

## Le cancer du sein de la femme âgée (hors situation métastatique)

**Groupe de travail : Étienne Brain (oncologue médical),  
Élisabeth Carola (oncologue médical), Claire Falandry (oncologue médical),  
Gilles Freyer (oncologue médical), Frédérique Retornaz (oncologue gériatre)**

### Introduction

Ce travail de mise à jour des recommandations de 2009 s'est appuyé sur une revue de la littérature publiée depuis 2009 dans les domaines à la fois oncologique et gériatrique, mais aussi sur une analyse de l'impact de ces premières recommandations auprès des oncologues.

### Proposition d'un dépistage (gériatrique) en deux étapes

Les recommandations de Nice–Saint-Paul-de-Vence de 2009 ont mis l'accent sur l'intérêt d'identifier les patientes à risque de vulnérabilité au travers d'un dépistage gériatrique. Celui préconisé, qui contenait plusieurs scores évaluant l'autonomie fonctionnelle (ADL, IADL), le statut cognitif (MMSE) et nutritionnel (MNA), est apparu trop complexe et consommateur de temps pour la plupart des oncologues. Depuis 2009, plusieurs publications ont démontré l'intérêt de scores simples de dépistage sur une population spécifiquement gériatrique, et notamment le score VES13 (Annexe 1), de niveau 2 grade B [14,11]. Un autre outil, la « aCGA » (pour *abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment*), a été validé de manière rétrospective sur un groupe de 513 sujets dont 43 % présentaient un cancer du sein, et peut être considéré comme de niveau 4, grade C [15]. Enfin, le score G8 (Annexe 2) est un outil de dépistage qui a été spécifiquement validé en oncologie générale sur une cohorte de 1 668 sujets (programme Oncodage promu par l'INCa) dont une majorité de cancers du sein ; il permet de prédire un test anormal lors d'une évaluation gériatrique multidimensionnelle avec une sensibilité de 76,6 % (supérieure à celle du VES13) et une spécificité de 64 %. Réalisable en quelques minutes, il permet au travers de huit items couvrant surtout les domaines nutritionnels d'établir un premier filtre pour une meilleure organisation du parcours de prise en charge [17]. Ces nouvelles publications conduisent à modifier les recommandations en faveur de l'utilisation de tels scores simples.

Après 70 ans : questionnement gériatrique systématique.

Outils de dépistage proposés :

- G8 (niveau 1) ;
- VES13 (niveau 2, grade B) ;
- aCGA (niveau 4, grade C).

La terminologie « questionnement gériatrique » est préférée aux termes « évaluation gériatrique simplifiée » et « dépistage gériatrique ».

Ces scores permettent d'identifier la population justifiant d'une évaluation gériatrique multidimensionnelle.

Une évaluation gériatrique approfondie par le gériatre est recommandée en cas de :

- G8  $\leq$  14 (niveau 1) ;
- VES13  $\geq$  3 (niveau 2 grade B) ;
- aCGA anormale (niveau 4 grade C).

### Évaluation gériatrique préalable à la décision thérapeutique et évaluation de l'espérance de vie

En situation adjuvante, les algorithmes classiques d'aide à la décision thérapeutique en oncogériatrie apparaissent peu adaptés pour une décision individuelle qui prenne en compte à la fois les facteurs de risque carcinologiques, un questionnement gériatrique et une appréciation de l'espérance de vie. Alors que l'utilisation d'un algorithme n'est plus préconisée, une évaluation de l'espérance de vie globale, notamment avec le score de mortalité à quatre ans de Lee et al., garde pleinement son intérêt [10].

La décision de chimiothérapie adjuvante dépend de l'espérance de vie hors cancer et du pronostic du cancer.

Elle est peu adaptée à l'utilisation d'algorithmes décisionnels.

Elle repose sur la confrontation d'un questionnement gériatrique (ou d'une évaluation gériatrique simplifiée) et de l'évaluation oncologique.

L'espérance de vie peut être approchée à l'aide des scores de mortalité (niveau 2, grade B).

L'échelle de Lee apprécie l'espérance de vie à quatre ans et, par conséquent, peut aider à la décision d'un traitement adjuvant (accord professionnel).

### Exploration ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est grevé d'un handicap fonctionnel majoré avec l'âge. Les recommandations

de 2009 faisaient état du manque de données spécifiques et de consensus en cas de ganglion sentinelle positif, certains auteurs proposant de réserver le curage complémentaire aux femmes sans comorbidité et avec une tumeur RH- [18]. À la lumière de deux études récentes [9,19], les recommandations peuvent être précisées.

#### En cas de ganglion sentinelle positif

Le curage complémentaire n'est pas justifié en cas d'envahissement i(+) ou mi (accord professionnel).

En cas de pN1a et de tumeur RH+ : l'abstention reste une option (accord professionnel).

### Hormonothérapie néoadjuvante

Entre 2009 et 2010, de nombreuses publications [2,3,5-8,12,13] et une méta-analyse [16] ont évalué la place d'une hormonothérapie néoadjuvante, à la fois sur une population spécifiquement âgée [2,6] ou non. Ces publications ont consolidé les données antérieures, permettant des taux de traitements conservateurs entre 35 et 72 % [6]. Ces données renforcent le niveau de preuve pour l'hormonothérapie adjuvante, qui passe d'un niveau 2 (grade B) à un niveau 1 (grade A). Compte tenu de la persistance de taux de mastectomie très supérieurs chez les patientes âgées à taille tumorale égale et d'une utilisation encore suboptimale de l'hormonothérapie néoadjuvante, le groupe encourage cette option lorsque les tumeurs expriment des récepteurs hormonaux et sont de grade faible (I, II avec index de prolifération faible).

Pour les tumeurs RH+ et soit de grade I, soit de grade II avec prolifération faible, une hormonothérapie néoadjuvante doit être encouragée en absence de chirurgie conservatrice possible d'emblée pour des raisons de taille : cette stratégie permet dans un à deux cas sur trois d'éviter la mastectomie (niveau 1, grade A).

Les taux de réponse clinique et de conservation sont supérieurs avec les antiaromatases (niveau 1, grade A) [16].

### Place de la chimiothérapie adjuvante

Au cours de la période 2009-2010, plusieurs résultats sur la chimiothérapie adjuvante chez les patientes âgées ont été publiés :

- les résultats de tolérance et faisabilité de l'étude de phase II GERICO 06 : une chimiothérapie par doxorubicine liposomale non pégylée en association au cyclophosphamide (schéma « MC ») est faisable sans avoir pour l'instant d'AMM (niveau

4 grade C) [4]. L'intérêt des formulations liposomales des anthracyclines est cependant souligné par la Société internationale d'oncogériatrie (SIOG) [1] ;

- l'observatoire français ADEP a recensé la faisabilité et la tolérance de l'association de quatre cycles de docetaxel-cyclophosphamide (TC) [schéma de Jones] chez 110 patientes âgées non sélectionnées ; il confirme la faisabilité du schéma TC avec G-CSF dans 49 % des cas (niveau 4 grade C) ;

- on rappelle que les schémas séquentiels (de type 3 FEC 100 puis 3 taxotère), très utilisés en France dans la population standard, n'ont pas été évalués au-delà de 70 ans, voire de 65 ans, et ne peuvent pas être considérés comme validés dans la population âgée.

**Rappel** : en cas de décision de chimiothérapie adjuvante **les schémas possibles** sont :

- 6 × CMF (niveau 1, grade A) ;
- les anthracyclines de première génération :
  - 4 × AC (niveau 1, grade A) ;
- les schémas avec taxanes sans anthracycline :
  - 4 × TC (niveau 2, grade B).

Une monothérapie par capécitabine n'est pas recommandée (niveau 2, grade A).

**Les schémas séquentiels n'ont pas été évalués chez des populations âgées**

**Les analyses de toxicité sont rassurantes**

- pour le schéma TC **niveaux 2 grade B** ;
- pour le schéma MC **niveau 4 grade C, (schéma hors AMM)**.

Une **prophylaxie primaire par GCSF doit être systématiquement discutée (accord professionnel)**.

### Hormonothérapie adjuvante

La tolérance de l'hormonothérapie adjuvante et la prise en charge de ses effets secondaires fait l'objet d'une analyse spécifique par les recommandations de Nice-Saint-Paul-de-Vence. Les conséquences cognitives, induites à la fois par le tamoxifène et les antiaromatases, constituent néanmoins spécifiquement chez les patientes âgées une préoccupation de premier plan. Ces conséquences apparaissent réversibles à l'arrêt du traitement selon une publication récente (niveau 2, grade B).

**Les troubles cognitifs, parfois induits par l'hormonothérapie adjuvante, sont réversibles à la fin du traitement (niveau 2 grade B)**

Annexe 1. VES 13	
Éléments d'évaluation	Score
<b>Âge (années)</b>	
75–84	1
≥ 85	3
<b>Estimation personnelle de son état de santé</b>	
Bon	0
Mauvais	1
<b>Besoin d'aide dans les activités quotidiennes</b>	
Commission	1
Gestion de l'argent	1
Travaux domestiques	1
Transferts	1
Toilette	1
<b>Besoin d'aides autres</b>	
Soulever 5 kg	1
Écrire et tenir des petits objets	1
Étendre le bras au-dessus de l'épaule	1
Marcher 1/4 de mile	1
Travaux domestiques lourds	1

Annexe 2. G8	
Items	Réponses possibles (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 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 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 (kg/m <sup>2</sup> )	0 : IMC < 18,5 1 : IMC = 18,5 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H Prends 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 1 : ne sait pas 2 : aussi bonne 3 : meilleure
Âge (années)	0 : > 85 1 : 80–85 2 : < 80
<b>Score total</b>	<b>0–17</b>
Test G8 considéré anormal si ≤ 14	

## Références

- Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, et al. (2011) Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 22(2): 257–67
- Barnadas A, Gil M, González S, et al. (2009) Exemestane as primary treatment of estrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. *Br J Cancer* 100(3): 442–9. Epub 2009 Jan 20
- Bear HD (2010) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer: individualizing locoregional and systemic therapy. *Surg Oncol Clin N Am* 19(3): 607–26
- Brain EG, Mertens C, Girre V, et al. (2011) Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: a French Geriatric Oncology Group (GERICO) phase II multicentre trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 80(1): 160–70
- Chia YH, Ellis MJ, Ma CX (2010) Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 103(6): 759–64. Epub 2010 Aug 10
- Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. (2009) Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 113(1): 145–51. Epub 2008 Feb 9
- Ellis MJ, Miller WR, Tao Y et al. (2009) Aromatase expression and outcomes in the P024 neoadjuvant endocrine therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 116(2): 371–8. Epub 2008 Oct 22
- Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. (2008) Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 100(19): 1380–8. Epub 2008 Sep 23
- Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. (2011) Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* DOI:10.1007/s10549-011-1486-2-Published on line
- Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, et al. (2006) Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 295(7): 801–8
- Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, et al. (2010) Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *JCO* 28(12): 2046–50
- Mello-Grand M, Singh V, Ghimenti C, et al. (2010) Gene expression profiling and prediction of response to hormonal neoadjuvant treatment with anastrozole in surgically resectable breast cancer. *Breast* 121(2): 399–411. Epub 2010 Apr 29
- Miller WR (2009) Clinical, pathological, proliferative and molecular responses associated with neoadjuvant aromatase inhibitor treatment in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 118(4–5): 273–6
- Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C (2011) Comparison of two frailty screening tools in older women with early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 79: 51–64
- Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S (2005) The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 54: 129–36
- Seo JH, Kim YH, Kim JS (2009) Meta-analysis of preoperative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 63(2): 261–6. Epub 2008 Mar 26
- Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. (2011) Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol* 29 (suppl); abstr 9001)
- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. (2001) Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 12(7): 997–1003
- Viehl CT, Langer I, Guller U, et al. (2011) Prognostic impact and therapeutic implications of sentinel lymph node micrometastases in early-stage breast cancer patients. *J Surg Oncol* 103(6): 531–3