

Mammacarcinoom bij ouderen

Breast carcinoma in the elderly

Auteurs C.H. Smorenburg en J.R. van der Sijp

Trefwoorden comorbiditeit, mammacarcinoom, ouderen

Key words breast cancer, co-morbidity, elderly

Samenvatting

Door de toegenomen levensverwachting en de vergrijzing zal het aantal oudere patiënten met borstkanker de komende jaren enorm stijgen. Hoewel ouderen met borstkanker vaak een tumor met gunstige prognostische factoren hebben, wordt de ziekte bij hen vaak in een hoger stadium gediagnosticeerd en neemt boven de 75 jaar de relatieve overleving af.

Bij maar liefst 48% van alle borstkankerpatiënten ouder dan 40 jaar is sprake van comorbiditeit. Comorbiditeit gaat vaak gepaard met een minder intensieve behandeling. Daar ouderen met kanker veelal uitgesloten zijn van klinische studies, is onduidelijk of het hier een adequate aanpassing op verminderde draagkracht of een daadwerkelijke onderbehandeling betreft.

In meerdere gerandomiseerde studies bij ouderen is aangetoond dat chirurgie beter is dan tamoxifen bij de behandeling van het primaire mammacarcinoom, met een betere lokale controle en overleving. Bij ouderen reduceert ook aanvullende radiotherapie het aantal lokale recidieven. Een oudere leeftijd alleen zou daarom geen argument moeten zijn om af te zien van aanvullende radiotherapie. Er zijn weinig data over adjuvante chemotherapie in deze setting, waardoor een standaardadvies ontbreekt. Wel is de waarde van adjuvante hormonale therapie ook bij ouderen met een hormoonreceptorpositief mammacarcinoom onomstotelijk bewezen. Bij gemetastaseerde ziekte bij ouderen is het doel van de behandeling vooral klachtenverlichting. Hormonale therapie is om die reden de eerste keuze bij hormoongevoelige ziekte. De farmacokinetiek van veel cytostatica is bij ouderen anders door verminderde orgaanfuncties en interacties met comedicaatie. De keuze van palliatieve chemotherapie bij kwetsbare ouderen is moeilijk, omdat onduidelijk is welk schema de meeste kans geeft op een antitumoreffect en goed verdragen wordt.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2006;3:247-52)

Summary

Increasing life expectancy and ageing of the western population will result in an increase of the number of elderly patients with breast cancer. Despite having breast cancer with favourable prognostic factors, elderly patients are frequently diagnosed with more advanced disease and have a worse relative survival.

Many elderly patients suffer from one or more co-morbidities, resulting in less intensive treatment. Due to a substantial underrepresentation of elderly cancer patients in cancer treatment studies, it is unclear whether frail elderly patients are being undertreated.

Various randomized studies have shown that surgery of operable breast cancer in elderly patients results in improved local control and overall survival as compared to therapy with tamoxifen. Radiotherapy also reduces the rate of local recurrences. There are few data on adjuvant chemotherapy in this setting. Adjuvant hormonal therapy is of proven benefit in hormone-receptor positive breast cancer, irrespective of the patient's age.

In the elderly, relief of metastatic disease symptoms is the first treatment aim. Hormonal treatment is first choice in hormone-responsive disease. Pharmacokinetics of chemotherapy may be different in the elderly due to declined organ function and interaction with co-medication. There is no recommended standard chemotherapy regimen for frail elderly breast cancer patients.

Inleiding

Bij vrouwen is het mammacarcinoom de meest voorkomende maligniteit, gevolgd door het coloncarcinoom. In analogie met de meeste vormen van kanker, neemt de incidentie van borstkanker sterk toe met de leeftijd (zie *Figuur 1*).^{1,2} Jaarlijks wordt in Nederland de diagnose bij ruim 10.000 patiënten gesteld. Meer dan 30% van alle nieuwe patiënten met een mammacarcinoom is 70 jaar of ouder.³ Door de vergrijzing van de westerse bevolking zal dit percentage in 2035 gestegen zal zijn naar zo'n 60%. Momenteel heeft de gemiddelde Nederlander van 70 jaar een behoorlijke levensverwachting van 11,5 (man) tot 15 jaar (vrouw). Door de toegenomen levensverwachting en de vergrijzing zal het aantal oudere patiënten met borstkanker in de oncologische praktijk enorm toenemen. Het is derhalve opmerkelijk dat ouderen met kanker tot voor kort veelal werden uitgesloten van klinische studies en dat onze kennis over diagnostiek en behandeling van het mammacarcinoom berust op studies bij relatief jonge (en fitte) patiënten. De richtlijnen voor de standaardbehandeling van het mammacarcinoom kunnen echter niet zonder meer worden geëxtrapoleerd, omdat bij ouderen factoren als comorbiditeit, veranderde nier- en leverfunctie en andere tumorkenmerken de keuze voor een optimale therapie beïnvloeden. Dit artikel gaat in op studies bij ouderen met een mammacarcinoom, comorbiditeit bij ouderen met kanker en aspecten van de primaire tumor en gemetastaseerde ziekte.

Tumorbiologie en -stadium

Een aantal studies laat bij ouderen met borstkanker vaker prognostisch gunstige tumorkenmerken zien. Zo neemt het percentage tumoren met een positieve oestrogenreceptor toe met de leeftijd van 83% bij 55 tot 65 jaar tot 91% boven de 85 jaar, met een dalende expressie van het oncogen *c-erbB2*.⁴ Daarentegen wordt borstkanker bij oudere patiënten vaak in een hoger stadium gediagnosticeerd. Bij sommige patiënten wordt afgezien van verdere diagnostiek, wat ertoe leidt dat het percentage met een onbekend stadium toeneemt tot 5-10% bij patiënten ouder dan 75 jaar.⁵ De relatie tussen de leeftijd en overleving wordt voorts beïnvloed door factoren als therapie en comorbiditeit. Een Nederlandse retrospectieve studie laat zien dat vrouwen met borstkanker ouder dan 75 jaar een lagere relatieve 10-jaarsoverleving hebben (32%) dan jongere patiënten (57%).⁶ Andere studies laten ook een slechtere overleving zien voor borstkankerpatiënten

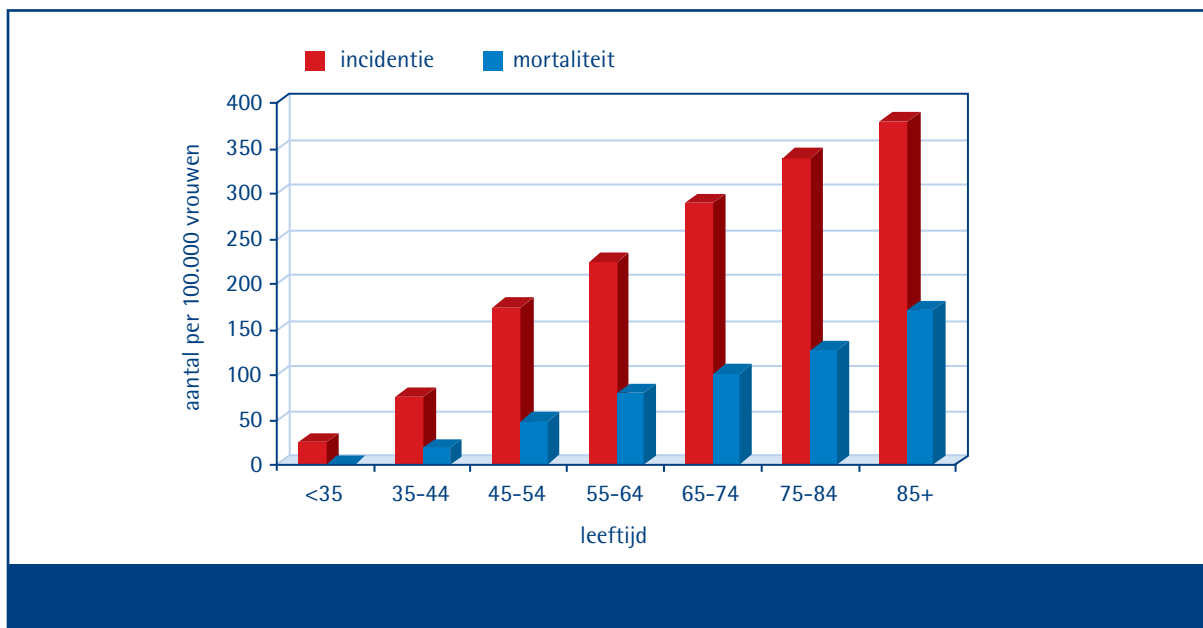
ouder dan 75 jaar.⁵ Na correctie voor het stadium in een multivariate analyse toonde de Nederlandse studie echter een gelijke overleving in alle leeftijdsgroepen.⁶

Comorbiditeit

Comorbiditeit is een belangrijke prognostische factor bij patiënten met kanker. In de evaluatie van behandeluitkomsten in oncologische studies is een goede registratie hiervan dan ook essentieel. In veel studies is comorbiditeit echter een exclusiecriteria, waardoor er weinig bekend is over de invloed van comorbiditeit op de keuze van behandeling, het optreden van complicaties en de overleving. In ons land heeft het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ) vanaf 1993 nauwkeurig de comorbiditeit geregistreerd bij meer dan 50.000 kankerpatiënten.⁷ Het percentage kankerpatiënten met comorbiditeit neemt toe met de leeftijd, en bedraagt 49% bij 50- tot 59-jarigen en 79% bij patiënten ouder dan 80 jaar. Maar liefst 48% van alle borstkankerpatiënten ouder dan 40 jaar heeft een of meer andere aandoeningen, zoals cardiovasculaire ziekten, diabetes mellitus en eerdere maligniteiten.⁸ Uit de IKZ-registratie bleek dat patiënten ouder dan 80 jaar significant minder vaak geopereerd worden dan patiënten jonger dan 80 (74 versus >90%), en dat patiënten met comorbiditeit minder vaak adjuvante radiotherapie ontvangen dan patiënten zonder comorbiditeit (50 versus 65%).⁷ Het is onduidelijk of hier sprake is van een adequate aanpassing van de behandeling aan de draagkracht van de kwetsbare oudere patiënt of dat ouderen onderbehandeld worden. In de oncologie wordt de conditie van de patiënt veelal geclassificeerd middels de Karnofsky-index of de WHO-score. Deze classificatie is voor ouderen te beperkt om een goede inschatting van de prognose en belastbaarheid te maken. Momenteel wordt bij ouderen de prospectieve waarde onderzocht van geriatrische assessments die een groter scala van factoren, zoals comorbiditeit, psychisch en sociaal functioneren vastleggen.⁹

Klinische studies

Een Amerikaanse studie bij ruim 16.000 patiënten met kanker die tussen 1993 en 1996 in studieverband behandeld werden, toont dat slechts 9% van de borstkankerpatiënten die in een studie geïncludeerd is ouder is dan 65 jaar, terwijl maar liefst 49% van alle nieuwe patiënten met borstkanker ouder is dan 65 jaar.¹⁰ Een Amerikaanse FDA-studie naar de participatie van 28.766 patiënten in 55 registratie-



Figuur 1. Incidentie en mortaliteit van borstkanker bij vrouwen. De data zijn afkomstig van het 'Surveillance Epidemiology and End Results' (SEER)-programma met 125.020 vrouwen die tussen 1973 en 1984 gediagnosticeerd zijn.

studies met nieuwe kankerbehandelingen laat eveneens een significante ondervertegenwoordiging van ouderen zien.¹¹ Het percentage patiënten >65, >70 en >75 jaar in een studie bedroeg respectievelijk 36, 20 en 9%, tegenover 60, 46 en 31% van alle Amerikaanse patiënten met kanker ($p < 0,001$). Recentelijk verscheen een uitgebreid overzicht van alle potentiële barrières om ouderen in een studie te laten participeren.¹² De perceptie van de arts, bepaalde inclusiecriteria waaronder leeftijdsgrens en exclusie van comorbiditeit, en het ontbreken van inzicht in de tumorbiologie en toxiciteit bij ouderen waren de belangrijkste obstakels.

De richtlijnen voor de behandeling van borstkanker worden bij ouderen minder vaak gevolgd. Een studie bij 1.568 borstkankerpatiënten van het M.D. Anderson Cancer Center in Houston liet in een multivariate analyse zien dat met het stijgen van de leeftijd vaker van behandelrichtlijnen werd afgeweken, onafhankelijk van het stadium en de comorbiditeit.¹³ Het is nog onduidelijk of onderbehandeling van ouderen de prognose daadwerkelijk negatief beïnvloedt. Er zijn geen data over standaardbehandeling voor deze groep patiënten en er is een aantal 'confounding' factoren als comorbiditeit en tumorkenmerken.^{14,15}

De laatste jaren is er een toenemende belangstelling voor de specifieke problemen van ouderen met kanker. In 2003 en 2005 werd in Utrecht het Nationale

Symposium 'Kanker bij Ouderen' georganiseerd. De Stichting Geriatrische Oncologie Nederland (GerionNe) is opgericht met als doelstellingen het opzetten van scholing en klinische studies om daarmee de zorg voor ouderen met kanker te optimaliseren.¹⁶ Binnen de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG) gaat dit jaar de OMEGA-studie van start. Deze gerandomiseerde multicentrumstudie bij niet-voorbehandelde oudere patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom onderzoekt de effectiviteit en toxiciteit van monotherapie met capecitabine of liposomaal doxorubicine. Door middel van verschillende geriatrische assessments wordt de conditie van de patiënt voor en tijdens de behandeling geëvalueerd en gecorreleerd aan de behandeluitkomsten. Voorts zal de BOOG gaan participeren in een Europese studie naar adjuvante chemotherapie bij ouderen.

Primaire tumor

Chirurgie is de hoeksteen van een curatieve behandeling van het niet-gemetastaseerde mammacarcinoom. Dit geldt ook voor ouderen. In meerdere gerandomiseerde studies is aangetoond dat chirurgie beter is dan tamoxifen als primaire behandeling, met een betere lokale controle. In een Britse studie werden 455 patiënten >70 jaar gerandomiseerd naar chirurgie plus tamoxifen of monotherapie met tamoxifen.¹⁷ Na een mediane follow-up van 12,7 jaar bleken de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De curatieve behandeling van het primaire mammacarcinoom bij ouderen bestaat uit chirurgie.
2. De waarde van adjuvante hormonale therapie en aanvullende radiotherapie bij het mammacarcinoom zijn bewezen onafhankelijk van de leeftijd.
3. De farmacokinetiek van veel cytostatica is bij ouderen anders. Dit heeft implicaties voor dosisaanpassing en toxiciteit.
4. De Karnofsky-index of WHO-score is bij ouderen met kanker een te beperkte classificatie voor een goede schatting van de prognose en belastbaarheid.

mortaliteit en borstkankergerelateerde mortaliteit significant hoger in de tamoxifengroep; met een HR van respectievelijk 1,29 (95% BI 1,04-1,59) en 1,68 (95% BI 1,15-2,47). De curven voor de progressievrije overleving liepen direct uiteen, maar de overlevingscurven werden pas na 3 jaar verschillend (5-jaarsoverleving 59,5% in de tamoxifengroep versus 67,4% in de chirurgie/tamoxifengroep).

Er zijn enkele studies uitgevoerd naar het nut van aanvullende radiotherapie bij borstkankerpatiënten ouder dan 70 jaar. Een prospectieve gerandomiseerde Canadese studie bij 769 patiënten >50 jaar (waarvan 325 patiënten >70 jaar) die een lumpectomie hadden ondergaan, liet een significante afname van het aantal lokale recidieven zien wanneer radiotherapie aan tamoxifen werd toegevoegd.¹⁸ Na 5 jaar bedroeg het percentage lokale recidieven 0,4% voor de combinatie van tamoxifen en radiotherapie versus 7,7% voor tamoxifen alleen ($p < 0,0001$). In een studie van de 'Cancer and Leukemia Group B' (CALGB) werden patiënten >70 jaar met een borstsparende operatie voor een T1N0-tumor gerandomiseerd naar tamoxifen met of zonder radiotherapie. De toevoeging van radiotherapie verminderde het percentage van lokale recidieven na 5 jaar van 4 naar 1% ($p < 0,0001$).¹⁹ In beide studies werd geen verschil voor afstandsmetastasen of overleving gevonden. In een retrospectieve studie met een follow-up van 8,3 jaar bij 939 patiënten >70 jaar die behandeld waren met mastectomie zonder radiotherapie, trad maar liefst bij 30% van de vrouwen met een tumor >5 cm en/of 4 of meer lymfekliermetastasen, een lokaal recidief op.²⁰ Het 10-jaarsrisico op een lokaal recidief was in deze studie vergelijkbaar met een leeftijdscohort van 50 tot 69 jaar. Een oudere leeftijd alleen zou derhalve geen argument moeten zijn om af te zien van aanvullende radiotherapie. Indien gecorrigeerd werd voor

comorbiditeit bleek ook uit de Nederlandse studie van het IKZ dat na borstsparende chirurgie patiënten vanaf de leeftijd van 80 jaar significant minder vaak aanvullende radiotherapie kregen ('odds ratio' 0,1; 95% BI 0,1-0,2).²¹ Gezien bovenstaande studies is hier mogelijk sprake van daadwerkelijke onderbehandeling. De plaats van adjuvante hormonale therapie voor hormoonreceptorpositieve borstkanker werd in de, in 2005 bijgewerkte, meta-analyse van de 'Early Breast Cancer Trialist Group' (EBCTG) opnieuw bevestigd, en bleek onafhankelijk van de leeftijd te zijn.²² Bij patiënten ouder dan 70 jaar leidde de behandeling met tamoxifen ook tot een kleinere kans op een recidief en een betere overleving. Meerdere studies hebben inmiddels de toegevoegde waarde van een aromataseremmer in de adjuvante setting vastgesteld, ook bij patiënten >65 jaar.

Daarentegen zijn er weinig data over de waarde van adjuvante chemotherapie bij de oudere patiënt.^{23,24} Enerzijds ontbreken gepubliceerde gerandomiseerde studies met voldoende patiënten, anderzijds is onduidelijk welk schema gekozen moet worden bij de kwetsbare ouderen. Twee observationele Amerikaanse studies laten voor de periode 1990-1999 een verdubbeling zien van het gebruik van adjuvante chemotherapie bij borstkankerpatiënten >65 jaar.^{25,26} Vanwege de kans op selectiebias kan uit deze studies niet worden geconcludeerd wat de winst van adjuvante chemotherapie in deze leeftijdsgroep is. Momenteel lopen in de USA en in Europa gerandomiseerde studies naar de waarde van verschillende schema's van adjuvante chemotherapie.

Gemetastaseerde ziekte

Het doel van de behandeling van gemetastaseerde ziekte is het verlichten van symptomen en mogelijk

levensverlenging, met behoud van de kwaliteit van leven. De kwetsbaarheid van ouderen maakt hen gevoeliger voor de bijwerkingen van een systemische therapie. De beperktere levensverwachting van ouderen geeft weinig reden tot zeer agressieve therapie. De eerste keuze van systemische therapie bij hormoongevoelige borstkanker is hormonale therapie. Het voordeel van effectiviteit ten koste van heel weinig toxiciteit is evident. De keuze voor palliatieve chemotherapie bij kwetsbare ouderen is moeilijk, omdat onduidelijk is welk schema de meeste kans geeft op antitumoreffect en goed verdragen gaat worden. Als gevolg van de invloed die leeftijd heeft op de functie van nieren, lever en andere organen, is de farmacokinetiek van veel cytostatica bij ouderen anders. Dit heeft implicaties voor dosisaanpassing en toxiciteit. Daarnaast gebruiken ouderen vaak allerlei comedicaatie, wat tot onbekende en ongewenste interacties kan leiden. De laatste jaren is er meer aandacht voor studies naar de farmacokinetiek van cytostatica bij ouderen. Zo bleek docetaxel bij kankerpatiënten >65 jaar vaker te resulteren in een ernstige neutropenie, ondanks het ontbreken van een verschil in plasmaspiegels van docetaxel.²⁷ Met het stijgen van de leeftijd neemt daarentegen de klaring van paclitaxel wel af, wat resulteert in een ernstigere neutropenie zonder toename van infecties.²⁸ De standaarddosering van capecitabine van 2 dd 1.250 mg/m² moest vanwege toxiciteit bij 30% van 30 oudere borstkankerpatiënten gereduceerd worden naar 2 dd 1.000 mg/m² met eenzelfde effectiviteit.²⁹ Naast een aantal kleine fase I/II-studies met verschillende soorten chemotherapie bij ouderen ontbreken echter grotere en gerandomiseerde studies, waarin de effectiviteit en haalbaarheid van verschillende soorten chemotherapie onderzocht en gerelateerd worden aan patiëntvariabelen als comorbiditeit, leeftijd, lever- en nierfunctie en functionele status.³⁰

Conclusie

Het aantal oudere vrouwen met borstkanker zal de komende decennia aanzienlijk toenemen. Diagnostiek en behandeling van ouderen met kanker brengen specifieke problemen met zich mee, en richtlijnen voor de volwassen patiënt kunnen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar de groep ouderen. Er zal meer aandacht moeten komen voor het opzetten van scholing en klinische studies om daarmee de zorg voor ouderen met kanker te optimaliseren.

Referenties

1. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer* 1989;63:976-81.
2. De Rijke JM, Schouten LJ, Hillen HF, Kiemeny LA, Coebergh JW, Van den Brandt PA. Cancer in the very elderly dutch population. *Cancer* 2000;89:1121-33.
3. Hillen HF, Hupperets PS. Borstkanker bij patiënten van 70 jaar en ouder. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1099-4.
4. Diab SG, Elledge RM, Clark CM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-6.
5. Host H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1996;57:2217-21.
6. Bergman L, Kluck HM, Van Leeuwen FE, Crommelin MA, Dekker G, Hart AA, et al. The influence of age on treatment choice and survival of elderly breast cancer patients in south-eastern Netherlands: a population-based study. *Eur J Cancer* 1992;28A:1475-80.
7. Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Lemmens VE, Houterman S, Louwman WJ, Verheij CD, et al. Samenhang van leeftijd en comorbiditeit met therapie en overleving bij patiënten in Noord-Brabant en Noord-Limburg, 1995-2001. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1686-90.
8. Louwman WJ, Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Voogd AC, Van der Sangen MJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer* 2005;41:779-85.
9. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian group for geriatric oncology study. *J Clin Oncol* 2002;20:494-502.
10. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061-7.
11. 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;22:4626-31.
12. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol* 2005;23:3112-24.
13. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:783-91.
14. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003;21:3580-7.
15. Silliman RA. What constitutes optimal care for older

women with breast cancer? *J Clin Oncol* 2003;21:3554-6.

16. Schouten HC. Kanker bij ouderen: het begin van GeriOnNe. *Ned Tijdschr Oncol* 2005;2:178-81.

17. Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surgery* 2004;91:699-704.

18. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, 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;351:963-70.

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

20. Truong P, Lee J, Kader HA, Speers CH, Olivetto IA. Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:1267-77.

21. Vulto AJ, Lemmens VE, Louwman MW, Janssen-Heijnen ML, Poortmans PH, Lybeert ML, et al. The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South Netherlands, 1995 to 2002. *Cancer* 2006;106:2734-42.

22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.

23. Fargeot P, Bonnetterre J, Roche H, Lortholary A, Campone M, Van Praagh I, et al. Disease-free survival advantage of weekly epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4622.

24. Schott A, Hayes DF. Adjuvant chemotherapy for elderly women with hormone-receptor positive breast cancer: an old(er) problem. *J Clin Oncol* 2004;22:4608-10.

25. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2750-6.

26. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing out-

come in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol* 2006;24:2757-64.

27. Ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, Graveland W, Rogers T, Pronk T, et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol* 2005;23:1070-7.

28. Smorenburg CH, Ten Tije AJ, Verweij J, Bontenbal M, Mross K, Van Zomeren DM, et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:196-202.

29. Bajetta E, Procopio G, Celio L, Gattinoni L, Della Torre S, Mariani L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-61.

30. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol* 2004;31:160-74.

Ontvangen 6 juni 2006, geaccepteerd 17 juli 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. C.H. Smorenburg, internist-oncoloog

Medisch Centrum Alkmaar
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 501
1800 AM Alkmaar
Tel.: 072 548 28 04
E-mailadres: c.h.smorenburg@mca.nl

Dr. J.R.M van der Sijp, chirurg-oncoloog

Medisch Centrum Haaglanden
Locatie Westeinde
Afdeling Chirurgie
Lijnbaan 32
2512 VA Den Haag

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.