосновано научно [1–3].

Например, в крупном исследовании, включавшем более 120 000 пациенток, пожилые женщины реже подвергались хирургическому лечению, а также реже получали адъювантную химиотерапию [4].

Несмотря на то, что у пожилых пациенток РМЖ часто протекает индолентно, а среди молекулярных подтипов встречаются прогностически благоприятные (гормонозависимые, высокодифференцированные, с отсутствием гиперэкспрессии Her2/neu), заболевание часто диагностируют на более поздних стадиях, чем у молодых больных, что может отрицательно влиять на выживаемость [5, 6].

Отметим, что непосредственной причиной смерти пожилых пациенток нередко является не онкологическое заболевание. В крупном ретроспективном исследовании с медианой наблюдения около 5 лет было показано, что доля смертей от РМЖ снижается по мере увеличения возраста. При этом процент смертей от РМЖ составил 70% среди женщин в возрасте от 50 до 69 лет, и только 39% среди пациенток в возрасте ≥ 80 лет [7].

Неадъювантная химиотерапия

Неадъювантная химиотерапия (НАХТ) является стандартом лечения пациентов с местнораспространенным раком молочной железы. Но в регистрационные исследования, посвященные данному методу,

практически не включались пожилые пациентки. Например, объединенный анализ восьми рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных немецкой группой по изучению НАХТ при РМЖ, показал, что только 6,3% включенных пациенток были в возрасте ≥ 65 лет [8].

Таким образом, этот недостаток информации о результатах лечения пожилых пациенток в неадъювантном режиме является актуальной проблемой, особенно для пациенток с большими размерами образования, а также с трижды негативным (ТНРМЖ) или HER2neu-положительным подтипами рака, так как данные пациентки получают наибольшую пользу от НАХТ [9].

В обширном ретроспективном исследовании P. Cabrera-Galeana et al. провели анализ данных 2216 пациенток с РМЖ, получавших НАХТ. Из них 89% пациенток были в возрасте до 65 лет, а 11% – старше этого возраста. По результатам исследования показатель достижения полного ответа на лечение (ПО) у пожилых женщин был ниже (26,3% против 35,3%), однако не было обнаружено различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП). Это различие в ПО было особенно значительным у пациенток с ТНРМЖ. При проведении многофакторного анализа было обнаружено, что возраст ≥ 65 лет не влиял на риск рецидива ни для одного подтипа РМЖ [10].

Адъювантная химиотерапия

Для того, чтобы определить целесообразность назначения адъювантной химиотерапии (АХТ) пожилым женщинам, необходимо учитывать соотношение пользы и риска. Данные различных исследований свидетельствуют о том, что такие пациентки получают преимущество в виде увеличения выживаемости, однако у них чаще возникает токсичность [11–13].

К примеру, в крупном ретроспективном когортном исследовании N. Tamirisa et al. показали, что прове-

дение АХТ у пациенток старше 70 лет, страдающих гормонозависимым РМЖ с поражением регионарных лимфатических узлов и к тому же с сопутствующими заболеваниями, ассоциировано с улучшением выживаемости (коэффициент риска [HR] 0,67, 95% ДИ 0,48–0,98) после корректировки с учетом возможных конфаундинг-факторов [13].

У пациенток с гормононезависимым, в том числе трижды негативным РМЖ, также наблюдается данный бенефит [11, 13]. При анализе базы данных из онкологического регистра Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), включающем более 5000 женщин в возрасте от 65 лет с гормононезависимым нематастатическим РМЖ, АХТ была связана со снижением смертности примерно на 15% [11, 13].

В то же время существуют ретроспективные данные о том, что при наличии экспрессии рецепторов к эстрогенам пожилые пациентки с ранним РМЖ получают меньше пользы от назначения адъювантной химиотерапии, а также она оказывает негативное влияние на качество жизни [14].

Коморбидность является неблагоприятным прогностическим фактором и может привести к нивелированию пользы от лечения. В одном ретроспективном исследовании смертность, связанная с РМЖ, у пациенток с тяжелой сопутствующей патологией в возрасте 70 лет и старше была значительно выше, несмотря на проведенную АХТ [15]. Однако нужно учитывать, что эти ретроспективные данные, возможно, подвержены систематическим ошибкам отбора.

Но коморбидность и сама по себе повышает риск смерти от различных причин, не связанных с онкологическим заболеванием. Наиболее частыми причинами смерти являются диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистая патология и прогрессирующая деменция [16, 17]. В одном исследовании, включавшем более 64 000 женщин, страдавших РМЖ (медиана возраста 75 лет), скорректированный HR смерти от всех причин возрастал по мере увеличения тяжести сопутствующей патологии, измеренной с использованием индекса коморбидности Чарлсона [18].

Наличие у пациенток тяжелых сопутствующих заболеваний ограничивает применение основных рекомендуемых противоопухолевых препаратов. Например, лечение тамоксифеном менее распространено у таких женщин, что, вероятно, отражает повышенный риск тромбоза глубоких вен, ишемического инсульта и нарушений функции печени, связанных с использованием данного препарата. Кроме того, пациентки с сопутствующими патологиями и HER-2/неу-положительным РМЖ с меньшей вероятностью получали лечение трастузумабом, так как назначение данного препарата требует нормальной фракции выброса левого желудочка и отсутствия клинических признаков застойной сердечной недостаточности [19, 20].

При этом можно предположить, что возраст как таковой является фактором риска развития токсичности, а следовательно, связанного с ней модификации лечения. Например, были проанализированы объединенные данные четырех проспективных рандомизированных исследований, в которые были включены 422 пациентки старше 64 лет с ранним РМЖ, получавшие таксаносодержащие препараты в ходе нео- или адъювантной терапии. В ходе анализа было установлено, что отсрочки очередного цикла потребовались 13,7% пациенткам, модификации доз – 8,1%, госпитализации были у 18,1%, а у 18,7% зафиксировали прекращение лечения [21].

Даже в условиях клинических испытаний, в которых оценивались различные схемы адъювантной химиотерапии, частота смертности, связанной с лечением, с увеличением возраста была выше: 0,2% для возраста 50 лет и младше, 0,7% для возраста от 51 до 64 лет и 1,5% для возраста 65 лет и старше ($p < 0,001$) [22].

Для примерной оценки ожидаемой пользы применяются различные инструменты – например, PREDICT. Он был разработан на основании когорты женщин с ранним РМЖ в Великобритании, причем 32% участниц исследуемой когорты были старше 65 лет. Одним из недостатков этой модели является отсутствие входных данных относительно сопутствующих заболеваний. Голландское исследование оценило достоверность PREDICT, протестировав когорту FOCUS из Нидерландов. И десятилетняя, и пятилетняя общая выживаемость оказались хуже ожидаемой, особенно у пожилых пациенток (в возрасте 75 лет и старше) и у пациенток с множественными сопутствующими заболеваниями: пятилетняя прогнозируемая и наблюдаемая общая выживаемость у пациенток с четырьмя или более сопутствующими заболеваниями различалась на 11,8%, тогда как десятилетняя – на 20,7% [23].

Помимо таких инструментов, возможно использование методов геномного тестирования. Существуют данные об использовании показателя риска рецидива Oncotype DX (RS), ориентированные на пожилую популяцию [24, 25]. Популяция ≥ 70 лет содержит значительную долю пациентов со средним риском и небольшую – с высоким риском рецидива, причем последняя группа, вероятно, получает наибольшую пользу от адъювантной химиотерапии [26].

У пожилых пациенток предпочтительны стандартные режимы химиотерапии, а деэскалация лечения ведет к уменьшению выживаемости. Например, антрациклин-таксановая комбинация должна быть рассмотрена при HER2-негативном подтипе. В рандомизированном исследовании (Cancer and Leukemia Group B 49907) 633 женщины в возрасте 65 лет и старше с РМЖ стадии I–IIIb были рандомизированы в группу получения капецитабина или в группу стандартной химиотерапии (циклофосфамид плюс доксорубицин (AC) или циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (CMF)) [27]. Трехлетняя БРВ в группе капецитабина по

сравнению со стандартной химиотерапией составила 68% против 85% (HR 2,09, 95% ДИ 1,38–3,17), а показатель общей выживаемости – 86% против 91% (HR 1,85, 95% ДИ 1,11–3,08). Нежелательные явления 3 или 4 степени развились у 34% пациенток, получавших капецитабин, по сравнению с 60% в группе АС и 70% в группе СМФ. Несмотря на развитие токсичности, 92% пациенток, получавших АС, и 62%, получавших СМФ, прошли все запланированные циклы лечения [28].

В другом крупном проспективном рандомизированном исследовании (n=601) еженедельный доцетаксел сравнивался со стандартным СМФ у пожилых пациенток, и выяснилось, что нестандартный режим также не превосходит СМФ по безрецидивной и общей выживаемости, но при этом имеет большую токсичность [29].

Риск развития кардиотоксичности вследствие применения антрациклинов у пожилых пациенток оценивался в исследовании с использованием базы данных SEER-Medicare, которая включала 43 338 женщин в возрасте от 66 до 80 лет с РМЖ I–III стадии, ранее не страдавших от сердечной недостаточности. Более 4700 женщин получили режим химиотерапии, содержащий антрациклины, в то время как почти 4000 получили режим, не содержащий антрациклины; 34 705 женщин вообще не получали химиотерапию. При медиане наблюдения 56 месяцев частота развития сердечной недостаточности у пациенток в возрасте от 66 до 70 лет (через 5 и 10 лет соответственно) была следующей:

- для женщин, лечившихся антрациклинами: 19% и 38%;
- для женщин, лечившихся без антрациклинов: 18% и 33%;
- для женщин, не лечившихся химиотерапией: 15% и 29% [30].

У женщин в возрасте от 71 до 80 лет не было статистически значимых различий между тремя группами по частоте развития застойной сердечной недостаточности. Это позволяет предположить, что возраст сам по себе не является фактором риска развития кардиотоксичности от приема антрациклинов и не должен рассматриваться как ограничивающий фактор при выборе схемы лечения у пожилых пациенток.

Если рассматривать режим «доцетаксел и циклофосфамид», то имеются данные, что это сочетание продемонстрировало приемлемый профиль токсичности у пожилых людей – в частности, более 90% пациенток завершили четыре цикла [31–32].

Данные о вариантах химиотерапии и ее преимуществах у пожилых женщин с ранним ТНРМЖ ограничены. В этой связи можно упомянуть лишь о ретроспективном исследовании, проведенном М. Хiu и соавт., включавшем 127 пациенток старше 65 лет с ТНРМЖ I–III стадий, которые получали химиотерапию. Из 127 пациенток, которым проводилась химиотерапия, 35% получали терапию таксанами в сочетании с

карбоплатином. Почти 80% пациенток прошли более 6 курсов химиотерапии, а половине из них была снижена дозировка препаратов. Также 9,4% пациенток прекратили лечение из-за плохой переносимости. Пятилетняя ВВП составила 83,3%, а пятилетняя общая выживаемость – 91,1%, что сопоставимо с результатами лечения более молодых пациенток [33].

Инструменты для прогнозирования токсичности химиотерапии

Пожилый возраст является фактором риска токсичности химиотерапии, поэтому менее вероятно, что она будет предложена пожилым людям из-за опасений, способны ли они переносить лечение. Тем не менее гериатрические шкалы редко используются онкологами в рутинной практике и при принятии решений [34].

В настоящее время отсутствуют общепринятые шкалы и предикторы для подбора подгруппы пациенток пожилого возраста с ранним раком молочной железы, для которых назначение химиотерапии в адьювантном или неадьювантном режиме значимо повышает риск развития токсичности. Конечно, существуют индекс Карновского (KPS) и Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG), но они валидированы только для молодых пациенток и не могут быть использованы для достоверной оценки состояния пациенток пожилого возраста. На данный момент разработаны различные шкалы для гериатрической оценки (например, Cancer and Aging Research Group (CARG) Chemotherapy Toxicity Tool). Эти шкалы могут быть использованы для прогнозирования токсичности химиотерапии у пожилых пациенток, однако проблема заключается в том, что они разработаны и валидированы на неоднородной популяции пожилых больных с различными типами рака, стадиями и режимами химиотерапии [35].

В таких шкалах обычно сосуществуют часть, которая заполняется врачом, а также часть для пациента. Часть, заполняемая врачом, обычно включает: индекс Карновского, тест «Up and Go» (тест для оценки мобильности хрупких пациентов) [36], тест для оценки когнитивных способностей (Blessed Orientation-Memory-Concentration test) [37], рост, вес, ИМТ, нутритивный статус. Часть, которую должен заполнить пациент, включает: функциональный статус, оцениваемый самим пациентом, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов, питание, психологическое состояние, социальный статус [35].

Известно несколько исследований, которые были посвящены разработке гериатрических шкал для прогнозирования токсичности химиотерапии у онкологических пациентов. Одна из них была разработана Arti Hurria et al. при анализе данных 500 пациентов с опухолями различных локализаций (в том числе 11% пациентов с РМЖ), получавших какую-либо химиотерапию. В результате авторы

представили прогностическую модель для выявления пациентов с наибольшим риском осложнений после химиотерапии. Оцениваемыми факторами являлись: возраст, количество химиотерапевтических препаратов, дозировка и лабораторные показатели, и то, что обычно не используют в повседневной онкологической практике, – гериатрические тесты. Эта модель обладает большей способностью распознавать риск токсичности химиотерапии у пожилых пациентов, чем KPS, которая, как правило, используется сегодня в онкологической практике [38].

Для того, чтобы решить проблему разнородности режимов химиотерапии, необходима разработка подобных шкал, ориентированных на заболевание определенной локализации.

Например, A. Magnuson et al. провели многоцентровое проспективное исследование по разработке и валидации шкалы для прогнозирования развития токсичности химиотерапии 3–5 степени у пожилых пациенток с ранней стадией РМЖ, которым планируется проведение адьювантной и неадьювантной химиотерапии. В исследование включались пациентки (n=501) старше 65 лет, страдавшие РМЖ любого подтипа с I–III стадией заболевания. Первичной конечной точкой была токсичность химиотерапии 3–5 степени или нежелательные явления в соответствии с общими критериями CTCv4, версия 4.0. Авторы выделили 3 группы риска (низкий, средний и высокий) на основе приблизительной вероятности развития токсичности 3–5 степени. Примерно треть пациенток (33,8%) получали терапию на основе антрациклинов. Большая часть больных (74,2%) получили первичную профилактику Г-КСФ.

У 138 пациенток (48,7%) развилась токсичность 3–5 степени. Модель, созданная в процессе исследования, получила название «the Cancer and Aging Research Group – Breast Cancer» (CARG-BC). Она включает следующие 8 предикторов на стадии II–III: планируемая схема лечения на основе антрациклинов, планируемая продолжительность лечения →3 месяцев, нарушение функции печени, анемия (гемоглобин $M \leq 13$, $Ж \leq 12$ г/дл), более 1 падения за последние 6 месяцев, ограниченная способность проходить пешком более 1 мили и отсутствие близкого, который мог бы оказать помощь в критической ситуации. По результатам исследования использование CARG-BC связано с уменьшением модификаций лечения (снижением дозы, отсрочкой приема и ранним прекращением лечения) [35].

Существует также шкала оценки риска химиотерапии для пациентов пожилого возраста (CRASH), разработанная M. Extermann и соавт. В качестве первичной конечной точки здесь было выбрано первое проявление гематологической токсичности 4 степени и/или негематологической токсичности 3/4 степени. Авторы объясняют выбор конечной точки тем, что она связана с протоколами по модификации дозировок в большинстве клинических

испытаний. Всего в исследование включили 331 пациентов старше 70 лет с различными гистологическими подтипами, получавших терапию по поводу метастатического заболевания. Шкала включала переменные по следующим подгруппам: клинические данные, лабораторные, гериатрические и функциональные показатели, а также онкологические нюансы (включая режим химиотерапии) [39]. Авторы не включили в шкалу гистологический тип опухоли, так как ранее были получены результаты о том, что тип опухоли оказывает минимальное влияние на риск токсичности у пациента, и для этой цели не существует подходящей системы группировки типов опухолей [40]. По результатам исследования у 56% пациентов развилась токсичность третьей или четвертой степени. Показатель CRASH позволяет нам разделить пациентов на 4 категории риска (низкий, умеренно-низкий, умеренно-высокий и высокий уровень риска). Показатели ECOG, гемоглобина, клиренса креатинина, альбумина, когнитивного и нутритивного статуса коррелировали с негематологической токсичностью 3/4 степени. Тем не менее совокупный риск тяжелой токсичности остается значительным даже при лечении пациентов самой низкой категории, и это говорит о необходимости тщательного наблюдения за каждым пожилым пациентом, проходящим химиотерапию [39].

Влияние использования прогностических шкал на примере CARG-TT (Toxicity Tool) на принятие решений при лечении пожилых пациентов исследовалось C. Mariano et al. Основной целью этого проспективного исследования было определить, как использование CARG-TT в онкологических учреждениях влияет на выбор схемы терапии, модификацию доз или применение каких-либо дополнительных мер для профилактики осложнений. Включались пациенты старше 70 лет. Для оценки результата врачам было предложено заполнить анкету о том, повлияли ли результаты оценки по CARG-TT на их решение при лечении пациентов. Хотя использование CARG-TT при лечении значительного числа пациентов не изменило первоначальные планы врачей, оно обеспечило назначение дополнительной сопроводительной терапии 38% пациентам, участвовавшим в исследовании [41].

Таким образом, лечение пожилых пациентов, страдающих РМЖ, должно быть индивидуализировано с учетом таких факторов, как биология опухоли и распространенность заболевания с одной стороны, а с другой – общего состояния здоровья каждого больного с учетом предполагаемой продолжительности жизни и переносимости той или иной схемы лечения. Сам по себе возраст пациентов не должен являться определяющим фактором при выборе тактики лечения. Для более безопасного и удобного подхода целесообразно использовать валидированные шкалы и прогностические модели.

Список литературы

1. Wyld L., Garg D.K., Kumar I.D., et al. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines // *Br J Cancer*. – 2004. – Vol. 90. – P. 1486.
2. Enger S.M., Thwin S.S., Buist D.S., et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24. – P. 4377.
3. Lavelle K., Todd C., Moran A., 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. – Vol. 96. – P. 1197.
4. Bastiaannet E., Liefers G.J., de Craen A.J., 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. – Vol. 124. – P. 801.
5. Gennari R., Audisio R.A. Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment // *Breast Cancer Res Treat*. – 2008. – Vol. 110, № 2. – P. 199–209.
6. Diab S.G., Elledge R.M., Clark G.M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer // *J Natl Cancer Inst*. – 2000. – Vol. 92. – P. 550.
7. Ali A.M., Greenberg D., Wishart G.C., Pharoah P. Patient and tumour characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England // *Br J Cancer*. – 2011. – Vol. 104. – P. 564.
8. von Waldenfels G., Loibl S., Furlanetto J., Machleidt A., Lederer B., Denkert C., Hanusch C., Kimmell S., von Minckwitz G., Schneeweiss A., Untch M., Rhiem K., Fasching P.A., Blohmer J.U. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients – a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials // *Oncotarget*. – 2018 Feb 26. – Vol. 9, № 20. – P. 15168–15179.
9. Loibl S., André F., Bachelot T., Barrios C.H., Bergh J., Burstein H.J., Cardoso M.J., Carey L.A., Dawood S., Del Mastro L., Denkert C., Fallenberg E.M., Francis P.A., Gamal-Eldin H., Gelmon K., Geyer C.E., Gnant M., Guarneri V., Gupta S., Kim S.B., Krug D., Martin M., Meattini I., Morrow M., Janni W., Paluch-Sbimon S., Partridge A., Poortmans P., Pusztai L., Regan M.M., Sparano J., Spanic T., Swain S., Tjulandin S., Toi M., Trapani D., Tutt A., Xu B., Curigliano G., Harbeck N.; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. – 2024 Feb. – Vol. 35, № 2. – P. 159–182.
10. Cabrera-Galeana P., Soto-Perez-de-Celis E., Reynoso-Noveron N., Villarreal-Garza C., Lara-Medina F., Alvarado-Miranda A., Espinosa-Fernandez J.R., Esparza-Arias N., Mobar A., Bargallo-Rocha J.E. Real-World Outcomes Among Older Mexican Women with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy // *Oncologist*. – 2020 Dec. – Vol. 25, № 12. – P. 1023–1031.
11. Crozier J.A., Pezzi T.A., Hodge C., et al. Addition of chemotherapy to local therapy in women aged 70 years or older with triple-negative breast cancer: a propensity-matched analysis // *Lancet Oncol*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1611.
12. Elkin E.B., Hurria A., Mitra N., 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. – Vol. 24. – P. 2757.
13. Tamirisa N., Lin H., Shen Y., et al. Association of Chemotherapy With Survival in Elderly Patients With Multiple Comorbidities and Estrogen Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer // *JAMA Oncol*. 2020. – Vol. 6. – P. 1548.
14. Wyld L., Reed M.W.R., Collins K., Ward S., Holmes G., Morgan J., Bradburn M., Walters S., Burton M., Lifford K., Edwards A., Brain K., Ring A., Herbert E., Robinson T.G., Martin C., Chater T., Pemberton K., Sbrestha A., Nettleship A., Richards P., Brennan A., Cheung K.L., Todd A., Harder H., Audisio R., Battisti N.M.L., Wright J., Simcock R., Murray C., Thompson A.M., Gosney M., Hatton M., Armitage F., Patnick J., Green T., Revill D., Gath J., Horgan K., Holcombe C., Winter M., Naik J., Parmeshwar R. Improving outcomes for women aged 70 years or above with early breast cancer: research programme including a cluster RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research. – 2022 Jun. PMID: 35793425.
15. Kimmick G.G., Li X., Fleming S.T., et al. Risk of cancer death by comorbidity severity and use of adjuvant chemotherapy among women with locoregional breast cancer // *J Geriatr Oncol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 214.
16. Vaeth P.A., Satariano W.A., Ragland D.R. Limiting comorbid conditions and breast cancer stage at diagnosis // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2000. – Vol. 55. – P. M593.
17. Fleming S.T., Sabatino S.A., Kimmick G., et al. Developing a claim-based version of the ACE-27 comorbidity index: a comparison with medical record review // *Med Care*. – 2011. – Vol. 49. – P. 752.
18. Clough-Gorr K.M., Thwin S.S., Stuck A.E., Silliman R.A. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment // *Eur J Cancer*. – 2012. – Vol. 48. – P. 805.
19. Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95, № 7. – P. 1592–1600.
20. Viani G.A., et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials // *BMC Cancer*. – 2007. – Vol. 7. – P. 153.
21. Loibl S., von Minckwitz G., Harbeck N., Janni W., Elling D., Kaufmann M., Eggemann H., Nekljudova V., Sommer H., Kiechle M., Kimmell S. Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials // *Breast Cancer Res*. – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. R77.

22. *Muss H.B., Woolf S., Berry D., et al.* Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073.
23. *de Glas N.A., Bastiaannet E., Engels C.C., et al.* Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study // *Br J Cancer*. – 2016. – Vol. 114. – P. 395.
24. *Kizy S., Altman A.M., Marmor S., et al.* 21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer // *J Geriatr Oncol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 322.
25. *Wu S.G., Zhang W.W., Wang J., et al.* 21-Gene Recurrence Score Assay and Outcomes of Adjuvant Radiotherapy in Elderly Women With Early-Stage Breast Cancer After Breast Conserving Surgery // *Front Oncol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1.
26. *Swain S.M., Nunes R., Yoshizawa C., et al.* Quantitative Gene Expression by Recurrence Score in ER-Positive Breast Cancer, by Age // *Adv Ther*. – 2015. – Vol. 32. – P. 1222.
27. *Muss H.B., Berry D.A., Cirrincione C.T., et al.* Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 2055.
28. *Muss H.B., Polley M.C., Berry D.A., et al.* Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial // *J Clin Oncol*. – 2019. – Vol. 37. – P. 2338.
29. *Perrone F., Nuzzo F., Di Rella F., et al.* Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial // *Ann Oncol*. – 2015. – Vol. 26. – P. 675.
30. *Pinder M.C., Duan Z., Goodwin J.S., et al.* Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer // *J Clin Oncol*. – 2007. – Vol. 25. – P. 3808.
31. *Freyer G., Campone M., Peron J., et al.* Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2011. – Vol. 80. – P. 466.
32. *Brouwers B., Hatse S., Dal Lago L., et al.* The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – P. 29977.
33. *Xiu M., Zhang P., Li Q., Yuan P., Wang J., Luo Y., Ma F., Cai R., Fan Y., Li Q., Xu B.* Chemotherapy Decision-Making and Survival Outcomes in Older Women With Early Triple-Negative Breast Cancer: Evidence From Real-World Practice // *Front Oncol*. – 2022 Apr 28. – Vol. 12. – P. 867583.
34. *Hyman B. Muss et al.*, Toxicity of Older and Younger Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: The Cancer and Leukemia Group B Experience. *JCO* 25, 3699-3704(2007).
35. *Magnuson A., Sedrak M.S., Gross C.P., Tew W.P., Klepin H.D., Wildes T.M., Muss H.B., Dotan E., Freedman R.A., O'Connor T., Dale W., Cohen H.J., Katheria V., Arsenyan A., Levi A., Kim H., Mobile S., Hurria A., Sun C.L.* Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer // *J Clin Oncol*. – 2021 Feb 20. – Vol. 39, № 6. – P. 608–618.
36. *Podsiadlo D., Richardson S.*: The timed “up & go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons // *J Am Geriatr Soc*. – 1991. – Vol. 39. – P. 142-8.
37. *Kawas C., Karagiozis H., Resau L., Corrada M., Brookmeyer R.* Reliability of the Blessed Telephone Information-Memory-Concentration Test // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 1995. – Vol. 8, № 4. – P. 238–242.
38. *Hurria A., Togawa K., Mobile S.G., Owusu C., Klepin H.D., Gross C.P., Lichtman S.M., Gajra A., Bhatia S., Katheria V., Klapper S., Hansen K., Ramani R., Lachs M., Wong F.L., Tew W.P.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study // *J Clin Oncol*. – 2011 Sep 1. – Vol. 29, № 25. – P. 3457-65.
39. *Extermann M., Boler I., Reich R.R., Lyman G.H., Brown R.H., DeFelicis J., Levine R.M., Lubiner E.T., Reyes P., Schreiber F.J. 3rd, Balducci L.* Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score // *Cancer*. – 2012 Jul 1. – Vol. 118, № 13. – P. 3377-86.
40. *Extermann M., Chen H., Cantor A.B., et al.* Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study // *Eur J Cancer*. – 2002. – Vol. 38. – P. 1466–1473.
41. *Mariano C., Jamal R., Bains P., Hejazi S., Chao L., Wan J., Ho J.* Utility of a chemotherapy toxicity prediction tool for older patients in a community setting // *Curr Oncol*. – 2019 Aug. – Vol. 26, № 4. – P. 234–239.

References

1. *Wyld L., Garg D.K., Kumar I.D., et al.* Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer*. 2004; 90: 1486.
2. *Enger S.M., Thwin S.S., Buist D.S., et al.* Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4377.
3. *Lavelle K., Todd C., Moran A., 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: 1197.
4. *Bastiaannet E., Liefers G.J., de Craen A.J., 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: 801.
5. *Gennari R., Audisio R.A.* Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 110(2): 199-209.
6. *Diab S.G., Elledge R.M., Clark G.M.* Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 550.

7. Ali A.M., Greenberg D., Wishart G.C., Pbaroah P. Patient and tumour characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England. *Br J Cancer*. 2011; 104: 564.
8. von Waldenfels G., Loibl S., Furlanetto J., Machleidt A., Lederer B., Denkert C., Hamsch C., Kimmel S., von Minckwitz G., Schneeweiss A., Untch M., Rbiem K., Fasching P.A., Blohmer J.U. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients – a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2018 Feb 26; 9(20): 15168-15179.
9. Loibl S., André F., Bachelot T., Barrios C.H., Bergh J., Burstein H.J., Cardoso M.J., Carey L.A., Dawood S., Del Mastro L., Denkert C., Fallenberg E.M., Francis P.A., Gamal-Eldin H., Gelmon K., Geyer C.E., Gnant M., Guarneri V., Gupta S., Kim S.B., Sparano J., Martin M., Meattini I., Morrow M., Janni W., Paluch-Sbimon S., Partridge A., Poortmans P., Pusztai L., Regan M.M., Sparano J., Spanic T., Swain S., Tjulandin S., Toi M., Trapani D., Tutt A., Xu B., Curigliano G., Harbeck N.; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Feb; 35(2): 159-182.
10. Cabrera-Galeana P., Soto-Perez-de-Celis E., Reynoso-Noveron N., Villarreal-Garza C., Lara-Medina F., Alvarado-Miranda A., Espinosa-Fernandez J.R., Esparza-Arias N., Mobar A., Bargallo-Rocha J.E. Real-World Outcomes Among Older Mexican Women with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Oncologist*. 2020 Dec; 25(12): 1023-1031. Doi: 10.1634/theoncologist.2019-0891. Epub 2020 Apr 28.
11. Crozier J.A., Pezzi T.A., Hodge C., et al. Addition of chemotherapy to local therapy in women aged 70 years or older with triple-negative breast cancer: a propensity-matched analysis. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 1611.
12. Elkin E.B., Hurria A., Mitra N., 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: 2757.
13. Tamirisa N., Lin H., Shen Y., et al. Association of Chemotherapy With Survival in Elderly Patients With Multiple Comorbidities and Estrogen Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2020; 6: 1548.
14. Wylde L., Reed M.W.R., Collins K., Ward S., Holmes G., Morgan J., Bradburn M., Walters S., Burton M., Lifford K., Edwards A., Brain K., Ring A., Herbert E., Robinson T.G., Martin C., Chater T., Pemberton K., Sbrestba A., Nettleship A., Richards P., Brennan A., Cheung K.L., Todd A., Harder H., Audisio R., Battisti N.M.L., Wright J., Simcock R., Murray C., Thompson A.M., Gosney M., Hatton M., Armitage F., Patnick J., Green T., Revill D., Gath J., Horgan K., Holcombe C., Winter M., Naik J., Parmeswar R. Improving outcomes for women aged 70 years or above with early breast cancer: research programme including a cluster RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2022 Jun. PMID: 35793425.
15. Kimmick G.G., Li X., Fleming S.T., et al. Risk of cancer death by comorbidity severity and use of adjuvant chemotherapy among women with locoregional breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2018; 9: 214.
16. Vaeth P.A., Satariano W.A., Ragland D.R. Limiting comorbid conditions and breast cancer stage at diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M593.
17. Fleming S.T., Sabatino S.A., Kimmick G., et al. Developing a claim-based version of the ACE-27 comorbidity index: a comparison with medical record review. *Med Care*. 2011; 49: 752.
18. Clough-Gorr K.M., Thwin S.S., Stuck A.E., Silliman R.A. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 805.
19. Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002; 95(7): 1592-1600.
20. Viani G.A., et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007; 7: 153.
21. Loibl S., von Minckwitz G., Harbeck N., Janni W., Elling D., Kaufmann M., Eggemann H., Nekljudova V., Sommer H., Kiechle M., Kimmel S. Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials. *Breast Cancer Res*. 2008; 10(5): R77.
22. Muss H.B., Woolf S., Berry D., et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073.
23. de Glas N.A., Bastiaannet E., Engels C.C., et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2016; 114: 395.
24. Kizy S., Altman A.M., Marmor S., et al. 21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019; 10: 322.
25. Wu S.G., Zhang W.W., Wang J., et al. 21-Gene Recurrence Score Assay and Outcomes of Adjuvant Radiotherapy in Elderly Women With Early-Stage Breast Cancer After Breast-Conserving Surgery. *Front Oncol*. 2019; 9: 1.
26. Swain S.M., Nunes R., Yoshizawa C., et al. Quantitative Gene Expression by Recurrence Score in ER-Positive Breast Cancer, by Age. *Adv Ther*. 2015; 32: 1222.
27. Muss H.B., Berry D.A., Cirrincione C.T., et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2055.
28. Muss H.B., Polley M.C., Berry D.A., et al. Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 2338.
29. Perrone F., Nuzzo F., Di Rella F., et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol*. 2015; 26: 675.
30. Pinder M.C., Duan Z., Goodwin J.S., et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3808.

31. Freyer G., Campone M., Peron J., et al. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 80: 466.
32. Brouwers B., Hatse S., Dal Lago L., et al. The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters. *Oncotarget*. 2016; 7: 29977.
33. Xiu M., Zhang P., Li Q., Yuan P., Wang J., Luo Y., Ma F., Cai R., Fan Y., Li Q., Xu B. Chemotherapy Decision-Making and Survival Outcomes in Older Women With Early Triple-Negative Breast Cancer: Evidence From Real-World Practice. *Front Oncol*. 2022 Apr 28; 12: 867583.
34. Hyman B. Muss et al., Toxicity of Older and Younger Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: The Cancer and Leukemia Group B Experience. *JCO* 25, 3699-3704(2007).
35. Magnuson A., Sedrak M.S., Gross C.P., Tew W.P., Klepin H.D., Wildes T.M., Muss H.B., Dotan E., Freedman R.A., O'Connor T., Dale W., Cohen H.J., Katheria V., Arsenyan A., Levi A., Kim H, Mobile S., Hurria A., Sun C.L. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20; 39(6): 608-618.
36. Podsiadlo D., Richardson S.: The timed "up & go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991, 39: 142-8.
37. Kawas C., Karagiozis H., Resau L., Corrada M., Brookmeyer R. Reliability of the Blessed Telephone Information-Memory-Concentration Test. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 1995; 8(4): 238-242.
38. Hurria A., Togawa K., Mobile S.G., Owusu C., Klepin H.D., Gross C.P., Lichtman S.M., Gajra A., Bhatia S., Katheria V., Klapper S., Hansen K., Ramani R., Lachs M., Wong F.L., Tew W.P. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1; 29(25): 3457-65.
39. Extermann M., Boler I., Reich R.R., Lyman G.H., Brown R.H., DeFelice J., Levine R.M., Lubiner E.T., Reyes P., Schreiber F.J. 3rd, Balducci L. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012 Jul 1; 118(13): 3377-86.
40. Extermann M., Chen H., Cantor A.B., et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer*. 2002; 38: 1466-1473.
41. Mariano C., Jamal R., Bains P., Hejazi S., Chao L., Wan J., Ho J. Utility of a chemotherapy toxicity prediction tool for older patients in a community setting. *Curr Oncol*. 2019 Aug; 26(4): 234-239.