

진행성 노인 유방암에 대한 항암요법

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 혈액종양내과

여경아 · 김지현

Systemic Treatment of Older Patients with Advanced Breast Cancer

Kyung Ah Yoh and Jee Hyun Kim

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul;**Division of Hematology and Medical Oncology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea*

Due to its increasing incidence and longer life expectancy, more patients are being diagnosed with breast cancer at older ages. There are very limited data on the optimum management of older patients with advanced breast cancer, due to the under-representation of such individuals in clinical trials. Although older patients have more indolent disease with more Hormone Receptor positive disease and less HER2-positive disease, their disease-specific mortality remains lower than in younger patients, owing to the late diagnosis, under treatment due to age bias, reduced access to healthcare, and socioeconomic issues. Older patients with advanced breast cancer should be treated based on their biological tumor type, according to the patient's general health and preferences: endocrine treatment for HR-positive disease; Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-targeted agent with chemotherapy, endocrine therapy or HER2-targeted agent alone for HER2 positive disease. Chemotherapy should be considered for patients who are HR-negative, HR-positive but refractory to endocrine treatment, or with a rapidly progressing visceral crisis. Generally, sequential chemotherapy with a single agent is recommended over combination chemotherapy, and agents with known toxicities in older patients are recommended, including weekly taxane, vinorelbine, capecitabine, and liposomal doxorubicin. Some form of geriatric assessment should be performed for older patients to assess the patients' biological age, functional status, and address age-specific problems, leading to early interventions. The goal of therapy should be individualized to maintain the quality of life, function, and independence of older patients with cancer. (Korean J Med 2014;87:542-547)

Keywords: Elderly; Breast cancer; Chemotherapy

서 론

우리나라 여성의 유방암은 서구의 유방암에 비하여 10세
가량 젊은 연령에서 발생하여 상대적으로 노인 유방암의 치

료 경험이 적은 편이다. 그러나 전 세계적 고령화와 함께 유
방암 환자의 연령 또한 증가하고 있으며, 노인 유방암 환자를
앞으로 점점 더 많이 만나게 될 것이다. 노인은 생리적
기능의 감소와 생리적 예비능력의 감소로 인하여 stress에 대

Correspondence to Jee Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine,
Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro, 173 beon-gil, Bundang-Gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7022, Fax: +82-31-787-7048, E-mail: jhkimmd@snu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

한 저항력이 낮으며 특히 항암화학요법에 대한 부작용이 발생할 위험이 높아 젊은 환자와 다른 접근이 필요하다. 본 종설에서는 진행성 유방암을 가진 노인 여성의 치료 원칙과 이의 근거가 된 연구 결과들을 정리하고자 한다.

본 론

노인의 유방암의 특성

네덜란드의 연구에 의하면, 유방암 전체 발생의 약 반수가 65세 이상의 노인에서 발생한다. 노인의 유방암이 더 완만한 경과를 밟는 것으로 널리 알려져 있으나 정작 질병 특이 사망률(disease specific mortality)의 경우, 노인이 더 높다[1]. 젊은 여성의 유방암에 비하여 노인 환자들은 ER (Estrogen receptor)과 PR (Progesterone receptor)의 발현을 가지는 유방암을 가질 가능성이 더 높다. ER 양성 유방암의 비율은 30-34세 연령대의 경우 60%인 반면 80-84세 연령대의 경우 85%로 증가한다[2]. HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) 양성의 비율은 40세 미만 유방암 환자의 22%에서 70세 이상의 경우 10%로 노인 유방암 환자에서 낮은 편이다[3]. 5년과 10년 생존율은 70세 이상의 노인환자에서 40-70세 환자들에 비하여 병기를 보정하더라도 낮은 편이다[4]. 치료를 제대로 받지 않는 것, 사회경제적 차이, 의료에의 불균등한 접근 등이 불량한 예후의 원인을 제공한다.

치료 원칙

노인의 유방암도 젊은이의 유방암과 마찬가지로 종양의 유형이 치료 방침을 결정하는 데 가장 중요한 인자이다. 호르몬 수용체 양성 유방암의 경우 내분비 요법이 일차적으로 추천되며, HER2 양성 유방암의 경우 Anti-HER2 표적 요법을 내분비 요법 혹은 항암화학요법과 병행하여야 한다. 전이성 유방암이 호르몬 수용체 음성이거나 호르몬 수용체 양성이지만 내분비 요법에 저항성일 때, 빠르게 진행되면서 증상을 일으킬 때에는 항암화학요법이 추천되며 생존 기간을 연장시킬 수 있다[5,6]. 삶의 질 유지를 우선으로 한다는 점에서 노인 진행성 유방암 치료의 경우 overtreatment와 undertreatment 간의 세심한 균형이 요구된다.

노인 포괄평가

기대여명의 예측과 치료를 받을 수 있는 능력을 평가하는

것은 노인의학과 종양학 분야의 협진에 의하여 향상될 수 있으며, 노인 포괄평가를 시행함으로써 도움을 줄 수 있다[7]. 노인 포괄평가는 노인의 기능, 동반 질환, 영양상태, 약제, 사회경제적 문제들 그리고 노인증후군 등을 평가하는 종합적 평가 도구로서, 노인 포괄평가를 시행하여 가역적인 부분들을 관리하여 치료 순응도, 삶의 질, 그리고 생존 기간을 증가시킬 수 있음이 일반 노인 환자들을 대상으로 증명되었다[7]. 암환자들을 대상으로 하였을 때 노인 포괄평가를 시행함으로써 노인 환자의 문제들을 더 찾아내고[8], 수술 후 합병증을 예측할 수 있으며[9], 암환자의 생존 기간[10]과 항암치료 후의 부작용[11]을 예측할 수 있음이 보고되어 있다.

특히 복합 항암화학요법을 시행하기 전에는 환자의 상태를 종합적으로 판단하여 항암치료를 받을 수 있는 상태가 되는지를 평가해야 하며, 이때 Cancer and Aging Research Group에서 제작한 도구와 같은 항암치료 후 독성 발생 예측 모델을 이용할 수 있다[11]. 이 도구에서는 환자의 나이, 암의 종류, 항암화학요법의 종류, 검사실 검사 결과, 간단한 노인 포괄평가의 요소들을 이용하여 항암치료 후 발생할 수 있는 독성을 예측할 수 있는 평가 도구를 만들었다.

유방암 환자에서 노인 포괄평가를 시행하여 치료 방침을 결정하는 것에 도움을 줄 수 있는지에 대한 확고한 증거는 없는 상태이다. 한 연구에서, 포괄평가 후에 38% (93명 중 36명)의 환자에서 치료 방침이 바뀌었다[12]. 유방암에 국한된 연구 결과는 아니지만, 암환자를 대상으로 노인 포괄평가를 시행하여 항암치료제의 변경 혹은 용량 감소, 보존적 치료의 시작 등의 치료 방침의 변화가 44.9%에서 있었음을 보고한 연구결과가 있다[13]. 2014년 출판된 SIOG (International Society of Geriatric Oncology, 세계 노인 종양학회)의 노인 포괄평가 진료지침에서는 노인 암환자에게 치료 방침을 결정할 때 어떤 형태로든 노인 포괄평가를 시행할 것을 권고하였으며, 기능상태, 동반 질환, 인지기능, 정신 건강상태, 피로, 사회적 상태와 지지체계, 영양상태, 그리고 노인 증후군의 존재 여부를 평가하도록 하였다[14].

항암화학요법

ER 음성, 호르몬 저항성 질환이나 빠르게 진행되는 질환에서는 고령의 환자에서도 항암치료의 시행을 고려해야 한다. 진행성 노인 유방암 환자에서도 항암치료로 젊은 환자들과서와 비슷한 효과를 얻을 것으로 기대하고 있다. 단일요법

Table 1. Chemotherapy regimen for older patients with advanced breast cancer

Drug	n	Dose	Phase	Efficacy	Toxicity	Reference
Docetaxel	41	36 mg/m ² /week weekly for 6-8 weeks	II	RR: 36%, TTP: 7 months	Grade 3-4 Fatigue in 20%, Grade 3-4 Neutropenia 0.4%	17
Paclitaxel	48	80 mg/m ² /week D1,8,15 every 4 weeks	II	RR: 38-54%	Unacceptable toxicity in 7/46, treatment discontinuation in 32% due to fatigue	19,20
Oral Vinorelbine	34	70 mg/m ² divided on day 1,3 and 5, once per week for 3 weeks on, 1 week off, every 4 weeks	II	RR: 36%, CR: 6%, TTP: 7.7 months	Grade 3 neutropenia in 9%	24
Liposomal doxorubicin	136	60 mg/m ² every 6 weeks or 50 mg/m ² every 4 weeks	Retrospective	Comparable efficacy in older vs. younger patients (median PFS: 5.9 vs. 5.6 months)	Similar toxicity in every 4 weeks schedule, more hematologic toxicity, anorexia, asthenia, stomatitis in every 6 weeks schedule	25
Capecitabine	73	1,000 mg/m ² vs. 1,250 mg/m ² twice per day for 2 weeks on, 1 week off, every 3 weeks	II	TTP: 4 months, RR: 36.7 % (1,250 mg/m ²) vs. 34.9% (1,000 mg/m ²)	Grade 3-4 toxicity < 10%, lethal toxicity in 2 patients (diarrhea, dehydration)	26

RR, response rate; TTP, time to progression; CR, complete response.

이 일반적으로 복합요법에 비하여 선호된다. 복합요법은 보다 독성이 있는 반면 생존 기간에 대한 이득은 대부분 제한적이다. 약제의 선호는 노인 환자를 대상으로 한 연구 결과에서 보다 나은 안전성을 보고했던 약제들을 고려해야 한다 (weekly taxanes, pegylated liposomal doxorubicin, capecitabine, vinorelbine 등) [15,16] (Table 1).

Taxane은 높은 효과를 보이며, 매주 요법은 신경 독성이 우려되는 부작용이지만 일반적으로 순응도가 좋다[17-21]. 노인 혹은 노쇠한 전이성 유방암 환자에서 paclitaxel 매주요법은 docetaxel 요법과 비교하였을 때 높은 반응률(48% vs. 38%)을 보였고 독성에 있어서 빈혈과 신경 독성은 paclitaxel에서 높았고 피곤과 부종은 docetaxel에서 높았다[22]. Hurria 등이 시행한 약물동력학 연구에서 노인 암환자들은 docetaxel 치료 후 3도 이상의 독성이 발생할 위험이 높았다[23]. 65세 이상의 노인 암환자에서는 docetaxel의 dose intensity는 26 mg/m²으로 시작하여 환자의 상태에 따라 용량을 증량하는 것이 추천된다.

Vinorelbine은 노인 암환자에서 양호한 독성을 보이며 탈모와 신경 독성이 덜 하여 노인 암환자에서 선호되는 치료법이다[24]. Pegylated liposomal doxorubicin은 효과적이며 한 달에 한 번씩 치료받을 수 있다는 장점이 있다[16,25]. Cape-

citabine은 경구로 복용할 수 있고 양호한 독성을 갖고 있어 노인 전이성유방암 환자에서 좋은 치료 선택이 된다. 시작 용량을 1,000 mg/m², 하루에 두 번씩 2주간 복용하여 3주마다 시행하면 대부분의 환자에서 용량을 유지할 수 있다[26].

Eribulin의 효과와 독성을 70세 이상의 전이성 유방암 환자와 젊은 연령의 환자들에서 비교하였을 때, 3/4도와 모든 정도의 독성에 있어 나이에 따른 독성의 차이는 보고되지 않았다. 나이에 따라 중앙 생존 기간, 무진행 생존 기간, 전체 반응률, 임상적 이득 비율(clinical benefit rate) 등의 연구의 목적에서 유의한 차이는 없었다[27].

노인 전이성 유방암 환자에서 복합화학요법에 대한 임상 경험의 자료와 연구 결과에 대한 정보는 많지 않다. 유방암이 다수 포함된 70세 이상의 진행성 암환자에서 vinorelbine과 capecitabine 경구 항암제의 복합 치료는 효과적이며 안전하다는 결과를 얻었다[28]. 경구약제 치료는 주사제 치료의 제약성과 위험성을 피하는 장점이 있다. 음식에 의한 간섭(예, lapatinib)이나 동시 투약되는 약제(예, capecitabine과 warfarin)에 의해 또는 복용상의 잘못 등으로 효과나 내약성이 떨어질 수 있다는 점을 기억해야 한다.

HER2 표적치료

Trastuzumab과 lapatinib은 노인과 젊은 진행성 유방암 환자에서 동등한 효과를 보인다[29]. 노인 여성 환자에서 trastuzumab에 대한 자료들이 많지 않지만, 후향적 연구들에서 60세 이상의 환자들과 70세 이상의 환자군에서 효과와 안전성이 유지됨을 보고하였다[30]. registHER 연구에서는 2003년에서 2006년 사이에 새로이 진단된 HER2 양성 전이성 유방암 환자 1,001명을 추적하였는데, 65세 이상의 환자 209명 중 22%가 처음부터 전이된 상태로 진단을 받았으며, 50%에 달하는 환자에서 ER 혹은 PR 양성이었다[31]. 나이가 많을수록 trastuzumab - 항암화학요법보다는 trastuzumab 단독 요법이나 trastuzumab과 내분비 요법 복합요법을 받는 경향을 보였는데, 1차 요법으로 trastuzumab - 항암화학요법 복합요법을 받은 환자들에서 trastuzumab 단독 요법을 받은 환자들보다 무진행 생존 기간, 전체 생존 기간이 유의하게 높았다(무진행 생존 기간; 11.0개월 vs. 3.4개월, 중앙 생존 기간; 40.4개월 vs. 25.9개월) [31]. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) - Medicare data를 이용한 또 다른 연구에서, 전이가 있는 노인 여성 유방암에서 1차 요법으로 trastuzumab - 항암화학요법을 받은 환자들의 암 특이 생존 기간이 trastuzumab 단독요법을 받은 환자들보다 길었다(Hazard Ratio: 0.54, 95% CI: 0.39-0.74) [32].

Lapatinib과 capecitabine의 병합요법도 노인과 젊은 여성에서 비슷한 효과를 보였다[33]. 유방암 외의 암종을 포함하여 9개의 임상시험의 결과를 모아서 분석하였을 때, lapatinib에 의한 설사는 노인과 젊은 환자에서 중증도, 발생과 증상해소가 비슷함을 보였다[34]. 그러나 노인 환자들은 설사와 관련한 탈수증에 보다 취약해서 면밀한 관찰을 요하며, 유방암 환자집단만을 분석한 결과는 70세 이상의 환자에서 그 이하 연령의 환자들에 비해 3도 부작용을 보다 많이 경험하는 것(33% vs. 19%)으로 나타났다[34].

노인 환자에서도 HER2 양성의 진행성 유방암이면서 항암치료에 적합하지 않은 환자나 생명을 위협하는 질환이 아닌 경우, trastuzumab 단독요법 혹은 항HER2 치료와 호르몬 요법의 복합요법을 시행할 수 있다. 일차 trastuzumab 단독치료는 약 40% 정도의 임상적인 이득을 얻는 것으로 알려져 있지만, 노인 환자에서 구체적인 효과와 안정성 자료는 없다[35]. HER2 양성 ER 양성인 질환에서 호르몬 단독치료에 비

해 항HER2와 호르몬 복합요법 -trastuzumab과 anastrozole, lapatinib과 letrozole-은 무진행 생존 기간을 향상시킨다[36,37].

이를 종합할 때, 노인이더라도 HER2 양성 전이성 유방암 일 때에는 환자의 상태에 따라 trastuzumab - 항암화학요법 복합요법을 추천할 수 있으며, 항암치료에 적합하지 않거나 환자의 선호도에 따라 trastuzumab 단독 요법 혹은 호르몬 요법과의 복합요법을 고려할 수 있다[38]. 단, 노인 환자에서 trastuzumab 심장 독성의 발생 빈도가 젊은 환자들보다 높으므로 철저한 감시와 조기치료가 필요하다[39].

결 론

대부분의 ER 양성 전이성 유방암의 일차적 치료는 호르몬 요법이다. 항암화학요법은 ER 음성, 호르몬 저항성, 또는 빠르게 진행되는 질병에 대하여 시행한다. 항암화학요법을 시행할 경우 단독요법을 시행하는 것이 복합요법에 비하여 선호된다. 그러나 노인 유방암 환자들을 대상으로 단독 요법을 시행한 연구 결과는 많지 않은 실정이다. 항암화학요법 용량의 감소나 용법의 변형은 약제의 pharmacology와 독성에 기반하여 고려되어야 할 것이다. HER2 양성 유방암 환자들은 젊은 환자와 마찬가지로 항암화학요법과 항HER2 요법의 복합 요법을 받아야 한다. 항암화학요법을 받을 수 없고 당장 생명을 위협하는 질병이 없는 환자들의 경우 ER 양성 HER2 양성 유방암 환자에 대하여 내분비 요법과 항HER2 요법의 복합 요법을 고려할 수 있다.

요 약

유방암이 생물학적으로 매우 다양한 질환의 집합이듯이 노인 유방암 환자 역시 다양한 생리적 예비능력과 생리적 나이를 가진 다양한 집단이다. 노인 유방암 환자의 접근에 있어 질병의 생물학적 특징 못지않게 환자의 생리적 기능, 인지 기능, 기동성, 동반 질환 등 환자의 다양한 요소를 포괄적으로 평가하여 맞춤 치료를 실현하여야 할 것이다.

중심 단어: 노인; 유방암; 항암요법

REFERENCES

1. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:801-807.
2. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1397-1402.
3. de Munck L, Schaapveld M, Siesling S, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:229-233.
4. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010;46:1502-1513.
5. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13:e148-160.
6. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25:1882-1890.
7. Extermann M, Meyer J, McGinnis M, et al. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:69-75.
8. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, 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.
9. PACE participants, Audisio RA, Pope D, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:156-163.
10. Kanesvaran R, Li H, Koo KN, Poon D. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3620-3627.
11. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-3465.
12. Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M, et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:724-730.
13. Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, et al. The influence of clinical assessment (including age) and geriatric assessment on treatment decisions in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2013;4:235-241.
14. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014 Jul 28. pii: JCO.2013.54.8347. [Epub ahead of print]
15. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25:1882-1890.
16. Basso U, Roma A, Brunello A, et al. Bi-weekly liposomal doxorubicin for advanced breast cancer in elderly women (≥ 70 years). *J Geriatr Oncol* 2013;4:340-345.
17. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Yardley DA, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3500-3505.
18. D'hondt R, Paridaens R, Wildiers H, et al. Safety and efficacy of weekly docetaxel in frail and/or elderly patients with metastatic breast cancer: A phase II study. *Anticancer Drugs* 2004;15:341-346.
19. ten Tije AJ, Smorenburg CH, Seynaeve C, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer: A multicentre phase II trial. *Eur J Cancer* 2004;40:352-357.
20. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol* 2005;16:253-258.
21. Lichtman SM, Hurria A, Cirrincione CT, et al. Paclitaxel efficacy and toxicity in older women with metastatic breast cancer: Combined analysis of CALGB 9342 and 9840. *Ann Oncol* 2012; 23:632-638.
22. Beuselinck B, Wildiers H, Wynendaele W, Dirix L, Kains JP, Paridaens R. Weekly paclitaxel versus weekly docetaxel in elderly or frail patients with metastatic breast carcinoma: a randomized phase-II study of the Belgian Society of Medical Oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;75:70-77.
23. Hurria A, Fleming MT, Baker SD, et al. Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in older patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:6100-6105.
24. Adeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10:301-306.
25. Biganzoli L, Coleman R, Minisini A, et al. A joined analysis of two European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) studies to evaluate the role of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:84-89.

26. Bajetta E, Procopio G, Celio 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: 2155-2161.
27. Muss H, Cortes J, Vahdat LT, et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2014;19:318-327.
28. Rousseau F, Retornaz F, Joly F, et al. Impact of an all-oral capecitabine and vinorelbine combination regimen on functional status of elderly patients with advanced solid tumours: A multicentre pilot study of the French geriatric oncology group (GERICO). *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76: 71-78.
29. Carli P, Turchet E, Quitadamo D, et al. Target therapy in elderly breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83:422-431.
30. Brunello A, Monfardini S, Crivellari D, et al. Multicenter analysis of activity and safety of trastuzumab plus chemotherapy in advanced breast cancer in elderly women (> 70 years). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;26(Suppl):A1096.
31. Cetin B, Benekli M, Dane F, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced-stage breast cancer in elderly women: review of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) experience. *Breast care (Basel)* 2013;8: 67-70.
32. Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:875-883.
33. Griffiths RI, Lalla D, Herbert RJ, Doan JF, Brammer MG, Danese MD. Infused therapy and survival in older patients diagnosed with metastatic breast cancer who received trastuzumab. *Cancer Invest* 2011;29:573-584.
34. Crown JP, Burris HA 3rd, Boyle F, et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:317-325.
35. Vogl CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001;61(Suppl 2):37-42.
36. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-5537.
37. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546.
38. Freedman RA, Muss HB. Managing metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer in the older patient. *J Geriatr Oncol* 2014;5:2-7.
39. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2504-2512.