



HAL
open science

**Le cancer du sein métastatique chez la femme âgée :
revue synthétique de l'ensemble des options
thérapeutiques**

E. Brain

► **To cite this version:**

E. Brain. Le cancer du sein métastatique chez la femme âgée : revue synthétique de l'ensemble des options thérapeutiques. 29^e journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Avignon, 2007. Cancer du sein avancé, Nov 2007, Avignon, France. pp.197. hal-03575106

HAL Id: hal-03575106

<https://hal.science/hal-03575106>

Submitted on 15 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le cancer du sein métastatique chez la femme âgée : revue synthétique de l'ensemble des options thérapeutiques

E. Brain

Le vieillissement de la population, l'augmentation de l'espérance de vie et, en parallèle, l'incidence croissante des cancers avec l'âge, sont des phénomènes parfaitement reconnus dans la société moderne. Le cancer du sein n'échappe pas à ce dernier phénomène. Près de 50 % d'entre eux surviennent aujourd'hui chez des femmes de 65 ans ou plus et plus de 30 % au-delà de 70 ans (1). Malgré des métastases synchrones plus fréquentes lors d'un diagnostic au-delà de 75 ans, le pronostic varie peu en fonction de l'âge, probablement du fait d'un phénotype biologique plus favorable chez les sujets âgés : moindre taux de prolifération tumorale ou de surexpression de l'oncogène HER2, hormonosensibilité plus fréquente avec expression des récepteurs hormonaux (RH) croissant avec l'âge, etc. La carence d'informations objectives concernant sa prise en charge thérapeutique reste cependant paradoxale si l'on considère les projections pour les dix prochaines années annonçant une augmentation de l'incidence dépassant 40 % chez les sujets de plus de 70 ans (2).

La France est en bonne position pour répondre à un certain nombre de questions pratiques de prise en charge, du fait des initiatives structurantes de l'institut national du cancer (INCa) et de l'existence de groupes spécifiques s'intéressant à l'oncogériatrie – comme le Programme d'action concertée d'oncogériatrie (PAC GERICO) de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), et le Groupe d'échanges de pratiques en oncogériatrie (G-EPOG) en articulation avec la Société internationale d'oncogériatrie (SIOG) – ou de la Task force in elderly (TFE) de l'European organization for research and treatment of cancer (EORTC).

Comme chez les sujets plus jeunes, les traitements systémiques du cancer du sein métastatique de la femme âgée peuvent intégrer une hormonothérapie, une chimiothérapie, un traitement dit « ciblé » ou encore certains traitements de support spécifiques comme les biphosphonates.

Hormonothérapie

L'hormonothérapie est le volet thérapeutique dont l'indication est la moins débattue en raison de sa tolérance affirmée excellente et de l'hormonosensibilité fréquente et croissante du cancer du sein avec l'âge. Une seule série a étudié spécifiquement la question de l'efficacité du tamoxifène en fonction de l'âge et en contexte métastatique, sans identifier de différences entre les groupes, mais avec tous les biais méthodologiques classiques et plusieurs questions de tolérance (3). Parmi les antiaromatases, seul le létrozole a fait l'objet d'une analyse voisine, ne montrant un meilleur taux de réponse objective par rapport au tamoxifène que chez les sujets de plus de 70 ans, ainsi qu'une amélioration du temps jusqu'à une progression plus importante, grâce à l'antiaromatase, chez les sujets âgés par rapport aux autres (4). Ces éléments ne doivent pas occulter les questions de tolérance qui peuvent influencer notablement l'observance et minimiser l'intérêt souvent formulé de la moindre contrainte de l'hormonothérapie en comparaison à la chimiothérapie. Prescrit depuis plus de 30 ans, le tamoxifène présente des effets secondaires parfaitement décrits : carcinome de l'endomètre, saignements gynécologiques, bouffées de chaleur, troubles thromboemboliques et cérébrovasculaires, ces derniers étant plus fréquents avec l'âge (5, 6). Les antiaromatases ont un index thérapeutique plus favorable pour ces différents registres d'effets secondaires, par exemple sur le plan cardiovasculaire (7). Inversement, elles sont responsables d'autres effets secondaires : troubles musculosquelettiques, dont arthralgies parfois sévères, et fractures favorisées par le contexte de l'ostéoporose (8). Certains auteurs suggèrent également un retentissement sur les fonctions cognitives plus important avec l'anastrozole qu'avec le tamoxifène (9, 10). Ces effets secondaires pouvant avoir un impact pratique important chez le sujet âgé, on doit en mesurer constamment le « poids » dans le contexte d'une maladie métastatique incurable où la qualité de vie et l'autonomie demeurent des objectifs permanents.

Chimiothérapie

Bien que plusieurs groupes aient suggéré que l'âge n'influe pas ou peu sur la réponse et la tolérance à la chimiothérapie, cette dernière reste considérée comme potentiellement plus à risque chez le sujet âgé en raison des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques accompagnant le vieillissement, incluant le déclin fonctionnel de plusieurs organes cibles et l'incidence croissante des comorbidités. Aussi, bien que la question du choix entre un traitement combiné et un traitement séquentiel demeure importante en contexte métastatique, la préférence est à la seconde stratégie chez les sujets âgés afin de limiter les cumuls de toxicité croisés (2).

Les anthracyclines détiennent un rôle central dans la prise en charge du cancer du sein. Ce sont aussi les cytotoxiques les plus redoutés chez le sujet âgé en raison de leur toxicité cardiaque. Au-delà d'une dose cumulée de 400 mg/m² de doxorubicine, un âge supérieur à 65 ans constitue un facteur de risque important dans la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive (11), malgré des données pharmacocinétiques contradictoires (12). En contexte métastatique, les travaux rétrospectifs du MD Anderson ne semblent pas discerner de différence significative en terme de toxicité ou d'efficacité de la doxorubicine à la dose de 50 mg/m² chez des sujets de plus de 65 ans par rapport aux sujets plus jeunes (13). Bien qu'aucune recommandation officielle n'existe pour ajuster les doses de doxorubicine selon l'âge, des doses inférieures ou égales à 50 mg/m² sont généralement préférées chez les sujets âgés. L'augmentation du nombre de cycles avec de plus faibles doses, le recours à l'épirubicine, aux formes liposomales associées à une moindre cardiotoxicité, voire aux formes orales, constitue autant de pistes utiles de recherche. Elles n'éliminent pas le risque cardiaque, comme dans l'essai ayant récemment comparé gemcitabine à épirubicine en première ligne de chimiothérapie métastatique chez des femmes de plus de 60 ans, avec une efficacité favorisant l'épirubicine, mais où la survenue d'une toxicité cardiaque sous l'anthracycline choisie imposa la suspension du traitement chez 5 % des patientes (14).

Le cyclophosphamide, la capécitabine, les taxanes, la gemcitabine ou la vinorelbine ont été étudiés dans certains programmes spécifiques pour les sujets âgés, avec des ratios thérapeutiques variables, conduisant généralement à des recommandations spécifiques de doses (références dans (2)). L'efficacité de la combinaison cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile (CMF) ne semble pas varier avec l'âge dès lors que les doses de cyclophosphamide sont adaptées à la fonction rénale des sujets âgés. Malheureusement, cette consi-

dération est loin d'être appliquée en routine. La capécitabine a été étudiée à l'Istituto nazionale dei tumori et doit être prescrite à un palier plus faible que le palier standard ($1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2 \times 2/\text{jour}$, 2 semaines/3) pour contourner les problèmes de tolérance digestive (diarrhée) parfois sévères. L'utilisation des taxanes est possible avec des doses ajustées (15-18). Le paclitaxel à la dose de $80\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$, 3 semaines/4, donne un excellent taux de réponse (54 %), mais la toxicité reste inacceptable chez près de 15 % des sujets, incluant décès toxiques, cardiotoxicité, myélotoxicité plus intense que celle décrite chez les sujets plus jeunes, voire allergie sévère, non anticipés par l'évaluation gériatrique approfondie (EGA) initiale. Une dose plus faible doit donc être employée (18). Le programme GERICO 04 évaluant l'administration de docétaxel à la dose de $50\ \text{mg}/\text{m}^2$ toutes les deux semaines a été clos prématurément pour toxicité (communication PAC GERICO, FNCLCC). Malgré l'absence de différences pharmacocinétiques significatives en fonction de l'âge, les doses recommandées pour une administration hebdomadaire de docétaxel sont 25 % inférieures à celles des sujets plus jeunes (26 *versus* 35 mg/m^2) (16, 17).

Nouveaux traitements ciblés

Les nouveaux traitements ciblés visant des anomalies moléculaires spécifiques, comme le HER2 pour l'anticorps monoclonal trastuzumab et l'inhibiteur tyrosine kinase lapatinib, ou comme le *vascular endothelial growth factor* pour le bevacizumab, incarnent de nouvelles voies de recherche particulièrement intéressantes pour la population âgée du fait de leur spectre de toxicité très différent de la chimiothérapie. Généralement, leur activité a été démontrée en situation métastatique et en combinaison à des agents cytotoxiques (19, 20). Cependant, seuls quelques patients âgés très sélectionnés ont été traités dans ces études, empêchant de tirer des conclusions fermes pratiques. Le meilleur exemple est incarné par le trastuzumab dont le bénéfice majeur en adjuvant est démontré pour les tumeurs de statut HER2 positif, mais pour lequel les données spécifiques aux sujets âgés sont très limitées. Dans l'essai adjuvant HERA, moins de 16 % des patientes étaient âgées de plus de 60 ans. Si l'analyse par sous-groupe discerne toujours un bénéfice significatif sur la survie sans récurrence pour ces sujets, l'intervalle de confiance est beaucoup plus lâche (21) et une certaine prudence est nécessaire pour l'adoption de ce traitement chez le sujet de plus de 60 ans et *a fortiori* au-delà de 70 ans en l'absence de données plus spécifiques, tout spécialement après administration d'anthracyclines. Il existe donc un besoin crucial de données spécifiques pour

cette population, d'autant plus que plusieurs travaux soulignent les enjeux des voies croisées de signalisation entre RH et récepteurs tyrosine kinases pour contourner les mécanismes d'hormonorésistance (22).

Biphosphonates

Le bénéfice établi des biphosphonates dans le cancer du sein métastatique sur le plan osseux existe aussi dans la population âgée sous réserve d'une vigilance à l'égard de la fonction rénale à chaque séance afin d'adapter les doses si nécessaires (23).

Conclusion

En conclusion, il est nécessaire de souligner l'importance des répercussions fonctionnelles des traitements en cancérologie et de leur impact sur l'autonomie dans la population âgée (24, 25). L'évaluation gériatrique approfondie (EGA) ou *comprehensive geriatric assessment* (CGA) (24) représente un moyen d'apprécier ces différents volets. Il s'agit d'une évaluation multidimensionnelle (évaluation nutritionnelle, cognitive, des troubles dépressifs, de la dépendance, des conditions de vie et des comorbidités) au cours de laquelle les différents problèmes des sujets âgés sont « révélés » et décrits, où les ressources et les soutiens de la personne sont recensés et où, au final, un plan coordonné de soins peut être établi. Couplée à un index prédictif de toxicité des traitements, comme le MAX2 pour la chimiothérapie (26, 27), elle pourrait aider à mieux individualiser les traitements. Ceci fait l'objet d'un travail de cohorte conduit par Martine Extermann et Ludovico Balducci à l'Université de Tampa en Floride avec une initiative complémentaire de validation européenne en cours de construction. Elle fait partie de ce vocabulaire indispensable que doivent s'approprier progressivement les oncologues afin de pouvoir échanger avec les gériatres. Le développement d'outils plus légers que l'évaluation gériatrique approfondie, afin de dépister les fragilités induites par le vieillissement, est un champs de recherche complémentaire de cette pratique en plein développement, non spécifique au cancer du sein (24). Les oncologues doivent apprendre à intégrer bénéfice absolu, espérance de vie et tolérance, trois volets essentiels pour abandonner la discrimination ancienne reposant sur l'âge, inadaptée à l'évolution de nos moyens et pratiques.

Références

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T *et al.* (2004) Cancer Statistics, 2004. *Cancer J Clin* 54: 8-9
2. Crivellari D, Aapro M, Leonard R *et al.* (2007) Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 25: 1882-90
3. Dhodapkar MV, Ingle JN, Cha SS *et al.* (1996) Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. *Cancer* 77: 683-90
4. Mouridsen H, Chaudri-Ross HA (2004) Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist* 9: 497-506
5. Deitcher SR, Gomes MP (2004) The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 101: 439-49
6. Ragaz J, Coldman A (1998) Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors, with analysis of mortality from contralateral breast cancer, cardiovascular events, endometrial cancer, and thromboembolic episodes. *J Clin Oncol* 16: 2018-24
7. Nabholz JM, Gligorov J (2006) Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf* 29: 785-801, 29: 785-801
8. Venturini M, Del Mastro L (2006) Safety of adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Cancer Treat Rev* 32: 548-56
9. Bender CM, Sereika SM, Ryan CM *et al.* (2005) Memory impairments with anastrozole versus tamoxifen therapy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 94 (suppl 1), S274
10. Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L *et al.* (2004) Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 13: 61-6
11. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97: 2869-79
12. Sulkes A, Stemmer SM (2001) Doxorubicin-based chemotherapy in the elderly. *Ann Oncol* 12: 1180-81
13. Ibrahim NK, Hortobagyi GN, Ewer M *et al.* (1999) Doxorubicin-induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long-term follow-up: the M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 43: 471-8
14. Feher O, Vodvarka P, Jassem J *et al.* (2005) First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 16: 899-908
15. Wildiers H, Paridaens R (2004) Taxanes in elderly breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 30: 333-42
16. Hurria A, Fleming MT, Baker SD *et al.* (2006) Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in older patients. *Clin Cancer Res* 12(20 Pt 1): 6100-5
17. ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA *et al.* (2005) Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol* 23: 1070-7

18. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L *et al.* (2005) Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol* 16: 253-8
19. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V *et al.* (2006) Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 24: 4107-15
20. Miller KD, Wang M, Gralow J (2005) A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Breast Cancer Res Treat* 94 (Suppl 1): S6
21. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B *et al.* (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1659-72
22. Nicholson RI, McClelland RA, Robertson JF, Gee JM (1999) Involvement of steroid hormone and growth factor cross-talk in endocrine response in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 6: 373-87
23. Tralongo P, Repetto L, Di Mari A *et al.* (2004) Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology* 67: 112-6
24. Extermann M, Aapro M, Bernabei R *et al.* (2005) Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 55: 241-52
25. Sweeney C, Schmitz KH, Lazovich D *et al.* (2006) Functional limitations in elderly female cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 98: 521-9
26. Extermann M, Chen H, Cantor AB *et al.* (2002) Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer* 38: 1466-73
27. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW *et al.* (2004) MAX2—a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials. *Eur J Cancer* 40: 1193-8

Déclaration de conflits d'intérêts

Auteur	Aucune situation d'intérêt particulière	Participation financière dans le capital d'une entreprise	Contrat consultant, interventions ponctuelles, expertises, conférences, formation	Activité donnant lieu à versement au budget d'une structure	Autres liens Sans rémunération	Sans réponse
Étienne Brain						X