







# Cancers du sein après 70 ans: traitement standard ou à minima?

Marc Espié

Sénopôle Hôpital Saint Louis APHP- Université de Paris Denis Diderot Unité INSERM 976





## Espérance de vie en 2019

- Pour les femmes: 85,6 ans (le gain en espérance de vie ralentit ces dernières années)
- Pour l'Union européenne: 83,5 ans
- En Europe seule l'Espagne devance la France: 86,1 ans
- Une femme de 60 ans a encore 27,8 ans à vivre (en moyenne)
- Une femme de 85 ans a encore 10,96 ans d'espérance de vie
- 77 % des personnes de 95 ans sont des femmes
- Plus on vit vieux plus on va vivre vieux

## Démographie: place des seniors

- En 1920: 9% de la population
- En 2018: 20%, 13,1 millions de personnes de 65 ans et plus (un habitant sur 5)
- En 2070: 21,9 millions (29% de la population)
  - Espérance de vie pour les femmes: 93 ans
- Le nombre des seniors double tous les 50 ans
  - L'espérance de vie est passée entre 1947 et 1997 de 66,7 ans à 82,3 ans
- La prise en charge des femmes âgées avec un cancer du sein est un vrai problème qui va aller en augmentant

# Incidence et mortalité par cancer du sein en France en 2018

- Incidence en 2018: 58 459 cas, mortalité: 12 146 cas
- Nombre de cas de cancer du sein en 2018 après 70 ans: 19 271: 33%
- Nombre de décès par cancer du sein en 2018 après 70 ans: 7481: 61%

| TABLEAU 2    | No     | mbre    | de c    | as et   | décè:   | s par   | class   | se d'â  | ige ei  | n Frai  | nce e   | n 201   | 8 - S   | ein     |         |         |         |        |
|--------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Āge (années) | [0;14] | [15;19] | [20;24] | [25;29] | [30;34] | [35;39] | [40;44] | [45;49] | [50;54] | [55;59] | [60;64] | [65;69] | [70;74] | [75;79] | [80;84] | [85;89] | [90;94] | [95;+] |
| INCIDENCE    |        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |        |
| Femme        | 0      | 3       | 44      | 269     | 808     | 1 808   | 3 386   | 5784    | 6318    | 5 864   | 6717    | 8 187   | 6719    | 4 102   | 3778    | 2 921   | 1 425   | 326    |
| MORTALITÉ    |        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |        |
| Femme        | 0      | 0       | 2       | 12      | 56      | 144     | 266     | 461     | 645     | 791     | 981     | 1 304   | 1 324   | 1 237   | 1 532   | 1 671   | 1 207   | 513    |

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z,Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Sante publique France, 2019. 372 p. http://www.santepubliquefrance.fr/

#### Cancers chez les plus de 85 ans aux USA

- La tranche d'âge en augmentation la plus importante aux USA:
  - 6,4 millions en 2016
  - 19 millions attendus en 2060
- Les femmes sont majoritaires en 2016: 4,2 millions versus 2,2 millions pour les hommes (186 femmes pour 100 hommes)
- Le cancer du sein représente 19% des cancers chez les femmes de plus de 85 ans

## Incidence et mortalité par cancer chez les 85+

|                         | NO. %  |     |                    |                                   | ESTIMATED I |     |                    |
|-------------------------|--------|-----|--------------------|-----------------------------------|-------------|-----|--------------------|
| FEMALES                 |        |     | RATE,<br>2011-2015 | FEMALES                           | NO.         | %   | RATE,<br>2012-2016 |
| 1. Breast               | 14,800 | 19% | 332.8              | 1. Lung & bronchus                | 10,200      | 19% | 247.8              |
| 2. Colon & rectum       | 11,200 | 14% | 252.0              | 2. Breast                         | 7,150       | 13% | 173.7              |
| 3. Lung & bronchus      | 10,870 | 14% | 244.4              | 3. Colon & rectum                 | 6,740       | 12% | 163.7              |
| 4. Pancreas             | 4,150  | 5%  | 93.4               | 4. Pancreas                       | 4,210       | 8%  | 102.2              |
| 5. Non-Hodgkin lymphoma | 3,710  | 5%  | 83.5               | 5. Leukemia                       | 2,630       | 5%  | 63.8               |
| 6. Urinary bladder      | 3,360  | 4%  | 75.5               | 6. Non-Hodgkin lymphoma           | 2,570       | 5%  | 62.4               |
| 7. Leukemia             | 3,000  | 4%  | 67.6               | 7. Ovary                          | 2,060       | 4%  | 50.1               |
| 8. Melanoma of the skin | 2,510  | 3%  | 56.5               | 8. Urinary bladder                | 1,680       | 3%  | 40.7               |
| 9. Uterine corpus       | 2,310  | 3%  | 51.9               |                                   | 4,555       |     |                    |
| 10. Ovary               | 1,900  | 2%  | 42.7               | 9. Liver & intrahepatic bile duct | 1,380       | 3%  | 33.4               |
|                         | 78,860 |     |                    | 10. Uterine corpus                | 1,330       | 2%  | 32.4               |

# Problèmes psychologiques et âge

- Ne pas confondre problèmes sociaux et psychiatriques et état psychologique qui va grandement dépendre du vécu antérieur
- le grand âge facilite l'isolement, la dépendance, la perte du conjoint, l'absence de famille, les revenus modestes...la démence sénile
- Tendance à infantiliser les personnes âgées, à parler à la famille plutôt qu'à la personne concernée
- Peur de notre propre devenir

# Problèmes psychologiques et âge

- Le sein reste pour les femmes âgées un organe symbole de la féminité
- Il est faux de croire qu'une mastectomie sera plus facile à accepter chez une femme âgée
- Certaines femmes âgées vont tester le désir de soin du médecin à leur égard: « Pense-t-il que cela en vaut encore la peine? »

Existe-t-il des différences entre les cancers des femmes âgées et des femmes jeunes?



# Différences des caractéristiques tumorales en fonction de l'âge

- Bases de données San Antonio et SEER (55 ans à > 85 ans)
- Les patientes âgées ont:
  - Davantage de cancers lobulaires et mucineux
  - Des tumeurs plus volumineuses (pour les plus de 85 ans)
    - 8% de tumeurs < 1 cm versus 12-14% pour les plus jeunes p <0,001
  - Davantage de RE et de RP+
    - 83% entre 55 et 64 ans versus 91% après 85 ans p < 0,001
  - Davantage de tumeurs diploïdes, avec une phase S basse, sans mutation de P53
  - Davantage de tumeurs HER2 négatives et EGFR négatives

Diab SG, JNCI 2000;92: 550-556

#### Revue: différences 70-79 et > 80 ans

|   | 80 +           | 70-79          | р                |  |
|---|----------------|----------------|------------------|--|
| T1                                      | 42,9%          | 57,7%          | < 0,01           |  |
| T2                                      | 43,5%          | 33%            | < 0,01           |  |
| N+                                      | 49,5%          | 44%            | < 0,01           |  |
| M1                                      | 8%             | 5,9%           | < 0,01           |  |
| Cancers mucineux                        | 4,3%           | 3,7%           | < 0,01           |  |
| Grade 1                                 | 23,2%          | 19,8%          | = 0,01           |  |
| Grade 3                                 | 21,5%          | 25,5%          | < 0,01           |  |
| RP                                      | 72,6%          | 67,3%          | < 0,01           |  |
| emboles                                 | 22,9%          | 29,7%          | < 0,01           |  |
| Mortalité : à 5 ans spécifique à 10 ans | 25,8%<br>32,7% | 17,2%<br>26,6% | < 0,01<br>< 0,01 |  |

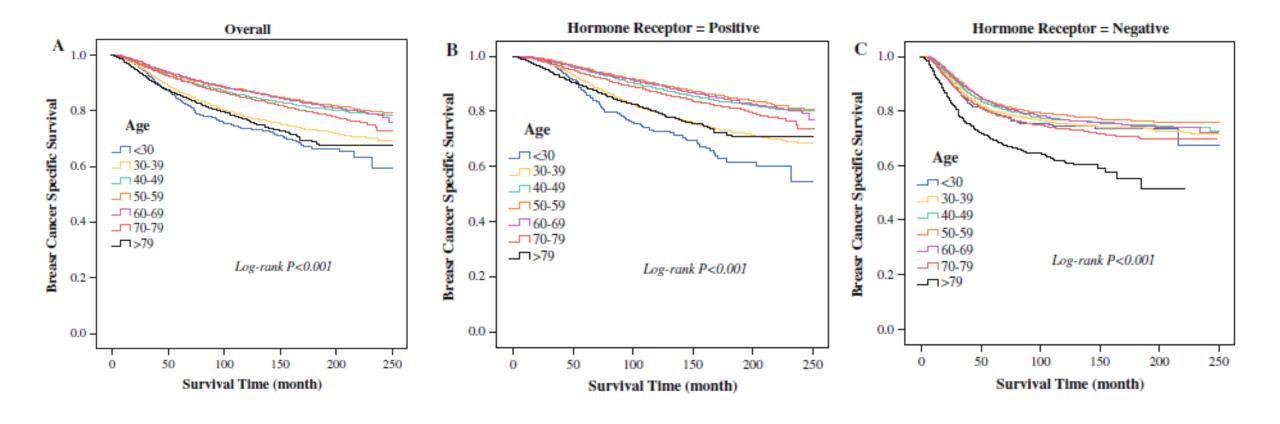
Le cancer du sein des femmes âgées est-il vraiment de meilleur pronostic?



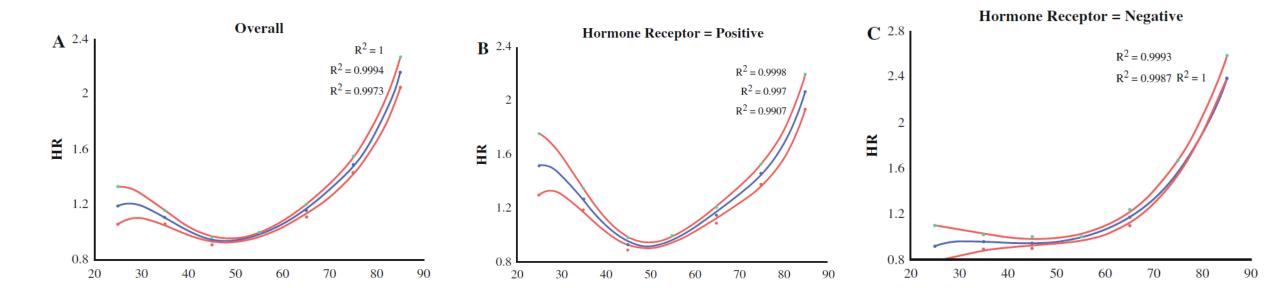
## Mortalité par cancer du sein et âge

- 331 969 patientes, données du SEER aux USA
- Meilleure survie spécifique entre 50 et 59 ans
- Plus mauvaise survie spécifique avant 30 ans et après 79 ans p< 0,001
- En analyse multivariée, la mortalité spécifique diminue avec l'âge jusqu'à 50-59 ans puis augmente :
  - HR = 1,19 (1,06-1,33) avant 30 ans
  - HR = 0.94 (0.91-0.97) pour 40-49 ans
  - HR = 2,16 (2,05-2,27) si > 79 ans

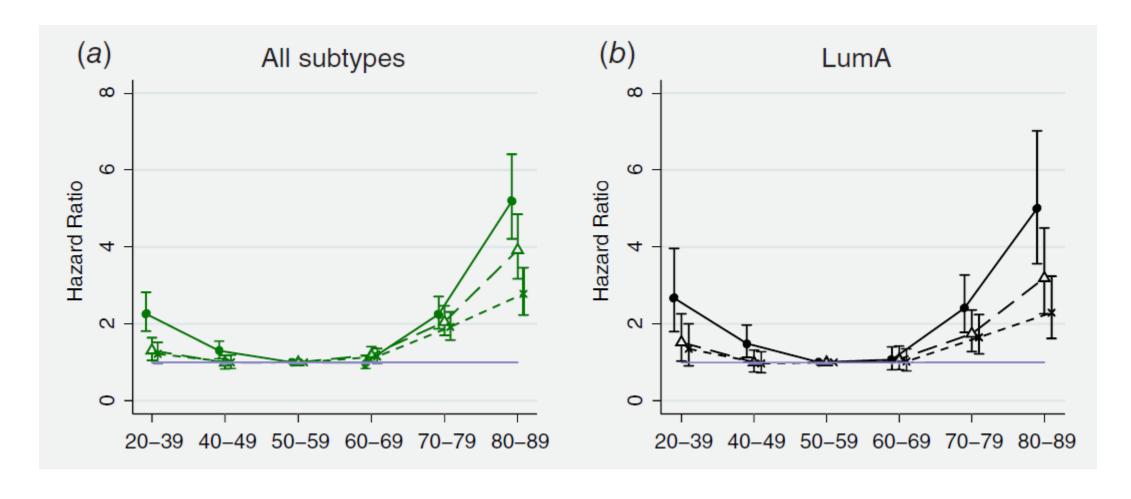
## Survie âge et cancer du sein

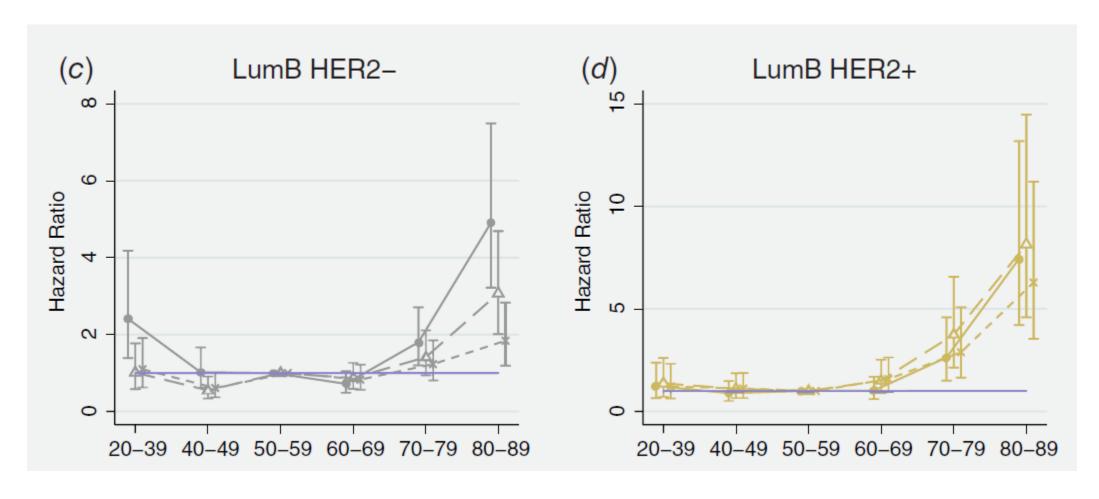


# Cancer du sein, mortalité spécifique, âge et RH

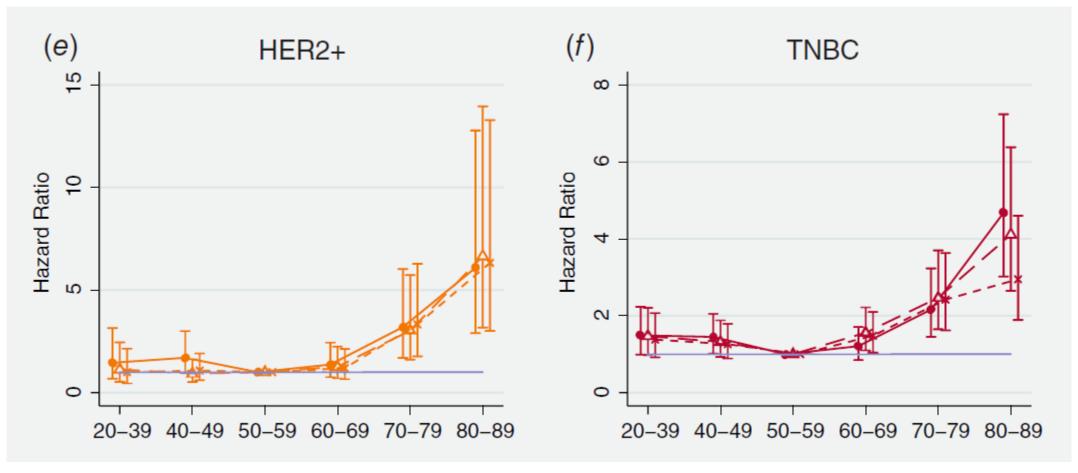


- Étude de registre en Norvège
- 21 384 patientes de 20 à 89 ans entre 2005 et 2015
- Partagées entre
  - Luminal A: RE+,RP+, HER2-
  - Luminal B: RE+, RP-, HER2- et RE+, RP-, HER2+
  - HER2: RE-, RP-, HER2 +
  - TN: RE-, RP-, HER2-
- Par rapport aux femmes de 50-59 ans risque de mortalité spécifique augmentée chez les femmes jeunes: HR = 2,26 (1,81-2,82) et chez les femmes âgées :70-79 HR = 2,25 (1,87-2,71) et 80-89: HR = 5,19 (4,21-6,41)





Anna Johansson, Int J Cancer 2019; 144: 1251-1261



Anna Johansson, Int J Cancer 2019; 144: 1251-1261

#### Paradoxes

• Chez les femmes très âgées paramètres histologiques favorables (bas grade, moins d'emboles, davantage de RP+, formes histologiques de meilleurs pronostics, moins de surexpression de HER2)

- Mais Tumeurs plus volumineuses, davantage de N+, plus de stades IV
- Excès de mortalité par cancer du sein à 5 et à 10 ans

# Âge et hormones

- Diminution des estrogènes circulants et logiquement moindre stimulation des RE
- Plus grande fréquence des cancers RH+
- Avec l'âge:
  - Expression accrue des gènes qui régulent des activités enzymatiques: aromatase, sulfatase, 17 beta hydroxy dhydrogénase pouvant rendre les cellules mammaire plus à même de proliférer malgré des taux d'estrogènes bas (Savolainen-Peltonen H 2014)
  - Plus grande sensibilité du sein aux estrogènes (Darbre PD 2014)
  - Retour à une glande mammaire immature mais sensibilisé aux carcinogènes et avec davantage d'altérations de l'ADN (Balducci L 2000), Raynaud CM 2010)

# Âge et tissu mammaire

#### Avec l'âge:

- Modifications des interactions tissu glandulaire stroma, augmentation des adipocytes et des fibroblastes (Spaeth EL 2013)
- Sénescence des cellules s'accompagnant d'un environnement inflammatoire favorable à la carcinogenèse (Aifuwa I 2015), les fibroblastes scénescents favorisent la croissance des cellules cancéreuses et la migration cellulaire
- Rôle des adipocytes dans l'inflammation et dans la progression des cellules cancéreuses (Tan J 2011, Andarawewa KL 2005, Dirat B 2011)
- Sénescence immunitaire: immunité défaillante avec une altération de lymphocytes et diminution des défenses immunitaires (Palci C 2013)

## Immunité et âge

- Diminution de l'immuno-surveillance contre les cancers
- Majoration des phénomènes inflammatoires et auto-immuns
- Altération de l'immunité innée:
  - Diminution de la réponse aux cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-12)
  - Réduction de la capacité à capter les néoantigènes
  - Monocytes activés de phénotypes plus souvent pro-inflammatoires et non cytotoxiques
  - Moindre activation des macrophages et des monocytes

## Immunité et âge

- Altération de l'immunité acquise
  - Les cellules présentatrices d'antigènes sont moins nombreuses
  - Altération des capacités réplicatives et de la différenciation des cellules souches vers la lignée lymphoïde au profit de la lignée myéloïde
  - Involution du thymus entrainant une diminution du nombre de lymphocyte T naïf et une augmentation des lymphocytes T mémoires
    - Diminution plus particulière des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques
  - Moindre activation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes au niveau ganglionnaire, moindre expression des molécules costimulatrices d'activation des lymphocytes T (CD80, CD 86, CD 40 et CD28)
- Augmentation des cytokines pro-inflammatoires: état inflammatoire chronique « inflammaging »



À quoi ça sert de traiter les femmes âgées puisqu'elles vont mourir d'autre chose?

# Mortalité globale et mortalité par cancer du sein

- Essai TEAM 9766, patientes randomisées en adjuvant entre tamoxifène ou exemestane, 5349 < 65 ans, 3060 entre 65 et 74 et 1357 ≥ 75 ans, analyse après 5 ans de suivi
- 1043 décès. En analyse multivariée, par rapport aux patientes de moins de 65 ans, la mortalité spécifique s'accroit pour:
  - les 65-74 ans: HR = 1,25 (1,01-1,54)
  - Les  $\geq$  75 ans: HR = 1,63 (1,23-2,16) p< 0,001
  - > Jusqu'à 85 ans la première cause de mortalité chez les patientes est le cancer du sein
- Les autres causes de mortalité augmentent également avec l'âge
  - les 65-74 ans: HR = 2,66 (1,96-3,63)
  - Les  $\geq$  75 ans: HR = 7,30 (5,29-10,07)

## Étude TEAM

- Tumeurs plus volumineuses chez les femmes âgées
- Moins de chimiothérapie (48% de N+, chimiothérapie chez seulement 5,2% des patientes)
- Moins de radiothérapie
- Mais l'âge reste en analyse multivariée un mauvais facteur pronostique
  - Réponses immunitaires différentes?
  - Interactions médicamenteuses?
  - Davantage de luminaux B?
  - Plus grande sensibilité aux estrogènes?
  - Régression de la glande à un état immature?

## Cancers luminaux B et âge

- Étude de cohorte: 271 patientes consécutives, ménopausées avec un cancer RE+ HER2- ≥ 55 ans partagées en deux groupes: 55-74 et ≥ 75
- Statut luminal déterminé par PAM 50
- Plus grande fréquence des cancers luminaux B dans le groupe ≥ 75: 53% vs 34% avant 75 ans
- Moindre fréquence des cancers luminaux A: 42% vs 58% p = 0,02
- Moins de chimiothérapie chez les 75+ : 9% vs 40% p< 0,001 et d'hormonothérapie (71% vs 89%) p< 0,001
- Le type luminal B est prédictif d'une moins bonne survie: HR = 2,12, de survie sans rechute: HR = 5,02 et de rechute locorégionale: HR = 3,12

# Âge, comorbidité et mortalité par cancer du sein

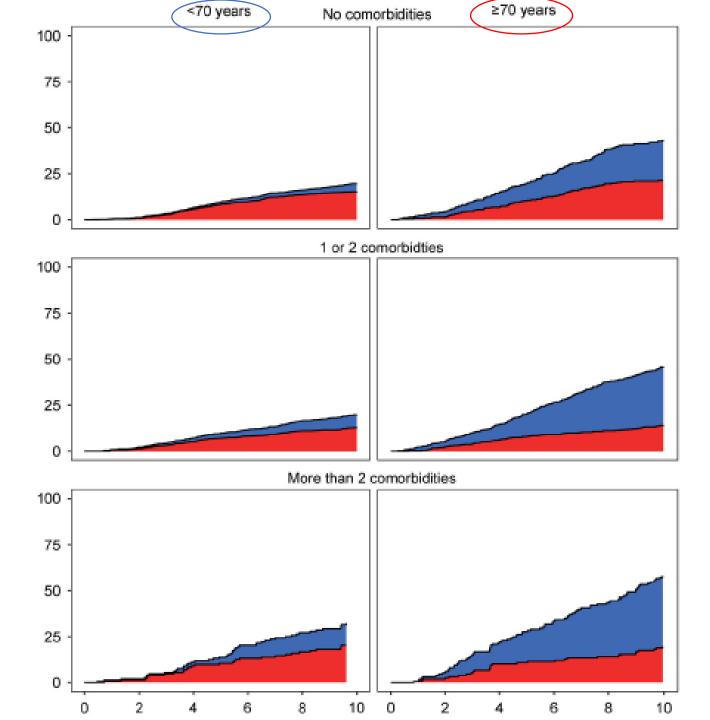
- Cohorte (Pays-Bas/Belgique) patientes ménopausées RH+ (étude TEAM)
- 2203 < 70 ans et 956 ≥ 70 ans
- Médiane de suivi 10 ans
- La mortalité par cancer du sein a été plus importante chez les <u>femmes ≥ 70</u> <u>ans sans comorbidité</u> (22,2%) que chez les <u>femmes < 70 ans sans</u> <u>comorbidité</u> (15,6%) (indépendamment des caractéristiques tumorales)
- HR = 1,49 (1,12-1,97)
- Utilisation de la chimiothérapie: 1% des femmes âgées quelles que soient les comorbidités versus 50%, 44%, 38% avant 70 ans et 0, 1-2 ou >2 comorbidités

Mortalité par cancer du sein et mortalité par autres causes en fonction de l'âge et des comorbidités

Autres causes

Cancer du sein

MARLOES G.M. DERKS The Oncologist 2019;24:e467–e474



# Évaluation gériatrique et cancer du sein

- 326 patientes, âge médian 77 ans, 84% T1 T2, 63% N-, dont 182 à haut risque de rechute (grade 3, RE-, HER2 + ou N+)
- Évaluation gériatrique (8 échelles)

|                        | 70-74 | 75-84 | ≥ <b>85</b> ans |
|------------------------|-------|-------|-----------------|
| Mauvaise<br>évaluation | 49%   | 61%   | 53%             |
| Bonne<br>évaluation    | 34%   | 54%   | 12%             |

# Évaluation gériatrique et cancer du sein

| Traitements     | Bonne évaluation<br>gériatrique | Évaluation<br>défavorable | р      |
|-----------------|---------------------------------|---------------------------|--------|
| Chirurgie       | 100%                            | 91%                       | 0,0002 |
| Chir. axillaire | 92%                             | 84%                       | 0,0340 |
| Chimiothérapie  | 51%                             | 20%                       | 0,0001 |
| Radiothérapie   | 88%                             | 90%                       | 0,8195 |

50% des patientes ont été sous traitées même en cas de bonne évaluation gériatrique

# Cancer du sein localisé, âge, adhérence aux recommandations chirurgicales et survie

- Base de données danoise
- Jusqu'à 80 ans, 94% des femmes sont opérées suivant les recommandations
- À partir de 85 ans elles ne sont plus que 41%
- Majoritairement à la demande des patientes
- Par rapport aux patientes opérées selon les référentiels:
  - Risque de décès pour les patientes 70-80: HR = 8,38 (4,46-15,8)
  - Pour les patientes ≥ 80: HR = 2,56 (1,63-4,01)

# Effet du sous traitement, âge et mortalité

- 689 patientes de plus de 65 ans dont 36% > 75 ans
- Si > 75 ans:
  - Moins de curage axillaire: 84% vs 93% p = 0,0003
  - Moins de radiothérapie: 40% vs 54% p = 0,0003
  - Moins de chimiothérapie: 9% vs 28% p < 0,0001
  - Moins de suivi des référentiels: 31% vs 54% p < 0,0001
- Survie à 5 ans si > 75 ans et suivi des référentiels: 96%, en l'absence de suivi: 83% p = 0,002
  - HR = 0.75

C. Owusu, BCRT 2007; 102: 227-236

## Modèles prédictifs de survie

- https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg.php
  - Existe en français
  - Évalue l'espérance de vie des adultes de plus de 65 ans et donne un risque de mortalité à 5, 10 et 14 ans
- Score de Charlson évalue la probabilité de survie à 10 ans
  - https://www.srlf.org/score-de-charlson/
- https://agegap.shef.ac.uk/
  - Compare l'efficacité des traitements pour le cancer du sein chez les femmes âgées
    - Chirurgie versus hormonothérapie
    - Chirurgie +/- chimiothérapie

# Oncodage: outil de dépistage gériatrique en oncologie

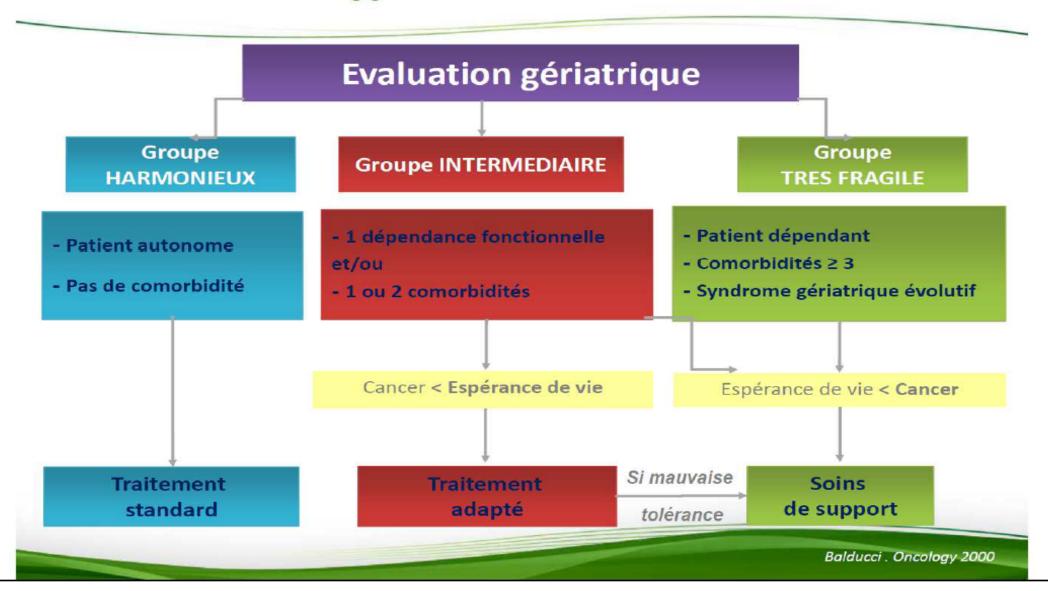


www.e-cancer.fr

|   | Items  | Score  |
|---|--|--|
| А | Le patient présente-t-il une<br>perte d'appétit ? A-t-il mangé<br>moins ces 3 derniers mois par<br>manque d'appétit, problèmes<br>digestifs, difficultés de<br>mastication ou de déglutition ? | 0 : anorexie sévère<br>1 : anorexie modérée<br>2 : pas d'anorexie  |
| В | Perte récente de poids<br>(< 3 mois)   | 0 : perte de poids > 3 kilos<br>1 : ne sait pas<br>2 : perte de poids<br>entre 1 et 3 kilos<br>3 : pas de perte de poids |
| С | Motricité  | 0 : du lit au fauteuil<br>1 : autonome à l'intérieur<br>2 : sort du domicile   |
| E | Problèmes<br>neuropsychologiques   | 0 : démence ou dépression sévère     1 : démence ou dépression     modérée     2 : pas de problème psychologique         |
| F | Indice de masse corporelle   | 0 : IMC < 19<br>1 : IMC = 19 à IMC < 21<br>2 : IMC = 21 à IMC < 23<br>3 : IMC = 23 et > 23                               |
| Н | Prend plus de 3 médicaments  | 0 : oui<br>1 : non   |
| Р | Le patient se sent-il en<br>meilleure ou moins bonne<br>santé que la plupart des<br>personnes de son âge   | 0 : moins bonne<br>0,5 : ne sait pas<br>1 : aussi bonne<br>2 : meilleure   |
|   | Âge  | 0:>85<br>1:80-85<br>2:<80  |
|   | SCORE TOTAL  | 0 – 17   |

Un score ≤ à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

#### Balducci: offrir des soins sur mesure



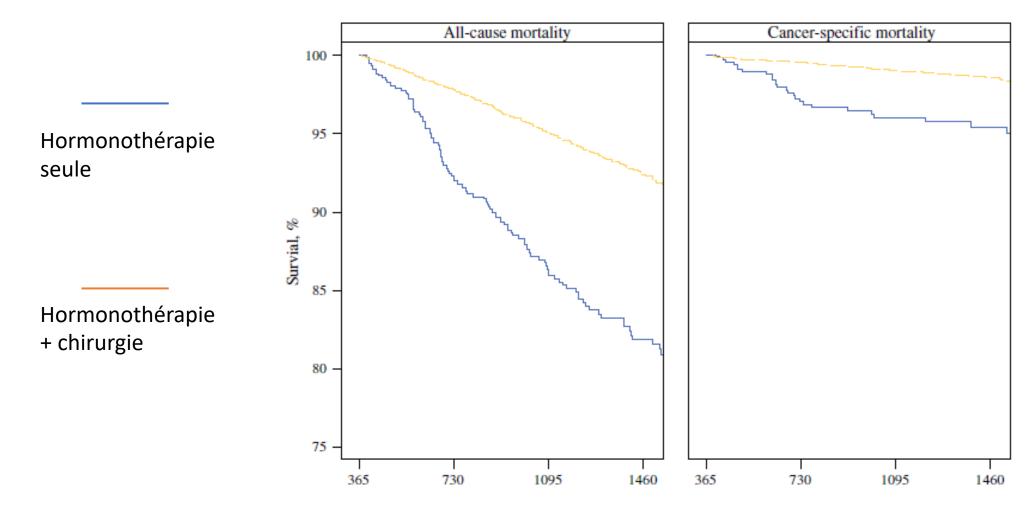
### Chirurgie et femmes âgées: du peut-on au doit-on?

- Peut-on?
- Comparaison rétrospective, série de 780 patientes opérées dont 138 de 70 ans et plus
- Même taux de survie à 5 ans et à 10 ans de celui des femmes plus jeunes
- Pas de mortalité post opératoire accrue
- Pas de raison de refuser la chirurgie aux femmes âgées

#### Faut-il opérer les patientes âgées T1 T2 RH+?

- Étude aux USA, 8784 patientes ≥ 70 ans inclues entre 2008 et 2013
- T1 ou T2 N0 ou N1 RE et/ou RP + traitées par hormonothérapie (exclusion des patientes traitées par chimiothérapie)
- Chirurgie conservatrice ou mastectomie
- 8006 traitées par chirurgie + hormonothérapie et 778 par hormonothérapie seule
- Après ajustements: mortalité réduite en cas de chirurgie
  - Mortalité globale: HR = 0,59 (0,47-0,74) p< 0,0001
  - Mortalité par cancer du sein: HR = 0,52 (0,30-0,90) p < 0,001
- Les femmes âgées bénéficient également de la chirurgie

#### Faut-il opérer les patientes âgées T1 T2 RH+?



Apoorve Nayyar, Ann Surg Oncol 2020

# Faut-il évaluer l'envahissement ganglionnaire chez les femmes âgées ?

- Étude du NCDB, patientes ≥ 70 ans (2004-2014) avec un cancer du sein cT1-3 cN0 divisées en deux cohortes avec ou sans évaluation ganglionnaire
- 133 778 dont 102 247 ont eu une exploration axillaire (76,4%)
- Âge médian: 80 ans (76-84)
- Médiane de suivi: 56,8 mois
- Appariement sur l'âge, l'année du diagnostic, le grade, la taille, les RE et le score de Charlson-Deyo

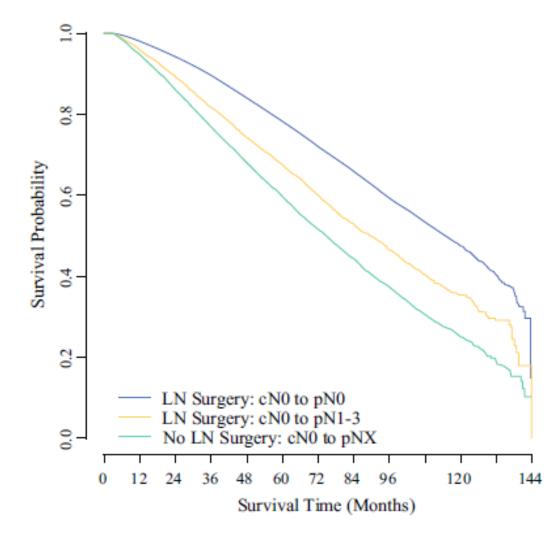
## Faut-il évaluer l'envahissement ganglionnaire chez les femmes âgées?

- Davantage de chimiothérapie en cas d'exploration axillaire
  - pN1-3: 22,2%; pN0: 5,8%
  - cN0 sans chirurgie axillaire: 2,8% p< 0,001
- De radiothérapie: pN1-3: 49,7%, pN0: 47,5% vs cN0 : 26%
- D'hormonothérapie: pN1-3 72%, pN0 58,5% vs cN0: 46,5% p < 0,001
- Moins bonne survie en l'absence de geste axillaire: OS = 1,66 (1,61-1,70)
- Meilleure survie en cas de chimiothérapie: HR = 0,86 (0,81-0,91), en cas de radiothérapie: HR = 0,70 (0,68-0,72), en cas d'hormonothérapie: HR = 0,75 (0,73-0,78)

### Faut-il évaluer l'envahissement ganglionnaire chez les femmes âgées?

L'amélioration de la survie est également observée chez les patientes avec un cancer cT1 RE+ de grade 1-2: 121,5 m. vs 85,7 m. p< 0,001

Ne pas sous traiter les patientes âgées si elles n'ont pas de comorbidités significatives



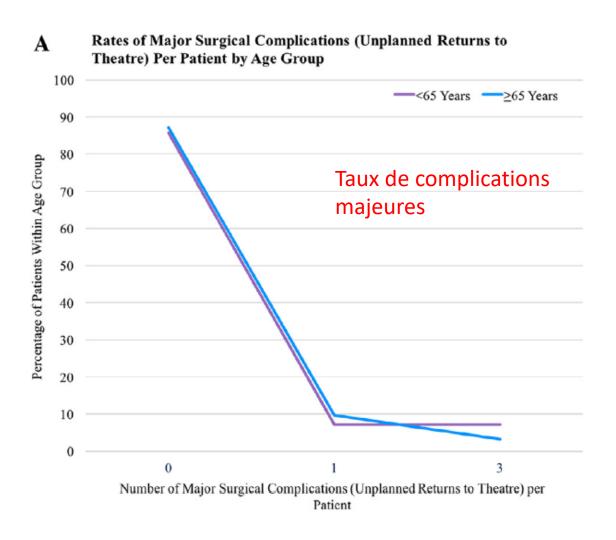
#### Chirurgie +/- tamoxifène vs tamoxifène

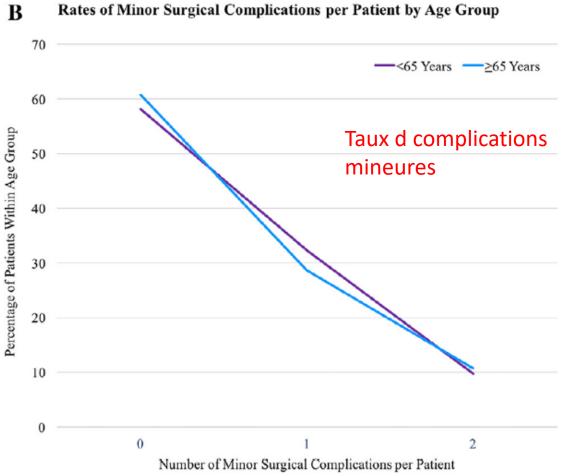
- Revue Cochrane des essais comparant chirurgie conservatrice ou non associée ou non à une hormonothérapie versus hormonothérapie seule (tamoxifène)
- Femmes ≥ 70 ans , 7 essais (1346 patientes ) dont trois adéquats (893 patientes)
- Chirurgie seule versus hormonothérapie:
  - Survie globale: pas de différence: HR = 0,98 (0,74-1,30)
  - Survie sans progression: HR = 0,55 (0,39-0,77) p = 0,0006
- Chirurgie + hormonothérapie versus hormonothérapie seule:
  - Survie globale: HR = 0,86 (0,73-1,00) p = 0,06
  - Survie sans progression: HR = 0,65 (0,53-0,81) p 0,0001

#### Reconstruction et âge

- La reconstruction fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patientes
- Étude aux USA sur les complications et la qualité de vie en comparant moins de 45, 45-60 et > 60 ans
- 1531 patientes
- L'âge n'est pas un facteur prédictif de complications
- Les femmes du groupe le plus âgé rapportent un bien –être sexuel deux après la reconstruction supérieur à celui des femmes jeunes
  - En cas d'implant p = 0,04
  - En cas de procédures autologues p < 0,01</li>
- Meilleure bien être physique et « psycho-sociale » chez les femmes âgées que chez les femmes jeunes p < 0,01

#### Reconstruction autologue et âge





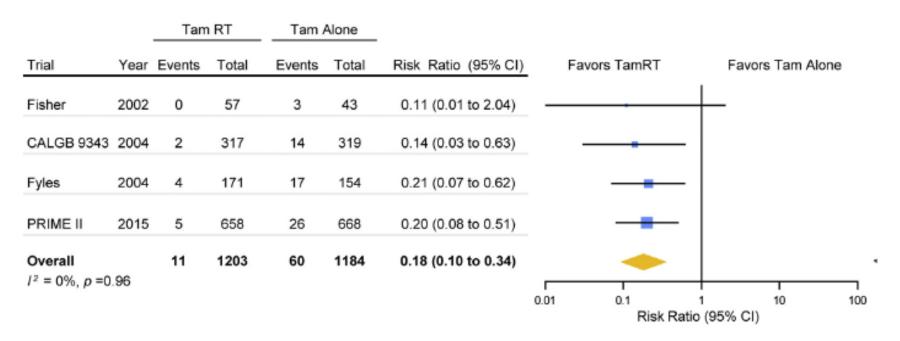
CI Brendler Spaeth, JPRAS 2020; 73: 856-864

### Radiothérapie et traitement adjuvant des femmes âgées (≥ 70 ans) méta-analyse

- 4 essais randomisés (2387 femmes âgées)
- Tamoxifène seul après chirurgie conservatrice versus tamoxifène + radiothérapie
- La radiothérapie réduit le risque de rechute locale à 5 ans de 6% à 1 %
  : RR = 0,18 (0,10-0,34) et à 10 ans RR = 0,27 (0,13-0,54)
- La radiothérapie réduit les rechutes axillaires : RR = 0,28 (0,10-0,81)
- La radiothérapie ne réduit pas les rechutes à distance: RR = 1,49 (0,87-2,54) et n'améliore pas la survie globale : RR = 0,98 (0,79-1,22)

#### A. Breast Recurrence at 5 Years

Radiothérapie et rechutes locales à 5 ans et à 10 ans



#### B. Breast Recurrence at 10 Years

|                                      |       | Tam    | n RT   | Tam /  | Alone |                     |      |           |           |         |
|--------------------------------------|-------|--------|--------|--------|-------|---------------------|------|-----------|-----------|---------|
| Trial                                | Year  | Events | Total  | Events | Total | Risk Ratio (95% CI) | Fav  | ors TamRT | Favors Ta | m Alone |
| CALGB 9343                           | 2013  | 6      | 317    | 27     | 319   | 0.22 (0.09 to 0.53) |      | -         |           |         |
| Fyles                                | 2010  | 4      | 135    | 9      | 120   | 0.40 (0.12 to 1.25) |      | -         | +         |         |
| Overall<br>1 <sup>2</sup> = 0%, ρ =0 | .44   | 10     | 452    | 36     | 439   | 0.27 (0.13 to 0.54) | _    | -         | <u> </u>  | ,       |
| l Oncology                           | , 12: | 3 (201 | 7\ 1_C | )      |       |                     | 0.01 | 0.1       | 1 10      | 100     |

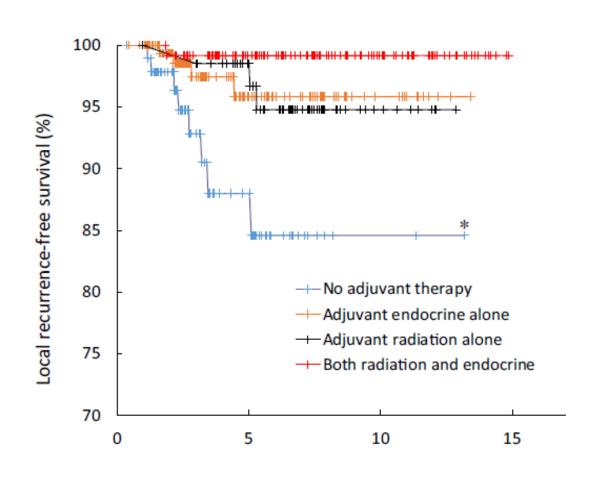
TR Chesney, Radiotherapy and Oncology 123 (2017) 1–9

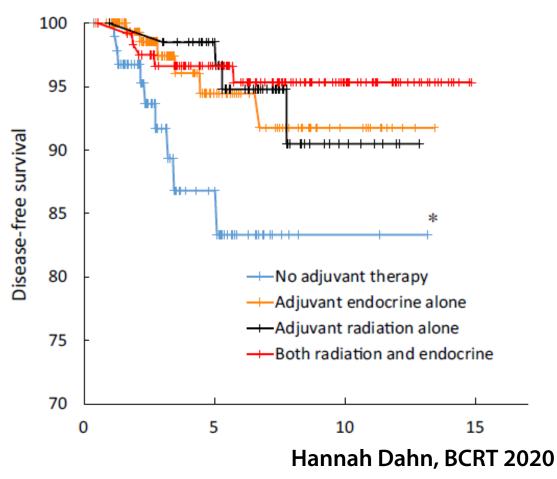
### Rechutes et traitements complémentaires, femmes âgées à bas risque

- 1363 patientes > 70 ans avec une tumorectomie entre 2003 et 2018, 460 avec une tumeur pT1N0 marges saines et sans chimiothérapie
- Analyse de la rechute locale et de la survie sans rechute en fonction de l'absence de traitement complémentaire de la radiothérapie de l'hormonothérapie ou des deux

|                            | Rechutes locales à 5<br>ans | Locorégionales<br>à 5 ans |
|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Hormono + radiothérapie    | 0,8%                        | 2,5%                      |
| Radiothérapie<br>seule     | 1,5%                        | 1,5%                      |
| Hormonothérapie<br>seule   | 4,2%                        | 5,6%                      |
| Pas de traitement adjuvant | 12%                         | 13,2%                     |
| р                          | < 0,05                      | < 0,05                    |

### Rechutes et traitements complémentaires, femmes âgées à bas risque





### Alternatives à la radiothérapie conventionnelle

- Irradiation hypofractionnée
- Irradiation partielle du sein
- Irradiation accélérée per-opératoire
  - St Louis, méthode Targit (20 Gy en 1 fraction)
  - Tout le traitement local en 1 journée
  - Patientes > 65 ans, CCI, RH+, HER2 -, <3 cm, cN0
  - 198 ptes (76,2 ans, 31% ≥ 80 ans)
  - Suivi médian 40 mois
  - Taux de rechute locale à 5 ans: 2%
  - Taux de survie à 5 ans: 93,2%





#### Radiothérapie, âge et taille tumorale

- Étude de registre à partir des données du SEER aux USA
- 52 049 patientes > 65 ans
- Médiane de suivi 34 mois
- 67,29% avec radiothérapie, 17 023 sans
- Globalement meilleure survie spécifique sous radiothérapie mais pas de bénéfice significatif si T ≤ 14 mm
- Radiothérapie, bénéfice à 6 ans: 98,77% vs. 97,87% sans



# Et les traitements médicaux?

### Vieillissement, modifications physiologiques et médicaments

- Insuffisance rénale
- Insuffisance médullaire
- Augmentation de la masse grasse
- Diminution de l'espace de dilution
- Hypoalbuminémie
- Diminution de la motilité intestinale
- Polymédications (8 à 9 cp/j après 70 ans aux USA)
- > Pharmacocinétique modifiée pouvant majorer la toxicité
- >Interactions médicamenteuses

#### Hormonothérapie adjuvante

- Recommandations SIOG: les inhibiteurs de l'aromatase sont le traitement hormonal adjuvant de référence chez le sujet âgé. Leur efficacité par diminution du risque de rechute les rend indispensables et en font la clé de voûte du traitement des tumeurs RH+. Le TAMOXIFENE peut également être utilisé en cas d'intolérance ou de toxicité limitante sous inhibiteurs de l'aromatase.
- Cependant, leurs effets secondaires notamment la majoration du risque fracturaire par ostéopénie/ostéoporose rend nécessaire une surveillance gériatrique rigoureuse chez ces patientes âgées déjà plus à risque

#### Chimiothérapie adjuvante (SIOG/EUSOMA)

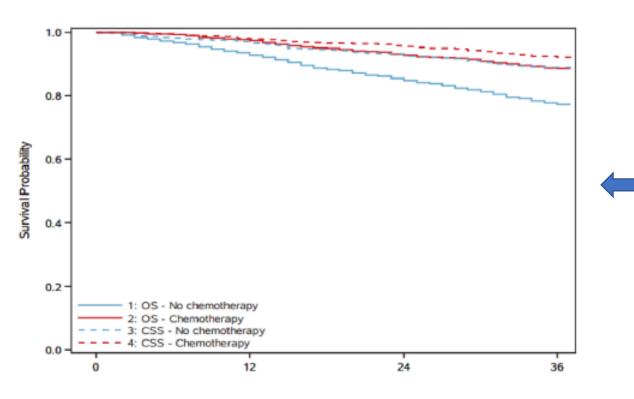
- La décision de traiter ne doit pas reposer sur l'âge
- Les patientes âgées RH- en bénéficie potentiellement le plus
- 4 cycles de chimiothérapie de type contenant une anthracyclines (AC, EC) sont généralement préférés au CMF
- Une chimiothérapie de type AC ou CMF est meilleure qu'une monochimiothérapie par capécitabine
- Les taxanes s'accompagnent d'une toxicité accrue par rapport aux femmes jeunes mais peuvent être ajoutés aux anthracyclines chez les femmes âgées à haut risque en bon état, ou remplacer les anthracyclines
- Les patientes avec un cancer HER2, sans pathologie cardiaque, doivent être traitées par trastuzumab en association avec une chimiothérapie

#### Femmes âgées, RH- et chimiothérapie adjuvante

- Patientes ≥ 66 ans RH- entre 1992 et 1999 étude de cohorte (registre du SEER)
- 1711 (34%) de 5081 ont reçu une chimiothérapie
- L'utilisation de la chimiothérapie a diminué avec l'âge, et les comorbidités et a augmenté avec l'année du diagnostic, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et un grade élevé
- Probabilité de survie à 5 ans: 62%
- En cas de chimiothérapie réduction de 15% de la mortalité, le bénéfice est identique avant ou après 70 ans
- Il concerne surtout les patientes N+ (27 à 32% de réduction de la mortalité en fonction des ajustements)

# Femmes âgées et cancers TN N-, quelle chimiothérapie adjuvante

- 30% des cancers triple négatifs surviennent après 65 ans
- Quelle est la place des anthracyclines par rapport à une chimiothérapie à base de taxane ?
- Étude de registre SEER: 3348 patientes > 65 ans : 66-75 (56,8%) et  $\geq 76$  ans: 43,2%. 50% traitées par chimiothérapie
- Bénéfice en cas de chimiothérapie en survie globale et spécifique à 3 ans (SG: 88,6% vs 77,2%; p < 0,0001)
- Moins bonne survie en cas d'ajout des anthracyclines: Survie spécifique à 3 ans: 93,7% sous TAX vs 89,8% (p = 0,048) sous ATAX et SG: 91,0% sous TAX vs 86,4% sous ATAX (p = 0,032)

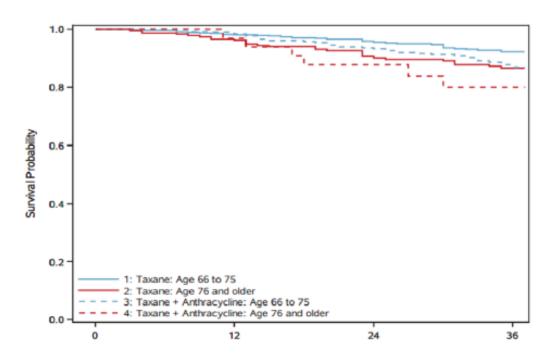


Survie en fonction du type de chimio et de l'âge

66-75:
-----ATAX
TAX ——
>75:

TAX —

#### Survie de l'ensemble de la population: Sans chimiothérapie Avec chimiothérapie



### Âge, comorbidités, RH+ et chimiothérapie

- Étude de cohorte rétrospective (US national cancer data base), patientes ≥ 70 ans, score de Charlson/Deyo de 2 ou 3, RH+, HER2 -, N+ opérées entre 2014 et 2020
- 1592 patientes, moyenne d'âge: 77,5
- 350 avec chimiothérapie (22%) 1242 sans (78%)
- Médiane de suivi: 41,4 mois
- Survie globale : 78,9 mois vs 54,9 mois p < 0,001
- Après ajustement: HR = 0,67 (0,48-0,93) p 0,02

### Âge RH+ N- et chimiothérapie

- Étude de registre: 12 004 patientes > 70 ans (71-76) RH+, HER2-, N-
- Comparaison entre 1202 femmes traitées par chimiothérapie et 10 802 non traitées en sus de l'hormonothérapie
- Médiane de suivi: 38,2 mois
- Pas de bénéfice en survie globale (analyse univariée):
- HR = 0.96 (0.77-1.20) p = 0.71
- Pas de bénéfice y compris en cas de RS élevé (>25)
- SSR??
- Toxicités?

# Femmes âgées, efficacité et tolérance des traitements adjuvants

- Étude rétrospective USA, 1296 patientes ≥ 70 ans dont 229 ont reçu de la chimiothérapie
- 24%: arrêt précoce, 18% diminution de dose, 27% espacement des administrations
- Toxicités grade 3-4: 38%, vitales: 1,3%, mortelles: 2,2%
- Survie globale à 1 an: 94% et à 3 ans: 79%
- Survie spécifique à 1 ans: 96% et à 3 ans: 89%
- Survie sans rechute: 95% et 82%

# Femmes âgées, efficacité et tolérance des traitements adjuvants

- La tolérance est moins bonne
  - Avec les traitements comportant des anthracyclines :
    - hospitalisation: OR = 10,97 (2,10-57,23)
    - Toxicités grade 3-4: OR = 5,28 (1,27-21,89)
  - Avec les traitements comportant des anti HER2:
    - Toxicités grade 3-4 :OR = 3,03 (1,18-7,78)
  - Mauvais « performance status »
    - Toxicités grade 3-4: OR = 7,48 (1,75-31,98)
  - Au-delà de 80 ans davantage d'arrêt précoce des traitements
    - OR = 3,64 (1,34-9,83)
  - > Traitements efficaces mais attention au cœur, à l'état général et aux comorbidités

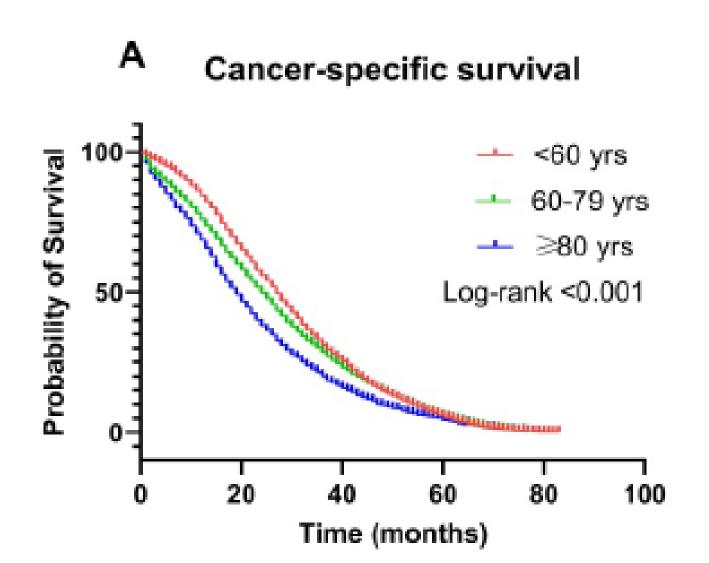
# Et en cas de métastases?



#### Métastases

- Métastases précoces et donc à un âge « jeune » pour les cancers HER2 et triples négatifs
- Le phénotype « moins agressif » des femmes âgées va quand même métastaser et être responsable d'un excès de mortalité
- Métastases tardives et donc à un âge avancé pour les cancers RH+,
   mais excès de mortalité néanmoins
- En cas de métastases, peu de différence de survie en fonction de l'âge, les patientes de plus de 80 ans ont cependant le plus mauvais pronostic

#### Cancer du sein métastasé, âge et survie



Données du SEER/USA 36 203 patientes dont 4359 ≥ 80 ans

#### Cancer du sein métastasé (SIOG-EUSOMA)

- Le traitement hormonal est le traitement de choix pour les femmes âgées avec un cancer métastasé RH+
- La chimiothérapie est indiquée pour les cancers RE- ou les cancers hormono-réfractaires et en cas de maladie rapidement évolutive
- Une mono ou une poly-chimiothérapies sont des options possibles
- Les réductions de dose ou les modifications des schémas sont sujets de controverse mais doivent être fondés sur la pharmacologie et le toxicité

#### Paclitaxel et femmes âgées m+

- Analyse de 2 essais du CALGB 1048 patientes dont 272 ≥ 65 ans
- Médiane de suivi 8,8 ans
- Même taux de réponse quel que soit l'âge
- Pas de corrélation entre âge et survie globale ni survie sans progression
- Les toxicités corrélée à l'âge ont été:
  - La leucopénie p = 0,0099
  - La neutropénie p = 0,022
  - L'anorexie p = 0,028
  - L'élévation de la bilirubine p = 0,0035
  - La neurotoxicité p < 0,0001</li>

#### Cancer du sein métastasé (SIOG/EUSOMA)

- Les patientes avec un cancer du sein HER2 doivent recevoir un traitement anti-HER2 en association avec une chimiothérapie. Chez les patientes avec un cancer du sein HER2+ et RH+ et une contre indication à la chimiothérapie ou sans maladie menaçante un traitement anti HER2 associé à une hormonothérapie est une option
- Chez les patientes avec une maladie HER2 + et RE-, le trastuzumab en monothérapie pourrait être raisonnable

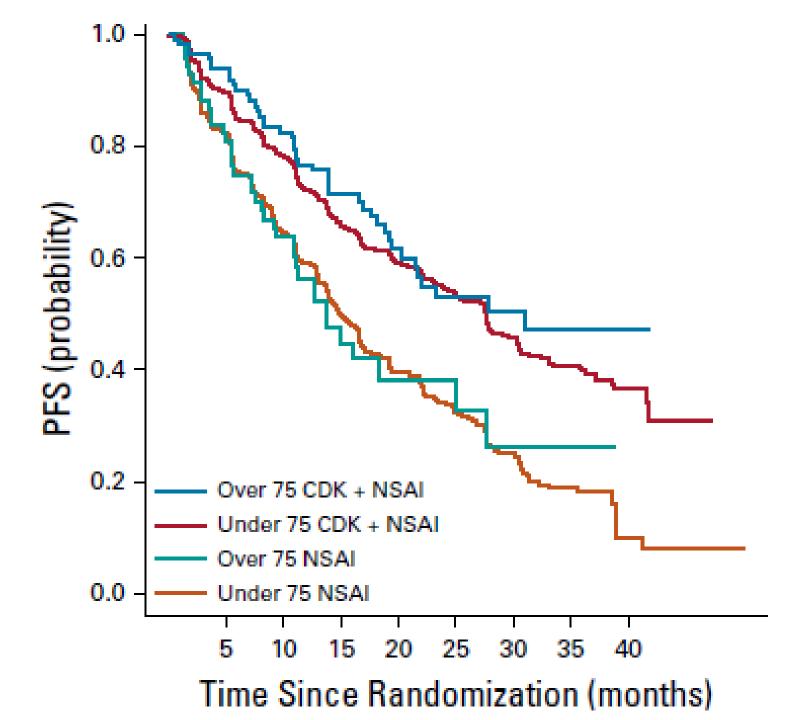
## Pertuzumab, trastuzumab +/- chimiothérapie métronomique (endoxan oral 50 mg/j)

- Essai randomisé de phase II multicentrique, patientes avec un cancer métastasé HER2 +++ en première ligne 70 ans ou plus ou 60 ans et plus et comorbidités
- 80 patientes traitées entre 2013 et 2020, 70% fragiles.
- SSP à 6 mois sans endoxan: 46,2%
- SSP à 6 mois avec endoxan: 73,4% p = 0,12
- HR = 0.65(0.37-1.12)
- À une médiane de suivi de 20,7 mois , médiane de survie sans progression de 5,6 mois versus 12,7 mois)
- Gain de 7 mois pouvant retarder ou supprimer l'utilisation de taxanes?

## Inhibiteurs de l'aromatase et inhibiteurs de CDK4/6 chez les femmes âgées m +

- 3 études randomisées « poolées »: IA +/- anti CDK4/6
- N = 1827,  $\geq 75$  ans: 198
- Survie sans progression: 31,1 mois vs 13,7 mois
  - HR = 0.49 (0.31-0.76)
- Effets indésirables de grade 3 ou 4: 88,8% après 75 ans et 73,4% avant 75 ans
- Arrêt thérapeutique: 32% vs 12,1%
- Moins bonne qualité de vie chez les femmes âgées

IA +/- anti CDK4/6 après 75 ans: Survie sans progression



LJ Howie, J Clin Oncol 2019; 37

### Effets indésirables AI + anti CDK4/6

| Paramètres/ toxicités        | < 75 ans | > 75 ans |
|------------------------------|----------|----------|
| Toutes, grades 3 et 4        | 73,4%    | 88,8%    |
| Réduction de dose            | 71,1%    | 88,8%    |
| Arrêt thérapeutique          | 12,1%    | 32%      |
| El graves                    | 22,8%    | 46,4%    |
| Hépatotoxicité grades 3 et 4 | 5,7%     | 9,6%     |
| Fatigue tous grades          | 44,3%    | 54,4%    |
| Fatigue grade 3              | 2,7%     | 2,4%     |
| Diarrhée tous grades         | 45,5%    | 53,6%    |
| Diarrhée grade 3             | 3,3%     | 7,2%     |

#### Conclusion

- Traiter les femmes âgées, autant que faire se peut, comme les femmes jeunes notamment au niveau loco-régional
- Ne pas tenir compte de l'âge de l'état civil mais de l'âge physiologique, des comorbidités et de l'espérance de vie
- Utiliser Oncodage
- Se faire aider par un oncogériatre si besoin







Merci pour votre attention







### Femmes âgées N+: FASG 08

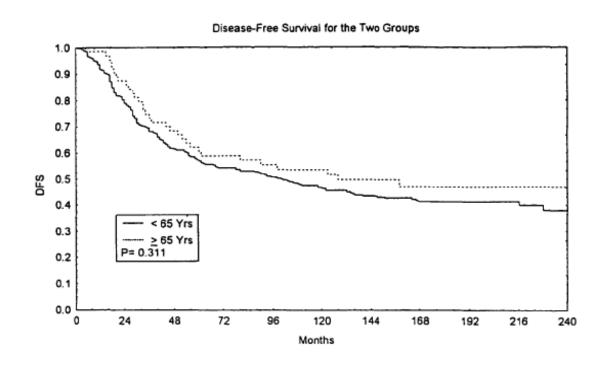
 338 femmes de plus de 65 ans (médiane 69) avec un cancer du sein N+, RH+ (78%) randomisées entre tamoxifène ou tamoxifène + Epidoxorubicine 30 mg J1 J8 J15 /28j

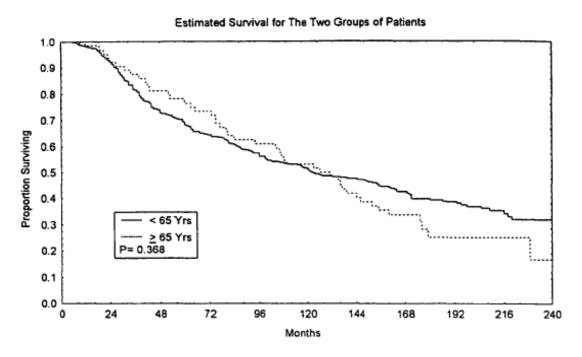
- SSR à 6 ans 69,3% vs 72,6%, en analyse multivariée RR de rechute = 1,93 (1,70-2,17) p = 0,005
- Pas de différence en survie globale
- Bonne tolérance

### Doxorubicine et femmes âgées

- Étude rétrospective des patientes de plus de 50 ans traitées entre 1974 et 1988, comparaison entre 50-64 ans (325) et ≥ 65 ans (65)
- Majoritairement N+, RH+
- Médiane de suivi ≈ 15 ans
- Pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes
- Survie sans rechute similaire entre les deux groupes: 100 mois versus 126 mois p = 0,311
- Survie globale idem: 122 mois vs 126 mois
- Pas de différence de toxicité à long terme (cardiomyopathie et leucémie secondaire)
- ➢ en l'absence de maladie cardiaque et en bon EG pas de contre-indication aux anthracyclines

# Survie sans rechute, globale: Doxorubicine et âge





N. K. Ibrahim, Ann Oncol 2000, 11: 1597-1601

# EC ou CMF versus NabPaclitaxel + capécitabine ICE II — GBG 52

- Patientes > 65 ans , Charlson ≤ 2, pT1/2, pN0/1 et soit HER2 +, RE neg, grade 3, uPA/PAI-1 élevé ou pT3/4 pN2/3
- Randomisation: 4 EC (90/600) /3 sem ou 6 CMF (500/40/600 J1 J8/J28) versus 6 cycles de nab Paclitaxel 100 mg/m² J1 J8 J15:3 sem + capécitabine 2000 mg/m² J1 à J14 / 3 sem.
- 391 patientes
- Davantage de toxicités non hématologiques sous Nab-capé
- 6,6% d'arrêt de traitement sous EC ou CMF versus 35,8% sous Nab capé
- Pas de phase III

# Chimiothérapie conventionnelle (AC ou CMF) versus capécitabine CALGB 49907

- 633 patientes ≥ 65 ans randomisées entre CMF ou AC et Capécitabine
- SSR à 10 ans: 56% vs 50% HR = 0,80 p = 0,03
- Survie spécifique: 88% vs 82%, HR = 0,62 p = 0,03
- Survie globale: 62% vs 56%, HR = 0,84 p = 0,16
- Avec le recul la chimiothérapie conventionnelle reste supérieure à la capécitabine pour les patientes avec un cancer RE-: HR = 0,66 p =0,02 mais pas pour les RH+ : HR = 0,89 p = 0,43
- 43,9% des patientes sont décédées: 13,1% à cause du cancer du sein, 16,4% d'une autre cause et 14,1% d'une cause inconnue
- 14,1% de seconds cancers autres que le sein

# Femmes âgées chimiothérapie, schéma hebdomadaire?

- 59 patientes de plus de 70 ans traitées entre 2005 et 2009 par épirubicine 30 mg J1 J8 J15 /J28 (3 cycles) suivi de paclitaxel (60 mg/m²) J1 J8 J15 /J28 (3 cycles)
- Âge médian 74 ans (70-86), 20% > 80 ans
- T2 T4: 2/3 des patientes, 51% N+ 76% RE +, 45% grade III 54% mastectomie
- 95% des patientes ont reçu les 6 cycles
- Pas de toxicité de grade 4 , pas de neutropénie fébrile
- À une médiane de suivi de 24 mois : 3 rechutes métastatiques
- Médianes non atteintes

#### Docetaxel versus CMF

- Essai randomisé de phase III, patientes de 65-79 ans : Endoxan 600 mg/m², methotrexate 40 mg/m² 5 FU 600 mg/m² J1 J8 /4 sem versus docetaxel 35 mg/m² J1 J8 J15/4 sem 4 à 6 cycles en fonction des RH
- Évaluation gériatrique
- 299 patientes éligibles entre 2003 et 2011
- Médiane de suivi 70 mois
- SSR: HR = 1,21 (0,83-1,76 p = 0,32
- Décès: HR = 1,34 (0,80-2,2) p = 0,26
- Davantage de toxicité avec le docetaxel et moins bonne qualité de vie

# Traitements adjuvants et femmes âgées en Corée

- Données de registre, 901 patientes de plus de 75 ans comparées à 52 681 patientes de moins de 75 ans
- Davantage de tumeurs volumineuses (p = 0,024) et de stades plus avancés (p<0,001)</li>
- Moins de traitements adjuvants
- Pourtant:
  - L'hormonothérapie est associée à une survie meilleure chez les patientes RH+ : OR = 0.41 (0.24-0.72) p = 0.002
  - La chimiothérapie est associée à une meilleure survie chez les patientes de stade II et III: OR = 0,65 (0,46-0,93) p = 0,019

### HER2 et femmes âgées

• Le traitement est moins fréquemment démarré avec l'âge et ce indépendamment des comorbidités et des caractéristiques tumorales

| Âge   | N    | % débutant le traitement | OR   | IC 95%      |
|-------|------|--------------------------|------|-------------|
| 50-54 | 1221 | 76%                      | 1,00 |             |
| 55-59 | 1110 | 74%                      | 0,92 | 0,75-1,13   |
| 60-64 | 1095 | 70%                      | 0,70 | 0,57-0,86   |
| 65-69 | 1204 | 63%                      | 0,50 | 0,41-0,60   |
| 70-74 | 820  | 57%                      | 0,37 | 0,30-0,46   |
| 75-79 | 660  | 36%                      | 0,14 | 0,11-0,18   |
| 80-84 | 428  | 14%                      | 0,03 | 0,002-0,005 |
| 85+   | 242  | 1%                       | 0,00 | 0,00-0,01   |

### HER2 et femmes âgées

 Cohorte de 103 568 patientes en GB de plus de 50 ans avec un cancer du sein localisé diagnostiqué entre 2014 et 2017 dont 10 109 avec une surexpression de HER2 (10%)

|            | 50-69 | 70+ | р       |
|------------|-------|-----|---------|
| HER2       | 11%   | 8%  |         |
| Stade I    | 50%   | 32% | < 0,001 |
| T1         | 60%   | 32% | < 0,001 |
| N0         | 70%   | 63% | < 0,001 |
| RE +       | 74%   | 67% | < 0,001 |
| Grade 3    | 55%   | 62% | < 0,001 |
| Charlson 0 | 91%   | 81% | < 0,001 |

#### Paclitaxel et femmes âgées m+

- Analyse de 2 essais du CALGB 1048 patientes dont 272 ≥ 65 ans
- Médiane de suivi 8,8 ans
- Même taux de réponse quel que soit l'âge
- Pas de corrélation entre âge et survie globale ni survie sans progression
- Les toxicités corrélée à l'âge ont été:
  - La leucopénie p = 0,0099
  - La neutropénie p = 0,022
  - L'anorexie p = 0,028
  - L'élévation de la bilirubine p = 0,0035
  - La neurotoxicité p < 0,0001</li>

| Table 1. Elderly breast cancer adjuvant chemotherapy clinical trials |                            |  |                  |  |  |
|--|----------------------------|--|------------------|--|--|
| Clinical trial   | Sample size                | Age criteria                           | Follow-up period | Treatment  | Result   |
| CALGB 49907 (Muss et al, 2009)                                       | 633                        | 65 and older                           | 3 years          | CMF or AC vs capecitabine                        | Decreased DFS and OS in capecitabine arm                                       |
| ICE (von Minckwitz et al, 2015)                                      | 1358                       | 65 and older                           | 5 years          | Ibandronate <i>vs</i> Ibandronate + capecitabine | No difference in DFS and OS between the two arms                               |
| ELDA (Punglia et al, 2015)   | 299                        | 65 and older                           | 5 years          | CMF vs weekly docetaxel                          | No DFS difference; more toxicities in docetaxel arm                            |
| US Oncology Research Trial<br>9735 (Jones <i>et al</i> , 2009)       | 160 (subgroup<br>analysis) | 65 and older<br>(subgroup<br>analysis) | 7 years          | AC vs DC   | Increased DFS and OS in DC arm; more febrile neutropenia and anaemia in DC arm |

Abbreviations: AC = doxorubicin and cyclophosphamide; CMF = cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil; DC = docetaxel and cyclophosphamide; DFS = disease-free survival; OS = overall survival.

| Table 2. International Guidelines on Adjuvant Systemic Treatment of Elderly Breast Cancer Patients |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| Consensus panel (update year)  | Recommendations  |  |  |  |
| SIOG/EUSOMA (2010)   | Decision to treat with chemotherapy should not be based on age alone AC and CMF are preferred to monotherapy capecitabine Anthracycline-containing regimen is preferred to CMF Taxane can be added to anthracycline in high-risk healthy elderly patients or substituted for anthracycline to decrease cardiac risk HER2-positive tumours should be treated with trastuzumab + chemotherapy in patients without cardiac disease  |  |  |  |
| St Gallen (2015)   | No age cutoff<br>Treatment should be based on disease characteristics, co-morbidity, life expectancy and patient preference  |  |  |  |
| ASCO (2015)  | Consider life expectancy, risks and benefits of the treatment, and patient preference Systemic therapy should be offered to patients with life expectancy > 5 years HER2-positive small node-negative tumours: consider paclitaxel and trastuzumab HER2-positive larger tumours: consider TCH that has more favourable toxicity profile compared with anthracycline, taxane and trastuzumab combination  |  |  |  |
| Abbreviations: AC = doxorubicin and cyclophosphamide;  | $CMF = cyclophosphamide, \ methotrexate \ and \ fluorouracil; \ SIOG = International \ Society \ of \ Geriatric \ Oncology; \ EUSOMA = European \ European $ |  |  |  |

Society of Breast Cancer Specialists; St Gallen = St Gallen International Expert Consensus; ASCO = American Society of Clinical Oncology; TCH = docetaxel, carboplatin and trastuzumab.

# Sous traitements chez les femmes de 80 ans et plus

- Étude rétrospective du MD Anderson de toutes les patientes ≥ 80 ans traitées entre 1989 et 2004
- 212 patientes, âge médian: 83,5 ans (80-97)
- Survie de l'ensemble de la cohorte: 7,28 ans
- Médiane de suivi 4 ans
- 57% des patientes sous traitées par rapport aux référentiels
- En cas d'hormonothérapie seule: diminution de la survie spécifique p< 0,001 par rapport aux patientes ayant eu un traitement conventionnel
- En cas de mastectomie partielle sans radiothérapie: excès de rechutes locorégionales p = 0,045
- Meilleure survie spécifique chez les patientes ayant eu une exploration axillaire: p = 0,04

#### Score de Charlson

- Âge: <50, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89,  $\ge 90$
- Diabète : pas, diabète non compliqué, diabète compliqué
- Infarctus du myocarde
- Insuffisance cardiaque congestive
- Artériopathie oblitérante des mb inférieurs
- AVC
- Démence
- Maladie pulmonaire chronique
- Connectivite
- Ulcère gastro-intestinal
- Hémiplégie
- Ins rénale modérée à sévère

- Tumeurs solides
- Leucémie
- Lymphome
- Cirrhose
- Tumeur solide métastatique
- VIH
- Total =

#### Score de Charlson

| Total | Probabilité de survie à 10 ans |
|-------|--------------------------------|
| 0     | 99%                            |
| 1     | 96%                            |
| 2     | 90%                            |
| 3     | 77%                            |
| 4     | 53%                            |
| 5     | 21%                            |
| 6     | 2%                             |
| >6    | 0%                             |

# Survie globale en fonction de l'âge et du type de cancers

|                                    | HR  | P value            | p global |
|------------------------------------|---|--------------------|----------|
| CIC ≤45<br>46-74<br>≥ 75           | Ref<br>2,187 (1,928-2,48)<br>7,191 (6,28-8,235)   | < 0,001<br>< 0,001 | < 0,001  |
| Infiltrant ≤45 46-74 ≥ 75          | Ref<br>1,207 (1,179-1,237)<br>3,057 (2,965-3,151) | < 0,001<br>< 0,001 | <0,001   |
| Métastases<br>≤45<br>46-74<br>≥ 75 | Ref<br>1,166 (1,117-1,218)<br>1,566 (1,479-1,659) | < 0,001<br>< 0,001 | <0,001   |

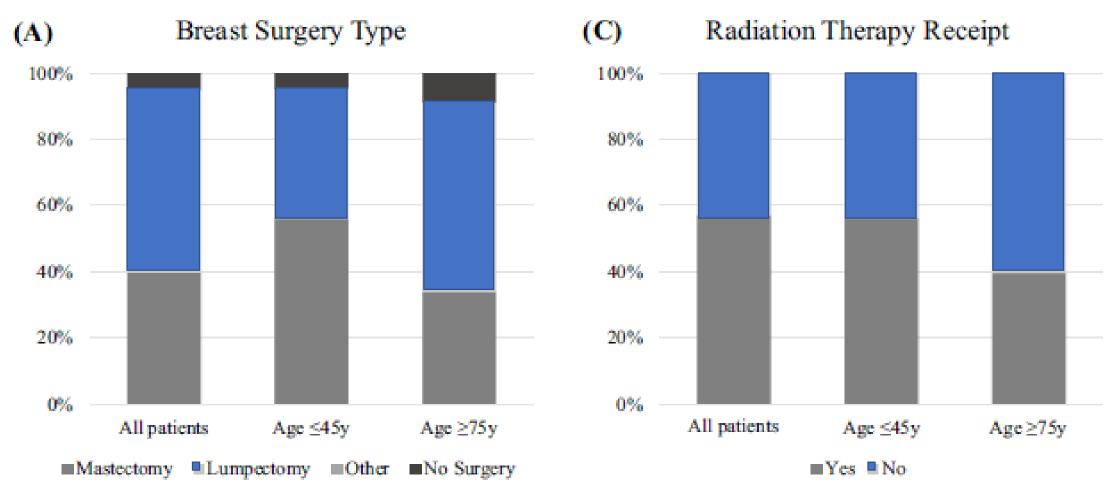
Après ajustements

### Survie, âge et traitements (Danemark)

| -                                | LID  | 050/ CI   | m valvab             |
|----------------------------------|------|-----------|----------------------|
| -                                | HR   | 95% CI    | p-value <sup>b</sup> |
| Surgery <sup>a</sup>             |      |           |                      |
| Yes                              | 1.00 |           |                      |
| No                               | 3.55 | 2.37;5.33 |                      |
| < 80 years                       | 8.38 | 4.46;15.8 | 0.003                |
| ≥ 80 years                       | 2.56 | 1.63;4.01 |                      |
| Radiotherapy <sup>a,c</sup>      |      |           |                      |
| Yes                              | 1.00 |           |                      |
| No                               | 1.66 | 1.00;2.76 |                      |
| Endocrine therapy <sup>a,c</sup> |      |           |                      |
| Yes                              | 1.00 |           |                      |
| No                               | 0.99 | 0.61;1.62 |                      |

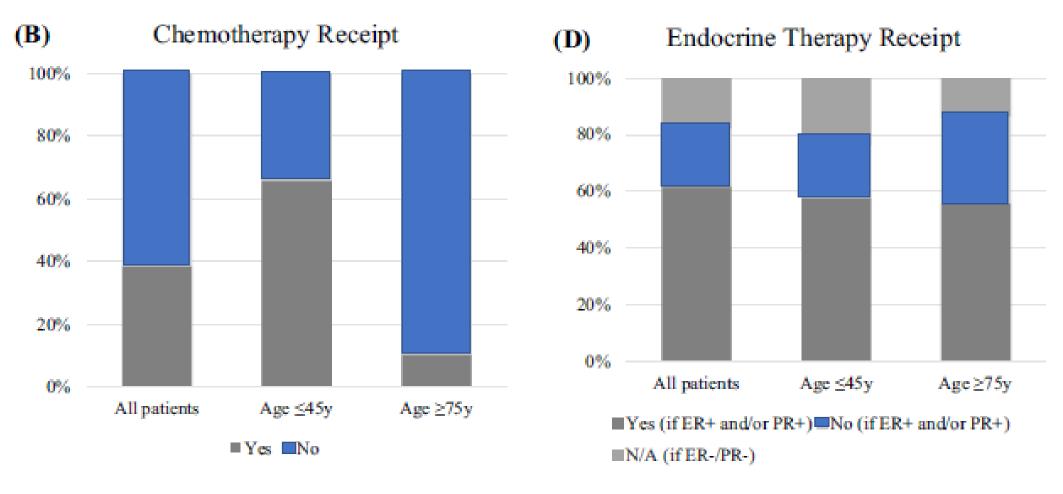
Vogsen M, Acta Oncol 2020: 59: 741-747

# Chirurgie et radiothérapie en fonction de l'âge



Jennifer K. Plichta, Breast Cancer Research and Treatment (2020) 180:227–235

### Chimiothérapie, hormonothérapie et âge



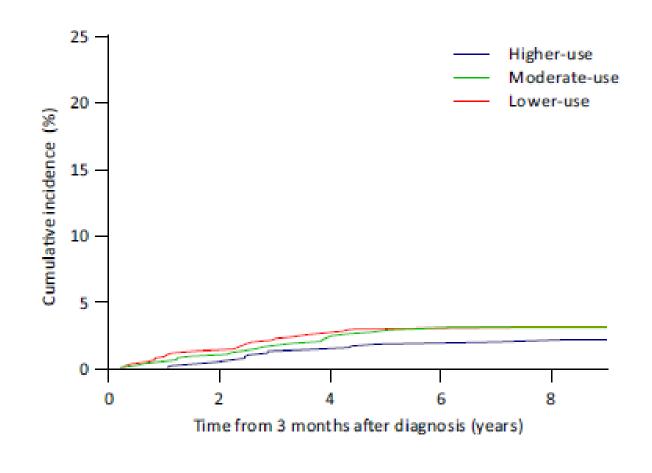
Jennifer K. Plichta, Breast Cancer Research and Treatment (2020) 180:227–235

# Femmes âgées, traitement conservateur et radiothérapie

- Patientes ≥ 75 ans , chirurgie conservatrice entre 2003 et 2009 pour un T1-2N0
- 2390 patientes
  - Si RH+ 39,3% hormonothérapie
- Comparaison entre des hôpitaux où la radiothérapie a été utilisée chez:
  - 96%
  - 88%
  - 72,2% des patientes

# Femmes âgées, traitement conservateur et radiothérapie

- taux de rechute faible entre 2,2 et 3,3% à 9 ans en fonction de l'utilisation ou non de la radiothérapie
- « forte utilisation »: 2,2% (1,3-3,6)
- « utilisation moyenne »:
   3,1% (2,0-4,6)
- Faible utilisation: 3,2% (2,1-4,7)



# Tumorectomie, hormonothérapie ou radiothérapie et survie globale?

- Étude de registre aux USA (NCDB) 2010-2014 pour des femmes ≥ 70 ans avec un score de Charlson/Deyo 0-1 et une tumeur T1N0 RH+ HER2 neg
- 2995 patientes, âge médian 78 ans
- 65% hormonothérapie seule, 35% radiothérapie seule après tumorectomie
- Même taux de survie globale à 5 ans: 85% vs 86% p = 0,44
- Pas de données de rechute loco-régionale
- ➤On peut ne proposer que la radiothérapie

#### Conférence de consensus USA 2014

- L'âge n'est pas un critère en soi
- Les personnes âgées tolèrent les chimiothérapies conventionnelles même si elles sont à risque accru de toxicités (Kimmick GG, Muss HB)
- Il existe un gain en survie à effectuer une chimiothérapie chez une femme âgée en bonne santé (Muss Jama)
- Les données sont rares : pas d'inclusion dans les essais, pas d'essai dédié
- Altération de la fonction rénale
- Diminution de la réserve médullaire (Lichtman SM, Skirvin JA)
- Déterminer le « statut » gériatrique
- Privilégier les chimiothérapies séquentielles
- Envisager des schémas sans anthracyclines (Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS)

Table 1 FDA approved agents in breast cancer since 2007

| Agents Date approved              |         | Indication   | Age     |         |
|-----------------------------------|---------|--|---------|---------|
|                                   |         |  | >65 (%) | >75 (%) |
| Ixabepilone [22]                  | 10/2007 | Combination with capecitabine in metastatic or locally advanced<br>breast cancer resistant to treatment with an anthracycline and a<br>taxane                  | 10      | <1      |
|                                   | 10/2007 | Monotherapy in metastatic or locally advanced breast cancer resistant<br>to anthracyclines, taxanes, and capecitabine  | 13      | 3       |
| Eribulin [23]                     | 11/2010 | Third-line treatment metastatic breast cancer  | 15      | 2       |
| Everolimus [21]                   | 7/2012  | Advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in<br>combination with exemestane, after failure of treatment with<br>letrozole or anastrozole | 40      | 15      |
| Ado-trastuzumab<br>emtansine [24] | 2/2013  | HER2-positive breast cancer following treatment with trastuzumab<br>and a taxane   | 13      | 2       |
| Pertuzumab [25]                   | 6/2012  | Combination with trastuzumab and docetaxel in HER2-positive<br>metastatic breast cancer who have not received prior anti-HER2<br>therapy                       | 15      | 1       |
| Lapatinib [26, 27]                | 1/2010  | Combination with capecitabine in metastatic HER2-positive breast<br>cancer   | 17      | 1       |
|                                   |         | Combination with letrozole in metastatic HER2-positive breast cancer   | 44      | 12      |

#### Essai CALGB 369901

- 1280 patientes ≥ 65 ans (65-91 moyenne: 72,4) recrutées entre 2004 et 2011 et suivies jusqu'en 2015 partagées en 3 groupes: robuste (76,6%), pré-fragiles (18,3%), fragiles (5,1%)
- Pourcentage de chimiothérapie différant suivant les groupes: 45% vs 37% vs 36%
- Mortalité globale plus importante dans les groupes fragiles et pré fragiles ainsi que la mortalité spécifique : HR = 3,1 (1,6-5,8) entre le groupe fragile et le groupe robuste
- ➤ la majorité des femmes âgées sont dans le groupe robuste et peuvent bénéficier d'une chimiothérapie

## Âge, comorbidités, RH+ et chimiothérapie

|                 | Chimio N= 350 | Sans chimio N = 1242 | þ       |
|-----------------|---------------|----------------------|---------|
| Âge             | 74            | 78                   | < 0,001 |
| pT3/T4          | 20,6%         | 12,4%                | 0,005   |
| pN3             | 21,4%         | 6,5%                 | < 0,001 |
| pN1             | 52%           | 75,4%                | <0,001  |
| Hormonothérapie | 88,3%         | 82,5%                | 0,01    |
| Radiothérapie   | 67,4%         | 43,5%                | 0,001   |

### Mortalité par cancer du sein, âge et RH

| Âge   | RH+ HR           | р       | RH- HR           | р       |
|-------|------------------|---------|------------------|---------|
| <30   | 1,52 (1,30-1,76) | < 0,001 | 0,92 (0,78-1,10) | 0,356   |
| 30-39 | 1,27 (1,19-1,35) | < 0,001 | 0,96 (0,89-1,02) | 0,199   |
| 40-49 | 0,93 (0,89-0,98) | 0,005   | 0,94 (0,90-1,00) | 0,036   |
| 50-59 | Référence        | -       | Référence        |         |
| 60-69 | 1,15 (1,09-1,21) | < 0,001 | 1,14 (1,10-1,24) | < 0,001 |
| 70-79 | 1,46 (1,38-1,53) | < 0,001 | 1,56 (1,47-1,67) | < 0,001 |
| >79   | 2,07 (1,94-2,20) | < 0,001 | 2,39 (2,20-2,59) | < 0,001 |

### Cancers du sein et âge

#### « Bons facteurs »

- Davantage de tumeurs RE+
- Moins de grade 3
- Ki67 plus bas

#### « Mauvais facteurs »

- Stade plus avancé
  - Taille
  - Ganglions
  - M+

Mais il existe des cancers TN ou surexprimant HER2 chez les femmes âgées

## Étude TEAM (patientes RH+ ménopausées)

- Analyse rétrospective au sein d'une étude randomisée comparant en traitement adjuvant l'exemestane au tamoxifène
- 9766 patientes partagées en 3 groupes (<65 ans, 65-74 et >75 ans)
- Médiane de suivi: 5,1 ans
- ➤ En avançant en âge la mortalité spécifique augmente!

| Âge (N)      | Mortalité spécifique<br>/mortalité globale | Mortalité spécifique  | Rechutes KS | Mortalité autres causes |
|--------------|--|-----------------------|-------------|-------------------------|
| < 65 (5349)  | 78%  | ref                   | ref         | ref                     |
| 65-74 (3060) | 56%  | HR = 1,25 (1,01-1,54) | HR = 1,07   | HR = 2,66               |
| > 75 (1357)  | 36%  | HR = 1,63 (1,23-2,16) | HR = 1,29   | HR = 7,30               |
| р            | < 0,001                                    | < 0,001               | 0,06        | 0,001                   |

### Comorbidités les plus fréquentes

| Age <70 years (n = 2,203), n (%) |          | Age ≥70 years (n = 956), n (       | Age ≥70 years (n = 956), n (%) |  |  |
|----------------------------------|----------|------------------------------------|--------------------------------|--|--|
| Hypertension                     | 460 (21) | Hypertension                       | 325 (34)                       |  |  |
| Arthrosis (osteoarthritis)       | 178 (8)  | Arthrosis (osteoarthritis)         | 146 (15)                       |  |  |
| Diabetes mellitus                | 135 (6)  | Diabetes mellitus                  | 123 (13)                       |  |  |
| Hypothyroidism                   | 109 (5)  | Myocardial infarction              | 77 (8)                         |  |  |
| Hypercholesterolemia             | 106 (5)  | COPD                               | 58 (6)                         |  |  |
| COPD                             | 90 (4)   | Hypercholesterolemia               | 57 (6)                         |  |  |
| Myocardial infarction            | 61 (3)   | Hypothyroidism                     | 52 (5)                         |  |  |
| Gastric ulcer                    | 45 (2)   | Cardiac arrhythmias                | 39 (4)                         |  |  |
| Mood disorder                    | 40 (2)   | Transient cerebral ischemic attack | 39 (4)                         |  |  |
| Osteoporosis                     | 36 (2)   | Cardiac valve disorders            | 32 (3)                         |  |  |
| Rheumatism                       | 34 (2)   | Osteoporosis                       | 30 (3)                         |  |  |

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disorder.

# Cancer du sein et différences en fonction des âges

• Base de données aux USA (2004-2015): 1 201 252 patientes, 13% ≤ 45 ans, 17,5% > 75 ans

|        | ≤ 45 ans | > 75 ans | р     |
|--------|----------|----------|-------|
| Taille | 2 cm     | 1,5 cm   | 0,001 |
| cN0    | 74,2%    | 87,7%    | 0,001 |
| pN1    | 18,4%    | 10,5%    | 0,001 |
| pN2    | 6%       | 3,3%     | 0,001 |
| pM1    | 1,4%     | 0,8%     |       |

# Cancer du sein et différences en fonction des âges: anatomopathologie

|                | ≤ <b>45</b> ans ( <i>N</i> = 156 240) | > <b>75</b> ans ( <i>N</i> = 210 095) | р       |
|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Canalaire      | 78,7%                                 | 70%                                   | < 0,001 |
| Lobulaire      | 14,7%                                 | 21,5%                                 | < 0,001 |
| Grade 1        | 12,7%                                 | 25,9%                                 | < 0,001 |
| Grade 3        | 48,6%                                 | 27%                                   | < 0,001 |
| RE+            | 74,6%                                 | 85,6%                                 | < 0,001 |
| RP+            | 68%                                   | 73,7%                                 | < 0,001 |
| HER2 +++       | 18,6%                                 | 9,2%                                  | < 0,001 |
| Triple négatif | 14,9%                                 | 8,2%                                  | < 0,001 |
| Luminaux       | 51,3%                                 | 69,3%                                 | < 0,001 |

### Traitements et âges, USA

|                        | ≤ <b>45</b> ans ( <i>N</i> = 156 240) | > <b>75</b> ans ( <i>N</i> = 210 095) | Р     |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Mastectomie            | 56%                                   | 34%                                   | 0,001 |
| Pas de chirurgie       | 4,6%                                  | 8,8%                                  | 0,001 |
| Chimiothérapie         | 65,8%                                 | 10,2%                                 | 0,001 |
| Hormonothérapie si RH+ | 75,7%                                 | 67,4%                                 | 0,001 |
| Radiothérapie          | 56,2%                                 | 39,5%                                 | 0,001 |

## Âges et survie après cancer du sein

 Données de registre en Californie, comparaison entre 38 509 patientes de moins de 50 ans et 121 573 de 50 ans et plus avec un cancer de stade I à III entre 2005 et 2014

| Âge   | Décès par cancer | RR (multivarié)  |
|-------|------------------|------------------|
| 18-39 | 723              | 1,2 (1,10-1,32)  |
| 40-49 | 1513             | Référence        |
| 50-59 | 1929             | 1,06 (0,99-1,14) |
| 60-69 | 1584             | 1,12 (1,04-1,21) |
| 70-79 | 1317             | 1,56 (1,43-1,69) |
| 80+   | 1403             | 3,25 (2,98-3,55) |

## Âges et survie après cancer du sein/Californie

- En analyse multivariée mortalité accrue chez les femmes âgées par rapport aux femmes jeunes en cas de tumeurs:
- RH+ HER2 : RR = 1,24 (1,14-1,35)
- RH+ HER2 +: RR = 1,38 (1,17-1,62)
- Mais pas pour les tumeurs RH- HER2 + ni pour les tumeurs TN

 Pas d'excès de mortalité chez les femme âgées si prise en charge respectant les recommandations: RR = 1,06 (0,99-1,14) et/ou prise en charge dans un centre validé par le NCI RR = 0,86 (0,73-1,01)

|                                    | Younger (18-49),<br>number of deaths | Older (50+), number of deaths | MRR (95% CI) <sup>a</sup> Older vs.<br>younger (referent) | MRR (95% CI) <sup>b</sup> Older vs.<br>younger (referent) |
|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---|---|
| Tumor subtype                      |                                      |                               |   |   |
| HR <sup>+</sup> /HER2              | 820                                  | 2,781                         | 1.00 (0.93-1.08)  | 1.24 (1.14-1.35)  |
| HR <sup>+</sup> /HER2 <sup>+</sup> | 236                                  | 598                           | 1.34 (1.15-1.56)  | 1.38 (1.17-1.62)  |
| HR <sup>-</sup> /HER2 <sup>+</sup> | 214                                  | 476                           | 0.97 (0.82-1.14)  | 0.94 (0.79-1.12)  |
| Triple negative                    | 738                                  | 1,518                         | 0.95 (0.87-1.04)  | 1.01 (0.92-1.11)  |
| Unclassified                       | 228                                  | 860                           | 1.16 (1.00-1.34)  | 1.31 (1.12-1.53)  |
| NCICC                              |                                      |                               |   | _   |
| No                                 | 1,901                                | 5,784                         | 0.97 (0.92-1.02)  | 1.21 (1.15-1.28)  |
| Yes                                | 335                                  | 449                           | 0.74 (0.64-0.85)  | 0.86 (0.73-1.01)  |
| Guideline-concordant tr            | eatment                              |                               |   |   |
| Yes                                | 1,409                                | 2,879                         | 1.04 (0.94-1.10)  | 1 <u>.06</u> (0.99-1.14)                                  |
| No                                 | 230                                  | 657                           | 1.18 (1.02-1.37)  | 1.20 (1.02-1.41)  |
| Not available                      | 590                                  | 2,683                         | 1.21 (1.11-1.33)  | 1.34 (1.22-1.47)  |

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Adjusted for year of diagnosis.

Plus grand bénéfice des traitements anti HER2 chez les femmes jeunes qui sont davantage traitées ? Omission de la chimiothérapie remplacée par de l'hormonothérapie chez les femmes âgées?

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Stratified by AJCC stage and adjusted for year of diagnosis, marital status, race/ethnicity, insurance status, nSES, lymph node involvement, tumor subtype (in models not stratified by this), tumor size, tumor grade, tumor histology, guideline-concordant treatment (in models not stratified by this), NCICC (in models not stratified by this), and clustering by block group.