

Cancer du sein chez les femmes âgées

M. Espié

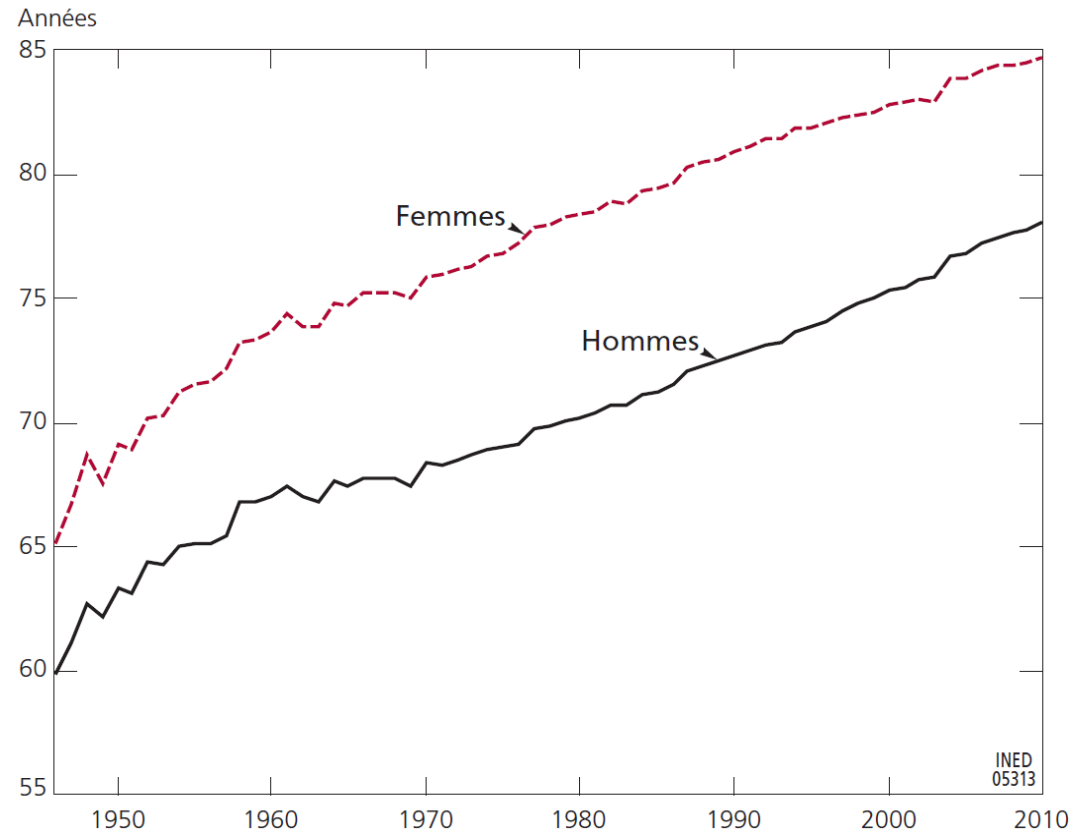
Centre des maladies du sein
Hôpital Saint Louis

Particularités épidémiologiques

- 50 000 nouveaux cas/an en France, 11 000 décès
- 45% des femmes atteintes ont plus de 65 ans
- La fréquence s'accroît avec l'âge, aux USA:
 - 75,8 femmes/ 100 000 avant 65 ans
 - 402,7 femmes pour 100 000 entre 65 et 69 ans
 - 482,3 femmes pour 100 000 entre 80-84 ans
- Plus on va vivre vieux plus le risque augmente

Espérance de vie des femmes françaises

- L'espérance de vie est de 85 ans pour les femmes.
- L'espérance de vie à 80 ans pour les femmes françaises est la plus longue en Europe

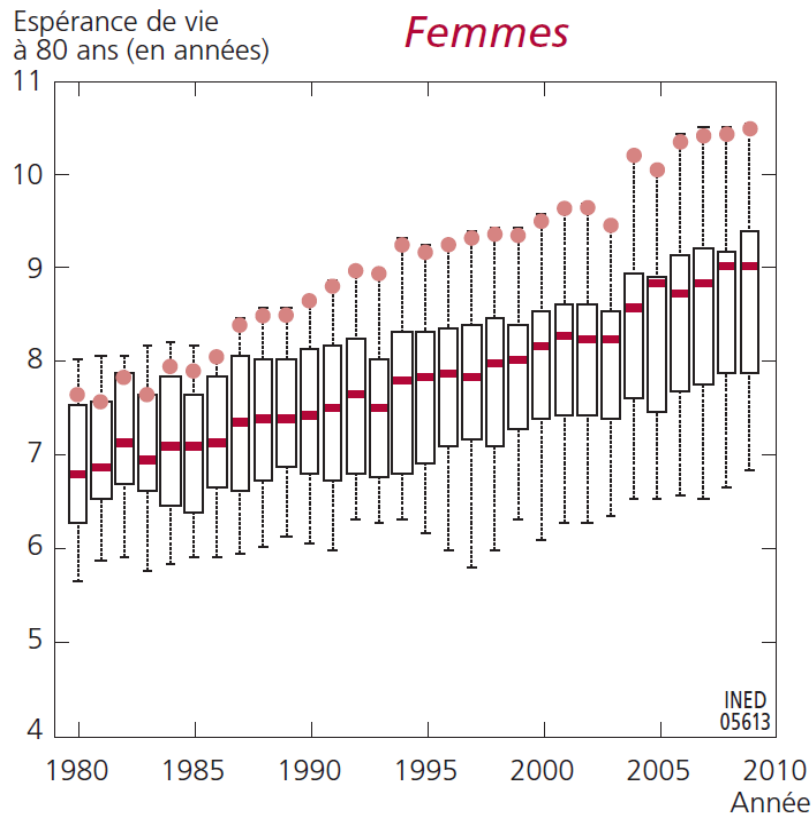


F. Prioux, M Barbieri, Population-F, 67; 2012: 597-656

Âge et espérance de vie

- Une femme qui a atteint:
 - 60 ans a 27,2 années d'espérance de vie
 - 65 ans a 22,7 années d'espérance de vie
- Selon les assureurs à partir des chiffres de l'INSEE:
 - À 70 ans: 18 ans et 4 mois
 - À 75 ans: 14 ans et 3 mois
 - À 80 ans: 10 ans et 7 mois
 - À 90 ans: 4 ans et 11 mois

Espérance de vie des femmes françaises



- France ⇒ Espérance de vie à 80 ans d'environ 10,
- Espérance de vie médiane en Europe

F. Prioux, M Barbieri,
Population-F,
67; 2012: 597-656

Épidémiologie du cancer du sein aux USA

Âge	Incidence /100 000	Mortalité /100 000
Avant 65 ans	81,6	11,2
Après 65 ans	415,8	101,8
Taux en fonction de l'âge:		
65-69	413,2	69,5
70-74	424,6	81,8
75-79	439,6	101,6
80-84	419,8	129,6
85+	357	182,6

Howlader N et al, SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.

Particularités épidémiologiques

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

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

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

Diagnostic

- Retard au diagnostic et à la thérapeutique
- Très lié à l'attitude des médecins
 - aux USA entre 45 et 74 ans 72% des patientes vont bénéficier d'une mammographie et d'une cytologie en cas d'anomalie contre 59% entre 75 et 90 ans (Silliman RA, J of Gerontology 1989)
 - 60 patientes de plus de 75 ans avec 62 cancers, 97% visibles en mammographie et diagnostiqués à un stade plus précoce que chez des femmes non dépistées (Wilson TE Radiology. 1994)

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 décroît avec l'âge
- Le pourcentage de patiente irradiée décroît avec l'âge
- Le pourcentage de mastectomie est plus élevé même pour les T1 et les T2

Étude aux Pays Bas

- Le pourcentage de curage axillaire décroît avec l'âge
- Le pourcentage d'hormonothérapie exclusive augmente
- Le pourcentage de traitement adjuvant décroît
- La mortalité spécifique par cancer du sein s'accroît
- Mais la proportion de patientes qui meurent à cause du cancer du sein décroît
- Retard au diagnostic, les traitements ne suivent pas les référentiels

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

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 influencer sur la mortalité et du coût en fonction du bénéfice attendu
- En France dépistage organisé jusqu'à 70 ans et 74 si déjà participante au programme

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

Histologie et âge

- Pas de différence fondamentale en fonction de l'âge
- Les carcinomes lobulaires, colloïdes, papillaires sont légèrement plus fréquents
- Les tumeurs sont parfois de grade inférieur à celles des patientes plus jeunes
- Davantage de tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs, phase S basse, P 53 normal, EGFR négatif

Diab SG JNCI 2000; 92: 550-556

Aspects histologiques du cancer du sein chez des femmes de plus de 85 ans

- 56,8% de **CCI** chez les patientes de plus de 85 ans versus 81% chez les femmes pré ménopausées
- 16,2% de carcinome **colloïde muqueux** versus 3,4% chez pré ménopausées
- 10,8% de carcinome **apocrine** versus 0,3% chez pré ménopausées (GCDFP-15+)
- Autres types histologiques rares: **lobulaire invasif**, Paget, cystadénocarcinome mucineux

Comparison of histological subtypes of breast carcinoma between elderly and premenopausal women

Histological type	Elderly Cases	Premenopausal Cases
Ductal carcinoma in situ	3 (8.1%)	407 (9.2%)
Invasive ductal carcinoma	21 (56.8%)	3575 (81.1%)
Invasive lobular carcinoma	1* (2.7%)	183 (4.2%)
Mucinous carcinoma	6 (16.2%)	151 (3.4%)
Apocrine carcinoma	4 (10.8%)	12 (0.3%)
Other types	2+ (5.4%)	78 (1.8%)
Total	37 (100%)	4406 (100%)

(p<0.0001)

Cancer du sein chez les femmes de plus de 85 ans: proportion plus élevée de sous-types histologiques

Le pourcentage de **carcinomes colloïde muqueux** est de 16,2% dans cette série de femmes âgées de plus de 85 ans

alors qu'il n'était que de 7% dans une série précédente de patientes de plus de 75 ans

Ceci suggère une augmentation des carcinomes colloïde muqueux avec l'âge.

Cancer du sein après la ménopause

La proportion de **carcinome lobulaire infiltrant** s'accroît de façon significative avec l'âge aux USA

- 55- 64 ans : 8 %
- 65- 74 ans : 9 %
- 75- 84 ans : 9 %
- \geq à 85 ans : 10 %

La proportion de carcinome lobulaire infiltrant ne serait que de 4% chez les japonaises.

Cancer du sein chez les femmes de plus de 85 ans: Récepteurs hormonaux

- Expression des récepteurs ER- α + et ER- β + plus élevée chez les patientes les plus âgées
(non significatif)
- RP + significativement plus fréquents chez les pré ménopausées
- RA+ significativement plus fréquemment exprimés chez les femmes les plus âgées

Cancer du sein après la ménopause

Le taux significativement bas de cancers RP+
et la fréquence élevée des cancers RA+
chez les patientes de plus de 85 ans suggèrent

**un rôle des RA et des androgènes dans
la genèse des cancers
chez les femmes très âgées,**

en particulier des formes histologiques rares.

Cancer du sein après la ménopause

Le rôle des androgènes dans la genèse des carcinomes mammaires est controversé:

Certaines études concluent à un effet
suppresseur sur le cancer du sein

d'autres à un effet stimulateur ou promoteur,
spécialement après la ménopause

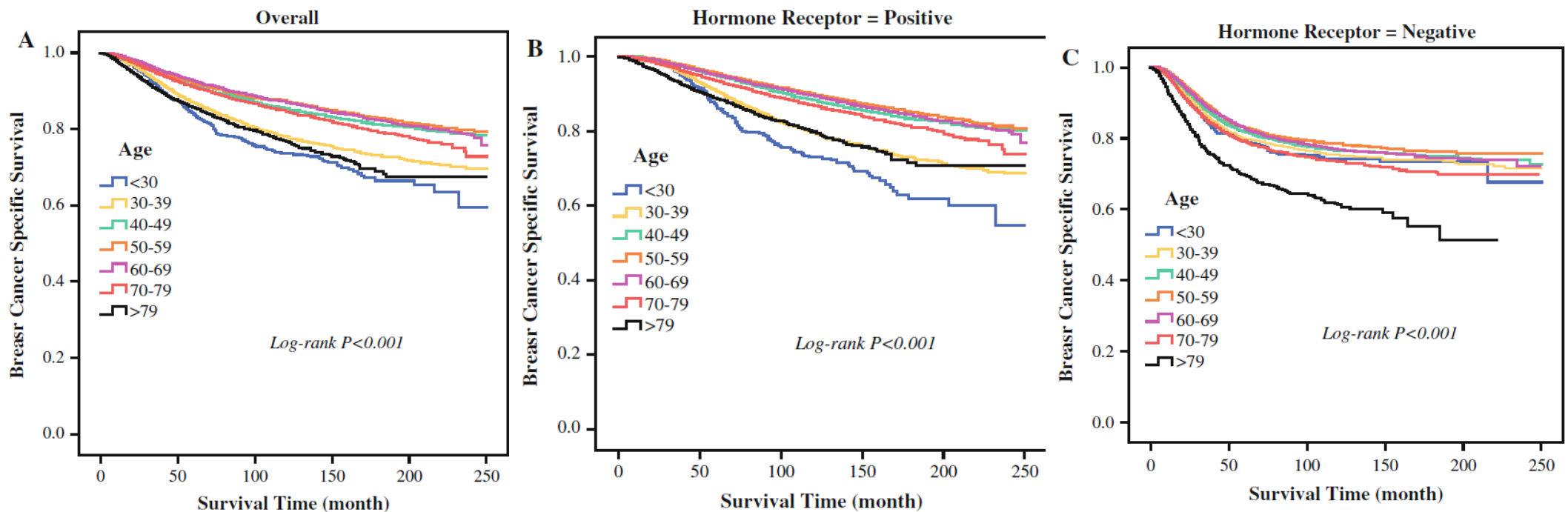
Évolutivité et âge

- 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)

Âge et mortalité par cancer du sein, USA

- 331 969 femmes atteintes aux USA
- Les patientes de moins de 30 ans : HR = 1,19(1,06-1,33) p = 0,003 et de plus de 79 ans: HR = 2,16 (2,05-2,27) p < 0,001 ont le plus mauvais pronostic par rapport aux femmes de 50-59 ans
- Les patientes avec une tumeur RH+
 - < 30 ans: HR = 1,52 (1,30-1,76)
 - > 79 ans: HR = 2,07 (1,94-2,20)
- Les patientes avec une tumeur RH-
 - Même survie selon les tranches d'âge sauf
 - > 79 ans: HR = 2,39 (2,20-2,59)

Âge et mortalité par cancer du sein, USA



Âge et espérance de vie

- Une femme qui a atteint:
 - 60 ans a 27,2 années d'espérance de vie
 - 65 ans a 22,7 années d'espérance de vie
- Selon les assureurs à partir des chiffres de l'INSEE:
 - À 70 ans: 18 ans et 4 mois
 - À 75 ans: 14 ans et 3 mois
 - À 80 ans: 10 ans et 7 mois
 - À 90 ans: 4 ans et 11 mois

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)

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 $p < 0,001$)

Cancer du sein chez les femmes âgées et survie spécifique

- Avec la mammographie on détecte chez les femmes de plus de 67 ans des cancers qui n'auraient pas altéré leur espérance de vie mais également des cancers à un stade plus avancé qui eux interfèrent avec leur espérance de vie...

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
- curage axillaire?

Rechutes locales à 57 mois de suivi

Age des patientes	Chirurgie partielle	Chirurgie partielle + Rx
60-70 ans	45,5%	0,0%
> 70 ans	37,9%	5,7%
> 80 ans	20%	0,0%

Kantorowitz D, Int J Radiation Oncology biol phys
1988; 15: 263-270

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 si besoin en hypofractionnée

Essais randomisés chirurgie / tamoxifène

Etudes	Suivi	chirurgie	tamoxifène
St Georges	6 ans	N = 100	N = 100
Rec. locales		44%	56%
décès		28	33
Nottingham	12 ans	N = 65	N = 66
Rec. locales		38%	81%
décès		46	45
CRC	12,3 ans	N = 223	N = 223
Rec. locales		21%	46%
décès		21%	28%

Essais randomisés: chirurgie / tamoxifène

Etudes	Suivi	Chirurgie	Tamoxifène
GRETA	3 ans	N = 237	N = 236
Rec. locales		6%	25%
décès		48	41
EORTC 10850	11 ans	N = 112	N = 110
Rec. Locales		13%	24%
décès		81	76
EORTC 10851	11 ans	N = 82	N = 82
Rechutes		29%	68%
décès		60	50

Essai randomisé comparant une mastectomie à une tumorectomie + tamoxifène

- 236 femmes \geq 70 ans randomisées entre une intervention de Patey et une tumorectomie associée à du tamoxifène
- Rechutes loco-régionales: 13% contre 24%
- Métastases: 21% contre 5%
- Décès par cancer: 41% contre 25%
- Tous décès confondus: 81 versus 76

Tamoxifène/ chirurgie

- Le tamoxifène seul n'est pas une alternative à la chirurgie
- Il peut être associé au traitement loco-régional pour réduire le risque de métastase
- Se méfier des antécédents thrombo-emboliques
- Préférer dans ce cas les inhibiteurs de l'aromatase

Traitements médicaux

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

Évolution des facteurs de risque en fonction de l'âge

	Âge			
	55-64	65-74	75-84	≥85
Nb de patients	12 101	13 123	7873	2018
N- %	59	65	66	61
ER + %	83	87	90	91
Phase S basse %	51	57	61	60
HER2+ %	21	15	14	10

Muss et al : J Nat Cancer Invest 2001 (53)

Réponse à l'hormonothérapie en fonction des RE et des RP dans les cancers du sein métastatiques

RE + RP + :	70 %	(188/263)
RE + RP - :	30 %	(61/189)
RE- RP + :	50 %	(8/15)
RE- RP- :	9 %	(16/171)

Clark, Mc Guire

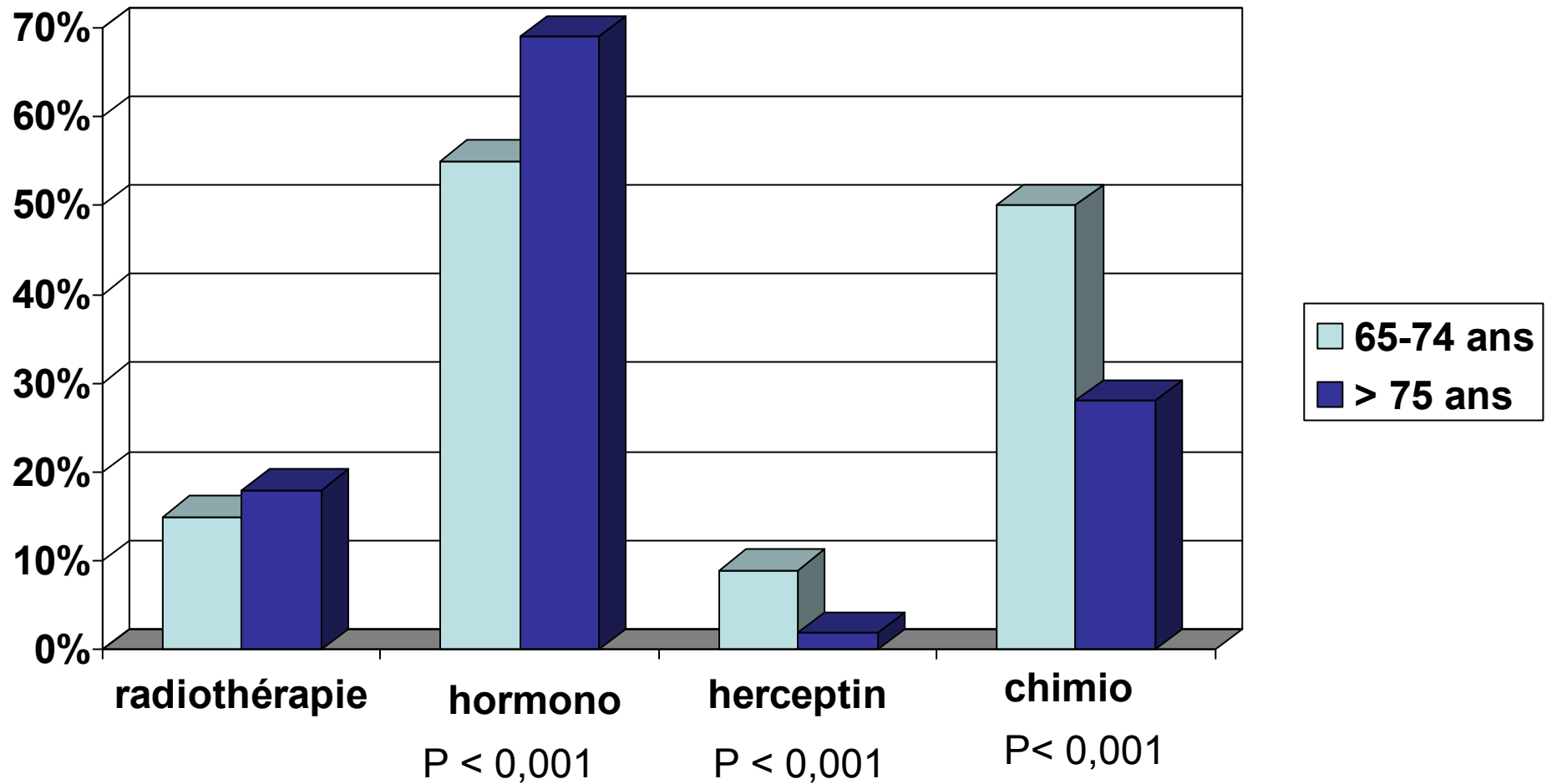
Traitements médicaux attitude en France chez les patientes m+

- 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 ($p < 0,005$)

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 ($p < 0,0001$)

Attitudes en France



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)

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 »

Oncodage: outil de dépistage gériatrique en oncologie

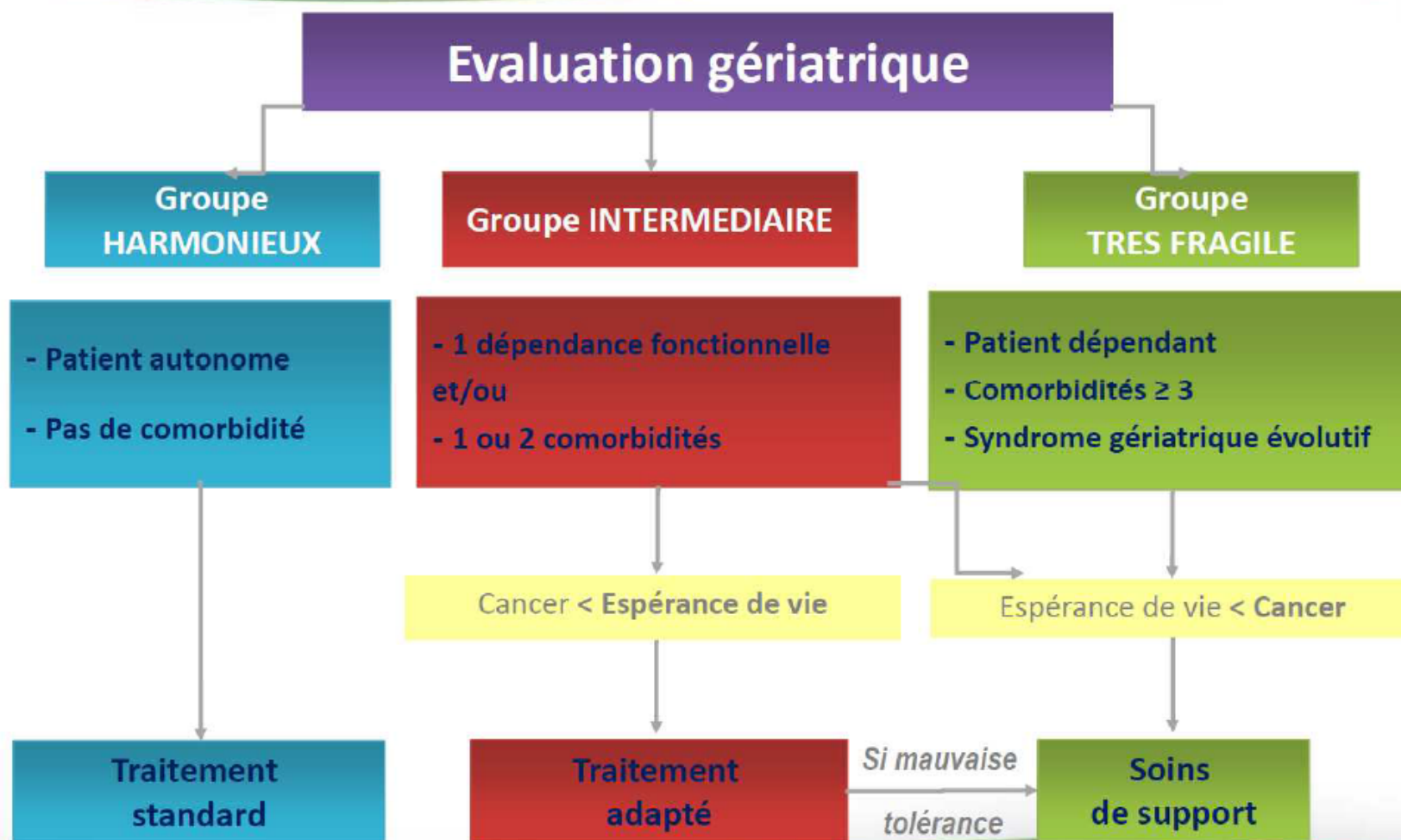


www.e-cancer.fr

	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 \leq à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

Balducci: offrir des soins sur mesure



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...

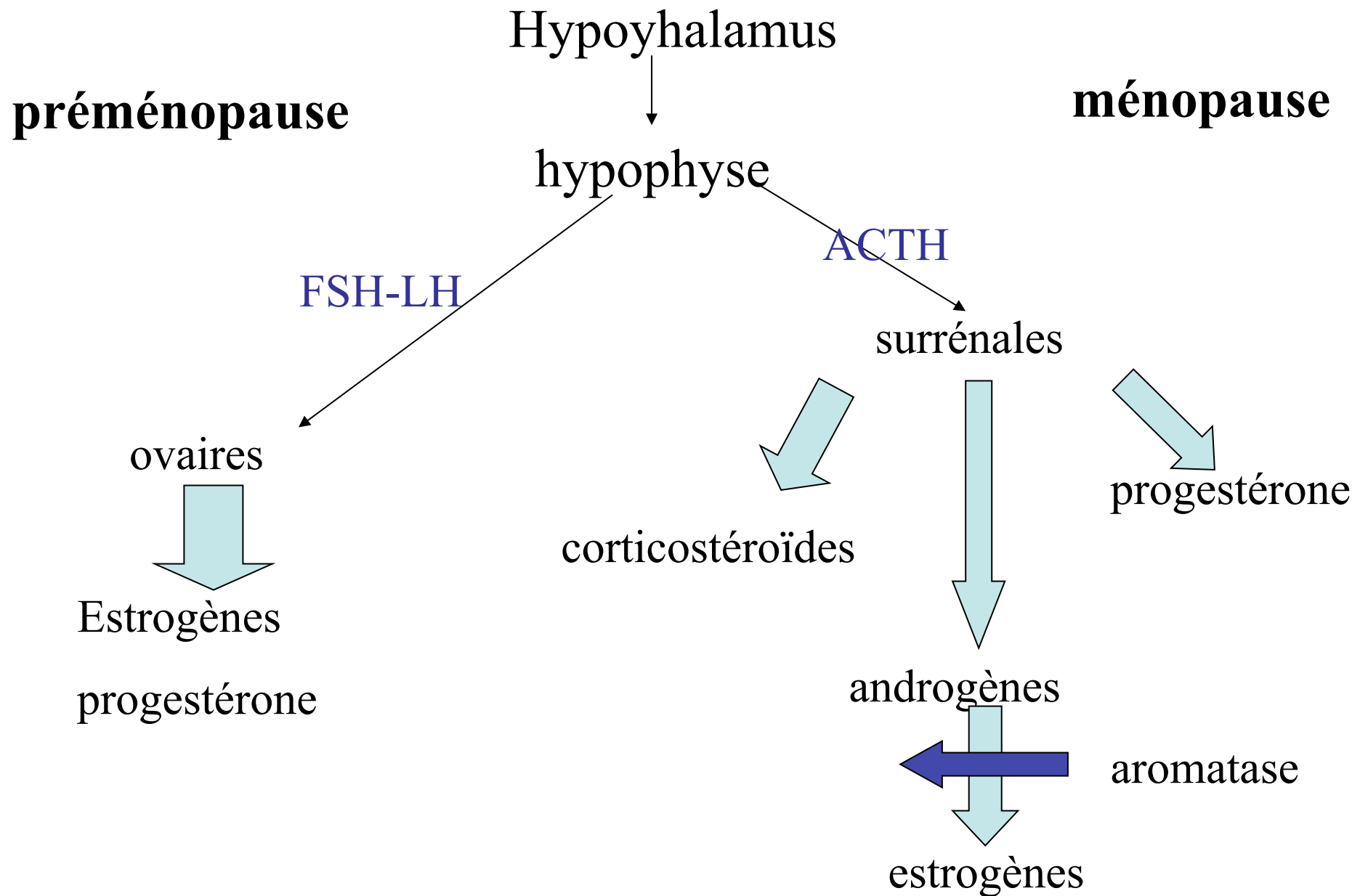
Tamoxifène

- Molécule de référence, car à efficacité égale, molécule la mieux tolérée
- 30 à 40% de taux de réponse avec une durée de réponse de 8 à 14 mois en situation métastatique
- 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

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



Nouveaux 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

Méta-analyse de l'hormonothérapie adjuvante

- Dans la méta-analyse de L'EBCTCG, peu de femmes \geq 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 $42\% \pm 8$ et de $54\% \pm 13$
- Réduction du risque annuel de mortalité : $36\% \pm 7$ et $34\% \pm 13$

Lancet 2005, 365, 1687-717

Essais randomisés tamoxifène/ pas de traitement médical

Équipes	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

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)

Hormonothérapie néoadjuvante

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

- Patientes non candidates à une chirurgie (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	154	T3-T4	55 %	45
	Tamoxifène	170		36 %	
Smith, IMPACT JCO, 2001	Anastrozole	113	T3-T4	37	46
	Tamoxifène	108		36	
	Association	109		39	
Semiglazov Breast cancer Res Treat, 2003	Anastrozole	30	T3-T4	70	ND
	Tamoxifène	30		44	
	Association	30		45	
Semiglazov Breast cancer Res Treat, 2003	Exemestane	36	T3-T4	88,6	38,7
	Tamoxifène	37		51,3	

Freedman et al Cancer treatment review, 2005

Conclusion

Hormonothérapie optimale ?

- Pas de recommandations spécifiques pour le type de traitement hormonal
- Les nouvelles hormonothérapies (antiaromatases) ont tendance à remplacer le tamoxifène mais le choix est à effectuer en fonction des EI attendus (accidents thromboemboliques et gynécologiques versus arthralgies et ostéoporose)
- On manque d'études dans cette population +++

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

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, cisplatine, 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)


Traitement adjuvant CMF et âge

- 853 patientes N + évaluables pour la toxicité
- CMF effectué selon la dose planifiée quel que soit l'âge (cyclophosphamide 100 mg/m² per os J1 à J14, methotrexate 40 mg/m² J1 J8 et 5 FU 600 mg/m² j1 j8)
- La toxicité est plus importante après 65 ans
p < 0,0005 surtout pour les mucites

Chimiothérapie et âge, essais du CALGB

- 6847 patientes N+ dont 542 de plus de 65 ans
- Davantage de N \geq 10 (25% versus 17% entre 51 et 64 et 11% avant 50 ans)
- Pas de différence dans l'utilisation du tamoxifène
- La mortalité liée au traitements s'accroît avec l'âge: 0,2% \leq 50 ans, 0,7% 50-64 ans, 1,5% \geq 65 ans

Chimiothérapie et âge, essais du CALGB

- SSR et SG sont liées à la quantité de chimiothérapie reçue ($p < 0,001$) HR = 0,78 (0,72-0,85) et non à l'âge (réduction des rechutes de 18% avant 50 ans, de 20% entre 50 et 64 ans et de 42% après 65 ans)
 - Réduction de la mortalité de 17% avant 50 ans, de 16% entre 50 et 64 et de 27% après 65 ans
-  Ne pas baisser les doses en fonction de l'âge mais en fonction des comorbidités

Essai randomisé CMF ou AC vs Capécitabine

- 633 patientes de plus de 65 ans (2/3 \geq 70 ans, 5% > 80 ans)
- 50% > 2 cm, 2/3 RH+, 10% CerbB2 +, 70% N+
- À une médiane de suivi de 2,4 ans:
 - SSR (chimiothérapie standard versus capécitabine) :
HR = 2,09 (1,38-3,17) $p < 0,001$
 - SG: HR = 1,85 (1,11-3,08) $p = 0,02$
- Sous capécitabine 47% des décès liés au cancer du sein, sous chimio autre: 30%
- Toxicité supérieure du CMF

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, Femmes âgées et Doxorubicine

- Étude comparant rétrospectivement 1011 patientes avec deux populations d'âge différents: 57 ans (50-64): groupe I et 68,5 (65-84): groupe II
- Chimiothérapie type FAC
- Pas de différence notable entre les deux groupes y compris dans l'importance des métastases ($p = 0,11$) Ibrahim, Arch Intern Med 1996; 156: 882-888

Cancer du sein métastasé, Femmes âgées et Doxorubicine

- Taux de réponse plus important pour le groupe I (66,7% vs 51,7%) ($p = 0,001$)
- Pas de différence en survie globale ($p = 0,06$) et en temps jusqu'à progression ($p = 0,15$)

Ibrahim, Arch Intern Med 1996; 156:
882-888

Cancer du sein métastasé, Femmes âgées , Doxorubicine et toxicités

- Les patientes ont été traitées respectivement avec 91% et 80% de la dose prévue
- Toxicité hématologique idem (plaquettes et blancs y compris pour les polynucléaires)
- Même % d'accidents infectieux et de décès toxiques (3,5% vs 3,8% $p > 0,82$)
- 87% et 83% des décès liés à la progression
- même % de décès « cardiovasculaire »

Vinorelbine et cancer du sein chez les femmes âgées

- 56 femmes de 60 à 84 ans (médiane 72 ans)
- Cancer du sein métastasé non traité antérieurement
- Vinorelbine 30 mg/m² par semaine pendant 13 semaines puis toutes les 2 semaines
⇒ progression
- Adaptation des doses en fonction de la toxicité hématologique

Vinorelbine et cancer du sein chez les femmes âgées

	Patients (56)	temps → prog.
RC	4 %	
RP	34 %	
TR	38 %	9 m
Stable \geq 6 m	16 %	9 m

Navelbine femmes âgées

toxicité hématologique

Toxicité hémato	patientes
GB (3-4)	61 % (54 / 7)
Neutropénie (3-4)	80 % (32 / 48)
Neutropénie fébrile (3-4)	11 % (4 / 7)
Hémoglobine (3-4)	7 % (7 / 0)
Plaquettes (3/4)	2 % (2 / 0)

Vogel, Annals oncol 1999; 10: 397- 402

Navelbine toxicités autres

- 7% d'asthénie de grade 3,
- 6% de nausées persistantes,
- 4% de vomissements, de douleurs abdominales, de douleurs thoraciques et d'élévation des ASAT
- 2% de fièvre de diarrhée et de constipations
- 23% d'alopécie de grade 1-2
- 2 sorties d'étude pour nausée/vomissements et fatigue

Vogel, Annals oncol 1999; 10: 397- 402

Vinorelbine orale

- 25 patientes de plus de 65 ans avec un cancer du sein métastasé en première et deuxième ligne traitées avec de la vinorelbine orale 60 mg/m² hebdomadaire puis 70 mg/m²
- RP: 4% , bénéfice clinique: 12%
- Temps jusqu 'à progression: 4,7 m
- Neutropénie grade 3: 12,5%, fatigue 12,5% neurotoxicité: 12,5%

Capécitabine vs CMF essai randomisé 2/1

- 62 femmes âgées de 54 à 83 ans (médiane 69 ans) traitées par Capécitabine et 33 âgées de 55 à 80 (médiane 69) par CMF
- Taux de réponse : 25% (IC: 14-37) versus 16% (IC: 5-33)
- Temps sans progression: 132 jours (IC: 91-213) versus 94 j (IC: 74-147)
- Toxicité grade 3-4: Capécitabine 44%, CMF: 20%
syndrome main- pied et diarrhée

PASCO 1998, A: 398 p 103 a

Capécitabine femmes âgées

- 63 patientes âgées de 70 ans (65-78) en première ligne métastatique
- TR : 27% (17-40)
- Toxicités grade 3 ou 4: asthénie 13%, diarrhée 10%, vomissement 6%, mucite 3%
- 24% de syndrome mains-pieds
- Pas de décès toxique

Capécitabine femmes âgées

- 73 patientes métastasées \geq 65 ans en première ligne
- 30 premières patientes traitées à dose conventionnelle, 2 décès (7%) : diminution des doses à 1000 mg/m² matin soir pour les 43 suivantes
- TR = 35% « faibles doses » versus 37%, temps jusqu' à progression identique 4,1 vs 3,9 mois, survie 16 mois vs 10 mois
- Moins de diarrhée, de dyspnée et de nausées, syndrome mains/pieds idem

Docetaxel hebdomadaire

- 41 femmes de plus de 65 ans (médiane 74 ans) traitées par Docetaxel 36 mg/m² hebdo x 6 suivi de 15j de repos en première ou en deuxième ligne
- TR: 36%, stable: 36%
- Temps sans progression: 7 mois (3-27 mois)
- Médiane de survie: 13 mois
- Neutropénie sévère: 0,4%, pas de toxicité hématologique par ailleurs. Fatigue de grade 3-4 chez 20% des patientes

Hainsworth JD, J Clin Oncol 2001; 19: 3500-5

Conclusion chimiothérapie

- Elle est possible en tenant compte des comorbidités, des interférences médicamenteuses et des effets indésirables attendus
- Une mono chimiothérapie « moderne » est souvent aussi efficace et plus facile à manier surtout en situation métastatique
- La chimiothérapie orale est une « vraie » chimiothérapie

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

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

Cancers canalaire 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