



**HAL**  
open science

Vers une nouvelle sélection des patients éligibles à une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localisé du sujet âgé à l'aide des outils PREDICT tool et CRASH test  
Caroline Bailleux

► To cite this version:

Caroline Bailleux. Vers une nouvelle sélection des patients éligibles à une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localisé du sujet âgé à l'aide des outils PREDICT tool et CRASH test. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02987800

**HAL Id: dumas-02987800**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02987800>**

Submitted on 4 Nov 2020

**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.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE MEDECINE DE NICE



**Vers une nouvelle sélection des patients éligibles à  
une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du  
sein localisé du sujet âgé à l'aide des outils  
PREDICT tool et CRASH test**

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Doctorat en Médecine  
Diplôme d'Etudes Spécialisées d'Oncologie Médicale

Soutenue publiquement à Nice,  
le 25 Octobre 2019

**BAILLEUX Caroline**

née le 01 Août 1987

Président du jury : Mr le Professeur Jean-Marc FERRERO

Asseseurs : Mr le Docteur Thomas BACHELOT  
Mr le Professeur Emmanuel BARRANGER  
Mr le Professeur Olivier GUÉRIN  
Mr le Professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI

Directrice de thèse : Mme le Docteur Rabia BOULAHSSASS

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie  
Recherche  
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDETOUR Florence	Cancérologie - Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)  
Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## Remerciements

★ Je tenais tout d'abord à remercier le **Pr Jean-Marc Ferrero**. Vous n'êtes pas seulement mon président de jury de thèse, vous êtes celui qui m'a accompagnée, guidée durant ces six dernières années. Vous avez toujours trouvé les mots justes pour m'encourager et me conseiller que ce soit dans mes choix professionnels ou personnels. Je ne pouvais espérer meilleur maître. J'espère ne jamais vous décevoir.

★ Je tenais également à adresser mes sincères remerciements aux autres membres du jury:  
**Au Dr Rabia Boulhassas**: mais quelle directrice de thèse formidable tu as été! Toujours enthousiaste, toujours rassurante, pleine d'idées et de conseils. Cette thèse fut l'occasion d'une belle rencontre et je serais ravie de mener d'autres projets avec toi dans le futur.

**Au Dr Thomas Bachelot**: merci pour cette année au Centre Léon Bérard, pour votre enseignement, votre écoute, vos conseils et votre humour. Je ne pouvais espérer une meilleure année pour clore cet internat de médecine. Merci d'avoir fait le déplacement pour faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tout.

**Au Pr Jean-Michel Hannoun-Levy**: cher professeur, vous n'avez pas seulement été un maître pendant six mois, vous avez été un mentor pendant toutes ces années, toujours bienveillant et rassurant. A défaut de passer du côté obscur de la force, je vous ai promis d'être une oncologue médicale, amie des radiothérapeutes et je m'y tiendrai.

**Au Pr Emmanuel Barranger**: merci pour votre présence. Merci d'avoir accepté d'être le référent en chirurgie sénologique de ce jury. J'espère être digne de travailler à vos côtés dans les années à venir, au sein de cette grande famille qu'est la sénologie au Centre Antoine Lacassagne.

**Au Pr Olivier Guérin**: merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse entre deux portes de Cimiez. J'espère que cette thèse vous aura rassuré sur la capacité d'un oncologue médical à parler d'onco-gériatrie et si ce n'est pas le cas, je serais heureuse de pouvoir profiter de votre enseignement dans les années à venir.

★ Je tenais à remercier également les équipes médicales et membres associés rencontrés:  
**Au Dr Eric François**: merci d'avoir été le premier à vouloir m'adopter. Votre bienveillance m'a toujours sauvée dans les moments difficiles. Les mots manquent pour décrire toute ma reconnaissance actuelle. J'espère vous rendre fière à l'avenir tout en restant le poulpe attachant des débuts.

**Au Pr Frederic Peyrade**: cher monsieur Peyrade, merci pour votre soutien, vos conseils et votre écoute au quotidien. Vous faites parti des interlocuteurs les plus sincères que j'ai eu la chance de rencontrer. Mes questionnements ont toujours trouvé des réponses honnêtes et bienveillantes et je vous en remercie infiniment.

**Au Dr Annick Boscagli**: maman Annick merci d'exister! Tu es une personne si exceptionnelle... travailler à tes côtés a été une très belle expérience humaine et professionnelle. Encore merci.

**Au Dr Lauris Gastaud**: mon cher Lauris, merci de m'avoir montré le chemin de la compassion inconditionnelle et la mignonitude. Ta bienveillance avait le don de me faire tout comprendre. Merci pour tous tes conseils.

**Au Dr Karen Sanna-Bénézery:** ma chère Karen, merci d'avoir toujours été l'oreille attentive dans les moments de doute. Ton sourire et ta gentillesse étaient de vrais rayons de soleil au quotidien. Merci pour tout.

**Au Dr Ophélie Cassuto:** merci pour m'avoir secouée dans cette longue traversée de l'internat. Tu es celle qui m'a toujours poussée en dehors de ma zone de confort avec lucidité et bienveillance.

**Au Pr Antoine Thyss:** merci de m'avoir accueillie dès le premier jour et encouragée en hématologie et onco-pédiatrie. Merci de m'avoir recommandée à l'équipe du Dr Bulavin et d'avoir été soucieux de mon apprentissage de l'oncologie, de l'hématologie et de l'anglais.

**Au Pr Joel Guigay:** merci de m'avoir soutenue et encouragée dès notre premier entretien. Votre confiance en moi a été une vraie source de motivation et pour cela je vous remercie encore aujourd'hui.

**Au Dr Véronique Mari:** merci d'avoir initialement porté cette thématique et d'avoir accueilli ma thèse avec enthousiasme. Merci pour les conseils avisés et ton recul sur certaines situations de vie.

A l'ensemble des praticiens du Centre Antoine Lacassagne avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger, en particulier aux **Drs Josiane Otto, Anne Creisson, Isabelle Peyrottes, Anne Sudaka, Philippe Follana, Yves Foucher, Jérôme Doyen, Axel Leysalle, Christophe Hebert, Pierre-Yves Bondiau, Marie-Eve Chand, Delphine Borchiellini, Esmâ Saada, Agnès Ducolombier, Olivier Dassonville, Alexandre Bozec, Gilles Poissonnet, Catherine Ciais, Michel Poudenx, Olivier Humbert et Camille Varvat.**

A l'ensemble des praticiens hématologues de l'Archet avec une mention spéciale pour le **Dr Henri Vinti**, heureux retraité désormais. Merci également au **Pr Thomas Cluzeau** pour les conseils avisés.

**À l'équipe de Sénologie de l'Institut Gustave Roussy :** aux **Dr Suzette Delalogue, Barbara Pistilli et Mahasti Saghastian:** merci pour votre accueil et votre soutien. Ces six mois à l'IGR furent intenses et riches d'enseignements. J'espère un jour être à la hauteur. Au **Pr Fabrice André:** merci pour votre soutien et votre confiance. J'ai pu entrevoir à vos côtés ce qu'était l'excellence.

**À l'équipe de Gynéco-Sarcome du Centre Leon Bérard :** Au **Drs Olivier Tredan, Pierre-Etienne Heudel, Medhi Brahmi, Armelle Dufresne** et au **Pr Isabelle Ray-Coquard:** vous faites une sacrée équipe! Merci pour ces RCP animées et votre gentillesse au quotidien. Ce fut un plaisir pendant cette année au CLB et j'aurais pu rester là encore quelques temps en tant qu'interne avec plaisir! **Au Dr Lauriane Eberst:** ma chère Lauriane, tu es un exemple pour moi. J'aimerais un jour rassembler autant de qualités professionnelles et humaines. Tu vas me manquer en tant que chef de clinique mais également en tant que personne. **Au Pr Jean-Yves Blay:** merci pour cette session aurorienne pleine d'enseignement. Merci pour cette soirée de fin de stage pleine de bonne humeur. Vous êtes une source d'inspiration de savoir-être et de savoir-vivre. Merci.

**Au département de statistiques** avec en particulier un grand merci:

**À Jocelyn Gal:** cher Jocelyn, je pense que j'aurais pu écrire une page rien que pour toi. Tu as été la figure de soutien de cette année de thèse. Tu as grandement participé au travail mais tu as également largement contribué au maintien de ma motivation et de ma santé mentale. Tu as été d'une patience folle avec toutes mes demandes d'analyses même quand je n'arrivais pas encore à expliquer pourquoi je voulais les faire, pourquoi je devais les faire. Merci de m'avoir fait

confiance. Tu as également été un élément majeur dans mon apprentissage des stats et des essais thérapeutiques en m'intégrant au CPP de Nice. J'espère continuer à travailler avec toi de longues années. Encore merci. **À Renaut Chiappa** qui a mené la gestion du recueil de données avec une disponibilité, une gentillesse et un professionnalisme qui force la reconnaissance. Ce sera toujours un plaisir de travailler avec toi. **À Yann Chateau**, pour avoir également géré d'autres projets. IFACT deviendra une priorité dès Novembre, ne serait-ce que par respect pour ton investissement et ton sérieux.

**À l'équipe de la DRCI** avec en particulier un grand merci à **Christine Lovera**: chère Christine. Je pense pouvoir dire que j'ai passé mes deux premières années d'internat à tes côtés. Tu m'as beaucoup appris et soutenue dans les moments difficiles. Merci.

**Aux soignants, aux assistantes médicales, aux physiciens** qui m'ont accompagnée avec une mention spéciale pour **Jonathan, Murielle, Michel, Serena, Dalenda, Quentin, Nathalie** au B3; **Nathalie, Florence, Christophe, Fred, Edel, Coralie** et **Sonia** en HDS; **Pascalou, Aurélia, Adrian** en radiothérapie; **Jessica, Lisa, Lydia, Cynthia, Lara, Romain, Manon, Josiane, Christine, Liliane, Elodie, Imane, Gladhys, Alix, Clara, Emilie, Béa, Véro** en HDJ; **Carole, Sylvanna, Julia, Aurélia, Eloise, Julie, Natasha, Audrey N, Audrey D, Emmanuelle, Aziza, Marina, Sylvie** et **Malika** au B5, **Aurélia, Sandrine** et **Patricia** au CLB et **Johanne** à l'IGR. Vous faites un travail exceptionnel au quotidien, juste un grand merci.

**À l'IRCAN** et plus particulièrement à **l'équipe de Dmitry Bulavin** avec une mention spéciale pour **Dmitry, Sasha, Laurent, Clément, Doria, Barnabé, Gwendoline, Mickael, Julien, Pape, Mariel** et **Alexandra**. Merci pour cette année de recherche et d'épanouissement personnel à vos côtés.

**À Pascale Coudeyras** pour avoir toujours été là pour mener à bien mes nombreuses demandes entre interCHU et année de disponibilité... sans tout ça, je n'aurais pas fait le même chemin. Encore merci.

#### ★ **À mes co-internes et amis Niçois:**

Un grand merci à **Nadia** pour avoir été la plus fidèle de mes co-internes. Présente du premier au dernier jour de ces 6 dernières années. Tu as été une de mes plus belles rencontres niçoises. Tu es une belle personne, honnête, franche, intelligente et extrêmement drôle. Tu m'as appris à m'accrocher à mes valeurs et à garder confiance en l'avenir. Sache que je serai toujours là pour toi. **À Lila**: copiiiine! Mais quel semestre d'amour à tes côtés au B5. Ces six mois intenses en émotions m'ont permis de gagner une amie. Tes "chaussons", ta ronron-thérapie et ton rire apportaient à chaque jour une douceur de vivre inqualifiable. Merci. **À Lucile**: : un immense merci à toi. Tu fais partie de ces personnes qui donnent foi en les valeurs humaines. Nous n'avons jamais été co-internes mais pour moi c'est tout comme. Merci de m'avoir tant soutenue. Vivement le retour des soirées confidences sous le soleil niçois. **À Claire**: mon petit blaste préféré! Parfois la vie c'est une rencontre. Quelques minutes ont suffi pour se trouver et depuis tu es mon rayon de soleil. Je te veux à mes côtés quels que soient les papiers d'adoption qu'il faille signer! Merci pour tout. **À Chloé**: mais quel bout de femme tu es! Merci pour ces six mois en HDJ. Merci pour toutes ces discussions, ces rires et même ces pleurs toujours constructifs. Nous avons déjoué tous les pronostics de personnalité et tu as marqué un tournant dans ma vie. Merci à toi et j'espère te retrouver vite. **À Charline**: les mots manquent.. que ce soit pour notre stage en radiothérapie, notre amitié ou encore notre chemin personnel, rien ne peut décrire cette vague émotionnelle. Merci d'avoir toujours été là, merci d'avoir toujours été toi et à 100% fidèle. Hâte de te retrouver sous le soleil cannois. **À Hannah**: co-interne en radiothérapie dans ce trio d'enfer, puis chef en HDJ, tu as toujours été à l'écoute et présente. Je te souhaite le meilleur pour la suite et j'espère que nos chemins professionnels se recroiseront un jour. **À Thomas**: Pag!

La révélation masculine de l'hématologie! Assez facile me diras-tu? Merci pour ces mois de rires et de bonne humeur. Bon, à cause de toi je me suis embourbée dans un DIU de biostatistiques mais je ne regrette rien aujourd'hui. Cette année de Master n'aurait pas été la même sans toi. Merci d'avoir été là en toute circonstance et merci pour ta fidélité intellectuelle. Je garde ton NK anti-stress près de moi et j'espère te revoir bientôt sous le soleil marseillais. **À Nour**: ma chère Nour, tu as été une de mes plus belles rencontres niçoises. Tu es l'une des plus belles personnes que je connaisse et j'espère que tu seras heureuse car tu le mérites sincèrement. J'espère que nos routes se recroiseront quitte à venir en pays nîmois. Plein de bisous. **À Maria**: ma sauveuse d'HDS! Mon premier espoir. Merci pour ces premières années d'internat, ces moments suspendus sur des terrasses, au bord de l'eau ou encore au Portugal. Merci de m'avoir chouchoutée pendant mes partiels de master. J'espère te retrouver un jour. **À Anne**: co-interne en hématologie, sous-locataire pendant un an. Tu as fait partie de mon entourage niçois pendant toutes ces années. Je te souhaite plein de bonheur. **À Inès**: Inès la tigresse! Mais quels fous rires. Même si ces six mois ont été durs pour toi, tu es restée mimi en toute circonstance. Merci pour tous ces conseils voyages. **À Patrick-J**: mais quel semestre.. tu es un personnage à part entier mon cher Patrick. Je ne pensais pas que quelqu'un comme toi pouvait exister. J'ai eu la chance de partager six mois ce bureau d'HDJ et d'en ressortir enrichie d'expériences humaines et musicales. Merci pour tout. **À Caroline R**: ma chère caro. Se motiver à courir ensemble un 10 km ça compte comme co-interne non? Merci pour avoir toujours trouvé les mots justes. Merci pour ces soirées animées. Merci pour ta fidélité intellectuelle. À très bientôt j'espère. **Sans oublier Alexandra** et son réconfort, **Navid** et son amour pour les chaises longues, **Benjamin** et son enthousiasme, **Angélique** et sa bonne humeur, **Diane** et son hyperactivité, **Thibaut** et son humour raffiné, **Valentine** et son professionnalisme, **Caroline M** et ses appels pharma quotidiens, **Clémence R** et les soirées amusées, **Victoria**, **Rémy**, **Antonin**, **Charline**, **Alexander**, **Romain**, **Audrey**, **Magali**, **Maud**, **Clémence** et **Marc**.

#### **A mes co-internes et amis non niçois:**

Un grand merci à vous tous pour m'avoir accueillie et fait vivre des moments dignes d'une vie d'Erasmus. J'espère vous recroiser au détour d'un congrès ou de voyages en nos villes respectives. Vous êtes tous les bienvenus à Nice.

Aux internes de l'IGR: **À Sarah** pour ces six mois de complicité à l'IGR, ton soutien quotidien, nos sessions de danse suédoise, nos escapades parisiennes et nos moments partagés à Nice. Je te souhaite plein de bonheur avec ta petite Suzanne. **À Léna**, pour ton sourire et ta vision toujours positive de la vie. **À Yohan**, pour cette garde pleine de confidences et tous les moments qui ont suivi.

Aux internes du CLB Team GynécoBoobs: mais quel semestre de l'amour passé à vos côtés. Merci pour tous ces moments partagés au sein du CLB mais également lors des soirées animées lyonnaises, niçoises ou encore dijonnaises. Je ne vous oublierai jamais. **À Jean-David**, pour tout ce que tu es. Je n'aurais pas souhaité meilleur co-interne. Tu rassembles tellement de qualités humaines et professionnelles que tu resteras quelqu'un de spécial pour moi. Je n'ai aucune inquiétude pour toi et je te souhaite le meilleur dans tous les domaines. **À Simon**, notre prince, mon élève et coach sentimental. Merci pour tous ces moments de partage, de rires et ces soirées où seul ton sourire était à la hauteur de ton déhanché. Heureuse de savoir que l'élève a dépassé le maître et à très bientôt j'espère. **À Antoine**, mon rayon de soleil, la douceur à l'état pur. Merci pour tous ces mots tendres. Te dire au revoir a été un vrai déchirement. **À PAC**, pour ta bonne humeur, ton sourire au quotidien et ton réconfort de chaque instant. **À Patrick**, pour ton humour et nos instants suspendus de mignonitude. **À Kathleen**, pour avoir été une maman, une organisatrice hors pair et une collègue idéale. Plein de bonheur avec ta petite Ines, membre à part entière de la Team GynécoBoobs. **À Alexandrine**, pour ta douceur. **À Louis**, pour ton rire et nos débats scientifiques de tout instant. **À Clémence**, co-interne par adoption, pour ton accueil, ta gentillesse, ta spontanéité et nos rires.

Aux autres co-internes du CLB qui ont partagé le bureau du Doctor's club: **À Chloé**, pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ton humour dépotant! **À Charlotte**, pour cette spontanéité et cette intelligence de vie qui te caractérisent. **À Stéfani**, dont la douceur et la gentillesse n'ont d'égal que sa beauté. A la Team Summer GynécoBoobs: **à Laetitia**, **à Thibault**, **à Benoit** et **à Rebecca** ma co-équipière fidèle d'HDJ.

À tous mes co-auroriens avec une dédicace pour **Guillaume**, ses documentaires animaliers et notre soirée niçoise improbable, **Marie V** pour ces six années à se suivre malgré nous depuis Montpellier et **Clemence** pour son sourire et ces midis tout en confiance. Vous retrouvez à chaque session était un vrai plaisir. J'espère pouvoir continuer la tradition dans les années à venir.

#### **À mes amis parisiens:**

À mes cos de Ginette, ces quarante frères et soeurs qui ont partagé la préparation au concours pendant 2 ans avec une attention particulière pour **Charlotte**, ma co de jour avec qui nous avons défié les lois de la thermo-physique; **Virginie**, et son rire sans égal; **Margaux**, ma co de nuit et nos discussions nocturnes; **Gersende**, ma co de jour et de nuit; **Gwenaël**, pour son soutien sans failles jusqu'aux derniers oraux de l'ENS; **Côme**, pour notre complicité et nos blind tests; **Caroline**, **Clémence**, **Laure** pour notre groupe de Pâques; **Déborah**, pour ta bonne humeur et ton amour du tennis; **Julie**, pour avoir mis de la chaleur du sud dans mon quotidien; **Mathias**, pour cette complicité de chaque instant.

À mes co-normaliens et en particulier **Alicia** et sa folie; **Guilhem** et son excellence dans de nombreux domaines; **Michaël** et notre complicité des premiers instants jusqu'aux soirées à Montpellier. A mon équipe de HandBall, **à Amélie** pour son soutien lors de mon changement de vie pour médecine. A ma coach inoubliable: **Clothilde**.

#### **À mes amis montpelliérains:**

À mes co-externes et co-passerelliens avec une mention spéciale pour **Adrien**, **Bouchra**, **Christophe**, **Denis**, **Roberta**, **Marie**, **Mathieu**, **Hiep**, **Pierre**, **Esther**, **Joseph** et leur petit **Gaël**, **Andrea** et **Yann**. Nos routes se sont séparées mais je ne garde que de bons souvenirs de ces années à vos côtés.

#### **À mes amis lyonnais par alliance :**

**À Chloé** et **John**, **Pauline** et **Vincent**, **Clément**, **Charles-Alexandre**, **Romain**, **Lauriane** et **Bibi**, **Flo**, **David** et tous ceux qui constituent votre grande famille. Merci pour l'accueil, merci pour le soutien, merci pour les conseils qui m'ont permis d'appréhender l'ours qui partage ma vie. Merci pour ces soirées déguisées et pleines de rires. Merci.

#### **À mes amis d'enfance et de toujours:**

**À Laurène**: merci d'avoir toujours été là. Je pense qu'après 26 ans de vie commune, je ne te considère plus comme une amie mais comme une soeur. Au-delà du quotidien, tu es celle sur qui je peux compter en toutes circonstances. Tu fais partie de ma vie. Tu fais partie de moi. Je t'aime.

**À Véronique:** ma chère Véro. Nous avons vécu tellement des choses ensemble.. la prépa, l'ENS, les changements de vie, de cursus, de ville.. Être ton ange à Ginette a été le début d'une belle amitié. Tu es une belle personne comme il n'en existe pas assez. Je serai toujours là pour toi from Nice to Berlin.

**À Charlotte:** Chacha! Comment dire.. je pourrai écrire un livre sur nous deux. L'ENS, le hand, Montpellier, médecine.. Tu es une personne entière et pleine de contrastes. Tu as été un soutien exceptionnel toutes ces années et ma vie n'aurait pas été la même sans nos discussions sans fin, nos délires et nos soirées. Merci d'avoir été là même lorsque la distance nous séparait. A très bientôt sous le soleil de Montpellier.

**À Pierre:** mon cher Pierre. Bientôt 10 ans que nos chemins se sont séparés et pourtant tu restes et resteras quelqu'un à part. Nos années de lycée, nos confidences et discussions interminables sur nos envies, nos doutes, sans parler de nos parties de tennis enragées. Quoiqu'il arrive tu auras été décisif dans les grands moments de ma vie. Merci pour tout.

**À Florent:** mon co-externe de toujours. L'alphabet nous a initialement réunis mais tu as marqué mon externat et ma vie par ta personnalité, tes principes, ton humour, ton soutien sans failles, nos sessions escalades et j'en passe.. La vie m'a paru bien vide sans toi et j'espère qu'un jour tes projets de revenir dans le Sud seront exaucés. À très bientôt.

#### ★ À ma famille :

Je tenais à remercier tout particulièrement ma famille pour son soutien sans failles pendant ces 14 années d'études. Mon développement personnel et professionnel n'a été possible que grâce à leur présence, leur dévouement, leur compréhension à chaque étape décisive et leur amour au quotidien. Merci pour tous ces moments partagés à vos côtés. Merci pour le passé, le présent et le futur. Je ne serai rien sans vous. Je vous aime.

**À ma chère maman:** Merci d'avoir toujours été là. Tu t'es toujours démenée pour me permettre de me réaliser que ce soit dans le sport, dans la musique ou dans les études. Un jour tu m'as dit "l'intelligence ce n'est pas ton niveau d'étude, c'est ton intelligence de vie, c'est ta capacité d'adaptation". J'ai grandi avec l'image d'une réussite multimodale et c'est grâce à toi. Je te dois beaucoup de ce que je suis. Merci de m'avoir montré un modèle de femme forte et dévouée à sa famille. Merci d'avoir maintenu cette tribu et d'en avoir fait un pilier fort d'amour et de réassurance pour nous tous. Merci pour tout.

**À mon cher papa (MBVGP):** Tu es le premier homme de ma vie. Merci pour tout l'amour, le soutien et la réassurance que tu m'as apporté. Merci pour m'avoir montré la voix de la résilience et du courage. Merci pour ces grosses bousculades qui m'ont fait sortir de ma zone de confort et avancer quand je voulais tout abandonner. Tu as été un modèle fort d'intelligence alliant une somme de qualités et de capacités qui font que l'homme qui partagera ma vie n'aura qu'à bien s'accrocher! Encore merci.

**À mon frère William, sa femme Céline et leur petite merveille Louise:** mon cher frère, merci de m'avoir montré l'exemple. Merci pour ces moments suspendus, ces confidences et ces conseils sur la vie privée et professionnelle. Tu as été une oreille précieuse dans les moments difficiles et je t'en remercie. Vivement les retrouvailles.

**À ma "marrren" Stéphanie et sa tribu:** Je n'ai pas eu de grande soeur mais c'est tout comme. Tu as été un modèle de force morale, de principes, de gentillesse, de générosité, d'intelligence... bon j'ai aussi pris la force de caractère mais qui a dit que c'était un défaut!? Te te suis reconnaissante de tellement de choses. Merci pour tout. **À Stephane:** tu as énormément compté

pour moi ces dernières années. Merci pour ton soutien, ton écoute, ta bienveillance. Je ne pouvais espérer meilleur beau-parrain. **À mon filleul d'amour, Thibaut** et nos escapades parisiennes et lyonnaises. Je serai toujours là pour toi. Sans oublier **Hélian** et **Aubain** que j'aime tout autant.

**À ma tata Martine:** merci pour avoir su intervenir dans ma vie au bon moment. Je serai toujours attentive à tes conseils car ils sont le résultat d'années d'expérience. Tu es un modèle d'amour inconditionnel et je te respecte énormément pour cela.

**À ma famille du Nord, ma grand-marraine Pierrette, mon tonton Bernard, mon parrain Julien, Ameline, Max et Théo:** vous êtes un exemple de gentillesse à l'état pur. Je ne pouvais espérer meilleur exemple d'entente familiale. Depuis ma plus jeune enfance, vous êtes là malgré la distance. J'ai énormément de souvenirs avec vous et je ferai tout ce qui est possible pour en créer de nouveaux dans l'avenir. Merci pour votre soutien sans failles. Merci pour tout. **À ma grand-mère Thérèse:** merci pour ton soutien inconditionnel. Tu as toujours été là, attentive à mon bien-être, avec une générosité faisant toujours passer mon bonheur avant le reste. Merci pour toutes ces années. **À ma grand-mère Yvette:** que de fous rires avec toi et tes bêtises! Tu es pétillante et pleine de ressources. J'ai toujours apprécié nos moments complices et privilégiés. Tu as toujours été là pour moi, et je le serai également quoi qu'il arrive.

**À ma famille du Sud-Est, mes cousins de Menton Jean-Marc, Maryse, Fabrice et Bruno et leurs jolies petites familles.** Merci pour ces moments de plaisir partagés.

**À ma belle-famille. À ma belle-maman:** merci pour tout. Votre accueil, votre gentillesse, votre écoute, votre compréhension, nos moments passés ensemble toujours justes et agréables. Je ne sais où nous en serions sans vous. Vous êtes la belle-maman rêvée. Merci pour tout. **À Guy et Chantal:** merci pour votre gentillesse et votre accueil. Vous avez toujours été soucieux de notre bien-être et vous nous avez encouragés dans nos périples multiples. Merci.

**À Guy:** avoir été présent depuis ma naissance, c'est presque la famille non? Merci pour ton attention, ta joie de vivre et ton humour décapant.

À tout ceux qui ne sont plus et qui resteront dans mon cœur: **mon grand-père André, mon oncle Tony** et **ma nounou Annick.**

#### ★ **À mon amoureux :**

Je tenais particulièrement à remercier **Clement, mon amour,** pour ces deux dernières années passées ensemble. Tu es celui qui a vécu cette thèse de l'intérieur du début à la fin et si j'arrive sereine aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi. Tu as su équilibrer ma vie, me faire profiter des instants quotidiens, me donner envie de m'accomplir en tant que médecin, mais également en tant que compagne et femme. Merci pour tous ces moments partagés, toutes ces folies festives, tous ces voyages, toutes ces randonnées et escapades, toutes ces discussions passionnées, tous ces moments d'amour. Je ne sais pas où la vie nous mènera, mais le chemin n'en restera pas moins merveilleux. Et qui sait, sur un malentendu, peut-être que notre vie restera comme elle l'est aujourd'hui, belle et heureuse, avec des mini-loulous pour nous combler de bonheur.



<b>Table des matières</b>
---------------------------

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 01 SEPTEMBRE 2019 .....	p.2
REMERCIEMENTS .....	p.9
TABLE DES MATIÈRES .....	p.16
PREMIÈRE PARTIE - REMISE EN CONTEXTE DE L'ÉTUDE CHIMIOADJ70 .....	p.17
I. Généralités sur le cancer du sein chez le sujet âgé .....	p.17
1. Epidémiologie .....	p.17
2. Caractéristique tumorale .....	p.18
II. État des lieux de la prise en charge thérapeutique chez le sujet âgé .....	p.18
1. Chirurgie .....	p.18
2. Chimiothérapie adjuvante .....	p.20
3. Radiothérapie .....	p.21
4. Hormonothérapie et traitements anti-résorptifs osseux .....	p.22
III. Outils d'évaluation oncogériatrique disponibles .....	p.24
1. La balance quantité/qualité de vie .....	p.24
2. Outils d'évaluation gériatriques généraux .....	p.25
3. Outils d'évaluation adaptés à l'oncogériatrie dans le cancer du sein .....	p.26
IV. Transition vers l'étude CHIMIOADJ70 .....	p.26
Bibliographie additionnelle .....	p.27
DEUXIÈME PARTIE - THÈSE ARTICLE .....	p.31
Abstract .....	p.32
Introduction .....	p.33
Patients and methods .....	p.34
Results .....	p.36
Part 1. Descriptive analysis of the general study population .....	p.36
Part 2. Comparative descriptive analysis of the 3 treatment cohorts. Real-life analysis. Chemotherapy for whom? For what? .....	p.37
Part 3. <i>In-Silico</i> analysis with simulated data. Is it possible to improve survival data? Is chemotherapy possible for all patients? For what benefit? With what expected side-effects? .....	p.38
Part 4. Towards better patient selection. Who should benefit from chemotherapy? Which patients have an interest in being treated without fearing toxic side-effects? .....	p.39
Discussion .....	p.40
Bibliography .....	p.43
Tables and Figures .....	p.45
Appendices .....	p.54
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	p.62

## Première partie - Remise en contexte de l'étude CHIMIOADJ70

L'un des objectifs du troisième Plan cancer en France vise à améliorer la prise en charge des personnes âgées avec le développement plus systématique d'évaluations gériatriques et de réunions de concertation pluridisciplinaire d'oncogériatrie **(1)**. La définition de la personne âgée varie. Pour les démographes, une personne est âgée à partir de 60 ans. Pour l'Organisation mondiale de la santé, l'âge seuil est celui de 65 ans. Pour les oncogéiatres, on parle de femme âgée à partir de 70 ans, seuil défini dans les recommandations de Nice-Saint-Paul-de-Vence de 2009, en accord avec la Société internationale d'oncogériatrie (SIOG) et l'étude nationale ONCODAGE **(2,3)**. De plus, l'hétérogénéité de la population âgée en termes de comorbidités, d'environnement social, de dépendance, de mobilité, de statut nutritionnel, thymique et cognitif, rend également difficile l'homogénéisation des stratégies thérapeutiques **(4)**. Le traitement adjuvant du cancer du sein localisé chez la patiente âgée est donc limité par une fenêtre thérapeutique étroite en terme d'efficacité et de tolérance que ce soit dans le choix des modalités chirurgicales, de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de l'hormonothérapie. Tout l'enjeu des années à venir sera de définir les situations de sous-traitement et de sur-traitement afin d'assurer la meilleure prise en charge possible de nos sujets âgés grâce à l'utilisation d'outils d'évaluation oncogériatriques validés **(5)**.

### **I. Généralités sur le cancer du sein chez le sujet âgé**

#### *1) Epidémiologie*

Le cancer du sein de la femme représente 33 % des cancers féminins en France. L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans et 33 % des cancers sont diagnostiqués chez des femmes de 70 ans et plus **(6)**. L'âge reste un facteur de risque important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence qui augmente à partir de 30 ans avant de décroître après 80 ans. Les taux d'incidence sont les plus élevés pour les femmes âgées de 70 à 74 ans (420/100 000) et c'est dans cette classe d'âge que l'augmentation de l'incidence entre 1990 et 2018 a été la plus forte (+ 1,9 % par an en moyenne) **(6)**. Parallèlement, la mortalité a diminué dans cette tranche d'âge (- 0,8 % par an en moyenne). Cependant, le taux de survie nette à 5 ans est nettement plus faible (76 %) chez les femmes de plus de 75 ans que chez les plus jeunes. Elle est maximale chez les femmes âgées de 45 à 74 ans (92-93 %) et légèrement plus faible (90 %) chez les femmes plus jeunes (entre 15 et 44 ans) **(7)**. La mortalité spécifique liée au cancer du sein à 5 et 10 ans semble plus élevée après 70 ans que chez les femmes plus jeunes **(8)**. Cette donnée épidémiologique suggère une tendance au sous-traitement des femmes de plus de 70 ans.

## 2) Caractéristique tumorale

La principale caractéristique du cancer du sein chez la femme âgée de plus de 70 ans est la fréquence de l'hormonodépendance vis-à-vis des estrogènes ou de la progestérone avec ou sans surexpression de la mutation de HER2, par rapport à une population de femmes plus jeunes **(9)**. La fréquence de cette hormonodépendance est d'autant plus élevée que les femmes sont âgées, et atteint près de 85 % chez les femmes de plus de 80 ans **(10)**. Inversement, la fréquence de la surexpression de la mutation de HER2 est d'autant plus faible que les femmes sont plus âgées (10 % des femmes de plus de 70 ans) **(11)**. La présentation clinique est également particulière au moment du diagnostic, puisque les tumeurs sont de plus grande taille et que l'envahissement ganglionnaire est plus fréquent **(12,13)**. La négligence des femmes âgées envers leur santé à l'origine d'un retard diagnostique, bien que réelle, n'explique qu'en partie cette particularité. En effet, il semblerait que l'agressivité tumorale soit plus importante chez les femmes âgées, puisque l'envahissement ganglionnaire est surtout rencontré pour les tumeurs les plus petites **(12)**. Au niveau moléculaire, l'incidence des cancers luminaux A et B augmente avec l'âge, contrairement aux tumeurs basal like. L'étude du TCGA (The Cancer Genome Atlas) sein a mis en évidence un nombre plus important de mutations somatiques (en particulier pour PIK3CA) et de variations du nombre de copies (CNV) chez les sujets âgés **(14)**.

## **II. Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique chez le sujet âgé**

### 1) Chirurgie

Le traitement chirurgical reste la base de la prise en charge du cancer du sein, quel que soit l'âge. La chirurgie améliore la survie des patientes âgées, avec un taux de mortalité postopératoire de seulement 0,5 % **(15, 16)**. Elle est donc toujours recommandée et presque toujours réalisable. Il a été montré que la chirurgie améliorait la survie des patientes âgées. L'étude randomisée 10851 de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a comparé le traitement par tamoxifène seul à la mastectomie totale. Elle a analysé le cas de 164 patientes de plus de 70 ans atteintes d'un premier cancer du sein T1 à T3, N0N1, M0, unifocal. Quarante-deux patientes ont eu une mastectomie totale et 82 patientes ont reçu du tamoxifène seul. Après 11 ans de suivi, les patientes traitées par tamoxifène avaient un taux de progression de 68 % ; les patientes opérées, de 29 %. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie globale (SG).

L'étude randomisée de l'EORTC 10850 a également comparé la mastectomie totale à la tumorectomie associée à du tamoxifène chez 236 patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein de stade T1 à T3, N0N1, M0, unifocal **(17)**. La SG était identique dans les 2 groupes, alors que les patientes traitées par chirurgie conservatrice + tamoxifène avaient un

taux de rechutes locales plus élevé. Plusieurs autres études ont montré que si l'on compare une mastectomie totale à une tumorectomie suivie de radiothérapie, les résultats chez les femmes de plus de 70 ans sont comparables à ceux obtenus chez les femmes plus jeunes : davantage de récurrences locales en cas de traitement conservateur mais pas de différence significative de SG **(18, 19)**. On peut donc conclure que le traitement conservateur est possible chez la femme âgée comme chez la femme jeune. Une des questions qui conditionnent souvent le choix du traitement chirurgical chez la femme âgée est la possibilité de recevoir une radiothérapie adjuvante. Van de Water et al. ont publié une méta-analyse regroupant 5 études randomisées incluant 3190 patientes ayant soit une tumorectomie, soit une tumorectomie suivie d'une radiothérapie **(20)**. Parmi ces patientes, 39 % avaient plus de 70 ans. Dans ce groupe, le risque absolu de récurrence locorégionale à 5 ans était de 2,2 % avec radiothérapie contre 6,5 % sans radiothérapie. Il n'y avait pas de différence de SG ni de récurrence à distance. Les auteurs concluent que le bénéfice absolu de la radiothérapie dans ce groupe de patientes est faible et que le geste chirurgical ne doit pas être choisi en fonction de la possibilité d'avoir cette radiothérapie.

En ce qui concerne la chirurgie axillaire, Dans une étude rétrospective incluant des patientes de plus de 70 ans ayant un cancer du sein opérable et une aisselle cliniquement négative, Martelli et al. ont comparé les patientes ayant eu un curage et celles n'ayant pas eu de chirurgie axillaire : après 15 ans de suivi, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant les récurrences locales ou métastatiques **(21)**. Les patientes sans curage avaient une meilleure qualité de vie durant la première année suivant la chirurgie. Une méta-analyse incluant 2 études randomisées pour un total de 692 patientes a montré des taux identiques de survie sans récurrence et de SG entre des patientes ayant eu un curage axillaire et des patientes n'ayant eu aucun geste ganglionnaire. La morbidité était toutefois plus grande chez les patientes ayant eu un curage axillaire **(22)**.

Concernant la chirurgie, les guides de bonnes pratiques cliniques et les référentiels sont souvent assez vagues et émettent la recommandation suivante : si possible, les femmes âgées doivent être traitées de la même manière que les femmes jeunes. Pourtant, on observe la persistance de pratiques différentes. Une étude rétrospective de Bastiaannet et al., réalisée sur 127 805 patientes diagnostiquées entre 1995 et 2005, traitées aux Pays-Bas, a montré que les femmes âgées étaient moins souvent opérées et, lorsqu'elles l'étaient, avaient plus souvent une mastectomie totale et moins souvent un curage axillaire **(23)**. Ces résultats ont été confirmés par des études plus récentes, qui montrent que les patientes de plus de 70 ans sont souvent sur-traitées sur le plan chirurgical et sous-traitées en termes de thérapies adjuvantes **(24, 25)**.

En ce qui concerne la reconstruction, R. James et al. rapportent un taux de proposition de reconstruction passant progressivement de 60 % à 50 ans à 18 % à 80 ans, et d'acceptation de la chirurgie de reconstruction par la patiente passant respectivement de 35 à 2 % **(26)**.

## *2) Chimiothérapie adjuvante*

Plusieurs méta-analyses ont montré que le bénéfice absolu de la chimiothérapie adjuvante diminue lorsque l'âge augmente mais qu'elle garde son intérêt dans la population âgée sélectionnée selon des critères de gravité tumoraux (envahissement ganglionnaire et absence de récepteurs hormonaux) **(27, 28)**. Cette indication théorique doit être balancée par une évaluation globale et gériatrique, afin notamment de rechercher des facteurs de mortalité compétitive.

Peu d'études nous permettent de conclure sur le meilleur schéma à proposer aux patientes âgées et il n'y a pas à l'heure actuelle de recommandations préférentielles pour un schéma particulier. Le schéma séquentiel n'a pas été évalué dans la population âgée. Deux schémas spécifiques ont montré leur intérêt dans la population âgée :

1. Le schéma taxotère-cyclophosphamide (TC) : L'étude de Jones a montré la supériorité d'un schéma par TC versus adriamycine-cyclophosphamide (AC), en particulier dans le sous-groupe des femmes âgées de plus de 65 ans **(29)**.

2. Le schéma anthracycline liposomale : Le groupe français GERICO a évalué l'intérêt de la doxorubicine chlorhydrate en association au cyclophosphamide (MC) chez les femmes de plus de 70 ans à haut risque de rechute **(30)**. Ce schéma n'a cependant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce contexte.

En ce qui concerne le Trastuzumab, une revue de l'efficacité et de la tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant chez les patientes de plus de 60 ans a confirmé le bénéfice majeur du trastuzumab dans ce sous-groupe avec une toxicité cardiaque acceptable (5 % d'événements cardiaques) **(31)**. Les patientes ayant une tumeur HER2+, sans pathologie cardiaque, recevront une chimiothérapie adjuvante associée au trastuzumab. Deux questions se posent chez les femmes âgées pour limiter la toxicité cardiaque des traitements :

1. l'intérêt des schémas alternatifs sans anthracycline: les associations TC-trastuzumab et taxotère-carboplatine-trastuzumab sont des options moins cardiotoxiques **(29, 32)** ;

2. la diminution de la durée du trastuzumab : les différentes études n'ont pas atteint leur objectif de non-infériorité ; les schémas courts ne peuvent être recommandés actuellement malgré une moindre toxicité cardiaque **(33)**.

Les toxicités à craindre sont nombreuses. L'âge, avec ses particularités physiologiques propres, auquel s'ajoute le poids des comorbidités et du risque iatrogénique, peut modifier considérablement la pharmacocinétique des traitements, ce qui peut avoir des conséquences sur l'efficacité et la tolérance des chimiothérapies. Pour les drogues à élimination rénale ou néphrotoxiques, une surveillance de la fonction rénale est indispensable. La SIOG a émis des recommandations pour l'adaptation des posologies en fonction de l'altération rénale **(34)**.

L'utilisation des anthracyclines est marquée par un risque accru de toxicité cardiaque dans la population âgée. À partir d'une dose cumulée de 400 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine, la toxicité cardiaque double chez les sujets de plus de 60 ans (4,6 versus 2,3 %), avec plus de décès d'origine cardiaque (13 versus 7 %) **(35)**. Il existe un risque de neutropénie fébrile plus important chez les sujets âgés, ce qui doit faire discuter l'utilisation de G-CSF en prophylaxie primaire, en fonction du risque de neutropénie du schéma utilisé. Enfin, une attention particulière doit être portée aux prémédications qui peuvent induire des complications propres (corticothérapie, anti-émétiques notamment).

### *3) Radiothérapie*

L'indication de radiothérapie après mastectomie pN+ (de la paroi et des aires ganglionnaires) et après chirurgie conservatrice (au moins du sein seul) est validée avec un niveau de preuve IA **(36, 37)**. Ce bénéfice chez les patientes pN+ est observé pour les patientes avec 1 à 3 ganglions positifs ainsi que pour celles avec plus de 4 ganglions atteints. L'analyse par tranches d'âge a montré que ces résultats sont indépendants de l'âge. En ce qui concerne l'intérêt de réaliser une surimpression du lit opératoire, les résultats de l'essai de Bartelink et al. ont montré une réduction significative de l'incidence cumulée de récurrences locales à 20 ans, mais l'ampleur du bénéfice diminue avec l'âge (-3 % chez les patientes de plus de 50 ans) **(38)**.

En 2000, Athas et al. ont montré qu'aux Etats-Unis, 33 % des patientes ayant subi une chirurgie conservatrice n'avaient pas reçu la radiothérapie adjuvante indiquée, le plus souvent parce qu'elles avaient plus de 70 ans ou parce que le centre de radiothérapie était trop éloigné **(39)**. Dans ce contexte et basés sur un rationnel radio-biologique fort, différents schémas hypofractionnés plus ou moins accélérés ont été évalués. Quatre essais randomisés, 3 anglais (START-Pilot, START-A et START-B) et 1 canadien, incluant au total 7 095 patientes, ont montré la non-infériorité de schémas hypofractionnés (START-Pilot : 42,9 Gy et 39 Gy en 13 fractions en 5 semaines ; START-A : 41,6 Gy et 39 Gy en 13 fractions en 5 semaines ; START-B : 40 Gy en 15 fractions en 3 semaines ; essai canadien : 42,5 Gy en 16 fractions en 3,1 semaines) par rapport au schéma classique normofractionné (50 Gy en 25 fractions en 5 semaines) en termes d'efficacité et de tolérance à 10 ans dans les carcinomes infiltrants, dans une population ayant

majoritairement eu une chirurgie conservatrice, sans irradiation des aires ganglionnaires **(40-42)**.

D'autres stratégies ont été développées, en particulier chez les patientes âgées atteintes de cancer du sein de stade précoce, comme l'irradiation partielle accélérée. La détermination du fractionnement optimal est en cours d'évaluation. La majorité des récidives locales (80 %) se trouvent près du lit tumoral. L'irradiation partielle du sein, facilitée par les développements techniques de la radiothérapie, pourrait permettre de limiter les effets indésirables pulmonaires, cardiaques, cutanés, costaux en réduisant l'exposition des organes voisins du volume cible. Il existe différentes modalités, avec des irradiations préopératoires, peropératoires ou postopératoires en 1 à 10 séances. Les essais TARGIT, ELIOT, NIC-Hungary, RAPID et les essais du GEC-ESTRO et de l'université de Florence ont évalué des schémas d'irradiation partielle accélérée utilisant différentes techniques (applicateurs de photons ou d'électrons, radiothérapie externe ou curiethérapie) **(43)**. L'irradiation partielle accélérée du sein a démontré la non-infériorité de ces différents schémas par rapport à l'irradiation de la totalité du sein concernant le taux de récidives mammaires homolatérales dans tous ces essais avec un recul d'au moins 5 ans, sauf dans les essais ELIOT (taux de récidives mammaires homolatérales à 5 ans de 4,4 % dans le bras irradiation partielle accélérée, contre 0,4 % dans le bras traitement classique ;  $p = 0,0001$ ) et RAPID (fermeture prématurée du fait des mauvais résultats esthétiques), sans différence de survie globale à au moins 5 ans dans aucun de ces 6 essais **(43)**. De ce fait, l'irradiation partielle accélérée peut être proposée aux patientes à faible risque de rechute locale **(44,45)**. Plusieurs modalités existent: la curiethérapie interstitielle per- ou post-opératoire, la curiethérapie intracavitaire post-opératoire par ballonnet ou la radiothérapie peropératoire de contact. L'irradiation partielle accélérée monofractionnée par curiethérapie (SIFEBI) permet la réalisation du traitement en 1 jour pour les patientes âgées avec un risque de récidive locale faible **(46)**. Le manque de données actuel ne permet pas l'utilisation de cette technique hors essai thérapeutique pour le moment.

Les résultats des essais en cours permettront d'élargir les indications du traitement hypofractionné, et un plus grand nombre de patientes pourrait bénéficier à l'avenir en toute sécurité de traitements plus courts.

#### *4) Hormonothérapie et traitements anti-résorptifs osseux*

L'hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase (IA) s'est imposée comme le traitement de référence du cancer du sein hormono-dépendant chez la femme âgée de 70 ans ou plus parce qu'elle est plus efficace et mieux tolérée que le tamoxifène (en particulier le risque

thromboembolique et de cancer utérin sont moins élevés avec les IA) **(47)**. Cependant, les IA, en inhibant la production périphérique d'estrogènes, accélèrent la perte osseuse et induisent un risque élevé de fractures ostéoporotiques. A l'inverse, le tamoxifène préserve de ce risque ostéoporotique après la ménopause **(48)**.

Le risque ostéoporotique et ses conséquences (fractures) doivent donc être pris en compte dans la décision thérapeutique dans cette population particulièrement vulnérable et dans une approche médicale centrée sur la qualité de vie. Plusieurs sociétés savantes, dont la SIOG, ont édité en commun des recommandations quant à la gestion des IA et du risque ostéoporotique induit **(47)**. Ainsi, lors de l'introduction d'une IA et en l'absence de traitement par bisphosphonates (BP) en cours, une ostéodensitométrie (ODM) est recommandée. En cas de T-score supérieur à  $-2$  DS (dérivations standard) et l'absence de facteurs de risque ostéoporotiques, une surveillance annuelle seule par ODM est recommandée durant le traitement par IA. Il est donc important de repérer les patientes à risque afin de décider de l'introduction d'un traitement contre la résorption osseuse lors de la consultation initiale. Un T-score  $< -2$  DS nécessite l'introduction conjointe d'un traitement contre la résorption osseuse et d'une surveillance par ODM tous les 2 ans. Pour les patients avec un T-score  $\geq -2$  DS, la présence d'au moins 2 des facteurs de risque suivants indique la coprescription d'un traitement contre la résorption osseuse aux antiaromatases : âge  $> 65$  ans, T-score  $< -1,5$  DS (ostéodensitométrie), Tabagisme actif ou sévère, Indice de masse corporelle  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>, Antécédents familiaux de fracture de la hanche, Antécédents personnels de fracture de fatigue après l'âge de 50 ans et Corticothérapie de plus de 6 mois.

Quelle que soit la situation clinique, les recommandations insistent sur la supplémentation en calcium et en vitamine D et sur l'activité physique régulière pour leurs effets protecteurs contre la résorption osseuse. Deux classes thérapeutiques anti-résorption osseuse sont recommandées dans la prévention de l'ostéoporose induite par les IA : les BP et le dénozumab **(47)**. Parmi les BP, le risédronate per os à la posologie de 35 mg hebdomadaire ou le zolédronate intraveineux à la posologie de 4 mg tous les 6 mois sont les produits disposant du meilleur niveau de preuve. Le dénozumab est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 60 mg tous les 6 mois. Dans tous les cas, l'adjonction d'un traitement contre la résorption osseuse se poursuivra pendant toute la durée du traitement par IA (5 à 10 ans). Les recommandations insistent également sur la sécurité de ces traitements pris sur le long terme. En revanche, le risque d'ostéonécrose induite par les BP ou le dénozumab n'est pas mentionné dans ces recommandations. Par précaution, une évaluation stomatologique pré-thérapeutique devrait être envisagée, en particulier si l'état dentaire est précaire.



Enfin, dans une méta-analyse récente incluant 18 766 participantes atteintes de cancer du sein et ayant reçu des BP en adjuvant (zolétronate, clodronate, ibandronate), les auteurs ont retrouvé un effet protecteur significatif des BP contre le risque de récurrence métastatique osseuse liée au cancer du sein (RR = 0,83 ; p = 0,04) ainsi que sur la mortalité spécifique liée au cancer du sein (RR = 0,91 ; p = 0,04). Cet effet protecteur était plus important dans le sous-groupe des cancers du sein des femmes ménopausées (11 767 participantes) **(49)** Une étude récente de Gnani et al. a comparé l'administration de Denosumab 60 mg tous les 6 mois à un placebo mettant en évidence un gain modeste en survie sans maladie (hazard ratio 0,82, IC95% 0,69-0,98; p=0,0260) **(50)**. Aucune étude ne compare à ce jour BP contre Denosumab.

### **III. Outils d'évaluation oncogériatrique disponible**

#### *1) La balance quantité/qualité de vie*

Jusqu'à une période récente, les traitements des patientes atteintes de cancer étaient évalués selon des critères cliniques, tels que la survie de la patiente, la durée de rémission et la réponse tumorale, mais actuellement, avec l'augmentation du nombre de survivantes, la qualité de vie devient une préoccupation majeure. Les raisons de cet intérêt croissant pourraient être également liées aux toxicités importantes de certains traitements, mais également au fait que la qualité de vie ait été démontrée comme étant pronostique de la survie **(51, 52)**. Dans de nombreux cas, la palliation des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie sont les principaux objectifs des traitements plutôt que l'augmentation de la survie. Les femmes âgées atteintes de cancer du sein sont sous-traitées par rapport aux plus jeunes **(53)**. Notamment en ce qui concerne les traitements par chirurgie et par chimiothérapie, les femmes âgées ne bénéficient pas des avancées thérapeutiques les plus récentes. De plus, il existe peu de référentiels de traitements propres aux sujets âgés. En effet, jusqu'à récemment, peu d'essais se sont intéressés spécifiquement aux patients âgés, ceux-ci étant exclus du seul fait de l'âge de la plupart des essais prospectifs **(54, 55)**.

Récemment, la SIOG et la Société européenne des spécialistes du cancer du sein (EUSOMA) ont édité des recommandations pour la prise en charge thérapeutiques des femmes âgées de 70 ans et plus atteintes d'un cancer du sein **(56)**. Classiquement, les stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein sont bien codifiées et tiennent compte, au moment du diagnostic, de la taille de la tumeur, du grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson, de l'hormonodépendance aux estrogènes et à la progestérone, du statut mutationnel de HER2, de l'index mitotique Ki67 et de l'envahissement ganglionnaire. Les recommandations oncogériatriques insistent cependant sur l'importance d'estimer l'âge physiologique, la survie, le rapport bénéfice/risque, la tolérance et la préférence des patientes âgées. L'important est d'éviter les situations de sur- et de sous-

traitement **(56)**. Ainsi, l'estimation du risque de décès lié au cancer du sein est recommandée pour guider la décision thérapeutique, en tenant compte de la survie estimée sans cancer. La collaboration entre oncologues et gériatres est alors essentielle dans l'élaboration d'une stratégie thérapeutique. Enfin, une attention particulière est portée aux attentes et préférences des patientes dans une approche centrée sur la qualité de vie.

## *2) Outils d'évaluation gériatriques généraux*

Compte tenu de l'hétérogénéité de la population gériatrique, la Société internationale d'oncogériatrie (SIOG) et les autorités sanitaires recommandent la réalisation d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS) avant une décision thérapeutique chez les patients âgés atteints de cancer **(57, 5)**. L'EGS est une technique d'évaluation multidimensionnelle des problèmes de santé de la personne âgée **(58)**. Elle utilise différents outils d'évaluation validés en population gériatrique générale et secondairement validés en population oncogériatrique. Les principaux domaines d'évaluation concernent les comorbidités, la polymédication, la dépendance, la mobilité, le statut nutritionnel, thymique et cognitif et l'environnement social. Ainsi, l'EGS permet d'identifier des problèmes de santé fréquents souvent méconnus des oncologues avant la prise en charge thérapeutique (de 25 à 80 % selon les études) **(59, 60)**. Elle conduit ainsi à des recommandations spécifiques de prise en charge gériatrique **(61, 62)**. De plus, différents domaines d'évaluation de l'EGS sont indépendamment associés à la survie à court et à long terme dans différentes études observationnelles menées en oncogériatrie **(58, 63)**. Parmi ces domaines, l'altération de la mobilité, les comorbidités sévères, la dépendance et la dénutrition sont les plus importants. Ces données sont particulièrement importantes pour estimer l'espérance de vie au moment de la décision thérapeutique. Cependant, l'EGS nécessite le recours à des équipes entraînées, qui ne sont pas disponibles dans tous les centres de soins. Pour cette raison, des outils de dépistage de la vulnérabilité ont été développés afin de sélectionner les patients âgés atteints de cancer nécessitant une EGS avant décision thérapeutique **(64)**. En France, le score G8 est recommandé par l'INCa dans cette indication chez les patients âgés de 70 ans et plus atteints de cancer **(3)**. Le score G8 comporte 8 questions, le total varie de 0 à 17 et l'EGS est recommandée en dessous du seuil de 14 points avec une sensibilité de 76,5 % et une spécificité de 64,4 % **(65)**. Les recommandations de l'ASCO de 2018, proposent dès 65 ans, une évaluation gériatrique comprenant au minimum une évaluation fonctionnelle (IADLs), des comorbidités, du risque de chute, de dépression (GDS), de troubles cognitifs (MMS) et de dénutrition (MNA). Les experts proposent également une évaluation du risque de toxicités par le CRASH test **(66)** ou le CARG **(67)** ainsi qu'une évaluation de l'espérance de vie indépendamment de la notion de cancer **(5)**.

### *3) Outils d'évaluation adaptés à l'oncogériatrie dans le cancer du sein*

En ce qui concerne l'efficacité, des efforts ont été fait pour élaborer des modèles pronostiques multivariés comme le programme Adjuvant! Online et l'outil PREDICT. Cependant, le programme Adjuvant! Online n'a pas été validé en population âgée. Deux modèles ont été testés sur une large cohorte de sujets âgés non sélectionnés (2012 patients). Le premier modèle intégrait un niveau de comorbidité moyen pour l'âge alors que le deuxième modèle prenait en compte un niveau de comorbidité individuel. Le premier modèle surestimait de 9,8% la survie globale à 10 ans alors que le deuxième la sous-estimait de 17,1% **(68)**. A contrario, l'outil PREDICT a été développé et validé aux Royaume-Uni sur une cohorte de femmes avec un cancer du sein localisé dont 32% de patientes âgées de plus de 65 ans. Une étude allemande a mis en évidence la fiabilité du test avec une adéquation de la survie globale à 5 ans (différence observée: 1,7%). Par contre, la survie globale à 10 ans était sur-estimée (différence observée: 4,5%) **(69, 70)**. En ce qui concerne la tolérance, le score CARG-BC est le seul score spécifique du cancer du sein en situation adjuvante ou néo-adjuvante **(71)**. Présenté au San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) en Décembre 2018, Il n'est pas encore publié et appliqué en pratique clinique courante mais pourrait constituer dans les années à venir, un outil décisionnel majeur.

#### **IV. Transition vers l'étude CHIMIOADJ70**

Dans l'étude CHIMIOADJ70, nous nous sommes attachés à analyser une population de 117 patientes, âgées de 70 ans et plus, prises en charge initialement pour un cancer du sein localisé avec une indication théorique de chimiothérapie.

Nous avons tout d'abord fait une analyse descriptive de la population d'étude, puis avons analysé les caractéristiques cliniques, oncogériatriques, tumorales et biologiques, les thérapeutiques reçus et les données de survie en fonction de deux critères: la validation en RCP d'une chimiothérapie adjuvante et la réalisation ou non de cette chimiothérapie. Ensuite, nous avons évalué la balance bénéfique/risque d'une modification de prise en charge thérapeutique grâce à des données simulées d'efficacité et de tolérance. Pour finir, nous avons défini 3 cohortes d'étude basées sur le bénéfice en survie simulé prenant en compte l'espérance de vie théorique de chaque patiente avec ou sans traitement adjuvant. Pour chaque cohorte, nous avons défini le bénéfice thérapeutique théorique de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie et des traitements anti-resorptifs osseux. En parallèle, nous avons estimé le risque de toxicité hématologique, non hématologique et combiné grâce au CRASH Test **(32)**. Nous exposons en conclusion un arbre décisionnel avec proposition de désescalade ou d'escalade thérapeutique en fonction du profil simulé de chaque patient.

*Bibliographie additionnelle*

1. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Plan Cancer 2014-2019, [www.e-cancer.fr/publications/93-plan-cancer-2014-2019](http://www.e-cancer.fr/publications/93-plan-cancer-2014-2019).
2. Coll. Le cancer du sein chez la femme âgée (hors situation métastatique). RPC Nice Saint Paul de Vence 2009. *Oncologie* 2009;11(11):533-51.
3. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014;9(12):e115060.
4. Glück S, von Minckwitz G, Untch M. Aromatase inhibitors in the treatment of elderly women with metastatic breast cancer. *Breast*. 2013 Apr;22(2):142-149.
5. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS et al. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:22, 2326-2347.
6. Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Résultats préliminaires. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019.
7. Cowppli-Bony A et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie1. Tumeurs solides. Saint-Maurice: Santé publique France; 2016.
8. Rosso S, Gondos A, Zanetti R et al. Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000-2004 in 11 European countries: the role of screening and a comparison with data from the United States. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3351-7.
9. Hery C, Ferlay J, Boniol M et al. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008;19(6):1187-94.
10. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(18):1397-402.
11. De Munck L, Schaapveld M, Siesling S et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treatment* 2011;129(1):229-33.
12. Wildiers H, Van Calster B, Van de Poll-Franse LV et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2931-7.
13. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2038-45.
14. Azim HA Jr, Nguyen B, Brohee S, Zoppoli G, Sotiriou C. Genomic aberrations in young and elderly breast cancer patients. *BMC Med* 2015;13:266.
15. Cortadellas T, Cordoba O, Gascon A et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(5):635-40.
16. Damhuis RAM, Meurs CJC, Meijer WS. Postoperative mortality after cancer surgery in octogenarians and nonagenarians: results from a series of 5,390 patients. *World J Surg Oncol* 2005;3:71.
17. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003;39(3):309-16.
18. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2382-7.
19. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncol* 2015;16(3):266-73.

20. Van de Water W, Bastiaannet E, Scholten AN et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21(3):786-94.
21. Martelli G, Boracchi P, De Palo M et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005;242(1):1-6; discussion 7-9.
22. Liang S, Hallet J, Simpson JS, Tricco AC, Scheer AS. Omission of axillary staging in elderly patients with early stage breast cancer impacts regional control but not survival: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2017;8(2):140-7.
23. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):801-7.
24. Gal O, Ishai Y, Sulkes A, Shochat T, Yerushalmi R. Early breast cancer in the elderly: characteristics, therapy, and long-term outcome. *Oncology* 2018;94(1):31-8.
25. Grumpelt AM, Ignatov A, Tchaikovski SN, Burger E, Costa SD, Eggemann H. Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(5):1109-16.
26. James R, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncoplastic and reconstructive breast surgery in the elderly. *Br J Surg* 2015;102(5):480-8.
27. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352(9132):930-42.
28. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2750-6.
29. Jones SE, Collea R, Paul D et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1121-8.
30. Brain EG, Mertens C, Girre V et al. 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.
31. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2013;39(1):44-50.
32. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
33. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G et al. 9 weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol* 2018;29(12):2328-33.
34. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43(1):14-34.
35. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(1):2869-79.
36. EBCTCG et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-35.
37. EBCTCG et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
38. Bartelink H et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-

conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):47-56.

39. Athas WF et al. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):269-71.

40. Owen JR et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7(6):467-71.

41. Haviland JS et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-94.

42. Whelan TJ et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-20.

43. Correa C et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73-9.

44. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J et al. GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de curiethérapie-European Society for therapeutic Radiology and Oncology (Gec-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother oncol* 94 (2010) 264-273).

45. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for radiation oncology (ASTRO). *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.*,Vol 74, No.4,pp987-1001, 2009.

46. Hannoun-Lévi JM, Cham Kee DL, Gal J, Schiappa R, Hannoun A, Gautier M et al. Accelerated partial breast irradiation for suitable elderly women using a single fraction of multicatheter interstitial high-dose-rate brachytherapy: Early results of the Single-Fraction Elderly Breast Irradiation (SiFEBI) Phase I/II trial. *Brachytherapy*. 2018 Mar - Apr;17(2):407-414.

47. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017;7:1-12.

48. Bjarnason NH, Hitz M, Jorgensen NR et al. Adverse bone effects during pharmacological breast cancer therapy. *Acta Oncologica* 2008;47(4):747-54.

49. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1353-61.

50. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):339-351.

51. Basch E et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34:557-65.

52. Denis F et al. Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9).

53. Grosclaude P et al. Survival of women with breast cancer in France: Variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70(2):137-43.

54. Hutchins LF et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer- treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341(27):2061-4.

55. Lichtman SM et al. International society of geriatric oncology chemotherapy task force: evaluation of chemotherapy in older patients – an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1832-43.

56. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13(4):e148-e160.
57. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603.
58. Pamoukdjian F, Liuu E, Caillet P et al. L'évaluation gériatrique et les scores pronostiques chez le patient âgé atteint de cancer : une aide à la décision thérapeutique ? *Bull Cancer* 2017;104(11):946-55.
59. Caillet P, Laurent M, Bastuji- Garin S et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging* 2014;9:1645-60.
60. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1306-12.
61. Boulahssass R, Gonfrier S, Champigny N, Lassalle S, François E, Hofman P, Guerin O. The Desire to Better Understand Older Adults with Solid Tumors to Improve Management: Assessment and Guided Interventions-The French PACA EST Cohort Experience. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 7;11(2).
62. Kenis C, Decoster L, Flamaing J, Debruyne PR, De Groof I, Focan C et al. Adherence to geriatric assessment-based recommendations in older patients with cancer: a multicenter prospective cohort study in Belgium. *Ann Oncol*. 2018 Sep 1;29(9):1987-1994.
63. Boulahssass R, Gonfrier S, Ferrero JM, Sanchez M, Mari V, Moranne O et al. Predicting early death in older adults with cancer. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;100:65-74.
64. Liuu E, Caillet P, Curé H et al. Évaluation gériatrique en oncologie : pour quels patients ? *Rev Med Interne* 2016;37(7):480-8.
65. Coll. ONCODAGE - Outil de dépistage gériatrique en oncologie. Boulogne-Billancourt: INCa, 2012. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/ONCODAGE-Outil-de-depistage-geriatrique-en-oncologie>.
66. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012 Jul 1;118(13): 3377e86.
67. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011 Sep 1;29(25):3457e65.
68. de Glas NA, van de Water W, Engelhardt EG, Bastiaannet E, de Craen AJ, Kroep JR, Putter H, Stiggelbout AM, Weijl NI, van de Velde CJ, Portielje JE, Liefers GJ. Validity of Adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):722-9.
69. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R1.
70. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2016; 114:395.
71. Hurria A, Magnuson A, Gross CP, et al. Development and validation of a chemotherapy toxicity (Chemo Tox) risk score for older patients (Pts) with breast cancer (BC) receiving adjuvant/neoadjuvant treatment (Adjuvant Tx): A R01 and BCRF funded prospective multicenter study. Presented at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, TX. Abstract GS6-04.

## Deuxième partie - Thèse Article

# Towards a new adjuvant chemotherapy selection procedure for elderly patients with early breast cancer using PREDICT tool and CRASH test.

**Short Title:** Chemotherapy and early breast cancer in elderly patients: For whom? For what?

Caroline Bailleux<sup>1</sup>, Jocelyn Gal<sup>2</sup>, Renaud Schiappa<sup>2</sup>, Yves Fouché<sup>3</sup>, Geoffrey Goulipian<sup>3</sup>, David Renner<sup>2</sup>, Veronique Mari<sup>1</sup>, Jean-Marc Ferrero<sup>4</sup>, Rabia Boulahssass<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France

<sup>2</sup> University Côte d'Azur, Centre Antoine Lacassagne, Epidemiology and Biostatistics Department, Nice, F-06189, France

<sup>3</sup> University Nice Côte d'Azur, France; Department of Surgery, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France

<sup>4</sup> University Nice Côte d'Azur, France; Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France

<sup>5</sup> Geriatric Coordination Unit for Geriatric Oncology (UCOG) PACA Est CHU de NICE, France; FHU ONCOAGE; Nice, France

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Corresponding author:** Caroline BAILLEUX

Postal mail: Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, 33 avenue de Valombrose 06189 Nice Cedex 2, France

E-mail: [caroline.bailleux@nice.unicancer.fr](mailto:caroline.bailleux@nice.unicancer.fr)

Phone: 00 (33) 4 92 03 10 00

Fax 00 (33) 4 92 03 15 92

**Keywords:** Early breast cancer; Elderly; Chemotherapy; PREDICT tool; CRASH test; algorithm.

**Word count:** Abstract word count: 300  
Main text word count: 3721  
Number of tables: 2  
Number of figures: 6  
Number of references: 32



## **ABSTRACT**

### **Background**

Fit older women, of whatever age, should benefit from optimal adjuvant therapy. The purpose of this study was to develop an algorithm to assist oncologists validate chemotherapy for early-stage breast cancer in elderly patients.

### **Methods**

Patients over 70 with early-stage breast cancer and a standardised Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) made at baseline were screened. Several data, including oncogeriatric data, were collected and analysed. Next, we assessed the benefit/risk balance of a therapeutic strategy escalation with simulated efficacy (PREDICT tool) and tolerability data (CRASH test). For each cohort, we differentiated the survival benefit from chemotherapy and simulated heme, non-heme and combined risks of chemo-induced toxicities. Finally, we defined 3 new study cohorts based on simulated survival benefit. In conclusion, we presented a decision algorithm with therapeutic escalation or de-escalation strategy (EEBC algorithm).

### **Findings**

Even though 74% of the patients had been initially assigned to chemotherapy, only 34% had finally received this treatment. Significant geriatric differences were found between patients given an initial decision to receive chemotherapy, or not, but these differences were almost absent in patients with completed surgery. Treatment without chemotherapy was expected to result in a 5-year OS loss of 3.2%-4.0%. No additional chemo-induced toxicities were expected. In simulated cohorts, considering the potential gain in overall survival, patients with the highest expected gain after 5 years (16.7%) and the highest expected benefit from chemotherapy (9.5%) had the lowest proposed chemotherapy rate (73.1%) despite the absence of the expected additional simulated chemo-induced toxicities. Finally, the EEBC algorithm proposed 62% de-escalation and 38% escalation approaches.

### **Interpretation**

A large majority of patients eligible for completed surgery should also be eligible for chemotherapy. Selected patients may benefit from chemotherapy without the anticipated additional chemo-induced side-effects. Results should be confirmed in a validation cohort and the algorithm should be tested in a randomised study comparing usual practice versus EEBC-guided practice.

## INTRODUCTION

Breast cancer is the most commonly observed cancer in women worldwide and the second leading cause of death by cancer.<sup>1</sup> The median age for breast cancer at diagnosis is around 60 years, and over 40% of women with newly diagnosed breast cancer are 65 or older.<sup>2</sup> Epidemiologic data suggest that older women often receive fewer treatments than younger women around the world.<sup>3-7</sup>

Over the past decade, the partnership between oncologists and geriatricians has improved elderly patient care by developing specific tools for frailty screening<sup>8-10</sup> and chemo-toxicity prediction.<sup>11, 12</sup> Given the significant heterogeneity among elderly patients, the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommends to perform a comprehensive geriatric assessment (CGA) to profile the degree of patient frailty in order to optimise therapeutic decisions, but also to help estimate life expectancy.<sup>13</sup>

Regarding efficiency, efforts have been made to build multivariate prognostic models such as the Adjuvant! Online program and the PREDICT tool. The Adjuvant! Online program was unvalidated in elderly patients.<sup>14</sup> PREDICT was validated in a Dutch study with an accuracy of 5-year Overall Survival (OS) prediction (difference of 1.7%) but an overestimation of 10-year OS prediction (difference of 4.5%).<sup>15, 16</sup>

Regarding tolerance, ongoing studies have defined prognostic scoring systems that can predict treatment-related toxicities: the Cancer and Aging Research Group (CARG) score<sup>11</sup>, the CARG-BC score for adjuvant and neo-adjuvant breast cancer<sup>17</sup> and the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score.<sup>12</sup> The CRASH score was developed in a prospective cohort comprising 562 elderly patients with solid tumours and haematologic malignancies predicting grade 4 haematologic toxicity and grade 3 and 4 non-haematologic risk of toxicity from chemotherapy, diastolic blood pressure, IADL, LDH, ECOG PS, MMS and MNA.<sup>12</sup>

The objective of this retrospective study was to define a novel efficient algorithm with therapeutic escalation or de-escalation strategy based on the simulated profile of each patient using standardized CGA, the PREDICT tool and the CRASH test.

## PATIENTS AND METHODS

### *Population*

In this monocentric, retrospective cohort, patients over 70 years with early breast cancer and a standardised CGA made at baseline were screened. Patients were included if they presented criteria for adjuvant chemotherapy, had not received prior chemotherapy and displayed no severe psychopathological disorders. Patients were referred by Centre Antoine Lacassagne practitioners to the PACA East UCOG team (Geriatric Oncology Coordination Unit) for CGA before a final therapeutic decision.

### *Ethics*

This study was approved by an ethics committee. Patients gave informed consent at the first consultation with a geriatrician to their inclusion in the cohort and were registered at baseline in compliance with the French Database and Privacy Law (CNIL, registration number CILS:188).

### *CGA and collected data*

Four geriatricians performed standardised baseline CGA including cognitive function screening using the Mini-Mental Test (MMSE),<sup>18</sup> an autonomy assessment using Activity of Daily Living (ADL),<sup>19</sup> Instrumental Activity of Daily Living (IADL),<sup>20</sup> a nutritional status using Mini Nutritional Assessment (MNA),<sup>21</sup> a gait assessment using gait speed<sup>22</sup> and the one leg balance test, a hand grip strength test using a dynamometer (KERN MAP), the Geriatric Depression Scale 15<sup>23</sup> for patients with an MMSE>15, comorbidities assessed by the Charlson index<sup>24</sup> and the Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric.<sup>25</sup> Prediction of mortality at 4 years was made using the Lee score.<sup>26</sup> Finally, the Balducci score<sup>27</sup> and the Geriatric 8 (G8) score<sup>28</sup> were assessed. Other vulnerability criteria and validated cut-offs for scales are specified in [Table 1](#). In addition, we collected oncologic and treatment data. During the follow-up, events and toxicities were collected until November 2018 from our facility's digital records or updated through telephone consultation.

### *Predicted 5-year OS - PREDICT tool*

For each patient, age, post-menopausal status, mode of detection, tumour size, number of positive nodes (with micrometastases where relevant), ER status, tumour grade, HER2 status, Ki67 status and therapy were first entered manually into the online PREDICT tool via the PREDICT website (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>). If information was missing, patients were not excluded, but the "unknown" category was used. Patients were excluded because of missing tumour grade data (uncompleted surgery) or age  $\geq$  85 years old. For every entry, the programme predicted 5-year OS for 5 different scenarios: survival with no adjuvant treatment (surgery-only survival), benefit of adjuvant hormone therapy, benefit of adjuvant chemotherapy,

and benefit of adding trastuzumab or biphosphonates therapy. Survival rate excluding deaths from breast cancer and breast cancer-related death rate were extracted from the icons generated by PREDICT tool.

*Predicted 5-year OS for optimal adjuvant treatment (cohorts 1, 2 and 3) - PREDICT tool*

The survival probability resulting from optimal therapy was recorded and compared to the actual treatment. Optimal treatment was established according to clinical and tumour characteristics and, at best, comprised hormone therapy, chemotherapy, trastuzumab and biphosphonates.

*Predicted 5-year OS gain with optimal chemotherapy (cohorts A, B and C) - PREDICT tool*

The survival probability resulting from optimal therapy was recorded and compared to survival with no adjuvant treatment.

*Predicted chemo-induced side-effects - CRASH test*

The CRASH test was performed for all 117 patients. For each patient, chemotherapy risk, diastolic blood pressure, IADL, LDH, ECOG PS, MMS and MNA were collected and heme (haematologic), non-heme (non-haematologic) and combined scores were calculated. If information was missing for diastolic blood pressure, LDH, or MNA, missing data were replaced by both normal and abnormal values. If the score did not change, missing data were not taken into account. If one score was still intermediate (e.g. Med Low/Med High), the “uncertain” category was used for the corresponding score.

*Statistics*

Quantitative data were presented as means, standard deviations, medians and extremes. Qualitative data were presented as percentages on histograms and spider charts. Statistical comparisons were performed using the  $\chi^2$  or Fisher’s exact tests for categorical data and the Student test or Mann-Whitney test for continuous variables. Progression-Free Survival (PFS) was defined as time from inclusion to first documentation of objective disease progression or death due to any cause with a sub-analysis was performed for local (L-PFS), loco-regional (LR-PFS) and metastasis (M-FS) progression. Overall Survival (OS) was defined as time from inclusion to death due to any cause. Cause-Specific Survival (CSS) was defined as time from inclusion to death due to cancer progression. Kaplan–Meier analysis was used to estimate the observed 2-year and 5-year OS and CSS. The data for patients showing no event (death or recurrence) or lost to follow-up were censored at the date of their last contact. Median follow-up with a 95% confidence interval was calculated by reverse Kaplan–Meier method. Survival rates at various times and 95% confidence intervals were also estimated. Survival curves were

compared using the log-rank test. All statistical analyses were performed with a 5% alpha risk or 95% confidence interval using R.3.2.2 software on Windows®.

## RESULTS

### **Part 1. Descriptive analysis of the general study population: which patients are commonly considered eligible for adjuvant chemotherapy?**

#### *Patient and tumour characteristics*

Between January 2012 and September 2014, 178 patients were screened and 117 were enrolled. Exclusion criteria are detailed in [Appendix 1](#). Mean age was 78.3 years (range: 70-96) with 35.8% ≥80 years. More than half (52.1%) were PS >0, 22.2% were polymedicated with more than 5 treatments per day and all of them had at least one comorbidity ([Table 1](#)). Patients were staged as T2/T3 (57.3%) with a median initial tumour size of 26.6 mm (range: 3-100) and nearly half had lymph node involvement (46.2%). Histological grade was II or III for 85.0% of patients. Patients had triple negative tumours, estrogen receptor-negative status and Her-2 over-expressed status for 10.3% 19.7% and 18.7%, respectively ([Table 2](#)). Median follow-up for the whole cohort was 60.5 months (95%CI: 55-62).

#### *Geriatric assessment model (whole cohort)*

According to the MNA, 28.2% were at risk of malnutrition. According to the Balducci score 23.9% were considered frail (Balducci 3). G8 score <14, impaired weighted Charlson score and Lee score ≥10 were observed for 59.8%, 23.9% and 62.4% of patients ([Table 1](#)).

#### *Survival outcomes*

The 3-year and 5-year OS rates were 85.5% (95%CI: 79.3-92.1) and 71.6% (95%CI: 63.2-81.2), respectively. The 3-year and 5-year CSS rates were 91.6% (95%CI: 86.5-97.0) and 85.6% (95%CI: 78.7-93.1), respectively. 5-year PFS, L-PFS, LR-PFS and M-FS were 80.2% (95%CI: 72.8-88.3), 96.1% (95%CI: 92.4-99.9), 97.3% (95%CI: 97.3-94.3) and 82.7% (95%CI: 75.6-90.5), respectively [Appendix 2](#).

### **Part 2. Comparative descriptive analysis of the 3 treatment cohorts. Real-life analysis. Chemotherapy for whom? For what?**

#### *Proposed treatments, delivered treatments and influence of the CGA*

Treatment characteristics are presented in [Appendix 3](#). More than 74% (87/117) of patients were referred to the geriatrician with intention to treat by adjuvant chemotherapy, but only

46% (40/87) received chemotherapy. For 4 patients (9%), the CGA modified the therapeutic decision. Among patients with initial decision of no chemotherapy, 12 (40%) had an uncompleted surgery ([Appendix 1](#)). Almost all patients with estrogen-receptor positive status received hormone therapy (97.9%).

*Comparison of cohort 1 (chemotherapy delivered) versus cohort 2 (initial decision to apply chemotherapy but no chemotherapy delivered) versus cohort 3 (initial decision not to deliver chemotherapy).*

Statistically significant differences for clinical, geriatric, tumour and treatment characteristics are summarized in [Tables 1 & 2](#) and [Appendix 3](#). No significant difference was found for individual comorbidities between cohorts ([Figure 1A](#)). Concerning geriatric assessment, 6 independent geriatric scores were statistically the worst in Cohort 3: impaired ADL, impaired IADL, MMSE  $\leq 24$ , GDS  $\geq 5$ , MNA  $< 17$  and Glogal CIRS-G  $> 10$  ([Table 1](#), [Figure 1B-C](#)). A new score was defined with these 6 comorbidities: the Comorbidity6 score, with a highly significant difference between cohorts 1, 2 and 3 ( $p < 0.001$ ) ([Figure 1D](#)). PS, Balducci score and Lee score were also highly significant ( $p < 0.001$ ) ([Figure 1C](#)). Concerning tumour characteristics, patients in cohort 3 presented more advanced tumours (lymph node involvement) with a less aggressive profile (Ki67, SBR grading, ER+, PR+, HER2-) ([Table 2](#)). Furthermore, patients with completed surgery had a geriatric profile similar to cohort 1 and cohort 2 patients ([Figure 1](#)) except for MNA $<17$  ( $p < 0.05$ ) and Balducci score 3 ( $p < 0.01$ ), which were more often observed. Eight patients (44.4%) were Balducci 3 in cohort 3-completed surgery versus 7 patients (14.9%) in cohort 2. Patients with uncompleted surgery had a worse Comorbidity6 score, PS, Balducci score (83.3% Balducci 3) and Lee score, with a highly significant difference with cohort 1, cohort 2 and cohort 3-completed surgery ( $p < 0.001$ ) ([Figure 1](#)).

*Comparison of Survival outcomes.*

The 5-year OS rates were statistically significantly different in cohorts 1, 2 and 3 with 77.1%, 86.9% and 41.5%, respectively ( $p < 0.01$ ) ([Figure 2A](#)). A statistically significant difference was found between patients with initial decision to use chemotherapy (cohorts 1+2) versus patients with initial decision not to use chemotherapy (cohort 3) with 5-year OS rates of 82.6% and 41.5%, respectively ( $p < 0.001$ ) ([Figure 2C](#)). On the other hand, concerning cohort 3 patients, those with uncompleted surgery had the worst outcomes for OS and CSS, whereas patients with completed surgery had a prognosis similar to cohort 1 and cohort 2 patients ([Appendix 4](#)).

**Part 3. *In-Silico* analysis with simulated data. Is it possible to improve survival data? Is chemotherapy possible for all patients? For what benefit? With what expected side-effects?**

*Prediction of 5-year OS for optimal adjuvant treatment (cohorts 1, 2 and 3) with PREDICT tool*

One hundred patients were analysed using the PREDICT tool website. In this part of our analysis, cohort 3 was composed of Cohort3-completed surgery patients. Predicted survival outcomes and predicted benefit from hormone therapy, chemotherapy and biphosphonates are summarised in [Figure 3A](#). The 5-year OS predicted rates with actual treatment for the whole cohort were similar to observed 5-year OS: 73.5% vs 71.6%. The 5-year OS predicted rates for patients in cohorts 1, 2 and 3 were statistically significantly different: 74.7% (95%CI: 68.7-78.8), 74.7% (95%CI: 69.2-78.7) and 67.8% (95%CI: 59.4-74.4), respectively ( $p < 0.001$ ). The difference for 5-year OS between optimal treatment and actual treatment was the largest in cohort 3 (5.6%), followed by cohort 2 (4.3%) and cohort 1 (1.5%) ( $p < 0.001$ ). A huge majority of ER+ patients received hormone therapy (98%). Therefore, the benefit of an optimal treatment was mainly secondary to the addition of chemotherapy and biphosphonates. For patients in cohort 2, 3.2% of the potential 4.3% 5-year OS gain would have been mainly secondary to the addition of chemotherapy. Patients in cohort 3 had the lowest survival rate excluding deaths from breast cancer (79.5%) but also the highest expected benefit from optimal treatment with a 5-year OS gain of 5.6%, with 4% from chemotherapy.

*Chemotherapy and observed Side-effects (cohort 1)*

Only 48% of patients (19/40) received full-dose chemotherapy and 35% (14/40) experienced premature interruption of treatment. Chemotherapy-related observed toxicity is reported in [Appendix 5](#). Only 20.5% of patients experienced a grade 3 or grade 4 toxicity. Non-haematologic grade 3/4 toxicities represented less than 5% of global observed side-effects and only 2 patients presented a grade 4 haematologic side-effect ([Appendix 5](#)).

*Chemotherapy and simulated Side-effects - CRASH Test*

No significant difference was found between expected side-effects simulated with CRASH test and observed side-effects. Patients in cohort 3 had higher non-haematologic and combined risks of chemo-induced side-effects ([Figure 3B](#)). However, when the analysis was limited to patients with completed surgery, no significant difference was observed between cohort 1, cohort 2 and cohort3-completed surgery ([Figure 3C](#)).

#### **Part 4. Towards better patient selection. Who should benefit from chemotherapy? Which patients have an interest in being treated without fearing toxic side-effects?**

##### *Definition of new cohorts based on predicted 5-year OS gain (cohorts A, B and C) - PREDICT tool*

The same one hundred patients were analysed using the PREDICT tool website. Three new cohorts were defined corresponding to a 5 year-OS gain < 5% (cohort A), a gain between 5 and 10% (cohort B) and a gain > 10% (cohort C) ([Appendix 6A](#)). The average of 5-year OS gain for cohorts A, B and C was 2.8%, 7.2% and 16.7% respectively ( $p < 0.001$ ). A comparison with the 10-year survival data was also performed ([Appendix 6B](#)).

##### *Comparison of cohort A (5 year-OS gain < 5%) versus cohort B (5 year-OS gain between 5% and 10%) versus cohort C (5 year-OS gain > 15%).*

Statistically significant differences for patient and tumour characteristics are resumed in [Appendix 7](#) and [Appendix 8](#). Compared to cohort A patients, unfavorable clinical characteristics were found in cohort C patients with the most advanced age, an elevated PS, the highest Lee's theoretical death rate average and Balducci score ([Appendix 7, Figure 4C](#)). No significant difference was found between cohorts for Comorbidity6 score and other analysed geriatric scores ([Figure 4A-B-C](#)). Compared to cohort A patients, patients in cohort C also showed unfavorable tumour characteristics: larger tumour size, SBR grade 3 rate, mitosis 3 score percentage, Ki67, number of involved lymph nodes, HER2 expression and lower HR+ tumour percentage. In cohort C, only 38.5% of patients received chemotherapy vs 54.3% in cohort B and 23.1% in cohort A. Also in cohort C, 26.9% of patients were initially assigned not to receive chemotherapy versus 11.4% in cohort B and 17.9% in cohort A.

##### *Comparison of real-life survival outcomes for cohorts A, B and C*

The real-life 5-year OS rates for patients in cohorts A, B and C were statistically significantly different: 89% (95%CI: 77.6-100), 88.5% (95%CI: 78.5-99.8) and 60.9% (95%CI: 44.6-83.2), respectively ( $p < 0.01$ ) ([Figure 4D](#)). Regarding 5-year CSS rates, a statistically significant difference was observed: 92.2% (95%CI: 82.0-100), 94.3% (95%CI: 86.9-100) and 72.6% (95%CI: 56.1-94.0) for cohorts A, B and C, respectively ( $p < 0.001$ ) ([Figure 4E](#)).

##### *Prediction of 5-year OS (PREDICT tool) and Chemo-induced side-effects (CRASH test)*

Predicted survival outcomes and predicted benefit from each treatment are shown in [Figure 5A](#). Predicted survival without cancer was 87.1%, 82.1% and 78.5% for cohorts A, B and C, respectively (NS). Furthermore, the average 5-year OS gain was largest in cohort C (16.7%), followed by cohort B (7.2%) and cohort A (2.8%) and chemo-free treatment should result, respectively, in 9.5%, 3.6% and 1.4% loss of overall survival ( $p < 0.001$ ). No significant differences for simulated chemo-induced side-effects were found between cohorts ([Figure 5B](#)).



*Proposal for an Elderly Early Breast Cancer (EEBC) algorithm*

Comorbidity6, PREDICT Tool and CRASH Test were combined to create a new algorithm (Figure 6A). The first step was to exclude patients unfit for surgery and chemotherapy with the Comorbidity6 score. Secondly, we highlighted the benefit/risk balance with PREDICT Tool and CRASH test data in order to choose the best therapeutic attitude.

*Consequences on treatment decision. Testing the EEBC algorithm*

The EEBC algorithm was applied to the entire population with completed surgery (100 patients). De-escalation was proposed for 59% of patients in cohort A because of a Med High/High risk of chemo-induced toxicities and only 1.1% of 5-year OS gain from chemotherapy. No modification in the therapeutic decision was observed for 86% of patients in cohort B but geriatric care was strongly advised for 74% of patients with a Med high risk of chemo-induced toxicities. Moreover, escalation was proposed for 27% of patients in cohort C because of the 9.5% 5-year OS gain from chemotherapy. Geriatric care was strongly advised for 58% of patients with a Med high risk of chemo-induced toxicities and 8% of dose-reduction or mono-chemotherapy was strongly advised for 8% of patients with High risk of chemo-induced toxicities with taxane- and anthracycline-based regimens. In the whole cohort, 62% of de-escalations and 38% of escalations should be proposed (Figure 6B).

## **DISCUSSION**

We showed that, even though 74% of the patients had been initially assigned to chemotherapy, only 34% finally received this treatment. Patients with a chemotherapy-free treatment decision (cohort 3) had the most pejorative 5-year OS and CSS rates. Significant geriatric differences were found between patients with an initial decision of chemotherapy or not, but almost disappeared in patients with completed surgery. In cohort 2 and in cohort 3 restricted to patients with completed surgery, treatment without chemotherapy was expected to result in a 5-year OS loss of 3.2% and 4.0%, respectively, whereas no additional chemo-induced toxicities were expected. Therefore, a large majority of patients eligible for complete surgery should also be eligible for chemotherapy with a precise individual analysis needed for Balducci 3 patient selection. We then went on to consider the gain in overall survival and defined three new cohorts. Cohort C patients with the highest expected gain after 5 years (16.7%) and the highest expected benefit from chemotherapy (9.5%) had the lowest proposed chemotherapy rate (73.1%), despite no expected additional simulated chemo-induced toxicities. Finally, the proposed algorithm calculated the number of modified treatments by considering survival gain: 62% de-escalation due to the low gain and/or expected serious toxicities and 38% escalation due to the potential gain and/or safety of chemotherapy.

Elderly patients with an aggressive tumour (large tumour size, lymph nodes involved) are less likely to be offered chemotherapy. Several reasons probably contribute to this clinical practice: firstly, patients' anticipated limited life expectancy and potential toxicity risk without individual geriatric evaluation; secondly, breast cancers in older women are more often RE-positive and HER2-negative. These tumour characteristics favor chemo-free treatment with hormone therapy alone. In daily practice, patients with triple-negative and HER2-positive tumours must suffer from oncologists' chemo-free prescription habits. In the entire study population, 33.3% of patients with HER2-positive tumours (7/21) and 50% with triple-negative tumours (6/12) received no chemotherapy.

This study is original and interesting on several points. Very few data are missing and a full CGA was completed for all patients. This study analyses daily practice among practitioners with oncogeriatric skills and highlights the habits of trained physicians. Regarding the results, to our knowledge, this study is the first to consider both the overall survival gain with PREDICT tool and the risk of chemo-induced toxicities with CRASH test. Finally, based on the simulated profile of each patient using the Comorbidity6 score, PREDICT tool and CRASH test, we propose escalation and de-escalation in order to avoid both undertreatment and overtreatment.

This study suffers from several weaknesses. Firstly, the study population is small, with only retrospectively analysed 117 patients. Next, the PREDICT model takes into account an "average for age" comorbidity status and not an individualised comorbidity status with a potential bias due to elderly population heterogeneity. In the FOCUS cohort initially studied, PREDICT tool underestimated the 5-year OS in women with no comorbidity (-3.7%), while overestimating the survival of women with  $\geq 4$  comorbidities (+11.8%).<sup>15, 16</sup> According to the ICD-10 classification,<sup>29</sup> 69.3% of patients in cohort C had at least 4 comorbidities compared to 65.6% for the entire cohort. Thus, the observed difference is not only due to overestimation of survival. In addition, a potential selection bias exists because patients were referred by Centre Antoine Lacassagne practitioners in their daily practice. Extreme fit/unfit patients deemed to be eligible for optimal treatment or for palliative care, should not be referred as frequently as is the case in current practice. In addition, the CGA modified the therapeutic decision for 9% of patients in comparison with 25.3% and 20.8% in reports published by Kenis *et al.* and Caillet *et al.*<sup>30,31</sup> This finding argues in favor of a more rigorous selection of our patients than it is the case in current daily practice.

Regarding tolerance, the chemo-induced observed toxicities were rarer than expected, even if no significant difference was found. This could be the result of a population selection bias in our study limited only to breast cancer in an adjuvant setting. The Boulahssass clinical score for predicting early death at 100 days after a CGA in elderly cancer patients was also unavailable in an adjuvant breast cancer setting.<sup>32</sup> None of our patients were classified as being at risk of early death. Furthermore, for an equivalent grade of toxicity, an elderly patient is more likely to feel a decline in his/her quality of life depending on their surroundings, and physiological and functional reserves. Therefore, only a comprehensive personalised analysis can determine the feasibility of an adjuvant chemotherapy. Also, the recently-developed CARG-BC is the first test to focus on breast cancer in an adjuvant setting. Once CARG-BC is validated and published, it will be interesting to challenge our algorithm comparing it with the indications provided by the CARG-BC.

Additionally, we focused exclusively on 5-year overall survival. PREDICT was shown to be ineffective in predicting 10-year OS with an overestimation risk of 4.5%.<sup>15,16</sup> Furthermore, with a limited life expectancy among the elderly, we considered that the 5 year-OS data were more informative and more robust than the 10-year OS data.

To conclude, our proposed algorithm does not include the currently available genomic signatures. For the time being, there are no published data concerning the elderly population. When the genomic signatures are finally validated, our algorithm will need to be adapted.

Our results should be confirmed in a validation cohort and the algorithm should be tested in a randomised study comparing usual practice versus EEBC-guided practice with a complementary quality of life analysis. .

#### Contributors

CB, VM, JMF and RB designed the study. CB collected clinical data, performed PREDICT and CRASH simulated data, data management, data analysis and drafting. YF and GG collected surgical and anatomopathologic data. RB collected geriatric data and managed geriatric analyses. JG performed data analysis. RC and DR performed data management. All authors contributed to drafting the report.

#### Declaration of interests

All authors declare no competing interests.

## BIBLIOGRAPHY

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30.
2. National Cancer Institute Surveillance, “Epidemiology and End Results: Breast cancer incidence and mortality,” <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
3. Wyld L, Garg DK, Kumar ID, et al. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer* 2004; 90:1486.
4. Enger SM, Thwin SS, Buist DS, et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *J Clin Oncol* 2006; 24:4377.
5. Lavelle K, Todd C, Moran A, et al. Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women > or =65 years. *Br J Cancer* 2007; 96:1197.
6. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124:801.
7. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, et al. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2038.
8. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):e437e44.
9. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014 Dec 11;9(12), e115060.
10. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001 Dec;49(12):1691e9.
11. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011 Sep 1;29(25):3457e65.
12. Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012 Jul 1;118(13): 3377e86.
13. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014 Aug 20;32(24):2595e603.
14. de Glas NA, van de Water W, Engelhardt EG et al. Validity of Adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):722–9.
15. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R1.
16. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2016; 114:395.
17. Hurria A, Magnuson A, Gross CP, et al. Development and validation of a chemotherapy toxicity (Chemo Tox) risk score for older patients (Pts) with breast cancer (BC) receiving adjuvant/neoadjuvant treatment (Adjuvant Tx): A R01 and BCRF funded prospective multicenter study. Presented at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, TX. Abstract GS6-04.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini Mental State”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189e98.
19. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970 Spring;10(1): 20e30.
20. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintenance and instrumental daily living. *Gerontologist* 1969;9: 179e86.

21. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999 Feb;15(2):116e22.
22. Pamoukdjian F, Paillaud E, Zelek L et al. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: a systematic review. *J Geriatr Oncol* 2015 Nov;6(6):484e96.
23. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-1983; 17(1):37e49.
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5): 373e83.
25. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the cumulative illness rating scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995 Feb;43(2):130e7.
26. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006 Feb 15;295(7):801e8. Erratum in: *JAMA*. 2006 Apr 26;295(16):1900.
27. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224e375.
28. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool, *Annals of Oncology*, Volume 23, Issue 8, August 2012, Pages 2166–2172.
29. World Health Organization. (2018). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th Revision). Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
30. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1306-12.
31. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3636-42.
32. Boulahssass R, Gonfrier S, Ferrero JM, et al. Predicting early death in older adults with cancer. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;100:65–74.

## **TABLES AND FIGURES**

### ***Tables***

Table 1. Clinical and geriatric characteristics (cohorts 1, 2 and 3)

Table 2. Tumour characteristics (cohorts 1, 2 and 3)

### ***Figures***

Figure 1. Comorbidities and geriatric characteristics for cohorts 1, 2 and 3 with or without completed surgery

Figure 2. Real-life survival outcomes for cohorts 1, 2 and 3

Figure 3. Predicted benefits and side-effects for cohorts 1, 2 and 3

Figure 4. Comorbidities and survival outcomes for cohorts A, B and C

Figure 5. Predicted benefits and side-effects for cohorts A, B and C

Figure 6. Elderly Early Breast Cancer algorithm

## **APPENDICES**

Appendix 1. Flow chart

Appendix 2. Whole cohort survival outcomes

Appendix 3. Treatment characteristics (cohorts 1, 2 and 3)

Appendix 4. Real-life survival outcomes for cohorts 1, 2 and 3 (with or without completed surgery)

Appendix 5. Observed chemo-induced side-effects (cohort 1)

Appendix 6. 5-year OS and 10-year OS gain distributions (cohorts A, B and C)

Appendix 7. Clinical and geriatric characteristics (cohorts A, B and C)

Appendix 8. Tumour characteristics (cohorts A, B and C)

Table 1 : Clinical and geriatric characteristics (cohorts 1, 2 and 3)

	Whole cohorte (n=117) N/med (%/SD)	Cohort 1 (n=40) N/med (%/SD)	Cohort 2 (n=47) N/med (%/SD)	Cohort 3 (n=30) N/med (%/SD)	p
<b>Age, years</b>					p=0.001
Mean	78.3 (5.8)	76.7 (4.5)	77.1 (5.1)	82.4 (6.2)	p<0.001
70-80	75 (64.1%)	29 (72.5%)	35 (74.5%)	11 (36.7%)	
>80-85	29 (24.7%)	10 (25.0%)	9 (19.1%)	10 (33.3%)	
>85	13 (11.1%)	1 (2.5%)	3 (6.4%)	9 (30.0%)	
<b>PS</b>					p<0.001
0	56 (47.9%)	23 (57.5%)	26 (55.3%)	7 (23.3%)	
1	42 (35.9%)	14 (35.0%)	18 (38.3%)	10 (33.3%)	
2	12 (10.3%)	3 (7.5%)	3 (6.4%)	6 (20.0%)	
3	6 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (20.0%)	
4	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	
<b>ADL</b>					p=0.032
<5.5 (impaired)	33 (28.2%)	6 (15.0%)	14 (29.8%)	13 (43.3%)	
<b>IADL</b>					p<0.001
>0 (impaired)	43 (36.8%)	12 (30.0%)	11 (23.4%)	20 (66.7%)	
<b>Gait speed</b>					NS
<0.8 m/s	39 (33.3%)	10 (25.0%)	15 (31.9%)	14 (46.7%)	
<b>One leg stand</b>					NS
<5s	61 (52.1%)	18 (45.0%)	25 (53.2%)	18 (60.0%)	
<b>Balducci score</b>					p<0.001
1	25 (21.4%)	10 (25.0%)	9 (19.1%)	6 (20.0%)	
2	64 (54.7%)	27 (67.5%)	31 (66.0%)	6 (20.0%)	
3	28 (23.9%)	3 (7.5%)	7 (14.9%)	18 (60.0%)	
<b>MNA score</b>					p=0.003
<17	6 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (20.0%)	
17-23.5	33 (28.2%)	13 (32.5%)	12 (25.5%)	8 (26.7%)	
>23.5	73 (62.4%)	26 (65.0%)	33 (70.2%)	14 (46.7%)	
missing	5 (4.3%)	1 (2.5%)	2 (4.3%)	2 (6.6%)	
<b>MMSE</b>					p=0.005
≤24	38 (32.5%)	10 (25.0%)	11 (23.4%)	17 (56.7%)	
<b>GDS</b>					p=0.015
≥5	28 (23.9%)	7 (17.5%)	8 (17.0%)	13 (43.3%)	
<b>G8</b>					NS
<14	70 (59.8%)	22 (55.0%)	25 (53.2%)	23 (76.7%)	
<b>Lee Score</b>					p<0.001
0-5	15 (12.8%)	7 (17.5%)	7 (14.9%)	1 (3.3%)	
6-9	61 (52.1%)	23 (57.5%)	29 (61.7%)	9 (30.0%)	
10-13	33 (28.2%)	10 (25.0%)	10 (21.3%)	13 (43.3%)	
14-50	8 (6.8%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	7 (23.3%)	
<b>Charlson score (weighted)</b>					p=0.068
impaired	73 (62.4%)	22 (55.0%)	27 (57.4%)	24 (80.0%)	
<b>Comorbidity6 score</b>					p<0.001
0/3	100 (85.5%)	37 (92.5%)	45 (95.7%)	18 (60.0%)	
4/6	17 (14.5%)	3 (7.5%)	2 (4.3%)	12 (40.0%)	
<b>Polymedication (&gt;5)</b>	26 (22.2%)	8 (20.0%)	11 (23.4%)	7 (23.3%)	NS
<b>Isolation</b>	6 (5.1%)	1 (2.5%)	4 (8.5%)	1 (3.3%)	NS
<b>Home confinement</b>	16 (13.7%)	4 (10.0%)	2 (4.3%)	10 (33.3%)	p=0.001
<b>Asthenia</b>	55 (47.0%)	16 (51.6%)	24 (66.7%)	15 (55.6%)	NS
<b>Insomnia</b>	50 (53.2%)	14 (43.8%)	21 (60.0%)	15 (55.6%)	NS
<b>Stress</b>	54 (56.8%)	19 (59.4%)	19 (52.8%)	16 (59.3%)	NS
<b>Confusion</b>	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	NS
<b>BMI</b>	25.6 (4.5)	25.8 (4.3)	26 (4.7)	24.3 (4.4)	NS
<b>Hand grip (kg)</b>	18.2 (5.7)	18.3 (5.9)	18.7 (5.5)	17.2 (5.7)	NS
<b>Global CIRS-G</b>	8.2 (2.9)	7.6 (2.6)	7.9 (2.5)	9.3 (3.6)	p=0.035
<b>Pain VAS (/100)</b>	9 (20.0)	11 (21.0)	7 (15.0)	10 (25.0)	NS

ADL: Activity of Daily Life; IADL: Instrumental Activity of Daily Life; PS: Performans Status; MNA, Mini Nutritional Assessment; GDS, Geriatric Depression Scale; G8: Geriatric 8; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; BMI: Body Mass Index; CIRSg, Cumulative Illness Rating Scale-geriatric; MMSE: Mini Mental State Evaluation; VAS: Visual Analog Scale; SD: Standard Deviation; Comorbidity6 score: ADL, IADL, MMSE, MNA, GDS, CIRS-G; med: median; SD: standard deviation.

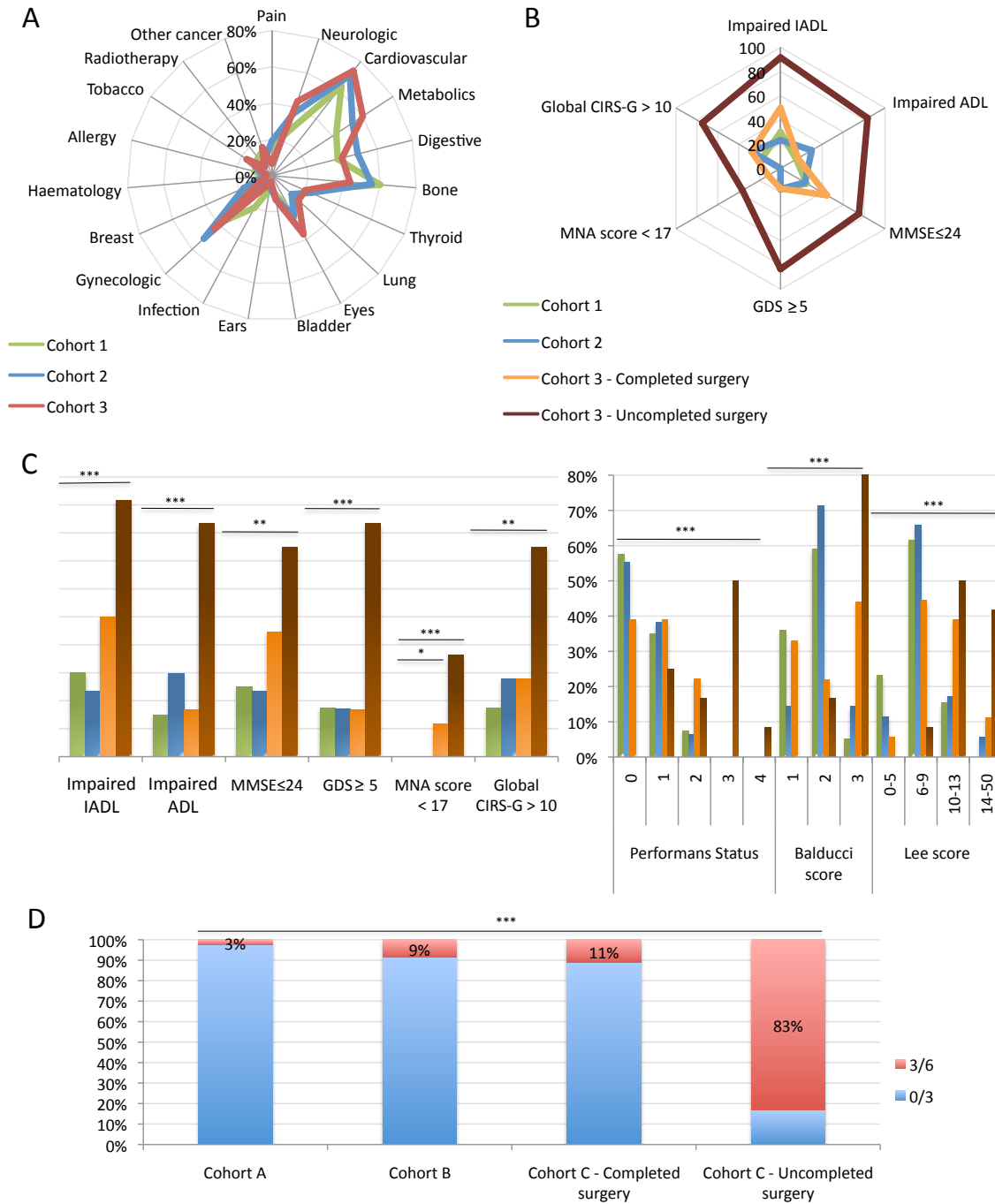
Table 2 : Tumour characteristics (cohorts 1,2 and 3)

	Whole cohorte (n=117) N/med (%/SD)	Cohort 1 (n=40) N/med (%/SD)	Cohort 2 (n=47) N/med (%/SD)	Cohort 3 (n=30) N/med (%/SD)	p
<b>Side</b>					NS
Right	49 (41.9%)	17 (42.5%)	24 (51.1%)	8 (26.7%)	
Left	59 (50.4%)	23 (57.5%)	22 (46.8%)	14 (46.7%)	
<b>Histology</b>					p=0.002
DIC	85 (72.7%)	33 (82.5%)	38 (80.9%)	14 (46.6%)	
no DIC	21 (17.9%)	5 (12.5%)	8 (17.0%)	8 (26.7%)	
unknown	11 (9.4%)	2 (5.0%)	1 (2.1%)	8 (26.7%)	
<b>Tumour size</b>	26.6 (17.5)	24.3 (16.8)	25.4 (16.7)	32.9 (19.4)	NS
<b>pT</b>					NS
T1	50 (42.7%)	20 (50.0%)	22 (46.8%)	8 (26.7%)	
T2-T3	67 (57.3%)	20 (50.0%)	25 (53.2%)	22 (73.3%)	
<b>pN</b>					p=0.002
N0/N1	84 (71.8%)	33 (82.5%)	37 (78.7%)	14 (46.7%)	
N2/N3	33 (28.3%)	7 (17.5%)	10 (21.3%)	16 (53.3%)	
<b>SBR grading</b>					p=0.055
I	16 (15.0%)	2 (5.1%)	8 (17.4%)	6 (27.3%)	
II/III	91 (85.0%)	37 (94.9%)	38 (82.6%)	16 (72.7%)	
<b>Angioinvasion</b>					NS
No	71 (62.3%)	24 (60.0%)	33 (70.2%)	14 (46.7%)	
Yes	35 (29.9%)	14 (35.0%)	13 (27.7%)	8 (26.7%)	
<b>Ki67%</b>					p=0.018
median	30.5 (22.7)	37.8 (23.6)	27.1 (21.1)	25.9 (21.9)	
<b>Estrogen-receptor</b>					
Mean	74.1 (40.9)	58.5 (46.3)	82.4 (35.1)	82 (36.8)	p=0.016
≥10% of cells	94 (80.3%)	28 (70.0%)	42 (89.4%)	24 (80.0%)	NS
<b>Progesteron-receptor</b>					
Mean	45.1 (39.1)	35.2 (38.1)	50.8 (41.8)	50.3 (32.7)	NS
≥10% of cells	84 (71.8%)	21 (52.5%)	36 (76.6%)	27 (90.0%)	p=0.002
<b>HER2-positive receptor</b>					p=0.004
HER2 not amplified	91 (81.3%)	26 (65.0%)	41 (89.1%)	24 (92.3%)	
HER2 amplified	21 (18.7%)	14 (35.0%)	5 (10.9%)	2 (7.7%)	

DIC: Ductal Invasive Carcinoma ; pT: primary tumor (TNM); pN: regional lymph nodes (TNM); SBR: Scarff-Bloom and Richardson ; med: median; SD: standard deviation.

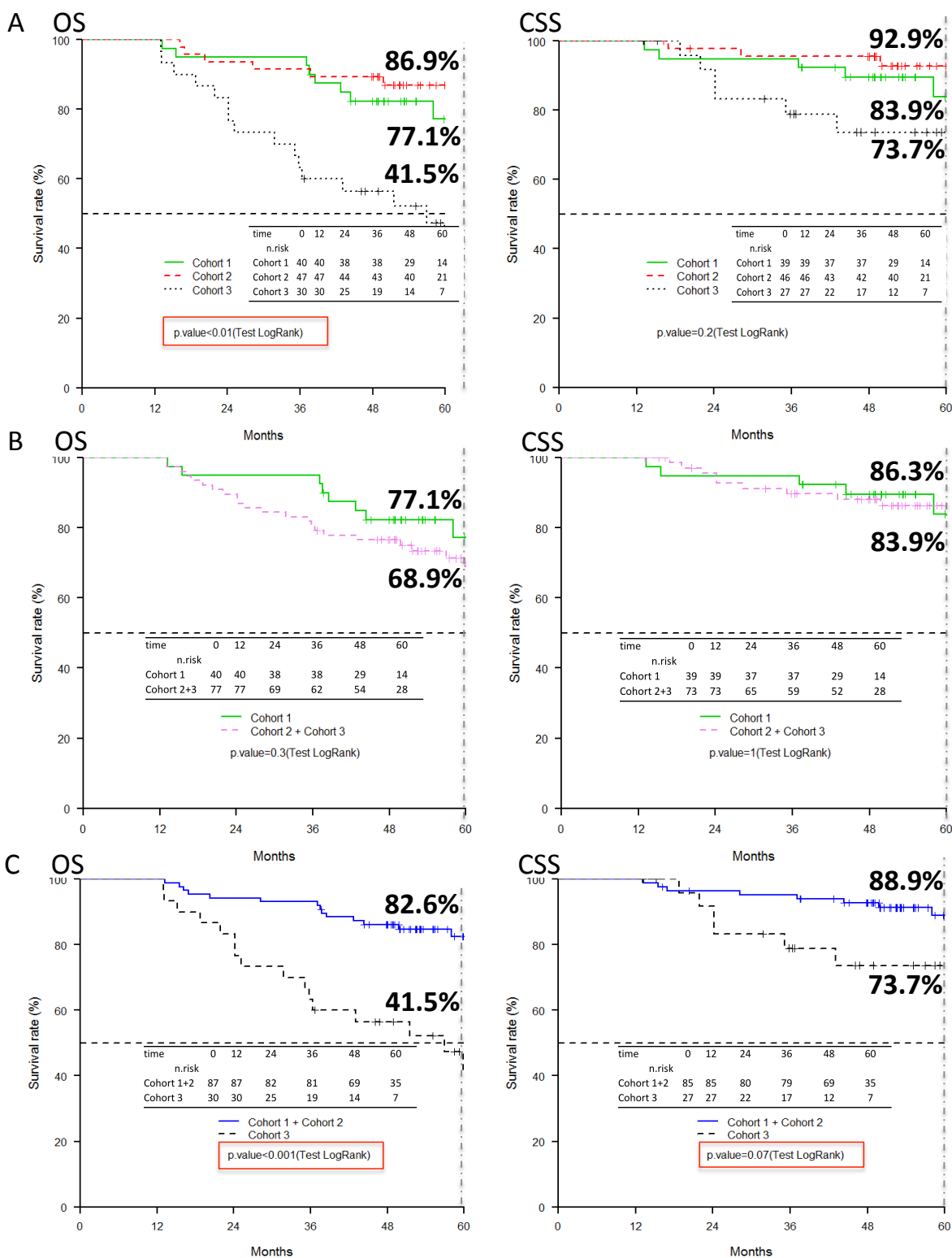


**Figure 1. Comorbidities and geriatric characteristics for cohorts 1, 2 and 3 with or without completed surgery**



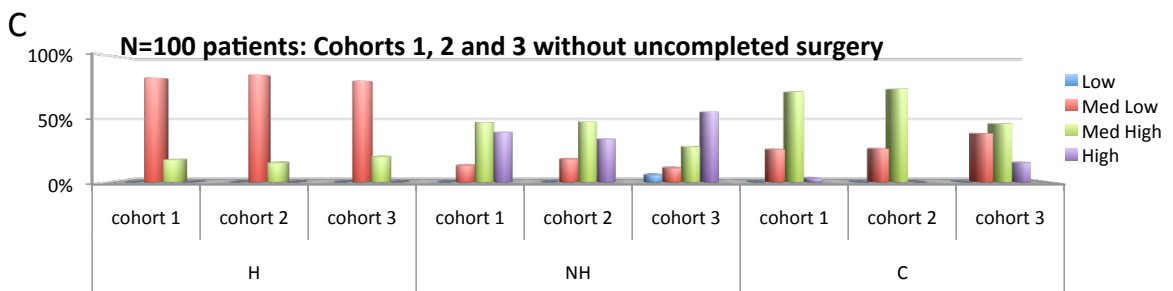
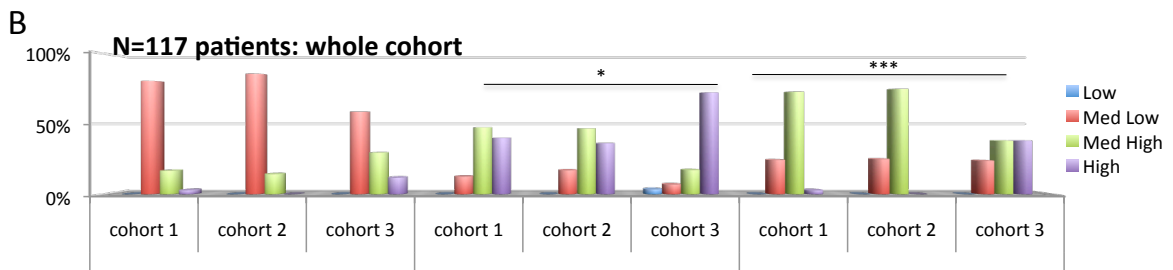
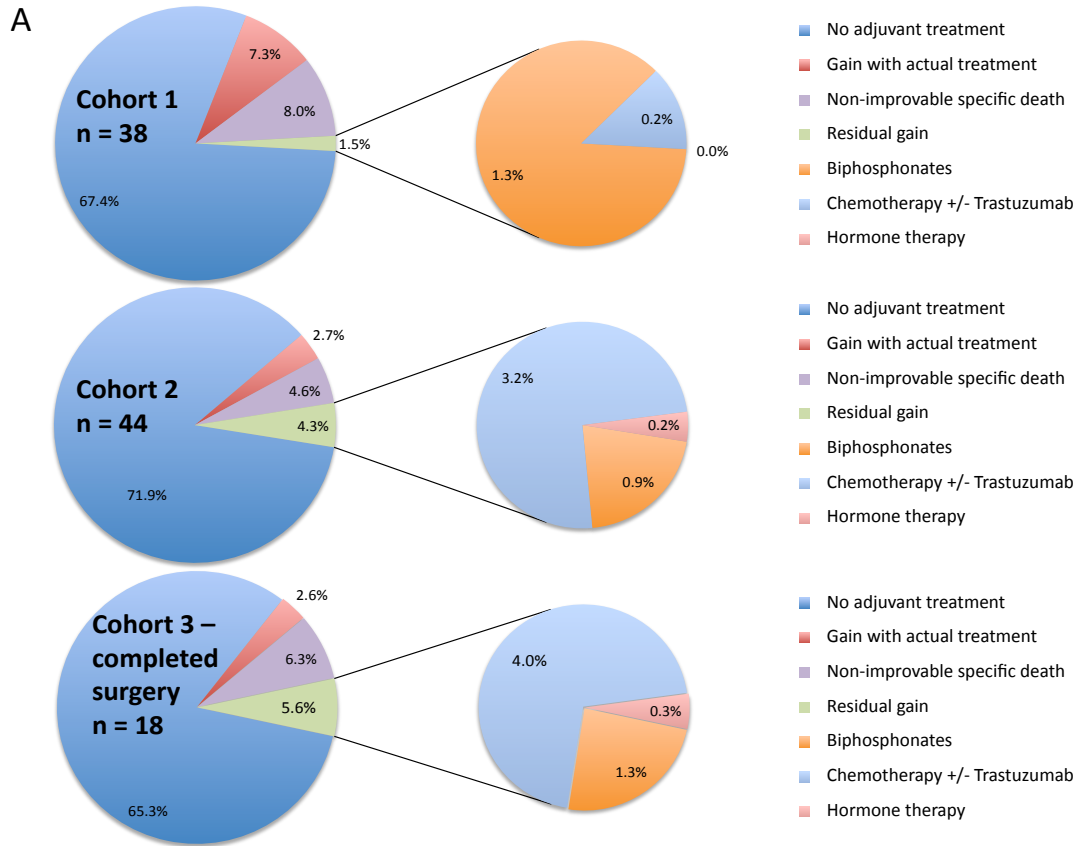
A. Spider chart of main comorbidities; B. Spider chart of independent geriatric assessment scores. C. Levels of significance: \*:p<0.05; \*\*:p<0.01; \*\*\*:p<0.001. No significant difference found between cohorts 1, 2 and 3-Completed surgery except for MNA score>17(\*) and Balducci score(\*\*). D. Comorbidity6 score: impaired IADL, impaired ADL, MMSE≤24, GDS>5, MNA<17, Global CIRS-G>10; 0/3: 3 or less comorbidities; 4/6: 4 or more comorbidities. No significant difference found between Cohorts 1, 2 and 3-Completed surgery.

Figure 2. Real-life survival outcomes for cohorts 1, 2 and 3



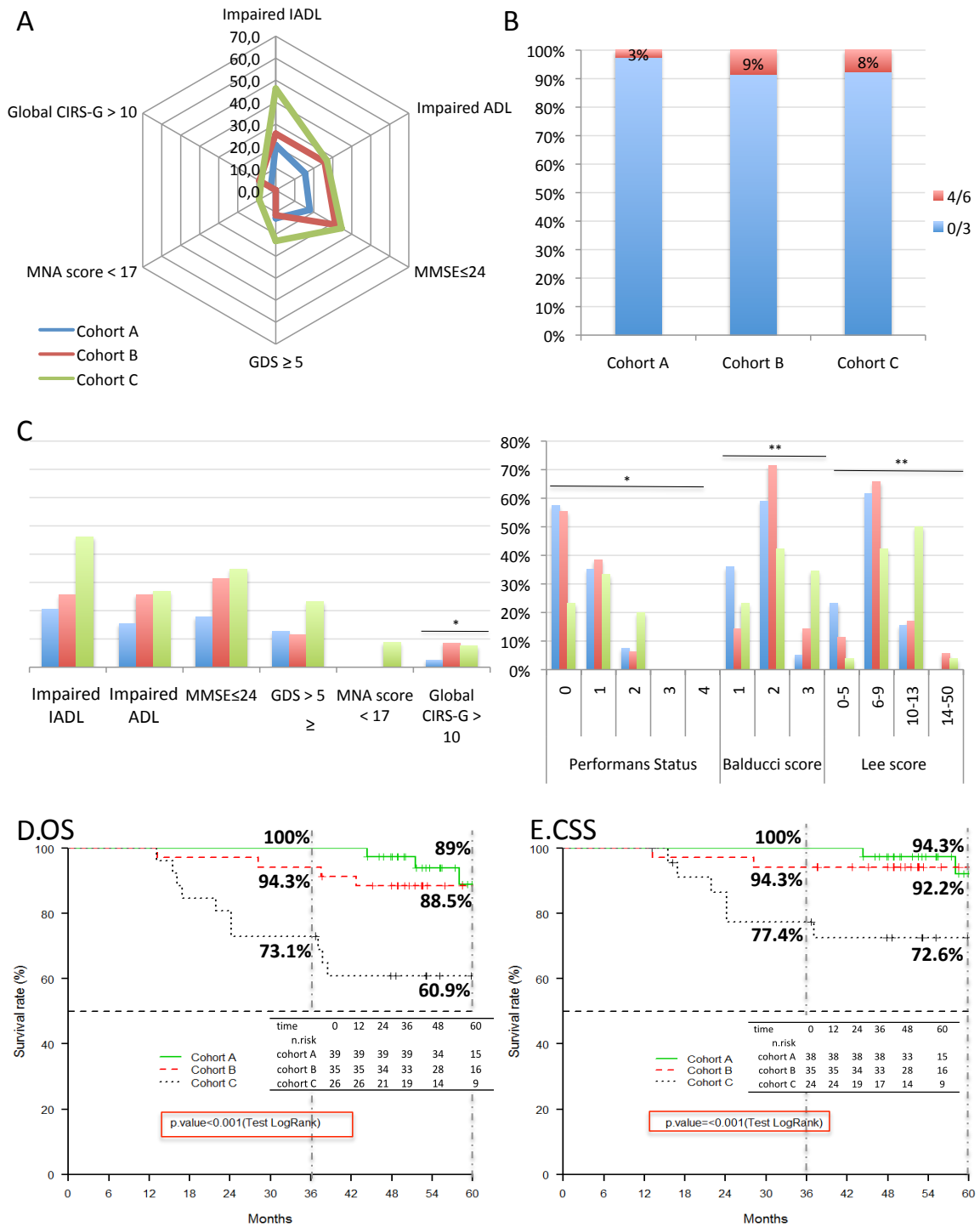
A. OS and CSS for Cohort 1 vs 2 vs 3; B. OS and CSS for Cohort 1 vs 1+2; C. OS and CSS for Cohorts 1+2 vs 3; OS: Overall Survival; CSS: Cause-Specific Survival; n.risk: number of patients at risk.

Figure 3. Predicted benefits and side-effects for cohorts 1, 2 and 3



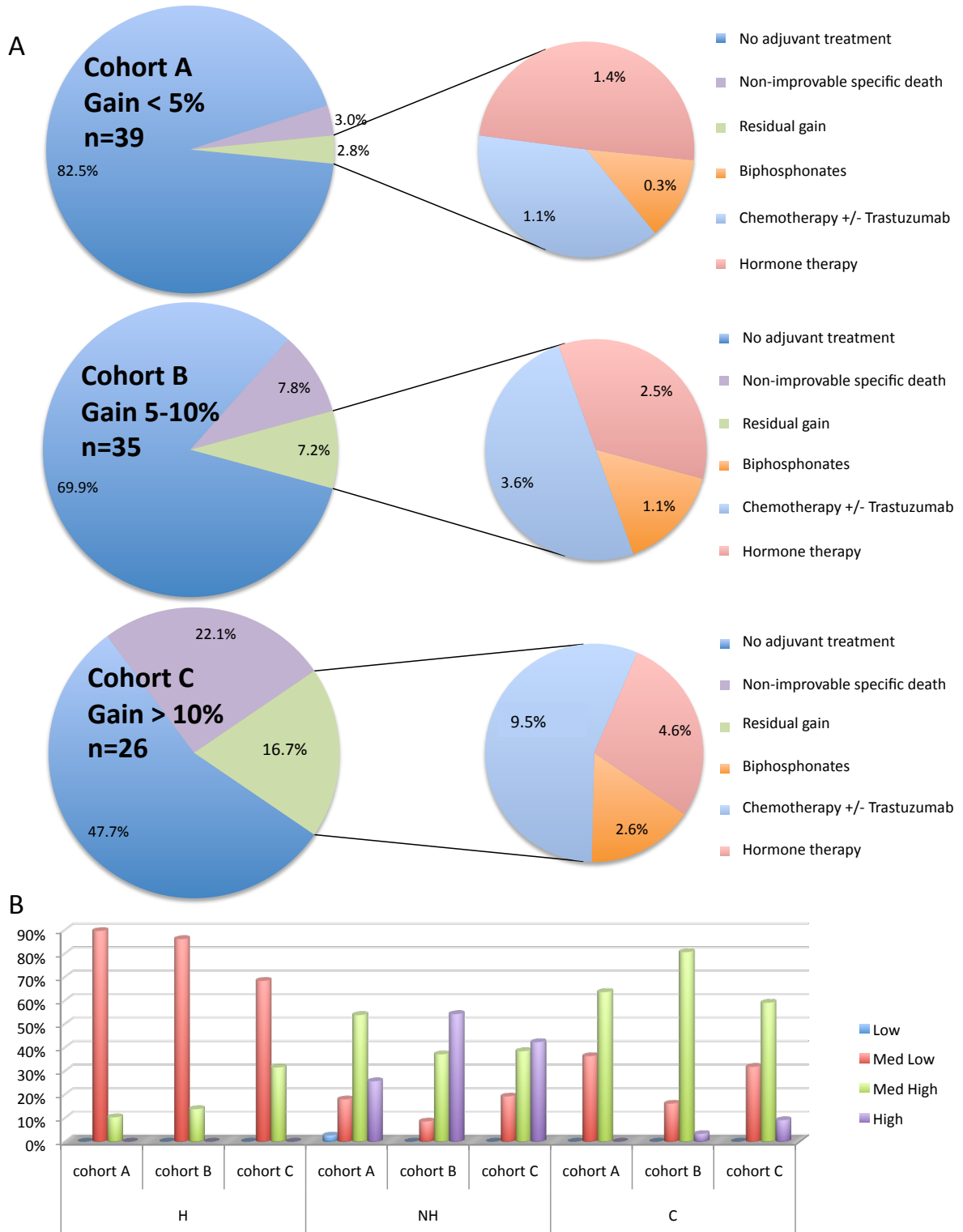
A. PREDICT tool: prediction of the benefits from each treatment; B-C. CRASH test: H: haematologic score; NH non haematologic score, C combined score; B. No significance found for haematologic score in whole cohort. C. No significant difference found for cohorts 1, 2 and 3 modified (without uncompleted surgery).

Figure 4. Comorbidities and survival outcomes for cohorts A, B and C



A. Spider chart of independent geriatric assessment scores. B. Comorbidity6 score: impaired IADL, impaired ADL, MMSE≤24, GDS>5, MNA>17, Global CIRS-G>10; 0/3: 3 or less comorbidities; 4/6: 4 or more comorbidities. C. Levels of significance: \*:p<0.05; \*\*:p<0.01; \*\*\*:p<0.001; No significance found for impaired IADL, impaired ADL, MMSE≤24, GDS>5 and MNA score<17. D. OS: Overall Survival; E. CSS: Cause-Specific Survival

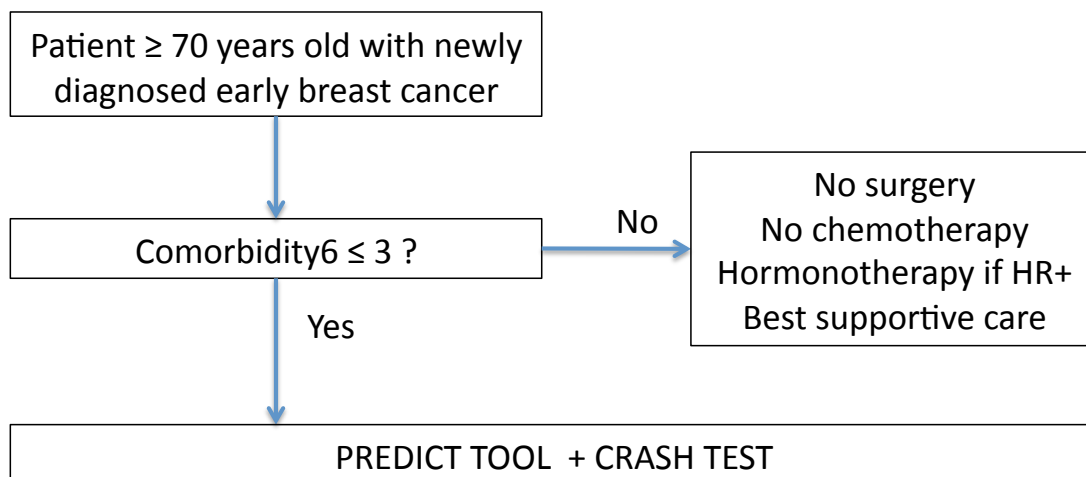
Figure 5. Predicted benefits and side-effects for cohorts A, B and C



A. PREDICT tool: prediction of the benefits from each treatment; B. CRASH test: H: haematologic score; NH non haematologic score, C combined score; No significance found.

Figure 6. Elderly Early Breast Cancer (EEBC) algorithm

A



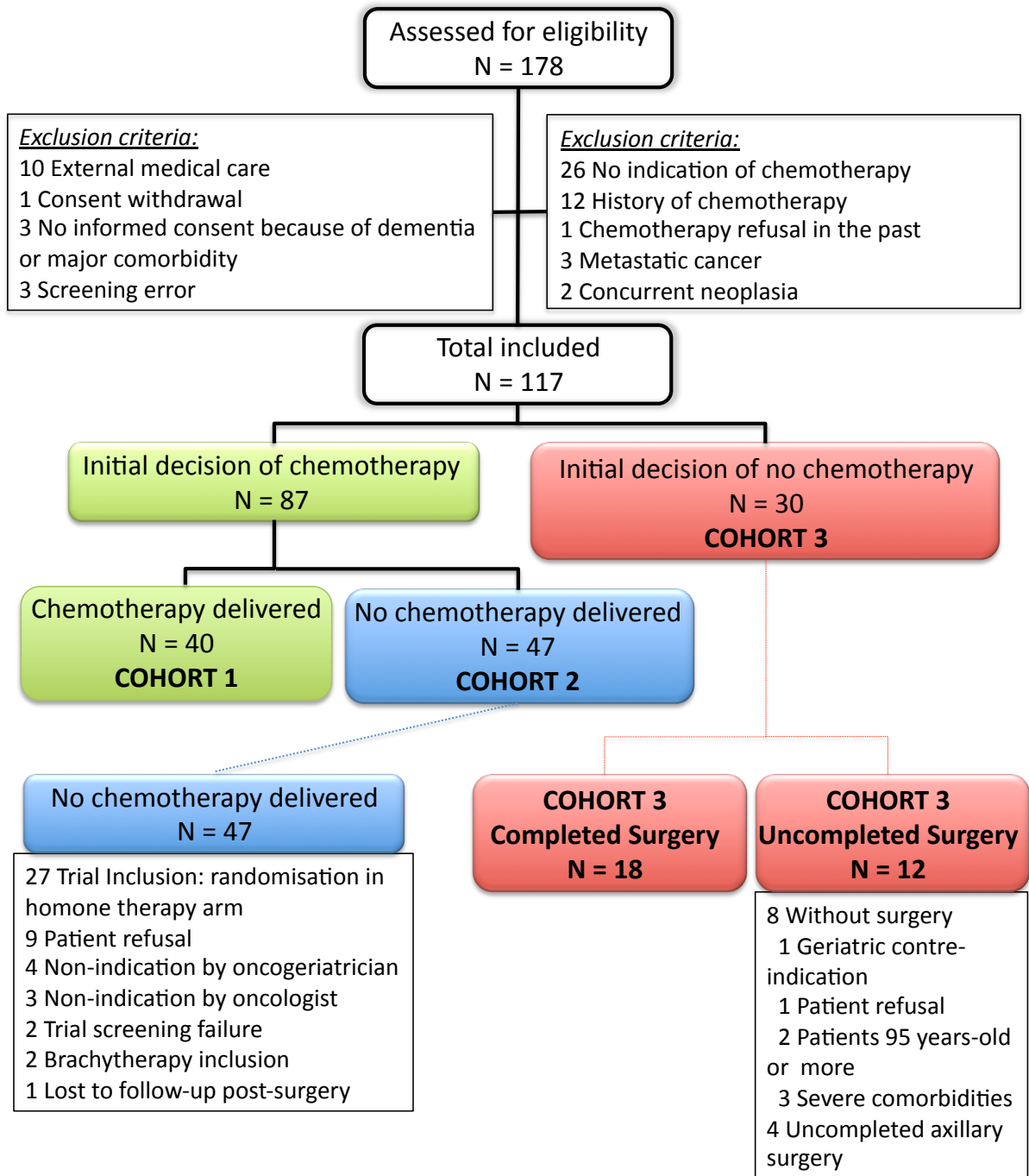
PREDICT \ CRASH	Cohort A Gain < 5% (1.1% from CT)	Cohort B Gain 5-10% (3.6% from CT)	Cohort C Gain > 10% (9.5% from CT)
Low	CT	CT	CT
Med Low	CT	CT	CT
Med High	No CT	Geriatric care	Geriatric care
High	No CT	No CT	Dose-adapted

B

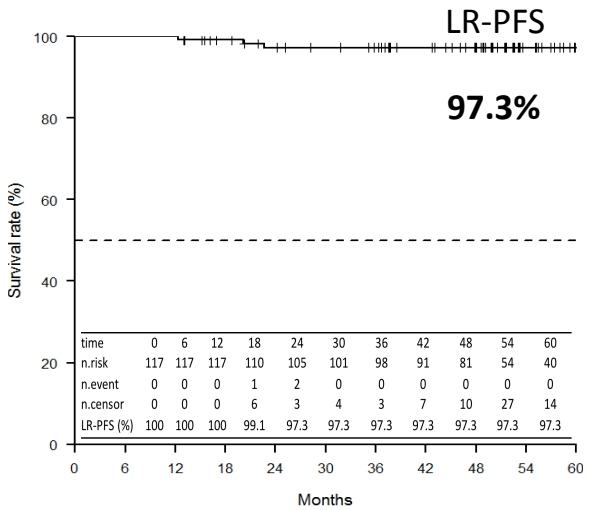
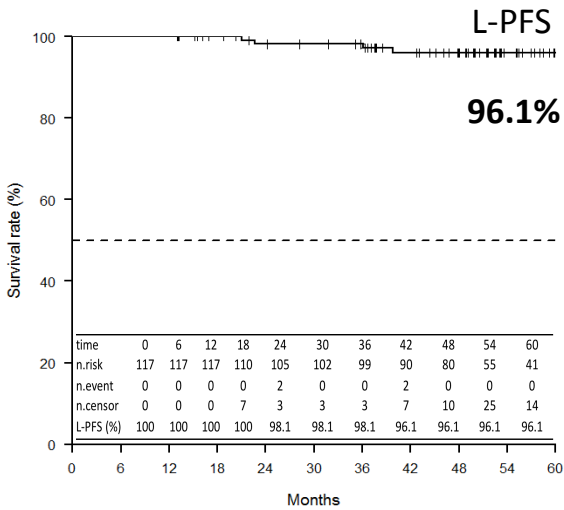
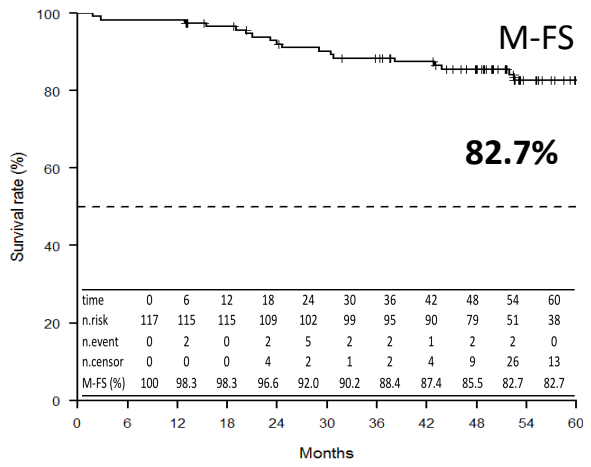
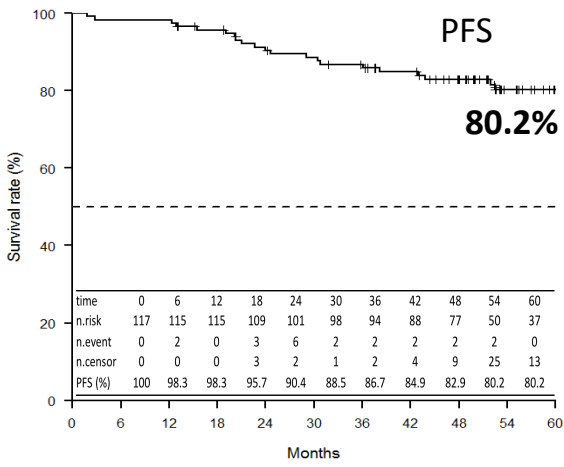
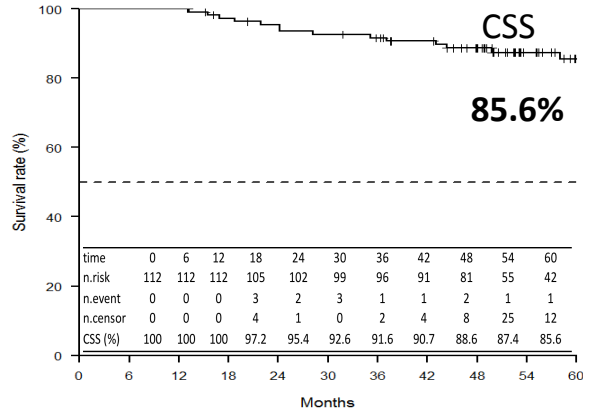
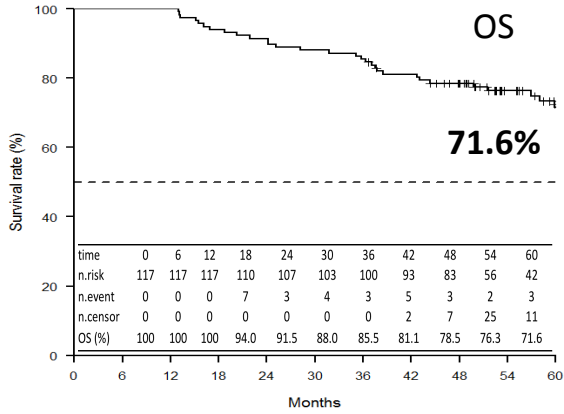
	Cohort A Gain < 5% (1.1% from CT)	Cohort B Gain 5-10% (3.6% from CT)	Cohort C Gain > 10% (9.5% from CT)
De-escalation	59%	3%	0%
No modification	31%	86%	73%
Escalation	10%	11%	27%
Geriatric care	0%	74%	58%
Dose-adapted	0%	0%	8%

A. EEBC algorithm; CT: chemotherapy, HR+: hormone-receptor positive. B. Impact on treatment decision.

## Appendix 1. Flow chart



**Appendix 2. Whole cohort survival outcomes**



OS: Overall Survival; CSS: Cause-Specific Survival; PFS: Progression-Free Survival; M-FS: Metastasis-Free Survival; L-PFS: Local-Progression-Free Survival; LR-PFS: LocoRegional-Progression-Free Survival; n.risk: number of patients at risk; n.event: number of events observed; n.censor: number of patients censored.

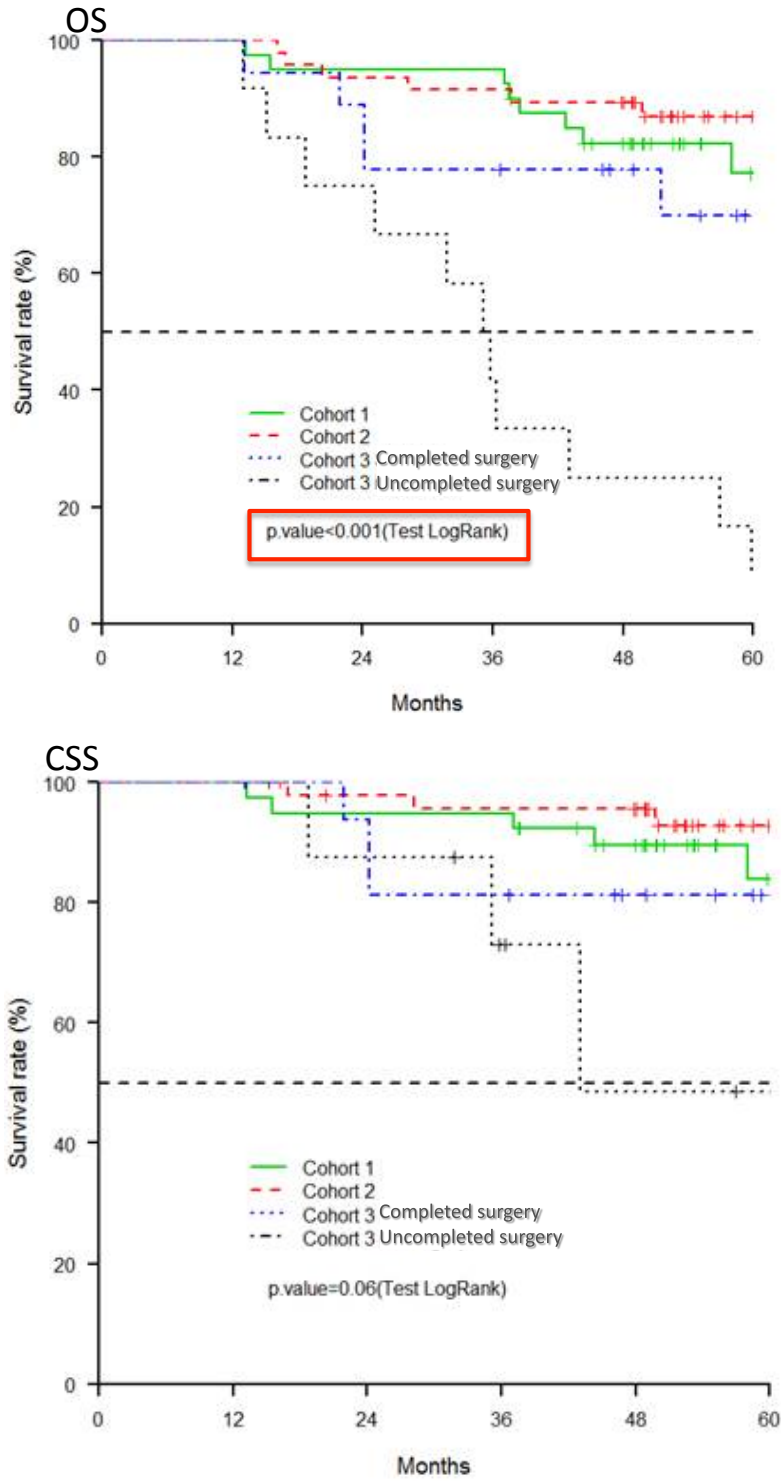


**Appendix 3 : Treatment characteristics (cohorts 1, 2 and 3)**

	<b>Whole cohorte (n=117)</b>	<b>Cohort 1 (n=40)</b>	<b>Cohort 2 (n=47)</b>	<b>Cohort 3 (n=30)</b>	
	<b>N/med (%/SD)</b>	<b>N/med (%/SD)</b>	<b>N/med (%/SD)</b>	<b>N/med (%/SD)</b>	
<b>Chemotherapy decision in RCP</b>	87 (74.4%)	40 (100%)	47 (100%)	0 (0.0%)	
Chemotherapy delivered	40 (34.2%)	40 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
<b>Clinical trial Inclusion</b>	68 (58.1%)	32 (80.0%)	31 (66.0%)	5 (16.7%)	p<0.001
<b>Surgery</b>	108 (92.3%)	40 (100%)	46 (97.9%)	22 (73.3%)	p<0.001
Conservative surgery	58 (49.6%)	23 (57.5%)	26 (55.3%)	9 (30.0%)	P=0.04
Radical mastectomy	50 (42.7%)	17 (42.5%)	20 (42.6%)	13 (43.3%)	NS
Sentinel lymph node	71 (60.7%)	27 (67.5%)	32 (68.1%)	12 (40.0%)	p=0.03
Axillary lymph node dissection	49 (41.9%)	20 (50.0%)	20 (42.6%)	9 (30.0%)	NS
Surgery margins					NS
R0	94 (80.3%)	35 (87.5%)	41 (87.2%)	18 (60.0%)	
R1/R2	12 (10.3%)	3 (7.5%)	5 (10.6%)	4 (13.3%)	
<b>Radiation therapy</b>					
Total dose (Gy)	43.1 (14.1)	46.5 (11.9)	44.6 (15.3)	36.4 (15.3)	p=0.047
Conventional	33 (28.2%)	14 (35.0%)	16 (34.0%)	3 (10.0%)	NS
Hypofractionated	55 (47.0%)	21 (52.5%)	22 (46.8%)	12 (40.0%)	
Brachytherapy	7 (6.0%)	1 (2.5%)	3 (6.4%)	3 (10.0%)	
Antalgic	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	
<b>Trastuzumab</b>	14 (12.0%)	14 (12.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p<0.001
Number of injections	16.3 (2.7)	16.3 (2.7)	-	-	
<b>Hormone treatment</b>	92 (78.6%)	28 (70.0%)	41 (87.2%)	23 (76.7%)	NS
Aromatase Inhibitor	83 (70.9%)	23 (57.5%)	41 (87.2%)	19 (63.3%)	p=0.025
Steroidal AI	34 (29.1%)	6 (15.0%)	19 (40.4%)	9 (30.0%)	
Non steroidal AI	47 (40.2%)	17 (42.5%)	22 (46.8%)	8 (26.7%)	
Unknown	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	
SERM	8 (6.8%)	5 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)	

R0: complete resection; R1/R2: uncomplete resection; AI: Aromatase inhibitor; SERM: selective estrogen receptor modulators ; Gy: Gray; med: median; SD: standard deviation.

Appendix 4. Real-life survival outcomes for cohorts 1, 2 and 3 (with or without completed surgery)

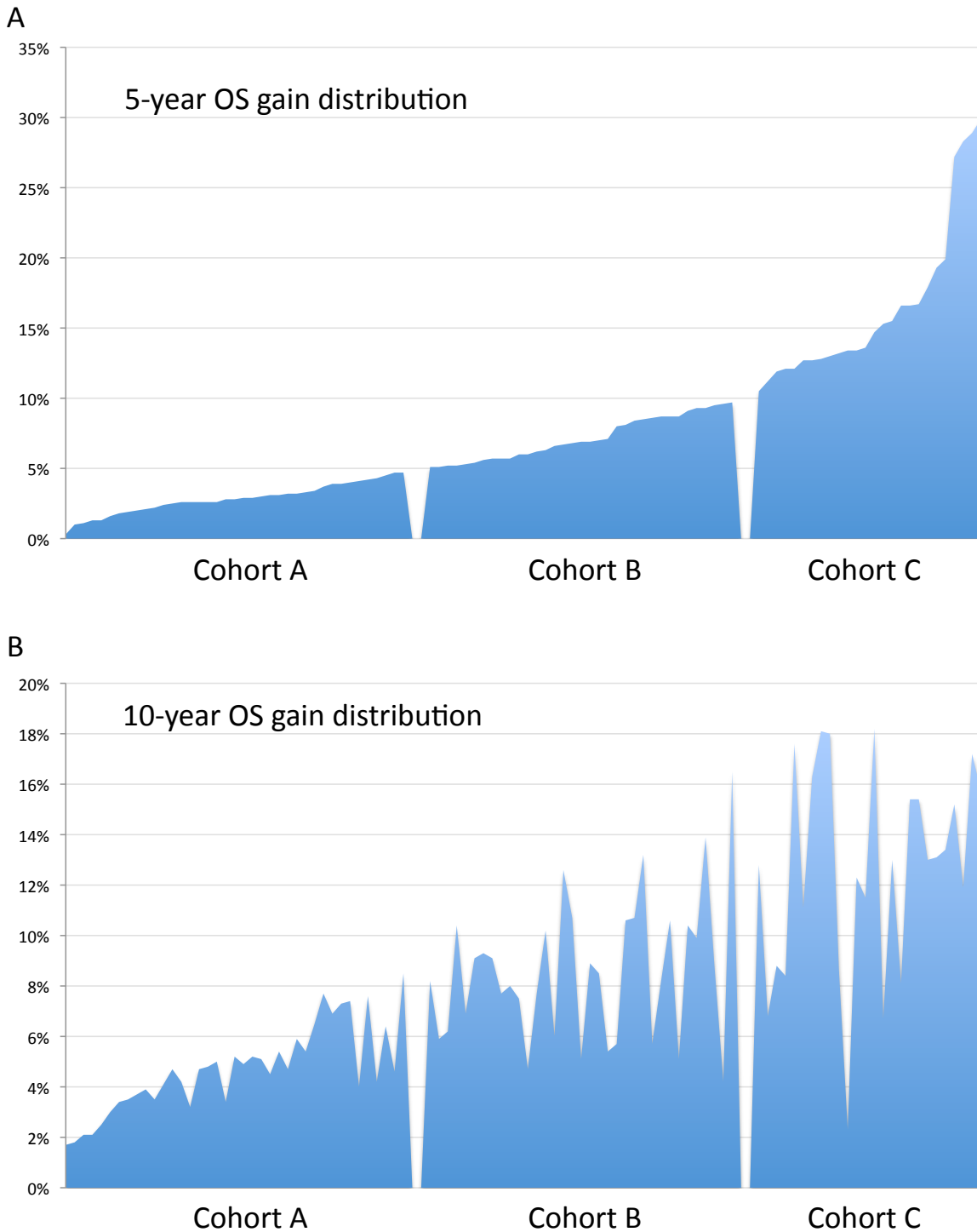


A. OS for cohort 1 vs 2 vs 3-completed surgery vs 3-uncompleted surgery; B. CSS for cohort 1 vs 2 vs 3-completed surgery vs 3-uncompleted surgery.

**Appendix 5 : Chemo-induced observed side effects (cohort 1)**

	<b>Total N (%)</b>	<b>Grade 1 N (%)</b>	<b>Grade 2 N (%)</b>	<b>Grade 3/4 N (%)</b>
<b>Side effects chemotherapy</b>	327	190	89	24
<b>Digestive</b>	64	52	10	1
Nausea	17 (42.5)	15 (37.5)	2 (5.0)	-
Diarrhoea	16 (40.0)	13 (32.5)	2 (5.0)	1 (2.5)
Abdominal pain	10 (25.0)	8 (20.0)	2 (5.0)	-
Constipation	8 (20.0)	8 (20.0)	-	-
Weight loss	4 (10.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	-
Loss of appetite	3 (7.5)	3 (7.5)	-	-
Hepatic Failure	3 (7.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	-
Dysgeusia	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	-
<b>Haematologic</b>	27	8	9	9
Anaemia	10 (25.0)	3 (7.5)	4 (10.0)	3 (7.5)
Febrile Neutropenia	7 (17.5)	-	-	7 (17.5)
Neutropenia	4 (10.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)
Renal Failure	3 (7.5)	3 (7.5)	-	-
Ionic disorder	2 (5.0)	-	2 (5.0)	-
<b>Psychologic</b>	62	32	24	5
Asthenia	40 (100)	16 (40.0)	20 (50.0)	5 (12.5)
Anxiety	5 (12.5)	3 (7.5)	1 (2.5)	-
Insomnia	4 (10.0)	4 (10.0)	-	-
Depression	3 (7.5)	-	3 (7.5)	-
<b>Neurologic</b>	30	17	5	3
Neurotoxicity	15 (37.5)	9 (22.5)	3 (7.5)	1 (2.5)
Dizziness/fall	6 (15.0)	4 (10.0)	-	-
Memory impairment	4 (10.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)
Visual acuity reduces	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	-
<b>Bone</b>	37	27	4	
Arthralgia/Back pain	27 (67.5)	21 (52.5)	2 (5.0)	-
Myalgia	8 (20.0)	5 (12.5)	2 (5.0)	-
<b>Cutaneous</b>	73	40	25	6
Alopecia	22 (55.0)	3 (7.5)	14 (35)	3 (7.5)
Rash/Pruritis	13 (32.5)	10 (25.0)	3 (7.5)	-
Stomatitis	13 (32.5)	5 (12.5)	5 (12.5)	3 (7.5)
Conjunctivitis	6 (15.0)	6 (15.0)	-	-
Nail disorder	6 (15.0)	5 (12.5)	1 (2.5)	-
Dry skin/Eczema	5 (12.5)	4 (10.0)	1 (2.5)	-
Hot flush	5 (12.5)	5 (12.5)	-	-
Dry mouth	2 (5.0)	2 (5.0)	-	-
<b>Heart - Pulmonary</b>	9	5	1	
Dyspnoea	5 (12.5)	4 (10.0)	1 (2.5)	-
Heart Failure	3 (7.5)	-	-	-
<b>Infections</b>	24	9	11	-
Pyrexia	24 (60.0)	9 (22.5)	11 (27.5)	-

**Appendix 6. 5-year OS and 10-year OS gain distributions (cohorts A, B and C)**



A. PREDICT tool: distribution of predicted 5-year OS gain defining the three new cohorts: A, B and C; B. PREDICT tool: concordance with predicted 10-year OS gain for the three cohorts: A, B and C.

**Appendix 7 : Clinical and geriatric characteristics (cohorts A, B and C)**

	<b>Cohort A (n=39) N/med (%/SD)</b>	<b>Cohort B (n=35) N/med (%/SD)</b>	<b>Cohort C (n=26) N/med (%/SD)</b>	<b>p</b>
<b>Age, years</b>				<b>p=0.001</b>
Mean	74.8 (4.6)	78.1 (4.3)	80.3 (4.6)	p<0.001
70-80	35 (89.8%)	20 (57.1%)	14 (53.8%)	
>80-85	2 (5.1%)	14 (40.0%)	8 (30.8%)	
>85	2 (5.1%)	1 (2.9%)	4 (15.4%)	
<b>PS</b>				<b>p=0.03</b>
0	26 (57.5%)	15 (55.3%)	14 (23.3%)	
1	12 (35.0%)	18 (38.3%)	7 (33.3%)	
2	1 (7.5%)	2 (6.4%)	5 (20.0%)	
<b>Balducci score</b>				<b>p=0.007</b>
1	14 (35.9%)	5 (14.3%)	6 (23.1%)	
2	23 (59.0%)	25 (71.4%)	11 (42.3%)	
3	2 (5.1%)	5 (14.3%)	9 (34.6%)	
<b>G8</b>				<b>p=0.009</b>
<14	14 (35.9%)	23 (65.7%)	18 (69.2%)	
<b>Lee Score</b>				<b>p=0.009</b>
0-5	9 (23.1%)	4 (11.4%)	1 (3.8%)	
6-9	24 (61.5%)	23 (65.7%)	11 (42.3%)	
10-13	6 (15.4%)	6 (17.1%)	13 (50.0%)	
14-50	0 (0.0%)	2 (5.7%)	1 (3.8%)	
<b>Charlson score (weighted)</b>				<b>p&lt;0.001</b>
impaired	13 (33.3%)	24 (68.6%)	20 (76.9%)	
<b>Comorbidity6 score</b>				<b>NS</b>
0/3	38 (97.4%)	32 (91.4%)	24 (92.3%)	
4/6	1 (2.6%)	3 (8.6%)	2 (7.7%)	
<b>Hand grip (kg)</b>	20.4 (6.0)	18.1 (5.5)	16.6 (4.9)	<b>p=0.031</b>
<b>Global CIRS-G</b>	7.4 (2.6)	7.7 (2.2)	7.8 (2.9)	<b>p=0.035</b>

PS: Performans Status; G8: Geriatric 8; CIRSg, Cumulative Illness Rating Scale-geriatric; Comorbidity6 score: ADL, IADL, MMSE, MNA, GDS, CIRS-G. No significance found for ADL, IADL, MNA, GDS, QLQ-C30, BMI, MMSE, VAS.

**Appendix 8 : Tumour characteristics (cohorts A, B and C)**

	<b>Cohort A (n=39) N/mean (%/SD)</b>	<b>Cohort B (n=35) N/mean (%/SD)</b>	<b>Cohort C (n=26) N/mean (%/SD)</b>	<b>p</b>
<b>Tumour size</b>	16.7 (7.6)	24.6 (11.2)	43.9 (23.1)	p<0.001
<b>pT</b>				p<0.001
T1	30 (76.9%)	12 (34.3%)	4 (15.4%)	
T2-T3	9 (23.1%)	23 (65.7%)	21 (80.8%)	
<b>pN</b>				p<0.001
N0/N1	37 (94.9%)	33 (94.3%)	9 (34.6%)	
N2/N3	2 (5.1%)	2 (5.7%)	17 (65.4%)	
<b>SBR grading</b>				p<0.001
I	11 (28.2%)	1 (2.8%)	2 (7.7%)	
II	22 (56.4%)	10 (28.6%)	6 (23.1%)	
III	6 (15.4%)	24 (68.6%)	17 (65.4%)	
<b>Mitosis score</b>				p<0.001
1	25 (64.1%)	7 (20.0%)	7 (26.9%)	
2	11 (28.2%)	9 (25.7%)	4 (15.4%)	
3	3 (7.7%)	16 (45.7%)	14 (53.8%)	
<b>Angioinvasion</b>				p=0.021
No	32 (82.1%)	21 (60.0%)	13 (50.0%)	
Yes	7 (17.9%)	13 (37.1%)	13 (50.0%)	
<b>Ki67%</b>	17.8 (11.8)	40.7 (26.5)	34.4 (22.7)	p<0.001
<b>Estrogen-receptor</b>				
Mean	95 (15.0)	61.7 (45.6)	58.8 (49.3)	p=0.001
≥10% of cells	39 (100%)	25 (71.4%)	16 (61.5%)	p<0.001
<b>Progesteron-receptor</b>				
Mean	60.1 (39.3)	36.8 (38.3)	36.9 (36.6)	p=0.02
≥10% of cells	8 (20.5%)	13 (37.1%)	14 (53.8%)	NS
<b>HER2-positive receptor</b>				p=0.004
HER2 not amplified	36 (92.3%)	28 (80.0%)	15 (57.7%)	
HER2 amplified	3 (7.7%)	7 (20.0%)	11 (42.3%)	

DIC: Ductal Invasive Carcinoma ; pT: primary tumour (TNM); pN: regional lymph nodes (TNM); SBR: Scarff-Bloom and Richardson ; med: median; SD: standard deviation.

## Le serment d'Hippocrate

*“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.*

*J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”*

# Towards a new adjuvant chemotherapy selection procedure for elderly patients with early breast cancer using PREDICT tool and CRASH test.

**Short Title:** Chemotherapy and early breast cancer in elderly patients: For whom? For what?

Caroline Bailleux, Jocelyn Gal, Renaud Schiappa, Yves Fouché, Geoffrey Goulipian, David Renner, Veronique Mari, Jean-Marc Ferrero, Rabia Boulahssass.

## ABSTRACT

### Background

Fit older women, of whatever age, should benefit from optimal adjuvant therapy. The purpose of this study was to develop an algorithm to assist oncologists validate chemotherapy for early-stage breast cancer in elderly patients.

### Methods

Patients over 70 with early-stage breast cancer and a standardised Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) made at baseline were screened. Several data, including oncogeriatric data, were collected and analysed. Next, we assessed the benefit/risk balance of a therapeutic strategy escalation with simulated efficacy (PREDICT tool) and tolerability data (CRASH test). For each cohort, we differentiated the survival benefit from chemotherapy and simulated heme, non-heme and combined risks of chemo-induced toxicities. Finally, we defined 3 new study cohorts based on simulated survival benefit. In conclusion, we presented a decision algorithm with therapeutic escalation or de-escalation strategy (EEBC algorithm).

### Findings

Even though 74% of the patients had been initially assigned to chemotherapy, only 34% had finally received this treatment. Significant geriatric differences were found between patients given an initial decision to receive chemotherapy, or not, but these differences were almost absent in patients with completed surgery. Treatment without chemotherapy was expected to result in a 5-year OS loss of 3.2%-4.0%. No additional chemo-induced toxicities were expected. In simulated cohorts, considering the potential gain in overall survival, patients with the highest expected gain after 5 years (16.7%) and the highest expected benefit from chemotherapy (9.5%) had the lowest proposed chemotherapy rate (73.1%) despite the absence of the expected additional simulated chemo-induced toxicities. Finally, the EEBC algorithm proposed 62% de-escalation and 38% escalation approaches.

### Interpretation

A large majority of patients eligible for completed surgery should also be eligible for chemotherapy. Selected patients may benefit from chemotherapy without the anticipated additional chemo-induced side-effects. Results should be confirmed in a validation cohort and the algorithm should be tested in a randomised study comparing usual practice versus EEBC-guided practice.

**Keywords:** Early breast cancer; Elderly; Chemotherapy; PREDICT tool; CRASH test; algorithm.