Cancer du sein chez les femmes âgées

M. Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis

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 à encore 27,8 ans à vivre (en moyenne)
- Une femme de 85 ans à 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

Données INSEE 2019

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

Données INSEE 2019

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 | Nombre de cas et décès par classe d'âge en France en 2018 - Sein

Âge (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	5 784	6 318	5 864	6 717	8 187	6 719	4 102	3 778	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

CE de Santis, CA Cancer J Clin 2019; 69: 452-467

Particularités épidémiologiques

- Risque de cancer du sein accru chez les femmes âgées en cas de:
  - Âge des premières règles?
  - Âge tardif lors d'une première grossesse?
  - Absence d 'allaitement?
  - Ménopause tardive?
  - Surcharge pondérale après la ménopause
  - THS
- Polymédications

Facteurs de risque classiques non performants pour les femmes âgées: âge des premières règles

Études	Nbre de cas	Âge	RR/OR
Cummings 2005	196	≥ 65	0,9 (0,8-1,1)
Horn 2013	1822	≥ 70	0,79 (0,62-1,01)
Li 2003	975	65-79	0,80 (0,6-1,0)
Poynter 2013	1063	≥ 75	1,06 (0,94-1,21)
Shantakumar 2007	519	≥ 65	0,80 (0,55-1,18)
Sweeney 2004	558	75-84	1,03 (0,79-1,36)
Vacek 2011	821	≥ 70	1,37 (0,98-1,92)

D'après Walter LC, *JAMA*. 2014;311(13):1336-1347

Âge de la ménopause (≥ 50/55 ans)

Études	Nombre de cas	âge	RR/OR
Cummings 2005	196	≥ 65	1,1 (0,9-1,3)
Horn 2013	600	≥ 70	1,68 (1,08-2,61)
Li 2003	975	65-79	1,5 (1,0-2,2)
Poynter 2013	1071	≥ 75	1,35 (1,19-1,53)
Shantakumar 2007	519	≥ 65	1,07 (0,73-1,57)
Sweeney 2004	534	75-84	1,16 (0,87-1,53)

D'après Walter LC, *JAMA*. 2014;311(13):1336-1347

Âge lors du premier enfant

Études	Nombre de cas	Âge	RR/OR
Cummings 2005	196	Par 5 ans	1,0 (0,9-1,2)
Horn 2013	1537	≥ 35 ans	1,54 (1,13-2,11)
Li 2003	975	≥ 30 ans	1,3 (0,9-1,9)
Shantakumar 2007	519	≥ 28 ans	1,31 (0,75-2,31)
Sweeney 2004	561	≥ 30 ans	1,00 (0,69-1,45)
Vacek 2011	821	≥ 30 ans	1,00 (0,69-1,47)

D'après Walter LC, *JAMA*. 2014;311(13):1336-1347

Nombre d'enfants (≥ 4 ou 5)

Études	Nbre de cas	Âge	RR/OR
Cummings 2005	196	≥ 65	1,0 (0,8-1,1)
Horn 2013	1357	≥ 70	0,68 (0,54-0,86)
Li 2003	975	65-79	0,7 (0,5-1,0)
Poynter 2013	1071	≥ 75	0,57 (0,37-0,88)
Shantakumar 2007	519	≥ 65	0,92 (0,55-1,53)
Sweeney 2004	508	75-84	0,67 (0,51-0,88)

D'après Walter LC, *JAMA*. 2014;311(13):1336-1347

Allaitement de longue durée

Études	Nbre	Âge	Durée	RR/OR
Cummings	196	≥ 65		1,0 (0,9-1,2)
Li	975	65-79	≥ 24 mo	0,8 (0,5-1,1)
Shantakumar	519	≥ 65	≥ 14 mo	0,40 (0,21-0,76)

D'après Walter LC, *JAMA*. 2014;311(13):1336-1347

Nulliparité

Études	Nbre	Âge	RR/OR
Horn 2013	1822	≥ 70	1,31 (1,17-1,46)
Li 2003	975	65-79	1,0 (0,8-1,4)
Shantakumar 2007	519	≥ 65	0,90 (0,57-1,41)
Sweeney 2004	561	75-84	1,12 (0,77- 1,65)
Vacek 2011	821	≥ 70	0,86 (0,59-1,26)

D'après Walter LC, *JAMA*. 2014;311(13):1336-1347

Facteurs de risque peu probants

- Tabac
- Alcool
- Densité mammaire (une étude)
- THS (WHI : NS)
- Activité physique (une étude)

D'après Walter LC, *JAMA*. 2014;311(13):1336-1347

Facteurs de risque restant significatifs

- Antécédents familiaux
- Densité minérale osseuse élevée
- IMC élevée
- Biopsie mammaire antérieure

D'après Walter LC, *JAMA*. 2014;311(13):1336-1347

Antécédents familiaux et âge

- Étude prospective de cohorte aux USA: 403 268 femmes ≥ 65 ans (38% > 75 ans), médiane de suivi: 6,8 ans
- 10 929 cancers diagnostiqués
- Un antécédent familial au premier degré augmente le risque:
  - Parmi les femmes de 65-74 ans: HR = 1,48 (1,35-1,61)
  - Parmi les femmes de 75 ans et plus: HR = 1,44 (1,28-1,62)
  - Pour les femmes de 65-74 ans , en cas de seins clairs HR = 1,67 (1,27-2,21) et d'antécédent familial vs 1,32 en cas de seins denses)
  - Après 75 ans c'est l'inverse

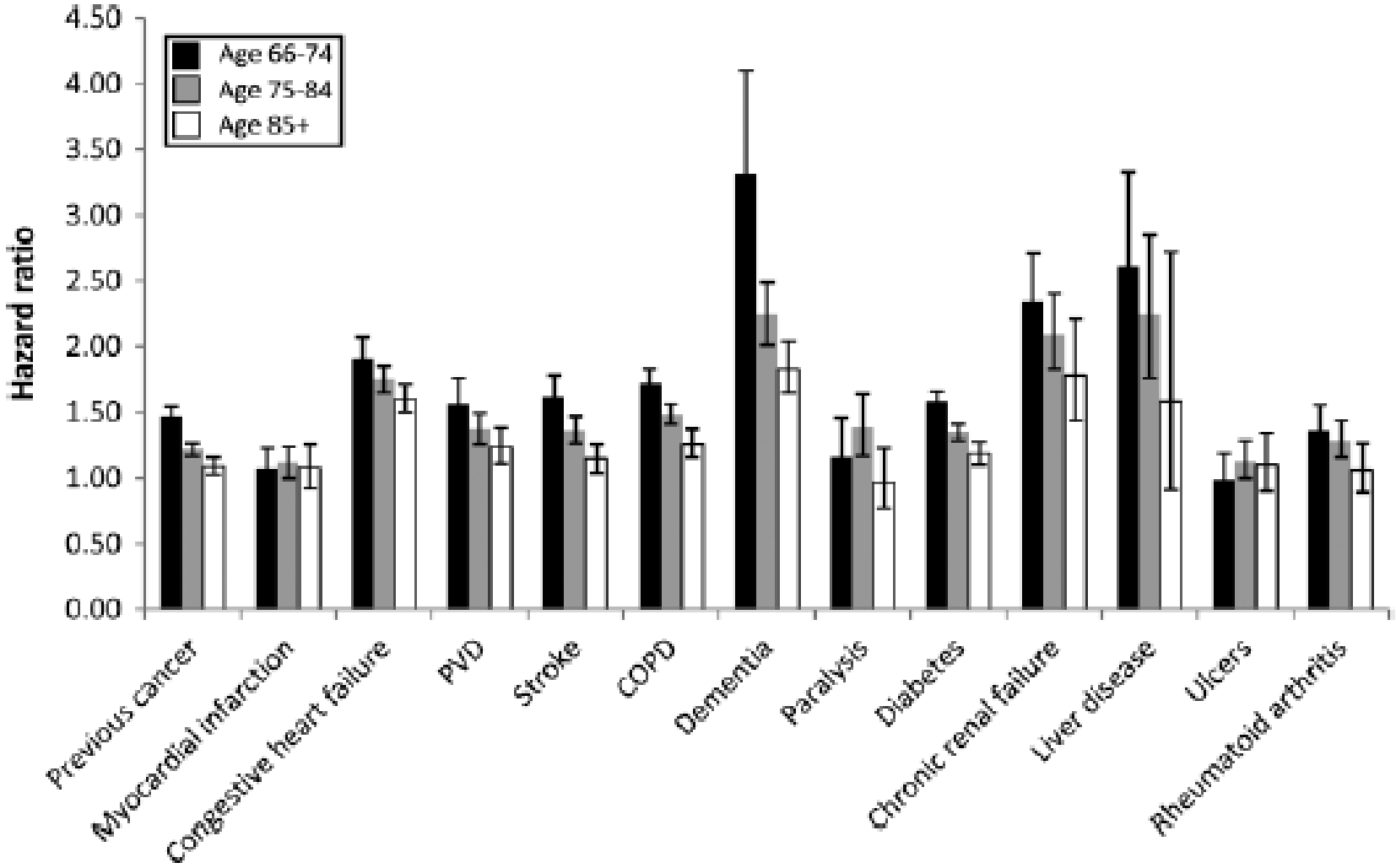
D. Braithwaite, *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):494-501

Âge et comorbidités

- 64 034 patientes avec un cancer du sein diagnostiqué à 75 ans (médiane) dont 42% avec des comorbidités
- Mortalité augmentée:
  - Infarctus antérieur: HR = 1,11 (1,03-1,19)
  - Pathologie hépatique: HR = 2,32 (1,97-2,73)
- Une patiente avec un cancer de stade I et une comorbidité a le même pronostic (ou plus mauvais) qu'une patiente avec un cancer de stade 2

Patnaik JL, J Natl Cancer Inst 2011;103:1101–1111

Patnaik JL, J Natl Cancer Inst 2011;103:1101–1111



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? »

Diagnostic du cancer du sein

- Involution adipeuse de la glande mammaire
- L’examen clinique est plus facile
- Les anomalies bénignes sont plus rares
- Toute masse palpée est à priori suspecte
- La mammographie est d’interprétation plus aisée

Le diagnostic est plus facile

- Chez les femmes de plus de 80 ans, par rapport à une femme de 50 ans:
- Sensibilité de la mammographie: 86% versus 73%
- Spécificité: 94% versus 92%

Carney PA *Ann Intern Med*. 2003;138(3):168-175.

Diagnostic du cancer du sein

- Aux USA chez les femmes de plus de 65 ans:
  - 85% des femmes âgées détectent leur cancer du sein elles même
  - 12% sont détectées par le médecin
  - 5% par une mammographie systématique
- Les cancers du sein sont diagnostiqués à un stade plus avancé
- Trois fois plus de formes métastatiques d'emblée que chez les femmes jeunes

Dépistage « rentable »?

- Modèles: Oui si l’espérance de vie est d’environ 10 ans
- Ce qui est le cas pour environ 50% des femmes de 80 ans et de 25% de celles de 85 ans

Modèles

- Modèle de Barratt (2005): dépistage tous les deux ans entre 50 et 79 ans ou arrêt à 69 ans: sur 10 ans deux décès de moins par cancer du sein pour 1000 femmes
- Modèle de Mandelblatt (2009): dépistage tous les deux ans: 7% de réduction de la mortalité, si annuel :8% (1 à 4 décès en moins pour 1000 femmes)

Modèles

- Schousboe (2011) dépistage tous les 3 ou 4 ans entre 70-79 ans versus pas de dépistage: 1 à 3 décès en moins par cancer du sein pour 1000 femmes
- Effets indésirables: faux positifs

Dépistage et femmes âgées

- Réduction attendue de la mortalité par cancer du sein de l ’ordre de 30%
- Le gain est observé au bout de 4 ans après l ’examen de dépistage
- les patientes de plus de 70 ans en sont souvent exclues en raison d ’une moins bonne observance et des pathologies associées qui vont influer sur la mortalité et du coût en fonction du bénéfice attendu
- En France dépistage organisé jusqu’à 74 ans

Dépistage organisé et femmes âgées

- Même efficacité après 65 ans qu'avant:
  - 9,2 cancers détectés pour 1000 femmes après 65 ans
  - 5,7 cancers détectés pour 1000 femmes avant 65 ans
  - 93% de N- après 65 ans contre 88% avant
  - 84% de stade 0 ou 1 contre 75% avant 65 ans (Van Dick JA, JNCI 1994)
- Pas de raison valable de refuser le dépistage aux patientes de moins de 85 ans (Mandelblatt Ann Intern Med 1992)
- Mais sur- diagnostic…nécessité d'avoir une espérance de vie de plus de 10 ans

Mammographie après 75 ans et mortalité par cancer du sein (WHI)

- 1914 femmes atteintes de plus de 75 ans, moyenne de suivi de 4,4 ans , 3 groupes:
  - Mammographie de plus de 7 mois et de moins de deux ans
  - Mammographie depuis plus de deux ans mais moins de 5 ans
  - Mammographie de plus de 5 ans
- Entre le groupe III et le groupe I
  - Tumeurs moins bien différenciées (28,5% vs 22,7%)
  - Stades plus avancés (25,7% vs 22,9%)
  - Davantage de RH – (20,9% vs 13,1%)
- Mortalité par cancer du sein plus importante pour les groupes II et III: HR = 1,62 (1,03-2,54) et HR = 2,80 (1,57-5,00) p = 0,0002

MS Simon, BCRT 2014; 148: 187-195

Dépistage et âge

- Revue regroupée de trois études sur le bénéfice du dépistage entre 75 et 84 ans
- Risque de mortalité par cancer du sein deux fois plus élevé chez les femmes non dépistées par rapport aux femmes dépistées:
  - HR = 2,47 (1,70–3,58)
  - > 85 ans: HR = 1,45 (0,63–3,32)

W. Galit et al. / Maturitas 57 (2007) 109–119

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

Anatomopathologie et âge

- Des types lobulaires plus fréquents chez les sujets âgés.
- Des carcinomes canalaires plus fréquemment infiltrant au profit d'in-situ se raréfiant
- Des carcinomes mucineux plus fréquents

F.A. Angarita. EJSO 41 (2015) 625e634

Âge et caractéristiques tumorales

Ages	70 – 74 n=312	75 – 79 n=233	> 80 n=217	p
Taille tumorale (cm)	1.4	1.8	2.4	0.0001
Grade I (%)	68 (24,1)	48 (23.9)	103 (53.1)	0.0001
Grade III (%)	112 (42.9)	57 (28.4)	24 (12.4)	0.0001
RE + (%)	213 (68.3)	179 (76.8)	180 (82.9)	0.0001
RP + (%)	192 (61.5)	153 (65.7)	165 (76)	0,002
Her2 +++ (%)	63 (24.1)	30 (14.9)	31 (16)	0.0001

F.A. Angarita. EJSO 41 (2015) 625e634

Revue: différences 70-79 et > 80 ans

	80 +	70-79	p
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	25,8%	17,2%	< 0,01
spécifique à 10 ans	32,7%	26,6%	< 0,01

M. Lodi, Breast Cancer Res Treat (2017) 166:657–668

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	p
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%	

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

Cancer du sein et différences en fonction des âges: anatomopathologie

	≤ 45 ans (*N* = 156 240)	**> 75ans** (*N* = 210 095)	**p**
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

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

Traitements et âges, USA

	≤ 45 ans (*N* = 156 240)	**> 75ans** (*N* = 210 095)	**P**
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

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

Évolutivité et âge

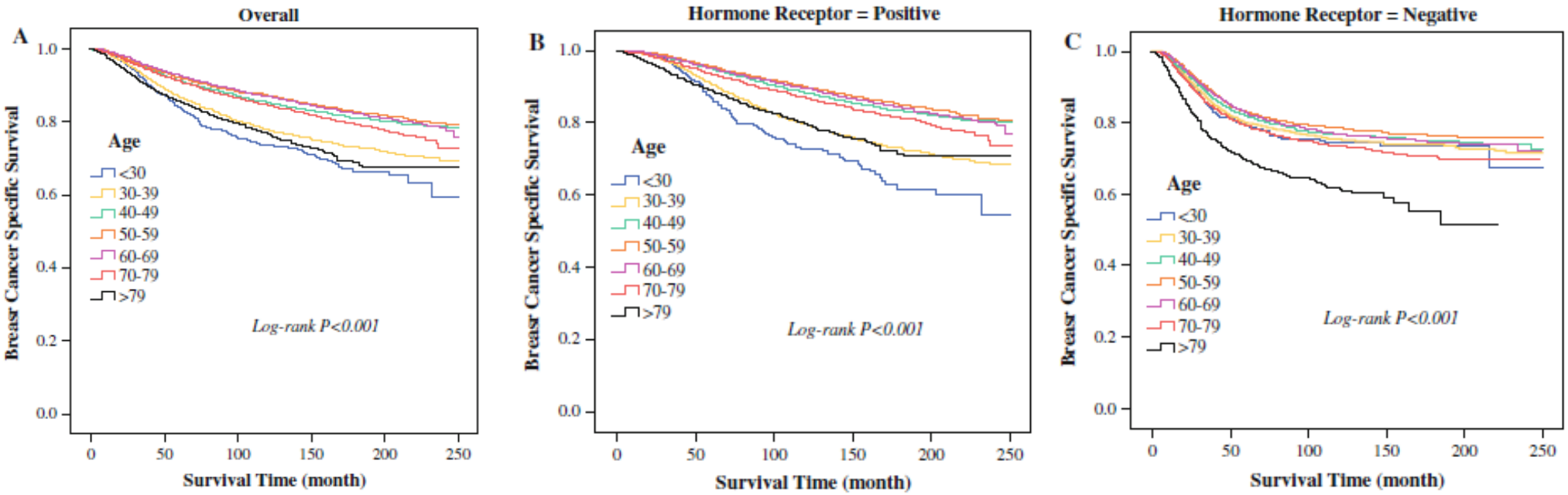
- Pas de consensus sur la nature évolutive, ils ne sont probablement pas de meilleur pronostic à stade égal
- pour Adami (NEJM 1986) les survies les plus longues concernent les patientes ayant eu un diagnostic entre 45 et 49 ans et les plus courtes après 75 ans
- Aux USA, à stade égal la survie à 5 ans est la même pour toutes les tranches d ’âge entre 35 et 84 ans (Kant A, Cancer 1994)

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

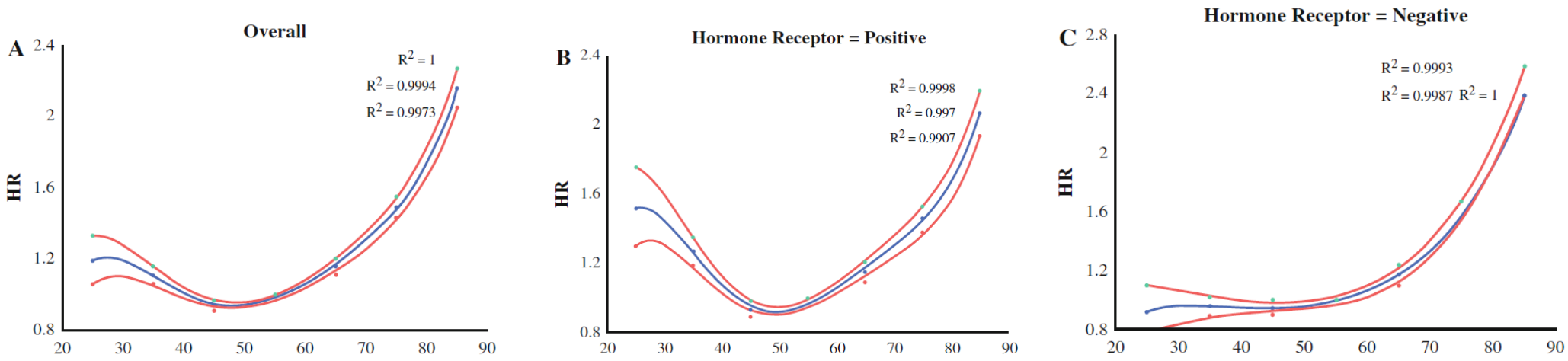
Yi-Rong Liu, Ann Surg Oncol (2015) 22:1102–1110

Survie âge et cancer du sein



Yi-Rong Liu, Ann Surg Oncol (2015) 22:1102–111

Cancer du sein, mortalité spécifique, âge et RH



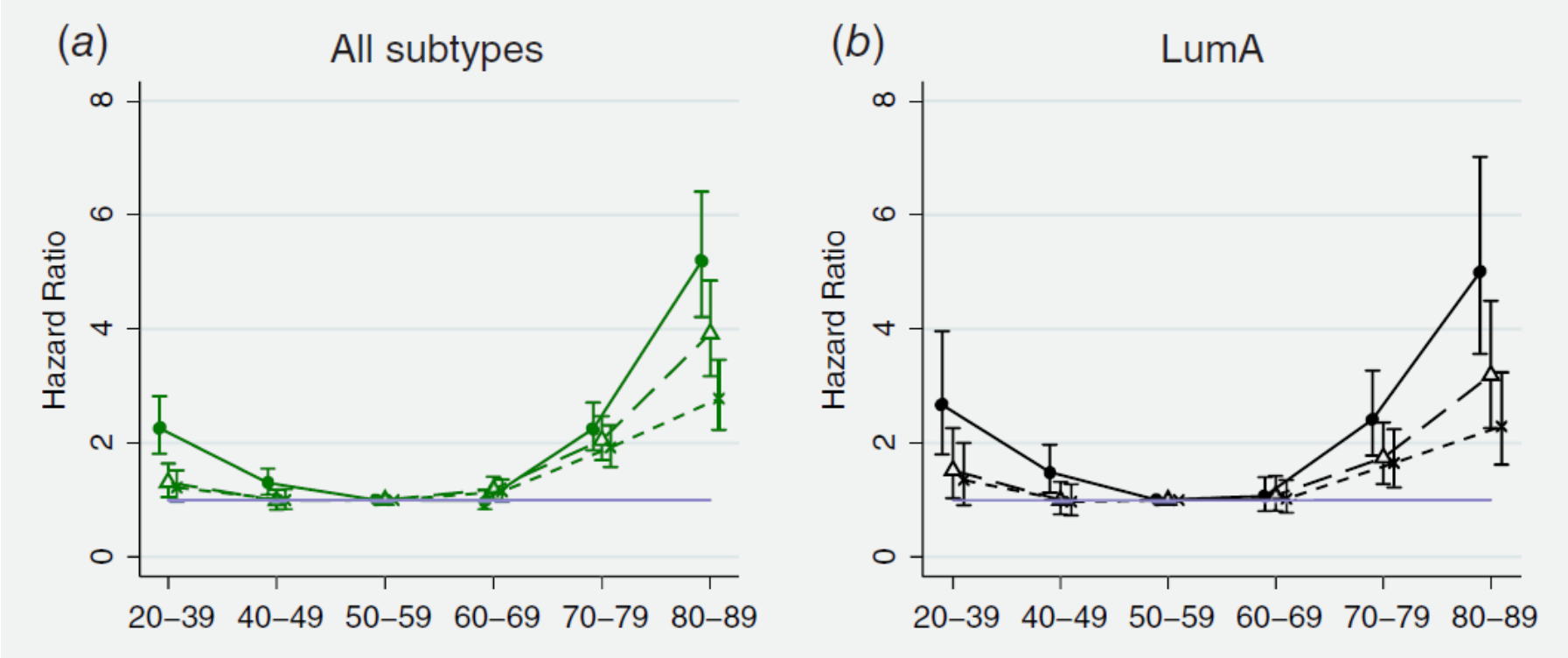
Yi-Rong Liu, Ann Surg Oncol (2015) 22:1102–1110

Mortalité par cancer du sein, âge et sous types moléculaires

- 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)

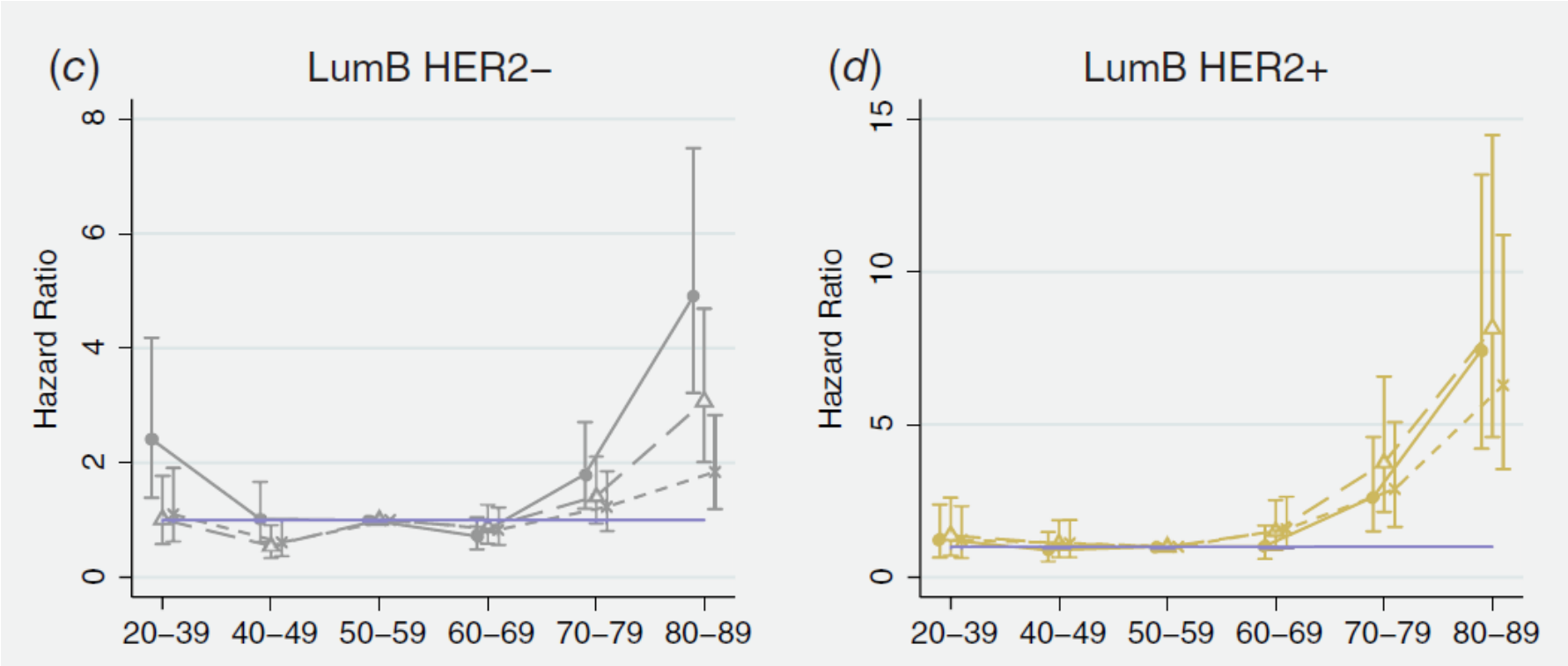
Anna Johansson, Int J Cancer 2019; 144: 1251-1261

Mortalité par cancer du sein, âge et sous types moléculaires



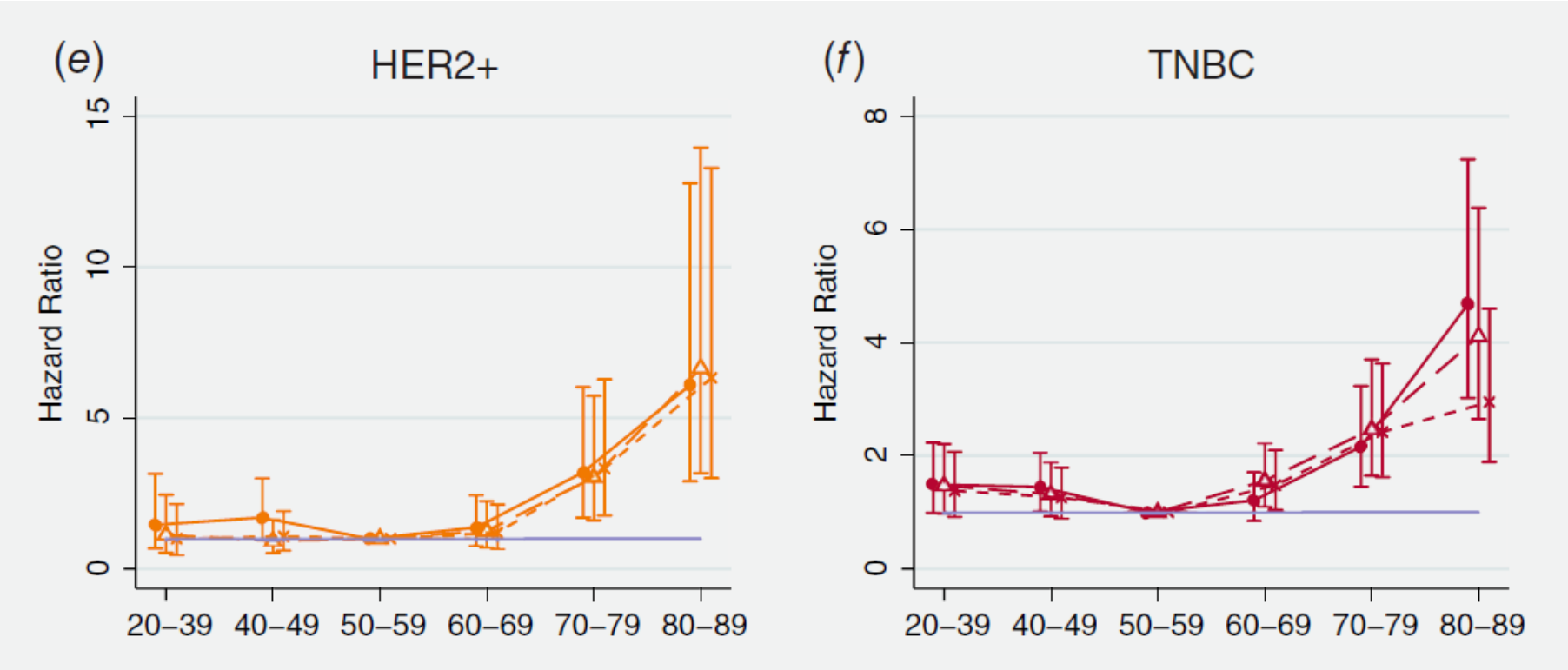
Anna Johansson, Int J Cancer 2019; 144: 1251-

Mortalité par cancer du sein, âge et sous types moléculaires



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

Mortalité par cancer du sein, âge et sous types moléculaires



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

Cancer du sein chez les femmes âgées et survie spécifique

- Données du SEER, patientes ≥ 67 ans appariés à des témoins (67 894/ 67 894)
- Médiane de suivi 7,8 ans
- CIC : pas de différence HR = 0,9 (0,8-0,9)
- Stade I: pas de différence HR = 1,0 (1,0-1,0) (N- < 2 cm)
- Stade II: HR = 1,5 (1,5-1,6)
- Stade III: HR = 3,0 (2,9-3,2)
- Stade IV: HR = 9,6 (9,3-10)
- Stade inconnu: HR = 2,0 (2,0-2,1)

Schonberg MA, JCO 2011; 29:1570-1577

Cancer du sein chez les femmes âgées et survie spécifique

- Quel que soit le stade (sauf CIC) les femmes âgées de 67 à 79 ans sont plus à risque de décéder de leur cancer du sein que les femmes de plus de 80 ans $p < 0,001$
- Le cancer du sein est la cause de mortalité la plus fréquente chez 70,6% des femmes de stade III ou IV
- Les maladies cardiovasculaires sont les causes de décès les plus fréquentes en cas de CIC, de stade I et pour les patientes > 80 ans de stade II
- Les femmes qui ont reçu un traitement standard pour une tumeur à un stade précoce ont moins de risque de décéder dans les 5 ans: (16,2% vs 39,1% stade I, 33,1% vs 64% stade II $p < 0,001$

Schonberg MA, JCO 2011; 29:1570-1577

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 ≥ 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 ≥ 75 ans: HR = 7,30 (5,29-10,07)

W van de Water, JAMA 2012 ;307(6):590-7

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?

W. van de Water, JAMA. 2012;307(6):590-597

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

M. Mills, Journal of Geriatric Oncology 2020

Âge, comorbidité et mortalité par cancer du sein

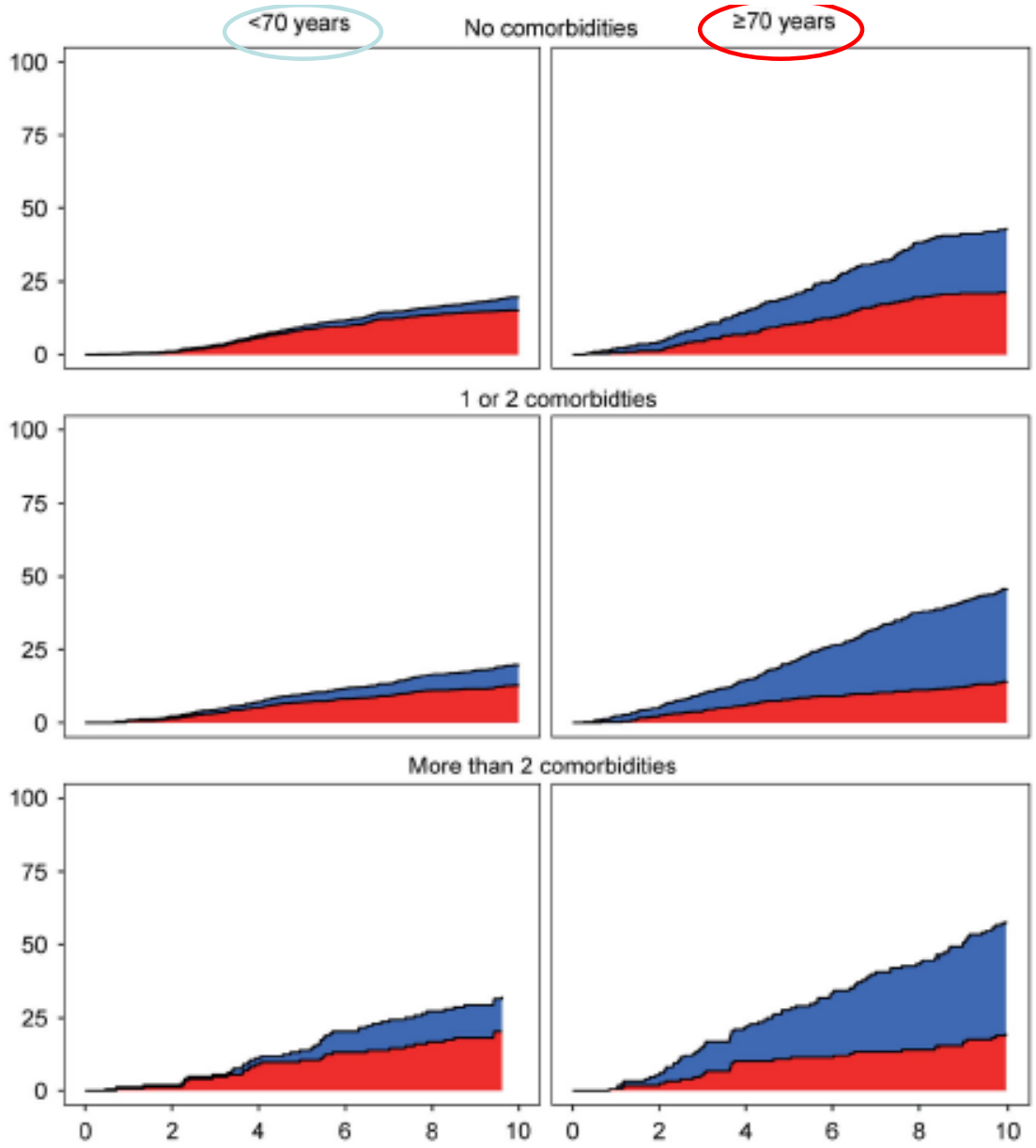
- Cohorte (Pays-Bas/Belgique) patientes ménopausées RH+ (étude TEAM)
- 2203 < 70 ans et 956 ≥ 70 ans
- Médiane de suivi 10 ans
- La mortalité par cancer du sein a été plus importante chez les femmes ≥ 70 ans sans comorbidité (22,2%) que chez les femmes < 70 ans sans comorbidité (15,6%) (indépendamment 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

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

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

Étude aux Pays Bas

- 127 805 femmes recrutées entre 1995 et 2005
- 40% ont plus de 65 ans
- Les femmes âgées (>65 ans) ont un stade plus élevé au diagnostic
- Le pourcentage de patiente opérée décroit avec l'âge
- Le pourcentage de patiente irradiée décroit avec l'âge
- Le pourcentage de mastectomie est plus élevé même pour les T1 et les T2

E Bastiaannet, BCRT 2010; 124:801-7

Étude aux Pays Bas

- Le pourcentage de curage axillaire décroit avec l'âge
- Le pourcentage d'hormonothérapie exclusive augmente
- Le pourcentage de traitement adjuvant décroit
- La mortalité spécifique par cancer du sein s'accroit
- Mais la proportion de patientes qui meurent à cause du cancer du sein décroit

➢ Retard au diagnostic, les traitements ne suivent pas les référentiels

E Bastiaannet, BCRT 2010; 124:801-7

Traitements en fonction de l'âge

Traitements	15-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+	p
Chirurgie	99,2	98,8	97,7	93,3	83,2	64,6	41,2	<0,001
Radiothérapie (post chirurgie conservatrice)	91,4	90,9	90,3	86,3	70,8	35,9	14,6	<0,001
Mastectomie pour in situ, stade 1 ou 2	45,0	46,0	54,3	68,6	78,6	82,2	76,2	<0,001
Curage axillaire	66,2	62,5	61,3	64,3	55,2	39,0	19,9	<0,001
Hormonothérapie exclusive	0,8	2,0	3,8	9,5	18,1	31,1	47,3	<0,001
Traitements adjuvants	78,5	70,7	66,9	63,8	59,7	57,0	53,3	<0,001

E Bastiaannet, BCRT 2010; 124:801-7

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	≥ 85 ans
Mauvaise évaluation	49%	61%	53%
Bonne évaluation	34%	54%	12%

D O Okonji, British Journal of Cancer (2017) 117, 925–931

Évaluation gériatrique et cancer du sein

Traitements	Bonne évaluation gériatrique	Évaluation défavorable	p
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

D O Okonji, British Journal of Cancer (2017) 117, 925–931

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)

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

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

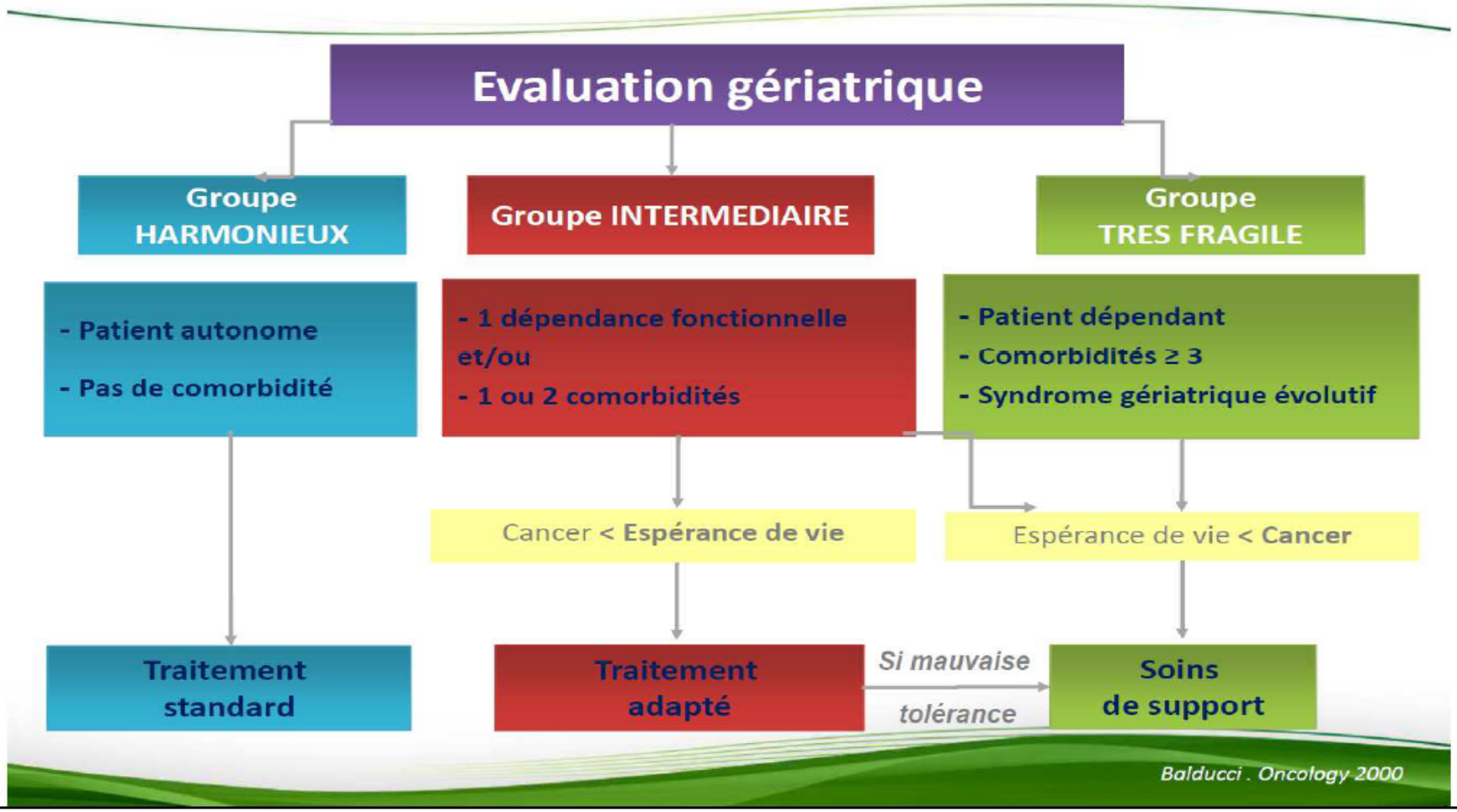
	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids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

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

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

www.e-cancer.fr

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

Herbsman H, Cancer 1981,47: 2358- 2363

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

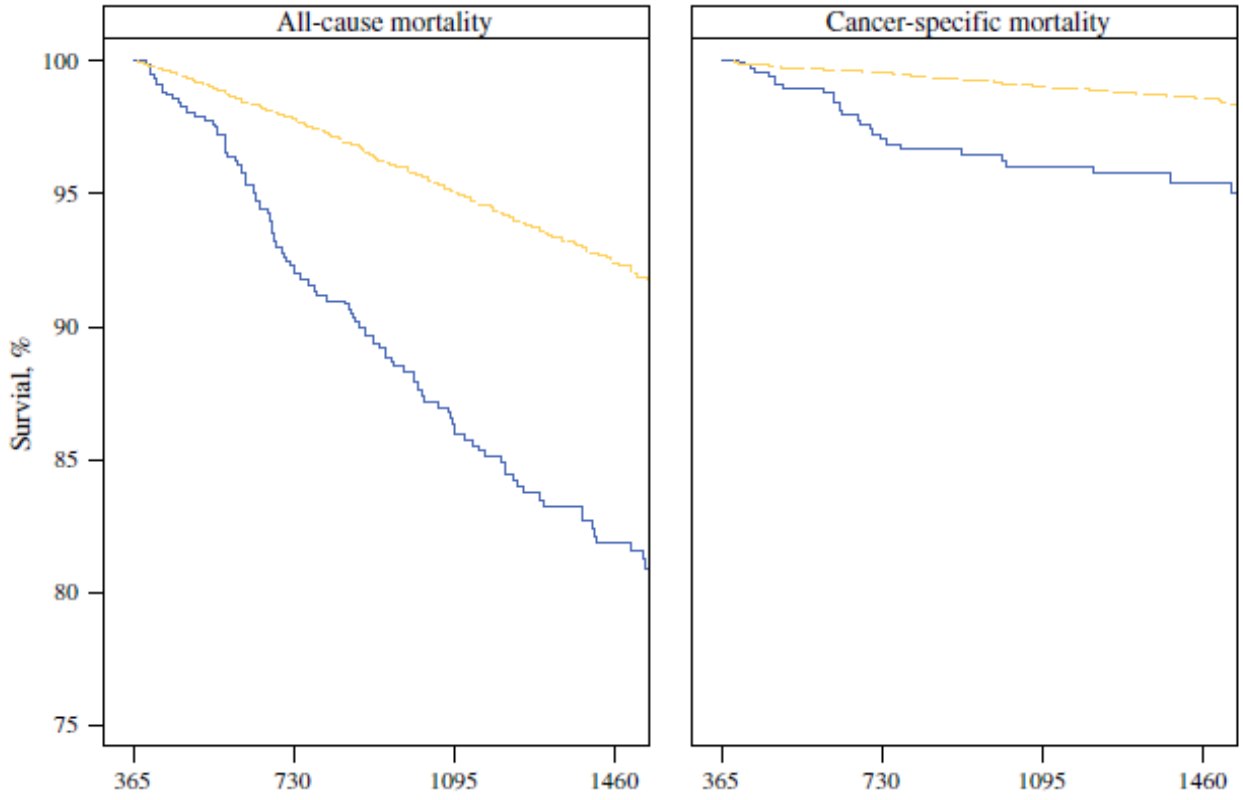
- Étude aux USA, 8784 patientes ≥ 70 ans inclues entre 2008 et 2013
- T1 ou T2 N0 ou N1 RE et/ou RP + traitées par hormonothérapie (exclusion des patientes traitées par chimiothérapie)
- Chirurgie conservatrice ou mastectomie
- 8006 traitées par chirurgie + hormonothérapie et 778 par hormonothérapie 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

Apoorve Nayyar, Ann Surg Oncol 2020

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

Hormonothérapie seule

Hormonothérapie + chirurgie



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

Nina Tamirisa, Ann Surg Oncol 2018

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

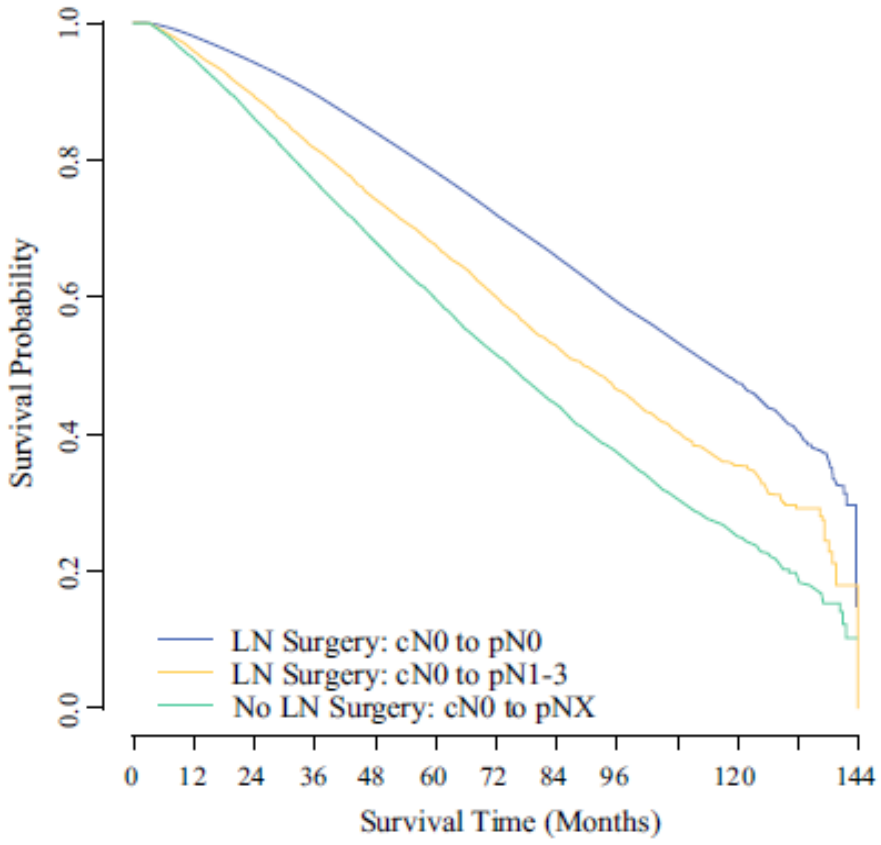
- Davantage de chimiothérapie en cas d'exploration axillaire
  - pN1-3: 22,2%; pN0: 5,8%
  - cN0 sans chirurgie axillaire: 2,8% p< 0,001
- De radiothérapie: pN1-3: 49,7%, pN0: 47,5% vs cN0 : 26%
- D'hormonothérapie: pN1-3 72%, pN0 58,5% vs cN0: 46,5% p < 0,001
- Moins bonne survie en l'absence de geste 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)

Nina Tamirisa, Ann Surg Oncol 2018

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



Nina Tamirisa, Ann Surg Oncol 2018

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

D Hind,British Journal of Cancer (2007) 96, 1025 – 1029

Études randomisées	Suivi	Chirurgie	Tamoxifène
St Georges Rechutes locales Décès	6 ans	N = 100 44% 28	N = 100 56% 33
Nottingham Rechutes locales Décès	12 ans	N = 65 38% 46	N = 66 81% 45
CRC Rechutes locales Décès	12,3 ans	N = 223 21% 21	N = 223 46% 28
GRETA Rechutes locales Décès	3 ans	N = 237 6% 48	N = 236 25% 41
EORTC 10850 Rechutes locales Décès	11 ans	N = 112 13% 46	N = 110 24% 45
EORTC 10851 Rechutes locales Décès	11 ans	N = 82 29% 60	N= 82 68% 50

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)

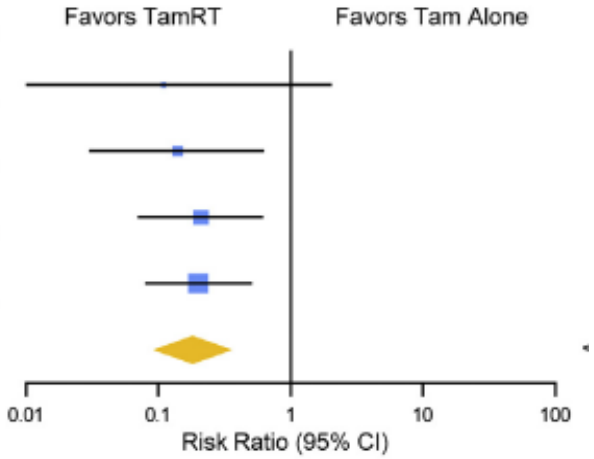
TR Chesney, Radiotherapy and Oncology 123 (2017) 1–9

Radiothérapie et rechutes locales à 5 ans et à 10 ans

A. Breast Recurrence at 5 Years

Trial	Year	Tam RT Events	Tam RT Total	Tam Alone Events	Tam Alone Total	Risk Ratio (95% CI)
Fisher	2002	0	57	3	43	0.11 (0.01 to 2.04)
CALGB 9343	2004	2	317	14	319	0.14 (0.03 to 0.63)
Fyles	2004	4	171	17	154	0.21 (0.07 to 0.62)
PRIME II	2015	5	658	26	668	0.20 (0.08 to 0.51)
Overall		**11**	**1203**	**60**	**1184**	**0.18 (0.10 to 0.34)**

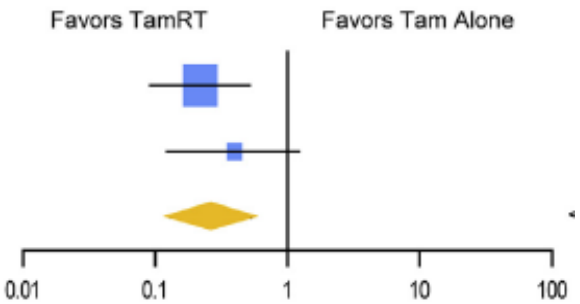
I^2 = 0%, p =0.96



B. Breast Recurrence at 10 Years

Trial	Year	Tam RT Events	Tam RT Total	Tam Alone Events	Tam Alone Total	Risk Ratio (95% CI)
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		**10**	**452**	**36**	**439**	**0.27 (0.13 to 0.54)**

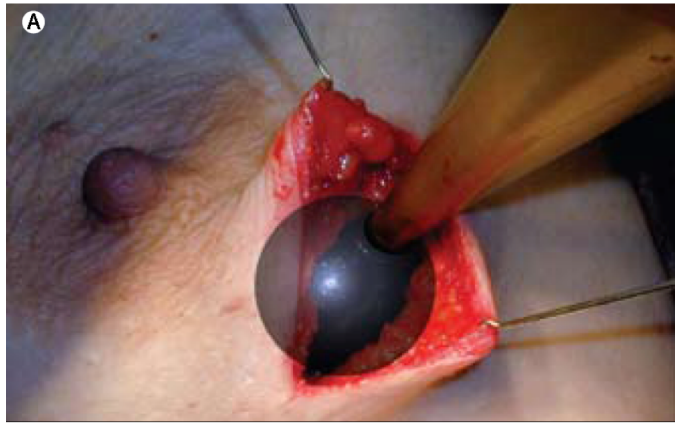
I^2 = 0%, p =0.44



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

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%



Vaidya JS BMJ 2020, Jama Oncol 2020

Traitement loco-régional

- Si tumorectomie exclusive pour une petite tumeur: 40% de rechute locale à 5 ans
- À tout âge le traitement local doit être le plus satisfaisant possible et identique à celui des femmes jeunes
- Il est aussi efficace quel que soit l ’âge
- Tumorectomie + radiothérapie si T $\leq$ 3 cm
- Privilégier le ganglion sentinelle

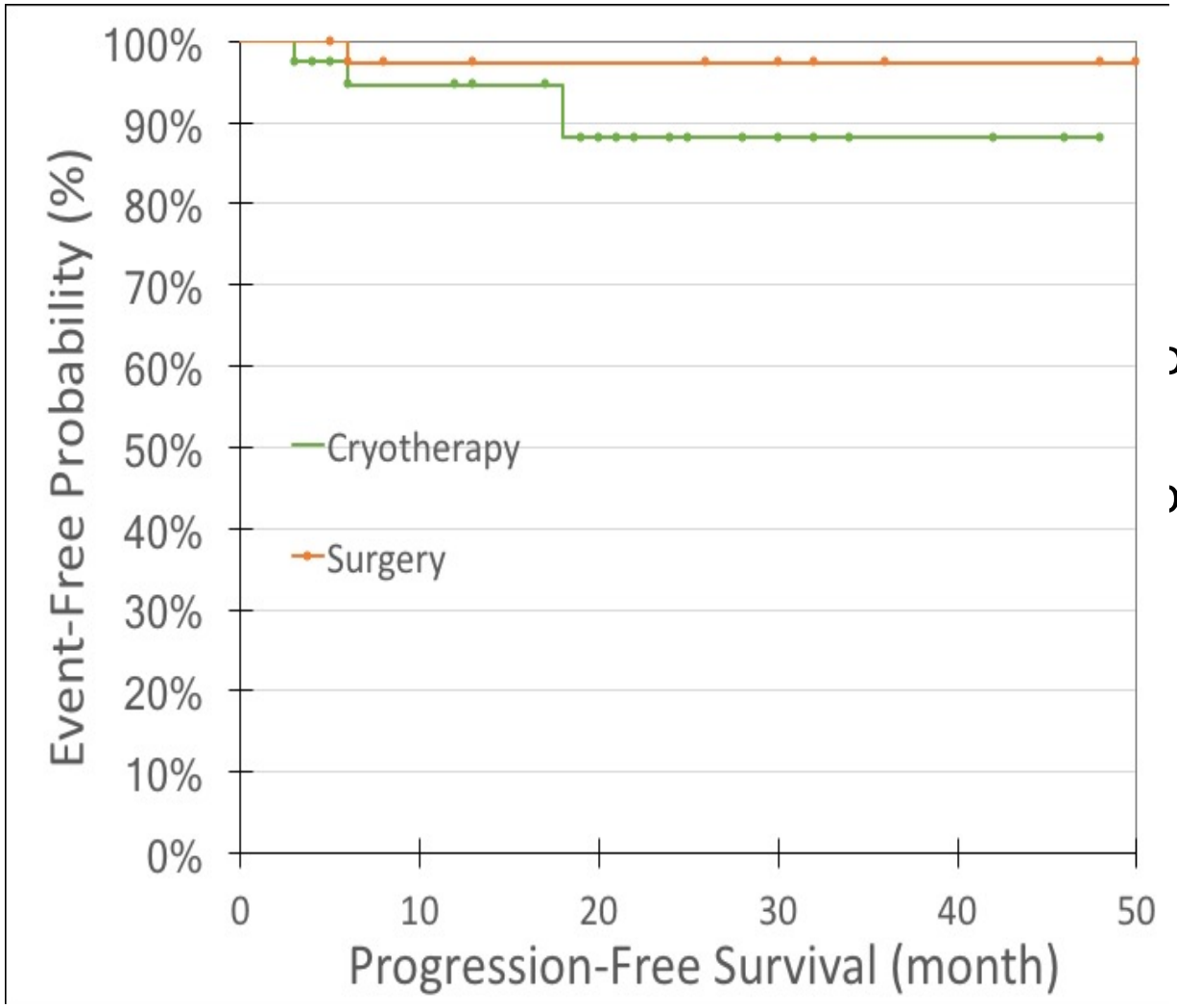
Traitement loco-régional

- Si T > 3 cm la mastectomie est possible elle ne s ’accompagne pas de plus de complications que chez les femmes jeunes la plupart des complications étant liées à la cicatrice
- Alternative : associer le Tamoxifène et la radiothérapie exclusive si besoin en hypo-fractionnée
- Hormonothérapie seule??

Radiothérapie

- *Recommandations SIOG : La radiothérapie complémentaire peut se discuter chez les faibles risques (T1N0R0). Elle doit être envisagée dans les autres situations*
- *Recommandations SIOG : Chez les patientes ayant une espérance de vie supérieure à 5 ans, il est recommandé de réaliser une radiothérapie en cas d'atteinte ganglionnaire.*
- *En l'absence de cette invasion, mais en présence d'autres facteurs péjoratifs, son bénéfice est incertain et est à discuter*

Kaplan Meyer



Expérience en cryothérapie à Saint-Louis et Bergonié

C de Bazelaire

	Cryothérapie	Chirurgie	p
N	60	55	-
Age moyen [min-max]	82 [56-101]	82 [64-93]	0,465
Charlson	8 [3-15]	7 [5-11]	0,160
Taille (mm)	17 [3-42]	18 [5-35]	0,188
N+	10	8	0,353
M+	7	0	0,011
CCI vs CLI	52 vs 8	49 vs 5	0,494
RE+	54	53	0,212
RP+	48	40	0,234
HER2+	2	3	0,243
Grade	2	2	0,724
Radiothérapie	5	46	<0,0001

Expérience en cryothérapie à Saint-Louis et Bergonié

	Cryothérapie	Chirurgie	p
N	60	55	-
Durée d'hospitalisation (jours)	1	5	<0,0001
Efficacité locale	56 (93%)	54 (98%)	0,366
PFS locale (mois)	*52*	*153*	*0,073*
Progression	15 (25%)	2 (4%)	0,001
PFS (mois)	*41*	*150*	*0,05*

<u>15 progressions avec la cryo. :</u>
- 4 progressions locales
- 5 progressions métastatiques
- 6 décès liés aux comorbidités

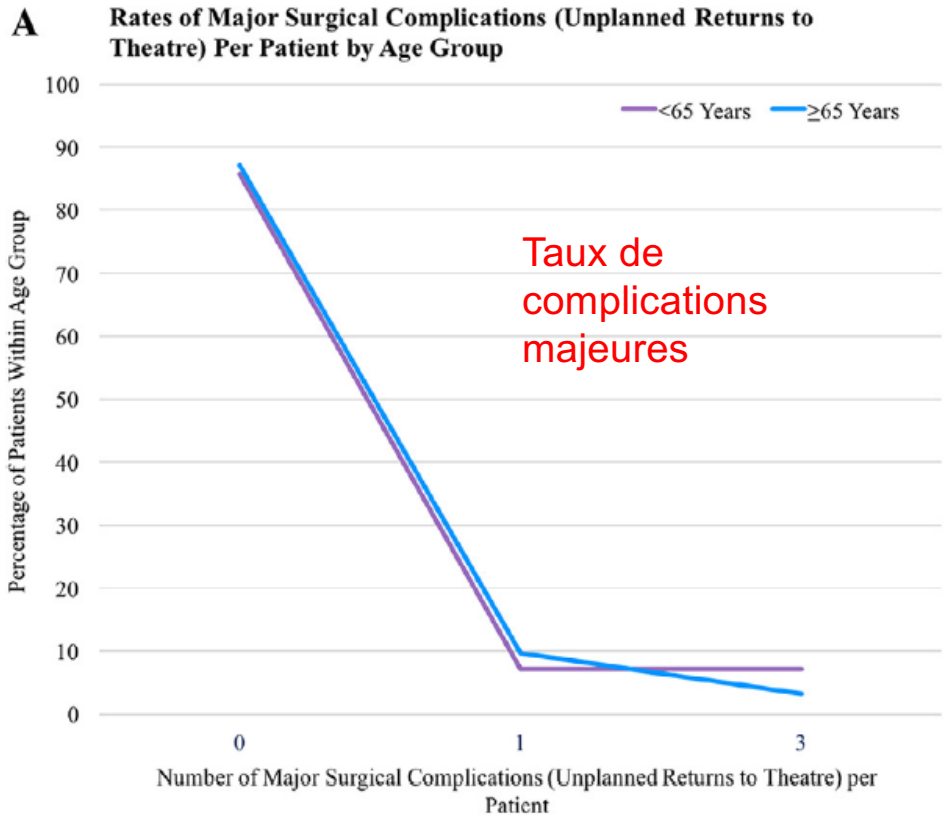
C de Bazelaire

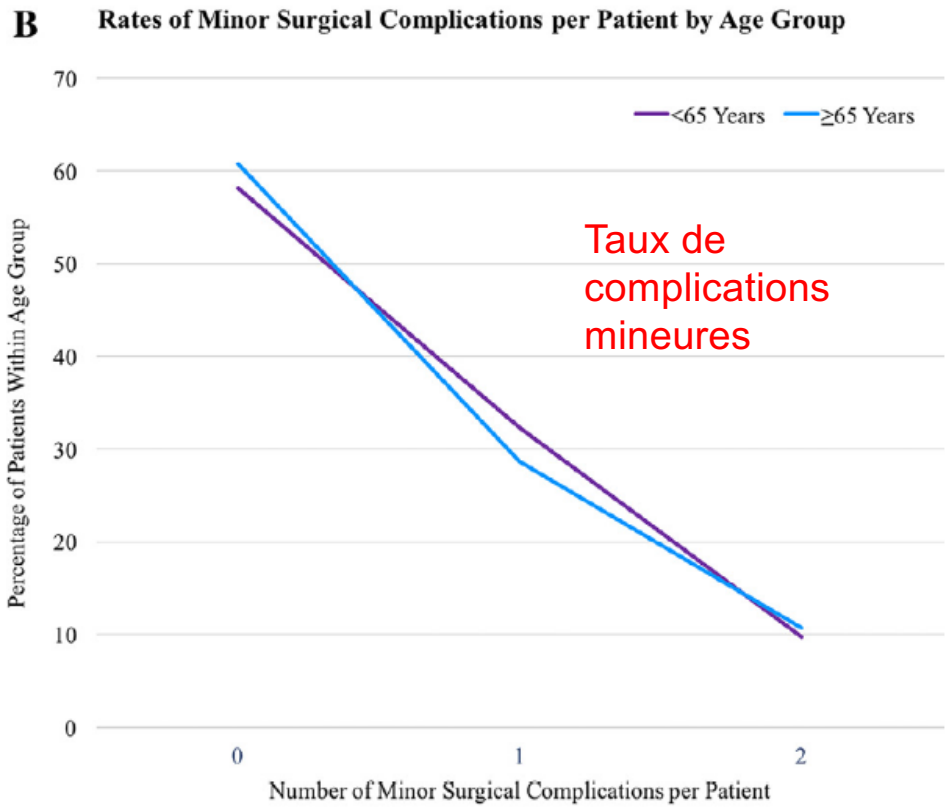
Reconstruction et âge

- 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 $p < 0,01$
- Meilleure bien être physique et « psycho-sociale » chez les femmes âgées que chez les femmes jeunes $p < 0,01$

KB Santosa J Am Coll Surg 2016, 223:745-754

Reconstruction autologue et âge





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

Traitements médicaux

- Traitements néoadjuvants
- Traitements complémentaires
  - Hormonothérapie
  - Chimiothérapie
  - Trastuzumab
- Traitements des métastases

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 néoadjuvante

- But: diminuer la taille de la tumeur pour la rendre opérable ou pour effectuer une irradiation

- Patientes non candidates à une chirugie (âge, contre-indication d'anesthésie, refus de la chirurgie)

- Tamoxifène:
  - Réponse objective: 33-67 %
  - Intervalle réponse: 9 mois

- Etudes non randomisées, administration préopératoire d'anastrozole, Létrozole, Exemestane: réponse clinique > Tamoxifène
  - Réponse objective: 80-85 %

Etudes randomisées d'hormonothérapie néoadjuvante avec Antiaromatases

		Nbre ptes	Stades	Réponse clinique		Amélioration chirurgie
Eirmann Ann oncol 2001	Létrozole Tamoxifène	154 170	T3-T4	55 % 36 %	p <0.001	45 35
Smith, IMPACT JCO, 2001	Anastrozole Tamoxiféne Association	113 108 109	T3-T4	37 36 39	p NS	46 22 26
Semiglazov Breast cancer Res Treat, 2003	Anastrozole Tamoxiféne Association	30 30 30	T3-T4	70 44 45	p <0.048	ND
Semiglazov Breast cancer Res Treat, 2003	Exemestane Tamoxifène	36 37	T3-T4	88,6 51,3	p <51,3	38,7 10,8

Freedman et al Cancer treatment review, 2005

Chimiothérapie néoadjuvante et âge

- 566 femmes âgées > 65 ans dans les essais allemands (8949 patientes)
- Elles ont: des tumeurs plus volumineuses et plus de N+, davantage de grade II, de RE+ et de lobulaires
- Moins de rechutes locales qu'avant 50 ans
- Le taux de RC histo est corrélé à l'âge jeune (11,7% après 65 ans vs 20,9% avant 40 ans), au T4, aux CCI et aux tumeurs peu différenciées

Chimiothérapie néoadjuvante et âge

- L'âge > 65 ans est lié à un taux de RC histo bas notamment pour les cancers HER2 négatif
- Même taux de RC histo en cas de surexpression de HER2 voire plus élevé pour les RH+ HER2+
- La RC histo est associée à une meilleure survie quel que soit l'âge
- Même pronostic que pour les femmes jeunes sauf en cas de cancer triple négatif, y compris en l'absence de RC histo

Âge, néoadj et pronostic

- Globalement moins bonne survie globale >65 versus 40−50 (HR = 0,74 [0,60−0,91]; *p* = 0,005) et vs 51–65 (HR = 0,73 [0,59−0,90]; *p* = 0,003)
- En cas de sous type RH+/HER2– moins bonne SG versus 40–50 (HR = 0,50 [0,35–0,73]; *p* < 0,001) et 51–65 (HR = 0,60 [0,42–0,86]; *p* = 0,005).
- Pas de difference pour les autres sous groupes

Hormonothérapie/Chimiothérapie

- **L'Hormonothérapie est le traitement majeur du cancer du sein chez la femme agée** chez qui la chimiothérapie peut être difficile à manier si comorbidité associée….
- Et en l'absence de comorbidité peut entraîner des effets secondaires déstabilisant un état physiologique « stable » mais précaire.
- Réticences pas toujours fondées des médecins, de la famille…

Hormonothérapie adjuvante

Essais randomisés tamoxifène/ pas de traitement médical

Équipes N	âge	suivi	SSR	SG
Castiglione N = 320	66-80	96 m	36% / 22%*	49% / 42%
Cummings N = 181	65-84	10 ans	7,4 /4,4 ans*	8,5 / 8 ans
Mouridsen N = 509	> 70	6 ans	48% / 39%*	idem

Méta-analyse de l'hormonothérapie adjuvante

- Dans la méta-analyse de L'EBCTCG, peu de femmes ≥ 70 ans
- 726 femmes de plus de 70 ans ont pris du tamoxifène pendant 2 ans et 186 pendant 5 ans
- La prise de 5 ans de Tam réduit le taux de décès par cancer du sein indépendamment de la chimio, RP, cerb2,
- Réduction du risque annuel de rechute est de 42% ± 8 et de 54% ± 13
- Réduction du risque annuel de mortalité : 36% ± 7 et 34% ± 13

Lancet 2005, 365, 1687-717

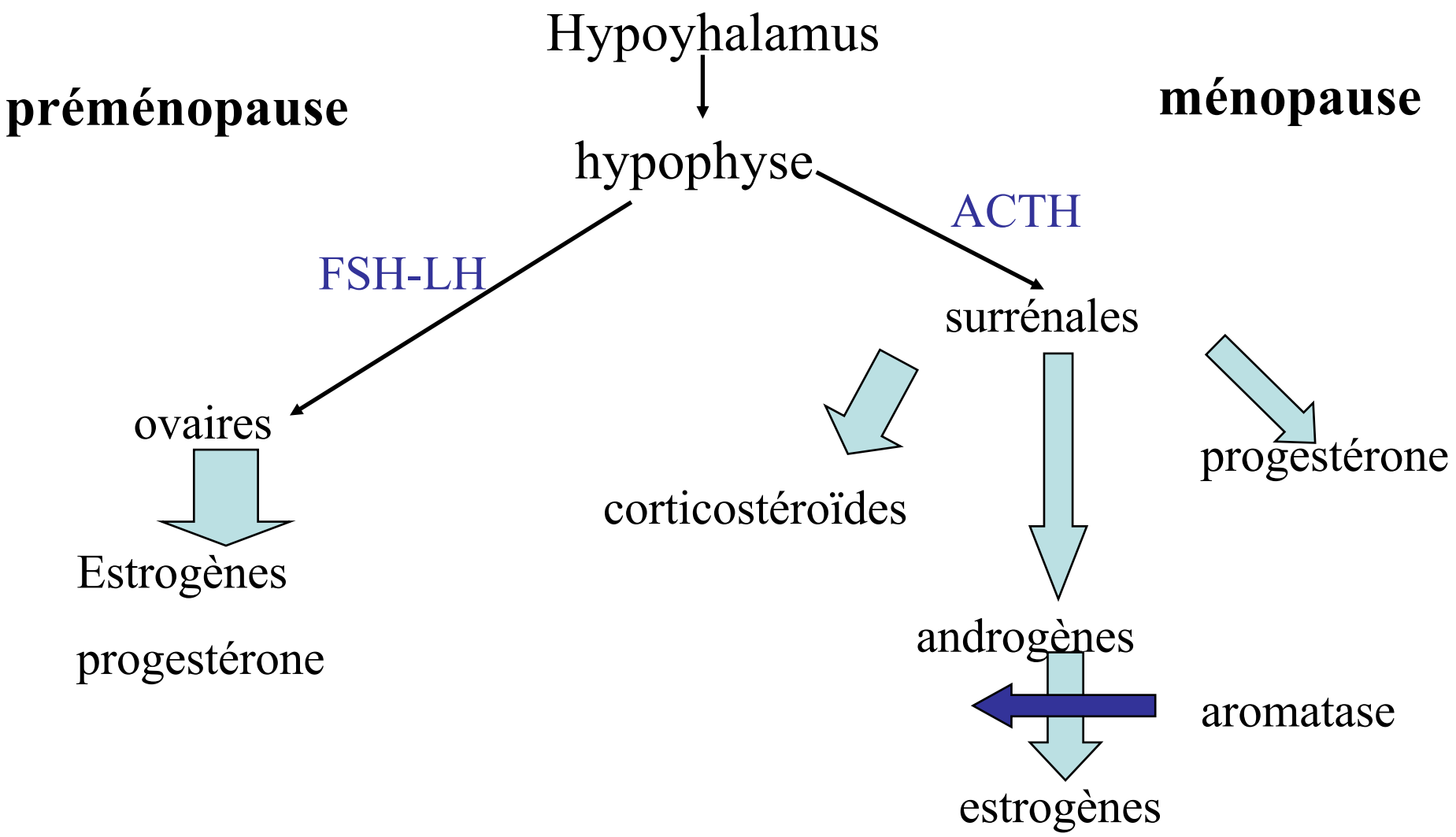
Tamoxifène

- Molécule historique de référence chez les femmes ménopausées
- Efficacité démontrée en adjuvant chez les patientes dont la tumeur présente des récepteurs positifs, avec un gain en survie de l'ordre de 10% en valeur absolue
- 30 à 40% de taux de réponse avec une durée de réponse de 8 à 14 mois en situation métastatique

Tamoxifène

- Effets indésirables :
  - Bouffées vasomotrices
  - Leucorrhées
  - **Majoration des accidents thrombo-emboliques**
  - **Augmentation de la survenue des cancers de l'endomètre**
  - **Tendance dépressive**
  - **Toxicité ophtalmologique**

Les inhibiteurs de l’aromatase


Hypoyhalamus
préménopause
ménopause
hypophyse
ACTH
FSH-LH
surrénales
ovaires
corticostéroïdes
progestérone
Estrogènes
progestérone
androgènes
aromatase
estrogènes

Inhibiteurs de l’aromatase

- Inhibition spécifique de l’enzyme sans action surrénalienne
- Inhibition périphérique et au niveau du tissu tumoral
- Produits actifs chez la femme ménopausée
- On distingue les inhibiteurs de l’aromatase stéroïdiens (exemestane) et non stéroïdiens (letrozole, anastrozole…)

Efficacité des inhibiteurs de l'aromatase

- Anastrozole > Tamoxifène
- Létrozole > Tamoxifène
- Tamoxifène (2-3 ans) suivi d'exemestane (2-3 ans) > Tamoxifène 5 ans
- Tamoxifène 5 ans puis létrozole (2,4 ans) > Tamoxifène 5 ans puis placebo…..
- Gains en survie sans évènements et pour les patientes RE+ N+ en survie globale

EFFETS SECONDAIRES DES ANTI-AROMATASES

- Arthralgies, myalgies++
- Asthénie, dépression
- bouffées de chaleur, sueurs
- prise de poids
- Sécheresse vaginale, chute de la libido
- pas de toxicité sur l 'utérus
- Nausées, diarrhées
- OS +++ : ostéoporose, fractures : toutes les antiaromatases accroissent la résorption osseuse
- Accidents cardiaques

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, traitement adjuvant et âge > 70

- Pas ou peu de données dans les méta-analyses
- Les patientes de plus de 70 ans ne sont pas incluses dans les essais thérapeutiques
- Pas de bénéfice statistiquement significatif observé entre chimiothérapie versus rien ni en comparant une monochimiothérapie à une polychimiothérapie

Lancet 2005; 365: 1687-1717

Chimiothérapie et âge

- Chez les personnes âgées la toxicité est surtout liée à une altération de l'excrétion rénale des drogues. Cette altération est souvent occulte et peut décompenser à l'occasion de l'utilisation de médicaments néphrotoxiques (methotrexate, cisplatinum, capecitabine...)

Chimiothérapie et âge

- Majoration de la toxicité hématologique?
- Problèmes liés au diabète (nausée, vomissements, diarrhées)
- Modification du rapport graisse/eau et donc modification du volume de distribution des drogues (methotrexate, carmustine, lomustine..)

Chimiothérapie et femmes âgées

- Pathologies coexistantes
- Pas de problème spécifique évident lié à l'âge et aux médicaments à métabolisme /élimination hépatique
- Pas de toxicité cardiaque plus importante pour les doses usuelles (limite sup: 450 mg/m² de Doxo)

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 mono-chimiothérapie 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)

Elena B. Elkin, J Clin Oncol 24:2757-2764. © 2006

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

N. Tamirisa, JAMA oncol. 2020; 6: 1548-1554

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

Traitements des métastases

La vraie vie

Traitements médicaux attitude en France chez les patientes m+

- 1009 patientes métastasées: 500 entre 65 et 74 ans (68,6 ans) et 503 > 75 ans (79,6 ans)
- 52% des plus de 75 ans métastasées d'emblée contre 39% avant (p< 0,0001)
- Parmi les > 75 ans : pas de chimiothérapie dans 69% des cas contre 32% entre 65 et 74 ans (p< 0,005)

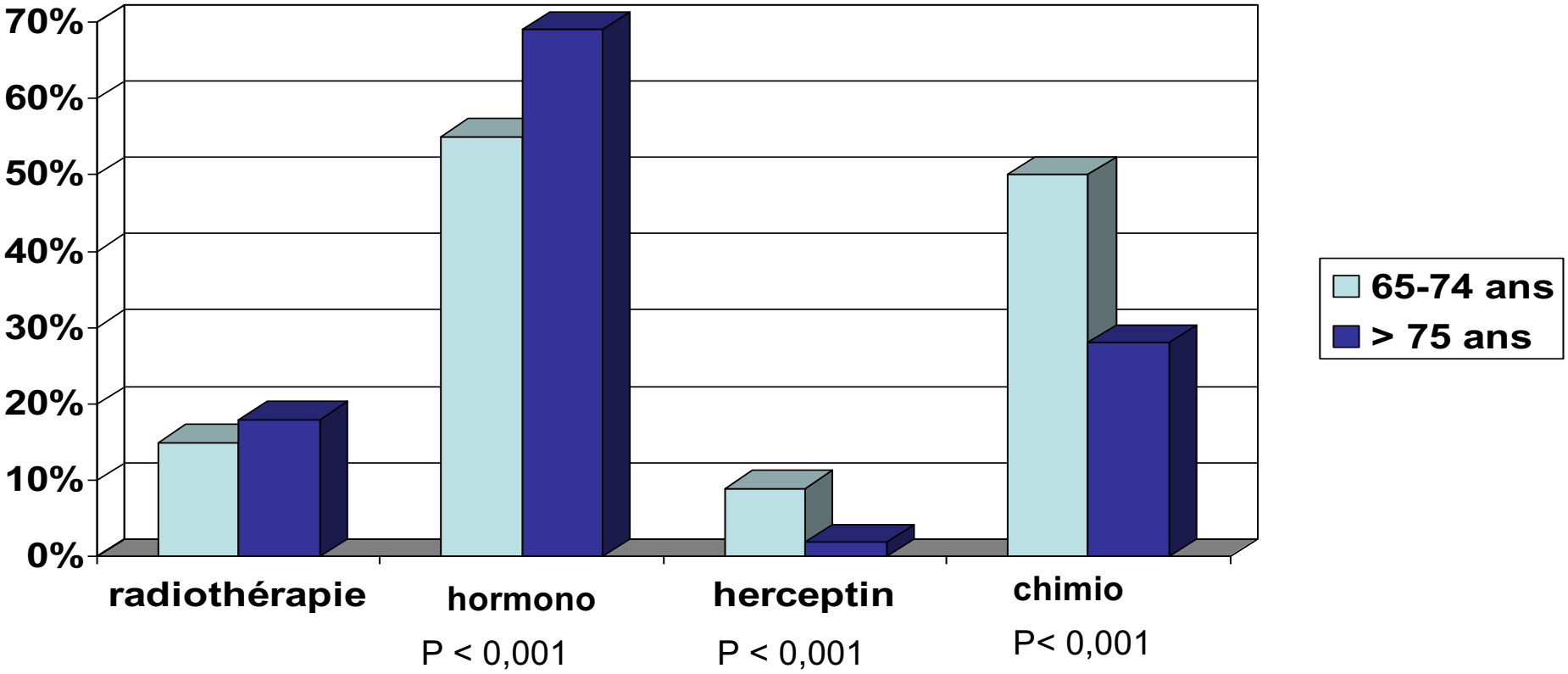
Freyer G, Ann Oncol 2006; 17: 211-216

Traitements médicaux attitude en France chez les patientes m+

- Hormonothérapie prépondérante: 69 % chez les plus de 75 ans versus 55% entre 65 et 74 ans (à noter 8% de prescription chez des patientes RH neg)
- Détermination de CerB2 chez uniquement 20% des plus de 75 ans versus 35% entre 65 et 74 ans ($p < 0,0001$)

Freyer G, Ann Oncol 2006; 17: 211-216

Attitudes en France



Freyer G, Ann Oncol 2006; 17: 211-216

Attitudes thérapeutiques en cas de chimiothérapie

- FEC pour 27% des patientes entre 65 et 74 ans versus 22% après 75 ans
- FEC< 60 mg/m² dans 69% des cas après 75 ans versus 41% avant (p< 0,001) et FEC 75-100 utilisé pour 22% des plus de 75 ans versus 50% avant (p< 0,01)
- Paclitaxel et Docetaxel prescrits chez 15 et 17% des patientes entre 65 et 74 ans versus 11 et 14% après 75 ans (ns)
- Vinorelbine 7% vs 12%, Capécitabine ou 5 FU 8% vs 12% (ns)

Freyer G, Ann Oncol 2006; 17: 211-216

Impact de l'âge sur la décision thérapeutique

- Le traitement proposé a été considéré par les praticiens comme étant un traitement standard pour 62% des femmes de plus de 75 ans et pour 82% des femmes entre 65 et 74 ans ($p < 0,01$)
- Les patientes auraient-elles reçues un traitement différent si elles avaient eu 55 ans? Oui 62% pour les plus de 75 ans, et 35% pour les 65-74 ans ($p < 0,0001$)
- L'âge a été le facteur discriminant le plus important et non les données « gériatriques »

Cancers du sein métastasé

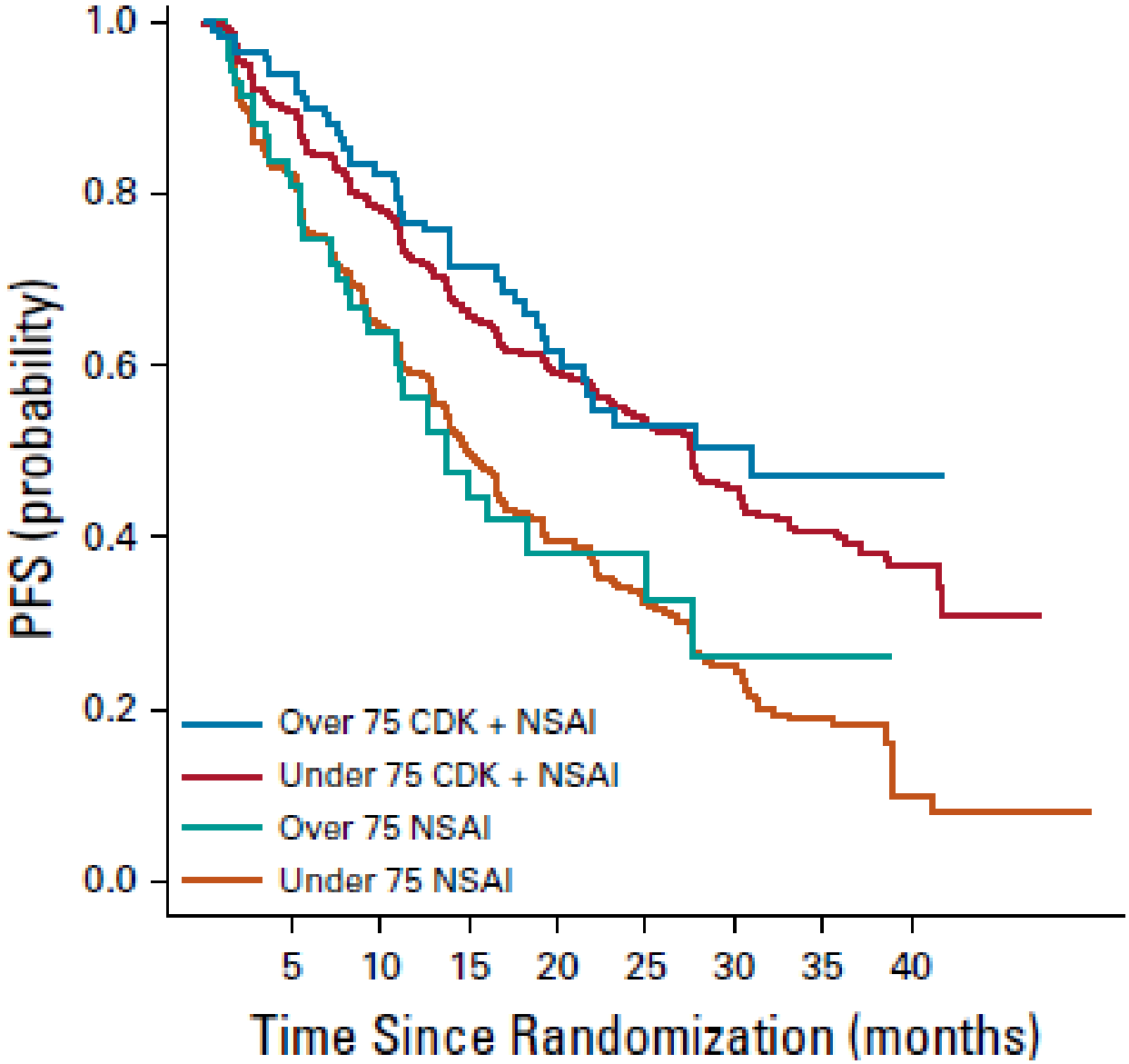
- L ’hormonothérapie est le traitement de référence:
  - Tamoxifène
  - Inhibiteurs de l ’aromatase:
    - letrozole (femara)
    - anastrozole (arimidex)
    - exemestane (aromasine)
  - fulvestrant (faslodex)
  - Progestatifs:
    - acétate de médroxyprogestérone (farlutal)
    - acétate de mégestrol (mégace)
  - Inhibiteurs de MTOR ? Anti CDK4/6 ?

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

- 3 études randomisées « poolées »: IA +/- anti CDK4/6
- N = 1827 , ≥ 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

LJ Howie, J Clin Oncol 2019; 37

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



LJ Howie, J Clin Oncol 2019; 37

Hormonothérapie et métastases

- EXEMESTANE et EVEROLIMUS: 275 patientes avaient plus de 65 ans sur un total de 724 patientes incluses. Pas de différence d'efficacité
- Mais toxicités: mucite, rash, fatigue, diarrhée, pneumopathie …
- *La prescription de cette association chez les patientes âgées doit donc être encadrée par une surveillance clinique régulière et la mise en place quasi systématique de soins de support.*

Cancers du sein métastasé

- Chimiothérapie possible en tenant compte des pathologies associées (cœur, reins…)
- Éviter +++ les médicaments néphrotoxiques
- Préférer les mono-chimiothérapies à dose efficace
- Radiothérapie à visée antalgique
- Traitements symptomatiques

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

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

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

Recommandations EUSOMA/ SIOG

Dépistage

There are no strong data for screening mammography in women older than 70 years
Screening in women aged 70–75 years could be appropriate with the individual decision based on risks and benefits, patient preference, physiological age, and life expectancy

***L. Biganzoli, Lancet Oncol* 2012; 13: e148–60**

Cancers canalaires in situ

There are no strong data available for treatment of older women with DCIS
Healthy older women with localised DCIS should be considered for BCS and postoperative radiotherapy

Chirurgie

- Patients 70 years or older should be offered the same surgery as younger patients
- Standard of care is BCS plus WBRT, or mastectomy with or without postoperative radiotherapy
- Mastectomy is indicated for large or multifocal tumours not amenable to conservative excision, patients who are not fit for WBRT, and patients who prefer mastectomy to BCS plus WBRT; ALND is indicated for clinically positive or highly suspected nodes
- In clinically node negative disease, axillary staging by SLNB with completion ALND for tumour positive
- SLNB remains the standard of care. Omission of SLNB and completion ALND might be reasonable in some older patients

Radiothérapie

- WBRT after BCS, with a boost to the tumour bed, should be considered in all elderly patients since it decreases risk of local relapse. There is no subgroup of fit older patients in whom post-BCS WBRT can be systematically omitted
- Post-mastectomy chest-wall radiation should be considered for elderly patients with at least four nodes or a pT3/4 tumour
- Hypofractionated radiation schedules offer similar local-regional control and adverse effects as standard WBRT
- The evidence for PBI in older patients is not sufficiently robust to recommend it as standard therapy

Hormonothérapie néoadjuvante

- Primary endocrine therapy should only be offered to elderly individuals with ER-positive tumours who have a short estimated life expectancy (<2–3 years), who are considered unfit for surgery after optimisation of medical conditions or who refuse surgery
- The involvement of a geriatrician is strongly recommended to estimate life expectancy and guide management of reversible comorbidities
- It is reasonable to choose tamoxifen or an aromatase inhibitor based on potential side-effects

Hormonothérapie adjuvante

- There is no age-dependent efficacy of tamoxifen or aromatase inhibitors
- Efficacy is slightly greater with aromatase inhibitors; however, elderly patients are more vulnerable to toxicity and safety is important in choice of agent
- Initial treatment should be tamoxifen or an aromatase inhibitor. Patients given tamoxifen should be considered for a switch to an aromatase inhibitor after 2–3 years. Extension of adjuvant treatment with an aromatase inhibitor after 5 years of tamoxifen could be considered for healthy elderly patients
- Omission of endocrine therapy is an option for patients with a very low-risk tumour (pT1aN0) or life-threatening comorbidities

- The decision to treat with adjuvant chemotherapy should not be age-based
- Older patients with node-positive, hormone-negative disease potentially derive the largest benefit
- Four cycles of an anthracycline-containing regimen are usually preferred over CMF
- Standard AC and CMF chemotherapy are better than single-agent capecitabine
- Taxanes are associated with increased toxicity compared with younger women, but can be added to anthracyclines in high-risk healthy elderly patients, or replace anthracyclines to reduce the cardiac risk
- Patients with HER2-positive breast cancer, without cardiac disease, should be offered trastuzumab in combination with chemotherapy

En cas de métastases

- Hormone treatment is the treatment of choice for older women with ER-positive metastatic breast cancer
- Chemotherapy is indicated for ER-negative, hormone-refractory, or rapidly progressing disease
- Single-agent chemotherapy and combination oral chemotherapy are feasible options in elderly patients
- Dose reductions and schedule modifications are controversial, but should be considered based on pharmacology and toxicity

- Patients with HER2-positive disease should receive HER2-targeted therapy and chemotherapy. In patients with HER2-positive ER-positive disease with a contraindication to chemotherapy, or without life threatening disease, anti-HER2 therapy plus endocrine therapy is an option
- In patients with HER2-positive ER-negative disease, trastuzumab monotherapy could be reasonable
- Bevacizumab is active in elderly patients in terms of increased PFS; however, toxicity and cost efficacy are important issues that need to be further elaborated

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

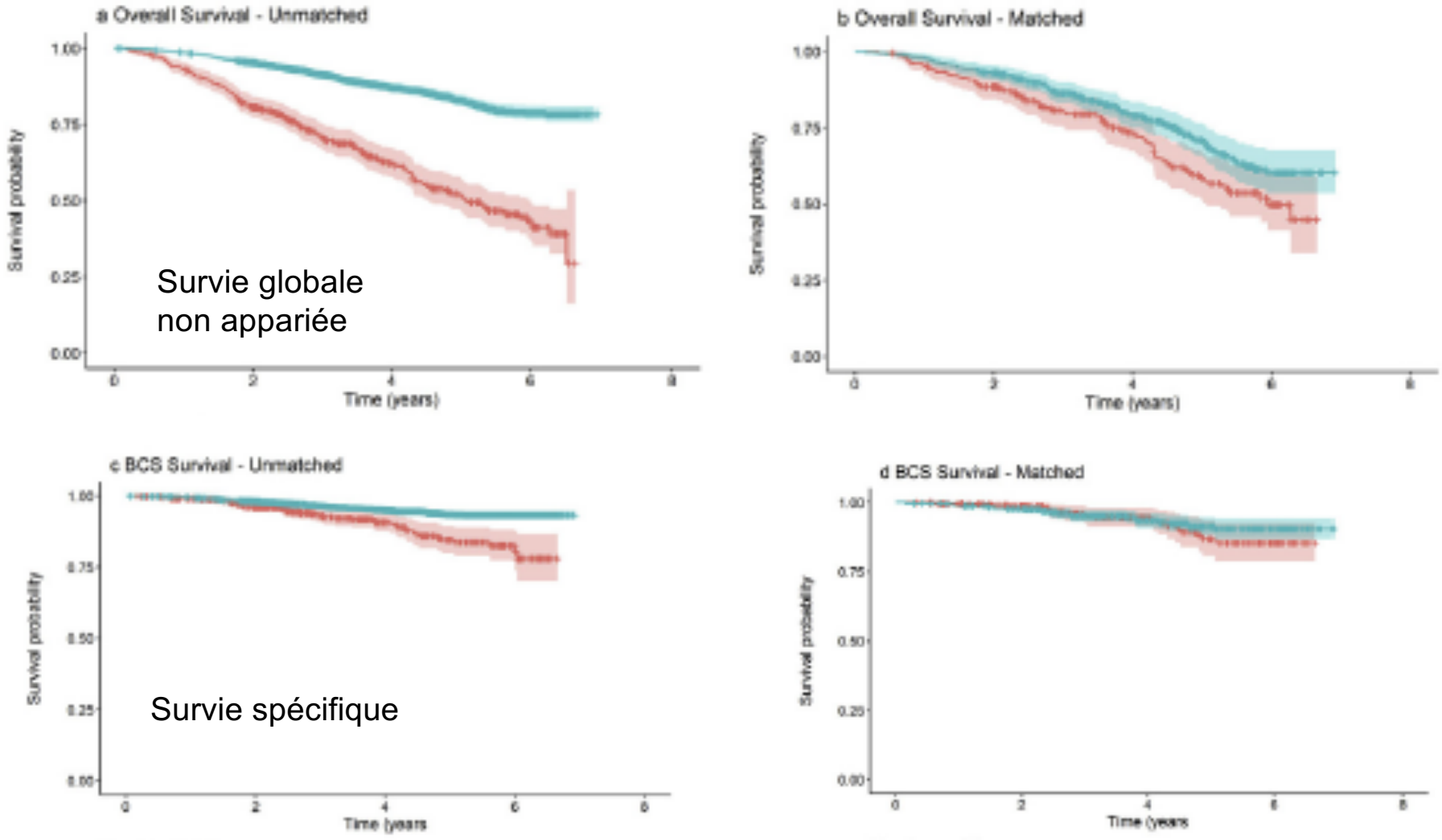
Âge, chirurgie et hormonothérapie

- Vraie vie en Grande Bretagne: étude multicentrique prospective observationnelle chez des patientes ≥ 70 ans
- 3416 patientes, âge médian: 77 ans (69-102)
- 88% RE+
  - 2354 chirurgie + hormonothérapie
  - 500 hormonothérapie
- Médiane de suivi: 52 mois
- Sous hormonothérapie, patientes plus âgées et plus fragiles

L. Wyld et al. / European Journal of Cancer 142 (2021) 48e62

Âge, chirurgie et hormonothérapie

- Analyse non appariée
  - SG moins bonne sous hormonothérapie seule, HR = 0,27 (0,23-0,33) p< 0,001
  - Survie spécifique: HR = 0,41 (0,29-0,58) p< 0,001
- Analyse appariée
  - Survie globale: HR = 0,72 (0,53-0,98) p = 0,04
  - Survie spécifique: HR = 0,74 (0,40-1,37) p = 0,34
- Pour les patientes avec une espérance de vie de moins de 5 ans (>90 ans ou 85+ et fragilité) adapter au cas par cas

L. Wyld et al. / European Journal of Cancer 142 (2021) 48e62

Femmes âgées, chirurgie ou hormonothérapie ?