



HAL
open science

Adjuvant systemic therapy for early HER2-positive breast cancer in elderly population

Agathe Cochet

► **To cite this version:**

Agathe Cochet. Adjuvant systemic therapy for early HER2-positive breast cancer in elderly population. Life Sciences [q-bio]. 2020. dumas-03236101

HAL Id: dumas-03236101

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03236101>

Submitted on 26 May 2021

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée par

Agathe Cochet

Née le 18 décembre 1991 à Paris

**Adjuvant systemic therapy
for early HER2-positive
breast cancer in elderly
population.**

**Traitement adjuvant
systémique du cancer du
sein HER2-positif localisé
dans la population âgée.**

**Thèse soutenue à Rennes
Le 18 juin 2020.**

Devant le jury composé de :

Julien EDELINÉ

MCU-PH, CRLCC Rennes / **Président du Jury**

Dominique SOMME

PU-PH, CHU Rennes / **examineur**

Vincent LAVOUE

PU-PH, CHU Rennes / **examineur**

Catherine CATTENOZ

PH, CHU Rennes / **examinatrice**

Véronique DIERAS

Médecin de centre, CRLCC Rennes / **examinatrice**

Christophe PERRIN

Médecin de centre, CRLCC Rennes

Directeur de thèse



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée par

Agathe Cochet

Née le 18 décembre 1991 à Paris

**Adjuvant systemic therapy
for early HER2-positive
breast cancer in elderly
population.**

**Traitement adjuvant
systémique du cancer du
sein HER2-positif localisé
dans la population âgée.**

**Thèse soutenue à
Rennes Le 18 juin 2020.**

Devant le jury composé de :

Julien EDELIN

MCU-PH, CRLCC Rennes / **Président du Jury**

Dominique SOMME

PU-PH, CHU Rennes / **examinateur**

Vincent LAVOUE

PU-PH, CHU Rennes / **examinateur**

Catherine CATTENOZ

PH, CHU Rennes / **examinatrice**

Véronique DIERAS

Médecin de centre, CRLCC Rennes / **examinatrice**

Christophe PERRIN

Médecin de centre, CRLCC Rennes

Directeur de thèse

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

NOM	PRENOM	TITRE	CNU
ANNE-GALIBERT	Marie-Dominique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET	Edouard	PU-PH	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BELAUD-ROTUREAU	Marc-Antoine	PU-PH	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT	Eric	PU-PH	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELOEIL	Hélène	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID	Claude	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH	Karim	PU-PH	Urologie
BEUCHEE	Alain	PU-PH	Pédiatrie
BONAN	Isabelle	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation
BONNET	Fabrice	PU-PH	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA	Karim	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive
BOUGUEN	Guillaume	PU-PH	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BRASSIER	Gilles	PU-PH	Neurochirurgie
CARRE	François	PU-PH	Physiologie
CATROS	Véronique	PU-PH	Biologie cellulaire
CATTOIR	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
CORBINEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA	Marc	PU-PH	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT	Pierre	PU-PH	Anatomie
DAVID	Véronique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN	Jacques	Professeur associé	Pédopsychiatrie; addictologie
DE CREVOISIER	Renaud	PU-PH	Cancérologie; radiothérapie
DECAUX	Olivier	PU-PH	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
DESRUES	Benoît	PU-PH	Pneumologie; addictologie
DONAL	Erwan	PU-PH	Cardiologie

DRAPIER	Dominique	PU-PH	Psychiatrie d'adultes; addictologie
DUPUY ECOFFEY	Alain Claude	PU-PH PU-PH	Dermato-vénéréologie Anesthésiologie- réanimation; médecine d'urgence
FERRE	Jean-Christophe	PU-PH	Radiologie et imagerie Médecine
FEST	Thierry	PU-PH	Hématologie; transfusion
FLECHER	Erwan	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GANDEMER GANDON	Virginie Yves	PU-PH PU-PH	Pédiatrie Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX	Jean-Pierre	PU-PH	Parasitologie et mycologie
GARIN	Etienne	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT	Jean-Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY GUGGENBUHL GUILLÉ GUYADER	Benoit Pascal François Dominique	PU-PH PU-PH PU-PH PU-PH	Oto-rhino-laryngologie Rhumatologie Urologie Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HAEGELEN HOUOT	Claire Roch	PU-PH PU-PH	Anatomie Hématologie; transfusion
JEGO	Patrick	PU-PH	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillessement; addictologie
JEGOUX JOUNEAU	Franck Stéphane	PU-PH PU-PH	Oto-rhino-laryngologie Pneumologie; addictologie
KAYAL	Samer	PU-PH	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
LAMY DE LA CHAPELLE LAVIOLLE	Thierry Bruno	PU-PH PU-PH	Hématologie; transfusion Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE	Vincent	PU-PH	Gynécologie- obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON LE TULZO	Hervé Yves	PU-PH PU-PH	Cardiologie Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ LEDERLIN	Christophe Mathieu	PU-PH PU-PH	Cardiologie Radiologie et imagerie Médecine
LEJEUNE	Florence	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE	Jean	PU-PH	Gynécologie- obstétrique; gynécologie médicale
LIEVRE	Astrid	PU-PH	Gastroentérologie;

MABO MAHE	Philippe Guillaume	PU-PH PU-PH	hépatologie; addictologie Cardiologie Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MATHIEU-SANQUER MENER MEUNIER MOIRAND	Romain Eric Bernard Romain	PU-PH Professeur associé PU-PH PU-PH	Urologie Médecine générale Chirurgie digestive Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI MOREL MOSSER	Xavier Vincent Jean	PU-PH Professeur associé PU-PH	Anatomie Médecine palliative Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX MYHIE NAUDET	Frédéric Didier Florian	PU-PH Professeur associé PU-PH	Ophtalmologie Médecine générale Thérapeutique- Médecine de la douleur ; addictologie
ODENT OGER	Sylvie Emmanuel	PU-PH PU-PH	Génétique Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
PARIS	Christophe	PU-PH	Médecine et santé au travail
PERDRIGER PLADYS RAVEL	Aleth Patrick Célia	PU-PH PU-PH PU-PH	Rhumatologie Pédiatrie Histologie; embryologie et cytogénétique
RENAUT REVEST	Pierric Matthieu	Professeur associé PU-PH	Médecine générale Maladies infectieuses; maladies tropicales
RIFFAUD RIOUX-LECLERCQ	Laurent Nathalie	PU-PH PU-PH	Neurochirurgie Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX	Florence	PU-PH	Parasitologie et mycologie
ROPARS	Mickaël	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES	Hervé	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU SEGUIN	Paul Philippe	PU-PH PU-PH	Physiologie Anesthésiologie- réanimation; médecine d'urgence
SEMANA SIPROUDHIS	Gilbert Laurent	PU-PH PU-PH	Immunologie Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME	Dominique	PU-PH	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
SOULAT SULPICE	Louis Laurent	Professeur associé PU-PH	Médecine d'urgence Chirurgie viscérale et digestive
TADIÉ	Jean-Marc	PU-PH	Réanimation; médecine d'urgence

TARTE TATTEVIN	Karin Pierre	PU-PH PU-PH	Immunologie Maladies infectieuses; maladies tropicales
THIBAUT THIBAUT	Ronan Vincent	PU-PH PU-PH	Nutrition Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN	Sylvie	PU-PH	Pédopsychiatrie; addictologie
VERHOYE	Jean-Philippe	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN VIEL	Marc Jean-François	PU-PH PU-PH	Neurologie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU VIOLAS WATIER	Cécile Philippe Eric	PU-PH PU-PH PU-PH	Néphrologie Chirurgie infantile Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY	Eric	PU-PH	Anesthésiologie- réanimation; médecine d'urgence
BOUGET	Jacques	Professeur des Universités EMERITE	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BRETAGNE	Jean-François	Professeur des Universités EMERITE	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BRISSOT	Pierre	Professeur des Universités EMERITE	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CHALES	Gérard	Professeur des Universités EMERITE	Rhumatologie
DAUBERT	Jean-Claude	Professeur des Universités EMERITE	Cardiologie
DEUGNIER	Yves	Professeur des Universités EMERITE	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
EDAN	Gilles	Professeur des Universités CONSULTANAT	Neurologie
HUSSON	Jean-Louis	Professeur des Universités EMERITE	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN	Denis	Professeur des Universités EMERITE	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEGUERRIER	Alain	Professeur des Universités EMERITE	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MALLEDANT	Yannick	Professeur des Universités EMERITE	Anesthésiologie- réanimation; médecine d'urgence
MICHELET	Christian	Professeur des Universités EMERITE	Maladies infectieuses; maladies tropicales

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

NOM	PRENOM	TITRE	CNU
ALLORY	Emmanuel	MC Associé	Médecine générale
AME-THOMAS	Patricia	MCU-PH	Immunologie
AMIOT	Laurence	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ANSELMI	Amédéo	MCU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BANATRE	Agnès	MC Associé	Médecine générale
BEGUE	Jean Marc	MCU-PH	Physiologie
BERTHEUIL	Nicolas	MCU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART	Lise	MCU-PH	Dermato- vénérologie
BROCHARD	Charlène	MCU-PH	Physiologie
CABILLIC	Florian	MCU-PH	Biologie cellulaire
CASTELLI	Joël	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
CAUBET	Alain	MCU-PH	Médecine et santé au travail
CHAPRON	Anthony	MCU	Médecine générale
CHHOR-QUENIART	Sidonie	MC Associé	Médecine générale
CORVOL	Aline	MCU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DAMERON	Olivier	MCF	Informatique
DE TAYRAC	Marie	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH	Brigitte	MCU-PH	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT	Catherine	MCU-PH	Dermato- vénérologie
DUBOURG	Christèle	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY	Frédéric	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
EDELIN	Julien	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
FIQUET	Laure	MC Associé	Médecine générale
GANGLOFF	Cédric	MC Associé	Médecine d'urgence
GARLANTEZEC	Ronan	MCU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN épouse THIBAUT	Isabelle	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
GUILLET	Benoit	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
JAILLARD	Sylvie	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
KALADJI	Adrien	MCU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
KAMMERER-	Solène-Florence	MCU-PH	Anatomie et cytologie

JACQUET LAVENU	Audrey	MCF	pathologiques Sciences physico- chimiques et ingénierie appliquée à la santé
LE GALL	François	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GALL LEMAITRE	Vanessa Florian	MC Associé MCU-PH	Médecine générale Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MARTINS	Pédro Raphaël	MCU-PH	Cardiologie
MENARD	Cédric	MCU-PH	Immunologie
MICHEL	Laure	MCU-PH	Neurologie
MOREAU	Caroline	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI	Fouzia	MCF	Informatique
PANGAULT	Céline	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ROBERT	Gabriel	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie

REMERCIEMENTS

Au Président du jury

Mr le Professeur Julien EDELIN

Cher Julien, merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Merci pour ton accompagnement tout au long de mon internat et ton engagement concernant mon avenir professionnel.

Reçois ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A mon Directeur de thèse

Mr le Docteur Christophe PERRIN

Cher Christophe, merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de m'avoir proposé ce projet. J'espère que le résultat final sera à la hauteur de tes attentes.

Merci pour ta confiance, tes conseils, ton esprit critique, ta bienveillance, ta réactivité, ton humour et tes encouragements tout au long de ce travail, qui m'ont été d'une aide précieuse.

Travailler sous ta direction a été un plaisir et une belle aventure.

J'espère que nous pourrions retravailler ensemble par la suite.

Sois assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Aux membres du jury

Mr le Professeur Dominique SOMME

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Mr le Professeur Vincent LAVOUE

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre enthousiasme malgré le fait que cette thèse ne parle pas beaucoup de chirurgie.

Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Mme le Docteur Catherine CATTENOZ

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Merci de contribuer à entretenir cette relation privilégiée entre le Centre Eugène Marquis et l'équipe d'onco-gériatrie du CHU de Rennes.

Mme le Docteur Véronique DIERAS

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Merci d'avoir accepté d'apporter votre grande compétence à la critique de ce travail.

Merci pour vos enseignements réguliers et bienveillants. Soyez assurée de ma profonde admiration et de mon respect à votre égard.

A tous les médecins que j'ai pu rencontrer qui m'ont formée et guidée, m'ont transmis leur savoir et ont façonné le médecin que je suis devenue :

- Paul Marcaggi, qui m'a initié dès mon plus jeune âge à la médecine légale.
- Sophie Blanchemain, mon 1^{er} coup de foudre professionnel, pour qui je serais devenue gériatre si je n'avais pas connu l'oncologie.
- A toute l'équipe d'Onco-Hématologie du CH Yves le Foll de St Briec. Pascale et Alphonse qui m'ont appris à être interne. Corinne et Marc qui ont su me faire confiance et avec qui je souhaite passer un bel assistanat.
- A toute l'équipe de radiothérapie de la Clinique Océane à Vannes, en particulier Erik qui m'a pris sous son aile comme un véritable père dans le monde de l'oncologie, Vincent, Julien et Lucile, qui est devenue bien plus qu'une simple cheffe ou proprio pour moi !

- A toute l'équipe du Centre Eugène Marquis, sans exception.
- A mes jeunes cheffes, Laurence, Angélique, Fanny & Léa.
- A Agnès et Estelle, mes vraies mamans au Centre Eugène Marquis !
- A toute l'équipe d'Hépatogastro du CH Yves le Foll de St Brieuc.
- A toute l'équipe de pneumologie du CHU de Rennes, en particulier Hervé et Romain pour leur expertise en oncologie thoracique, Mallory pour les gardes aux CUR réalisées ensemble, Antoine et Alexandre pour m'avoir appris les rudiments du baby-foot.
- A toute l'équipe de l'ICO Paul Papin, en particulier Olivier, Julie, Jean-Marie, Anne, Paule, Sophie, Delphine, Félix, Frédérique et Victor qui m'ont accueilli chaleureusement à Angers.
- A toute l'équipe de radiologie du Centre Eugène Marquis, Yan et Bernadette.

Aux différentes équipes soignantes que j'ai pu rencontrer, car nous ne sommes pas grand-chose sans vous : IDE, aides-soignants, secrétaires, paramédicaux et manips radio.

A mes co-internes Bretons qui ont su égayer mon internat grâce à nos fous rires : Camcam, Céline l'ancêtre Pr Lescure, Alexandra ma petite péruvienne, Marie, Claire, Soraya, Diane, Maud, Clémence, Héloïse, Delphine, Fanny, Clémence, Manon, Valentine, Antoine, Octavavius, Floflo, Yann, Mon éminence Pr Luque Paz, Mickael, Pierre, Thomas, Théophile, Romain, Xavier, Loig et Alexandre.

Sans oublier mes co-internes Angevins : Isabelle, Emeline, Agathe, Camille, Marie, Paul'Hochon, Titi et Marion qui a permis cet échange.

A mes amis de longue date, que je vois moins souvent mais que je n'oublie pas :

- Les Belges : Anna et Minna
- Les Corses : Elsa ma Kuik, Daniel mon petit poumon, Astrid ma pétass', Claire ma femme, Yannick et Stéphane
- Les Jaguens : Thomas et Nicolas
- Le SMF gang : Sofish', Marion mon chou, Cindish', Malou et Adèle ma fouine
- Les Caennais : Elise mon bichon, Solène, Léa, Marine, Mathilde & Jules, Thelma, Carole, Anne-Elise, Valérie et Thibault.
- Mes colocos : Caroline, Agathe et Mariannou.

A mes amis durant ces dernières années d'internat à Rennes : Jean Baptiste, Bénédicte, Claire, Valentin & Benjamin, Pauline², Joanne, Aude, Flora.

A Marion, pour la réalisation des statistiques, tes conseils avisés, ton dévouement pour m'aider mais surtout à ton amitié qui m'est très précieuse.

A Lucie mon petit trou de boule pour ta relecture attentive et précieuse mais surtout ton amitié !

A mes parents qui m'ont accompagnée durant toutes ses années de labeur, qui m'écoutent souvent chouiner. Vous avez su m'épauler malgré tout. J'espère vous rendre fier.

A mon petit frère Bastish qui a bien grandi.

A mamie Jacotte, ma première fan de toujours.

A ma tante Florence avec qui je partage une relation si particulière et constructive.

A ma famille et ma grand-mère Anne.

A ma belle-famille qui m'a accueilli à bras ouverts.

A ma sœur Héloïse sans qui je ne serais pas grand-chose, notre relation est unique et je t'en remercie. Merci pour ta relecture anglophone et ton expertise Word !

A Etienne, mon chat, merci de partager ma vie et de me supporter telle que je suis.

À tous ceux que je n'ai pas cités mais qui m'ont encouragée, aidée et soutenue.

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 - REVUE DE LA LITTERATURE

I.	Particularités des patientes âgées présentant un carcinome mammaire.....	12
1.	Définition d'une personne âgée.....	12
2.	Épidémiologie du cancer du sein en population gériatrique.....	12
3.	Particularités du cancer du sein HER2+ en population gériatrique.....	12
4.	Problématiques de la prise en charge spécifique de la population âgée.....	13
5.	Évaluation gériatrique standardisée (EGS).....	14
II.	Traitement adjuvant du carcinome mammaire HER2-positif.....	15
1.	Traitements standards adjuvant anti-HER2.....	15
2.	Toxicités des traitements adjuvants anti-HER2.....	16
2.2	Trastuzumab.....	17
2.3	Anthracyclines.....	17
2.4	Taxanes.....	17
III.	Options de traitements des patientes âgées présentant un carcinome mammaire HER2+.....	18
IV.	Références.....	19
V.	Abréviations.....	25

PARTIE 2 - ARTICLE

'Adjuvant systemic therapy for early HER2-positive breast cancer in elderly population'

I.	RESUME	26
II.	ABSTRACT	27
III.	INTRODUCTION	28
IV.	METHODS	30
1.	Eligibility, enrollment and study design.....	30
2.	Data collection.....	31
3.	Statistical analysis.....	32
V.	RESULTS	33
1.	Overall population (OP) characteristics.....	33
1.1	Characteristics at diagnosis.....	33
a.	<i>Patients and tumor characteristics</i>	33
b.	<i>Geriatric frailty characteristics and cardiovascular risk factor</i>	34
1.2	Treatment modalities.....	37
2.	Analysis of characteristics by treatment group.....	37
2.1	Patients characteristics at diagnosis.....	37
2.2	Toxicities comparison between ATTR and APT.....	40
2.3	Outcomes.....	40
a.	<i>Loss of autonomy</i>	40
b.	<i>Follow-up, relapse and death</i>	41
3.	Analysis of characteristics by age group comparison 65-70 VS > 70.....	44
4.	Evaluation of the impact of meeting the inclusion criteria of the original APT trial in the APT group.....	48
VI.	DISCUSSION	50
VII.	CONCLUSION	53
VIII.	REFERENCES	54
IX.	ABBREVIATIONS	60
X.	APPENDIX	61

Liste des annexes et illustrations

FIGURE 1: Flow Chart.....	33
FIGURE 2: Toxicities comparison between ATTR and APT.....	40
FIGURE 3: DFS according to the treatment group.....	42
FIGURE 4: OS according to the treatment group.....	43
FIGURE 5: DFS according to the age group.....	46
FIGURE 6: OS according to the age group.....	47
FIGURE 7: DFS according respect criteria to APT trial.....	48
FIGURE 8: OS according respect criteria to APT trial.....	49

TABLE 1: Patients and tumor characteristics in Overall Population (OP).....	34
TABLE 2: Geriatric frailty characteristics in Overall Population (OP).....	35
TABLE S2: Geriatric frailty characteristics in OP and by treatment group comparison.....	60
TABLE 3: Cardiovascular risk factor in Overall Population (OP).....	36
TABLE S3: Cardiovascular risk factor in OP and by treatment group comparison.....	61
TABLE 4: Treatment modality in Overall Population (OP).....	37
TABLE 5: Patients and tumor characteristics by treatment group comparison.....	38
TABLE 6: Geriatric frailty characteristics by treatment group comparison.....	39
TABLE 7: Toxicities in Overall Population and by treatment group comparison.....	62
TABLE 8: Outcomes by treatment group comparison.....	41
TABLE 9: Characteristics at diagnosis by age group comparison: 65-70 VS >70.....	44
TABLE 10: Treatment modality by age group comparison: 65-70 VS >70.....	45
TABLE 11: Outcomes by age group comparison: 65-70 VS >70.....	46

PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Particularités des patientes âgées présentant un carcinome mammaire.

1. Définition d'une personne âgée.

La définition d'une personne âgée n'est pas consensuelle. Dans la littérature, les seuils retenus pour définir les personnes âgées varient selon les auteurs, les époques, l'allongement de l'espérance de vie et les modifications sanitaires, économiques, sociales et culturelles. En 2018, en France, l'espérance de vie sans incapacité est estimée en moyenne à 64 ans. Néanmoins, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), c'est autour de l'âge de 75 ans que la santé se dégrade durablement et que des vulnérabilités apparaissent (1,2).

2. Épidémiologie du cancer du sein en population gériatrique.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec une incidence de 58 459 nouveaux cas par an en France en 2018. Cette incidence a augmenté après l'introduction du dépistage organisé par mammographie et continue de croître avec le vieillissement de la population bénéficiant d'une espérance de vie globale plus longue (3).

L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 61 ans, et la médiane de survie chez les patientes de plus de 65 ans augmente (4). Plus de 40% des femmes atteintes de cancer du sein ont plus de 65 ans et environ 20% de ces patientes ont plus de 75 ans au diagnostic dans les pays développés (5).

Malgré la détection plus précoce et l'amélioration des traitements entraînant un déclin progressif de la mortalité, le cancer du sein reste la principale cause de décès lié au cancer chez la femme européenne (6). La mortalité par cancer du sein ne diminue pas dans la population plus âgée par rapport aux patientes plus jeunes (7).

D'autre part, les patientes âgées présentent des maladies plus avancées (volumineuse taille tumorale et atteinte axillaire même pour de petites tumeurs) avec un pronostic plus sombre que leurs homologues plus jeunes (8,9).

3. Particularités du cancer du sein HER2+ en population gériatrique.

La surexpression du récepteur transmembranaire de la famille des facteurs de croissance épidermique humain de type 2 (HER2) survient dans 10 à 15% des cancers du sein invasif en population gériatrique, ce qui est légèrement moins qu'en population plus jeune (15 à 20%) (10–12). Slamon et al, ont établi en 1987 que la surexpression de HER2 est un facteur pronostique péjoratif associé à une diminution significative de la survie sans récurrence et de la survie globale (13–16).

Par ailleurs, les personnes âgées de plus de 65 ans sont sous représentées dans les essais cliniques randomisés. Elles sont souvent exclues du fait de leurs comorbidités, ne leur permettant pas de répondre aux critères d'éligibilité des études (17,18). Pour exemple, dans l'étude HERA, évaluant la durée optimale du trastuzumab en adjuvant, seulement 16% des patients étaient âgés de 60 ans ou plus (19).

Le San Antonio Breast Cancer Symposium de décembre 2019 a mis en lumière la récente analyse des données de la cohorte rétrospective française ESME, en fonction de

l'âge des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2-positif (20). L'âge est retrouvé comme un facteur pronostique péjoratif indépendant.

4. Problématiques de la prise en charge spécifique de la population âgée.

La prise en charge du cancer chez les patientes âgées est complexe en raison de l'hétérogénéité de cette population et du manque de données scientifiques spécifiques. Cette hétérogénéité est liée à la présence de comorbidités (notamment de troubles cognitifs et de l'humeur), de polymédication, de la dépendance et du risque de perte d'autonomie. Ces syndromes gériatriques impactent le devenir et la tolérance des traitements antitumoraux.

Des recommandations spécifiques de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG) concernant la chimiothérapie adjuvante des patientes âgées existent mais les niveaux de preuves sont faibles car les données prospectives randomisées manquent (5,21). Ces recommandations se basent sur l'extrapolation de résultat d'études provenant de patientes plus jeunes (21,22). Cependant cette population nécessite une gestion particulière et adaptée, il est donc essentiel que les patientes âgées fassent l'objet d'études dédiées afin de recommander un traitement individualisé (23).

En 2013, l'équipe de Kaplan s'est particulièrement intéressée à la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein chez les patientes de plus de 75 ans. Elle a mis en évidence, que ce groupe d'âge était plus susceptible de refuser les traitements et possédait des taux d'abandon plus élevés en raison de complications et d'une survie globale plus faible (24).

Toute décision thérapeutique doit tenir compte de l'âge physiologique, de l'estimation d'espérance de vie, du risque et des avantages du traitement, de la tolérance du traitement, de la préférence du patient et les obstacles potentiels au traitement (25). La prise en charge optimale de cette population ne peut pas être unique et parfaitement standardisée. La décision de traitement doit être personnalisée (25,26).

Deux écueils sont à éviter. D'une part, appliquer pour les patientes âgées les mêmes décisions et traitements que pour les patientes jeunes. Ce n'est pas approprié en raison d'une tolérance généralement moins bonne des traitements, d'un risque compétitif de mortalité et d'une biologie tumorale différente, aboutissant à un sur-traitement. D'autre part, ne pas envisager de traitement adjuvant systémique pour cette population hétérogène ferait prendre le risque d'un sous-traitement pour une partie d'entre elles (27). Indépendamment d'autres causes, le sous-traitement chez les patientes âgées porteuses d'un cancer du sein localisé a montré un impact négatif sur la survie globale (28,29). Il est donc nécessaire que les discussions de traitements soient multidisciplinaires pour expliquer en détail les objectifs et la toxicité du traitement afin d'améliorer l'observance lors du suivi (30).

L'utilisation du questionnaire Oncodage G8 comme aide au dépistage des patientes fragiles en consultation oncologique est recommandé. C'est un outil simple qui permet à un soignant non spécialisé en gériatrie d'évaluer une patiente âgée atteinte de cancer. Ce test a été développé en 2012 puis validé rétrospectivement en 2014 par l'EORTC à partir de 70 ans (31,32). Avec une bonne sensibilité et une valeur pronostique indépendante à un an de survie, le questionnaire G8 est actuellement l'un des meilleurs outils de dépistage de fragilité disponible. Les huit items du G8 comportent : l'âge, l'anorexie, l'indice de masse corporelle (IMC), la perte récente de poids, la motricité, les problèmes neuropsychologiques, la

polymédication et le sentiment sur sa santé. Un score G8 < 14/17 doit faire pratiquer une évaluation gériatrique standardisée (EGS).

Il n'y a pas de consensus sur la meilleure façon de mesurer la fragilité. Plusieurs équipes ont proposé des arbres de stratification permettant de classer les patients âgés en 3 groupes : « robustes », « vulnérables » et « fragiles » (33,34). Les gériatres utilisent en pratique courante l'EGS, recommandée par la SIOG pour détecter des déficiences non identifiées auparavant, prédire la toxicité liée au traitement et la mortalité globale, et ainsi améliorer la sélection du traitement anticancéreux (35).

Une approche statistique a permis de distinguer 4 profils de patients âgés différents à partir de la cohorte française multicentrique prospective ELCAPA (ELderly CAncer PATients) (36). Ces 4 profils de patients âgés atteints de cancer sont les suivants : un profil de patients en relative bonne santé, un profil de patients dénutris, un profil de patients avec des troubles psycho-cognitifs et un profil de patients présentant une altération importante dans plusieurs domaines. Ces profils sont associés à un devenir et une prise en charge différente (37).

Les patientes âgées dites robustes peuvent bénéficier d'une prise en charge standard similaire à celle des plus jeunes, alors que les patientes vulnérables et fragiles doivent bénéficier d'une prise en charge adaptée et personnalisée (33,34,38).

De plus, il est important de rechercher la présence de comorbidités, car celles-ci se sont avérées être un facteur indépendant dans la détermination de la mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Satariano et al. ont rapporté une augmentation de 20 fois la mortalité par causes autres que le cancer du sein chez les patientes présentant plus de trois comorbidités et cela, indépendamment du stade du cancer et de l'âge du patient (39).

La santé générale et l'indépendance fonctionnelle sont des composantes clés de la qualité de vie chez les personnes âgées (21). Les patients sont souvent les mieux placés pour évaluer les avantages des traitements offrant une survie prolongée comparée à une meilleure qualité de vie. La SIOG, en 2018, considère la qualité de vie comme un élément fondamental de la gestion du cancer quel que soit l'âge du patient. L'impact des différents choix de traitement doit être discuté avec le patient en prenant en compte ses préférences pour aboutir à une amélioration de la qualité de vie (26).

5. Évaluation gériatrique standardisée (EGS).

La SIOG recommande depuis 2005 de mettre en œuvre une EGS, chez les patientes atteintes de cancer âgées d'au moins 70 ans, pour améliorer l'observance, la tolérance au traitement, la survie globale et la qualité de vie des patientes (40).

L'EGS est un processus de diagnostic multidisciplinaire et interdisciplinaire qui permet d'évaluer les risques et les opportunités liés au schéma thérapeutique, de déterminer les facteurs médicaux, psychosociaux et la réserve fonctionnelle d'une patiente âgée pour ainsi définir la stratégie thérapeutique la plus adéquate pour une patiente donnée et d'éviter au maximum les hospitalisations qui sont souvent associées chez la personne âgée à un déclin fonctionnel et une survie raccourcie (26,41,42). Elle évalue les comorbidités, la nutrition, la polymédication, les problèmes socio-économiques, les syndromes gériatriques, les fonctions d'organe et la cognition (35). Elle permet d'informer les patientes et de recueillir leur

préférence (43). En pratique clinique, l'EGS permet d'évaluer de nombreux problèmes non abordés dans une consultation oncologique classique.

L'étude française multicentrique de phase III randomisée PREPARE en cours de recrutement depuis 2016 a pour but d'évaluer l'apport de l'intervention gériatrique dans la prise en charge des patients âgés (70 ans et plus) traités pour un cancer détecté par le questionnaire G8 comme étant « fragiles ou à risque ». Elle compare l'efficacité de deux approches : la prise en charge oncologique standard ou la prise en charge gériatrique en plus de la prise en charge oncologique standard, incluant un suivi du patient par une infirmière formée. L'efficacité est évaluée à partir d'un co-critère de jugement principal associant la survie globale et la qualité de vie. Les résultats de cette étude sont attendus.

II. Traitement adjuvant du carcinome mammaire HER2-positif.

1. Traitements standards adjuvants anti-HER2.

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante du cancer du sein se décide en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et fait l'objet de recommandations nationales et internationales (6,44,45). Elle a pour objectif d'améliorer la survie globale et de diminuer le risque de récurrence en complément d'un traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie).

Le bénéfice de la chimiothérapie est plus important chez les femmes de moins bon pronostic : lorsque les récepteurs hormonaux sont négatifs et/ou qu'il y a une invasion ganglionnaire. D'après la méta-analyse d'Oxford, la chimiothérapie adjuvante contenant anthracyclines et taxanes réduit la mortalité par cancer du sein d'un tiers en moyenne, et cela quel que soit l'âge (12,46).

En situation adjuvante, il faut trouver un équilibre entre la probabilité de prévenir la récurrence, la toxicité des traitements et le risque de décès sans rapport avec le carcinome mammaire. Cela exige une évaluation de l'espérance de vie ainsi qu'une prise en compte de l'état général de la patiente. Établir un schéma adjuvant standard est compliqué chez les patientes âgées HER2-positives. Les schémas historiques tel que 4 AC (doxorubicine/cyclophosphamide) ou 6 CMF (cyclophosphamide/méthotrexate/fluorouracil), validés par de hauts niveaux de preuve ne sont plus employés actuellement.

Actuellement la chimiothérapie standard des patientes jeunes et/ou en bon état général, est un schéma séquentiel associant une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide pour 3 à 4 cures, suivie d'une association de taxanes et de trastuzumab pour 1 an au total de trastuzumab adjuvant (47). Aucun essai n'a réussi à démontrer la non-infériorité d'une durée plus courte du trastuzumab adjuvant, hormis l'essai PERSEPHONE démontrant la non infériorité de 6 mois de trastuzumab adjuvant mais critiquable sur le plan statistique (marge de non-infériorité de 3 %) (48). Malheureusement, ce schéma de chimiothérapie séquentielle n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études chez les patients plus âgés, comme le souligne la récente méta-analyse du Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (46). La base de données SEER montrent que les patients de plus de 65 ans, en particulier les octogénaires, et ceux qui présentent des comorbidités, reçoivent souvent des schémas de traitement incomplets (49).

Plusieurs essais randomisés, dont HERA, ont montré un intérêt majeur à l'ajout des traitements anti-HER2 combinés à la chimiothérapie en situation adjuvante pour des lésions supérieures à 1 cm avec envahissement ganglionnaire axillaire (19,47,50–52).

A l'inverse, l'omission d'un traitement anti-HER2 en situation adjuvante se traduit par des taux de récurrence importants particulièrement pour les cancers du sein qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux (53). De nombreuses études telles que HERA, ALLIANCE, JOINT et BCIRG 006, ont suggéré que les tumeurs de meilleurs pronostics (sans atteinte axillaire et de taille < 2 cm) bénéficiaient également de l'ajout du trastuzumab par rapport à la population globale (13,19,54–57).

L'étude APT du Dr Tolane de l'Institut Dana Farber de Boston, publiée en 2015, a permis de proposer aux patientes présentant un carcinome mammaire invasif HER2-positif, à faible risque de récurrence (taille <3 cm et sans ganglion atteint) (58), de recevoir un schéma efficace et moins toxique sans anthracycline comportant du paclitaxel hebdomadaire pour 12 cures associé à du trastuzumab pour 1 an. La majorité des patientes présentaient des tumeurs T1b ou T1c (73%) et il y avait très peu de T2 (9%). 64 % des tumeurs étaient positives pour les récepteurs aux œstrogènes (RE-positives). L'objectif principal de cette étude était la survie sans rechute (SSR). Avec une médiane de suivi de plus de 6 ans, la SSR à 7 ans était de 93,3% ; IC95% [90,4–96,2] avec seulement 4 rechutes à distance. La survie globale à 7 ans était de 95,0% ; IC95% [92,4–97,7] (59).

Par ailleurs, l'approche néoadjuvante chez les patientes âgées peut paraître plus compliquée à mettre en place mais reste néanmoins séduisante pour les patientes en bon état général présentant un volume tumoral important mais souhaitant une conservation mammaire et permet d'évaluer la réponse complète pathologique (pCR). La méta-analyse de Cortazar et al. a récemment mis en évidence un risque accru de récurrence et de mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif présentant une maladie résiduelle (non pCR) après un traitement néo-adjuvant associant chimiothérapie à un traitement anti-HER2 (60). L'essai KATHERINE a testé le trastuzumab-emtansine (T-DM1), anticorps drogue conjugué, en post-néoadjuvant. Il a montré une amélioration importante de la SSR chez les patientes non pCR par rapport à la prolongation d'un an de trastuzumab, qui est le standard actuellement, avec un bénéfice de près de 11.7% (HR= 0,50 ; IC95% [0,39 à 0,64] ; p <0,001). Là encore, les patientes âgées étaient sous-représentées dans cette étude (8 % de patientes > 65 ans) (61).

2. Toxicités des traitements adjuvants anti-HER2.

L'équilibre entre l'efficacité et la tolérance des traitements chez les patientes âgées présentant des réserves physiologiques réduites et des comorbidités importantes est à la fois primordial et complexe. Hurria et al. ont étudié les facteurs associés à la toxicité de la chimiothérapie. En plus des variables démographiques et des variables cliniques standards telles que l'âge, le type de cancer, la dose de chimiothérapie et la clairance de la créatinine, leur étude a révélé que les déficits identifiés par l'EGS tels que la déficience auditive, l'activité physique limitée et les chutes, prédisent un risque de toxicité par chimiothérapie de grade 3-4 chez les patientes âgées alors que la mesure du Karnofsky Performance Status ne l'indique pas (62).

2.1. *Trastuzumab.*

Il existe peu d'études évaluant la tolérance du trastuzumab chez la personne âgée mais elles s'accordent vers une sécurité du trastuzumab s'il est utilisé en association avec un schéma sans anthracyclines (63). La cardiotoxicité induite par le trastuzumab est réversible mais son incidence reste plus élevée chez les patients de plus de 65 ans (64).

Ainsi, la période de récupération est également plus lente chez les patients âgés atteints de dysfonction cardiaque induite par le trastuzumab (65,66). L'association concomitante de trastuzumab et d'anthracyclines est contre-indiquée devant un risque d'insuffisance cardiaque multiplié par cinq (67,68).

Les études de Serrano et al. en 2012 et Adamo et al. en 2014 établissent que chez les patientes âgées, les facteurs de risques cardiovasculaires et les traitements antérieurs par chimiothérapie sont les facteurs les plus importants dans le développement d'une cardiotoxicité liée au trastuzumab (69,70). Par ailleurs le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge : baisse de la FEVG, HTA mal contrôlée, tabac, dyslipidémie, obésité, diabète, antécédents d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, de maladie valvulaire ou d'artériopathie (71). L'ensemble des auteurs incite donc à sélectionner les patients et à réaliser une surveillance cardiologique rapprochée en réalisant une évaluation de la FEVG trimestrielle, ce qui est déjà la norme pour les patientes de tout âge.

2.2. *Anthracyclines.*

Les anthracyclines restent une des drogues majeures dans le traitement des cancers du sein. Elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires, notamment la cardiotoxicité cumulative et irréversible par cardiomyopathie ou insuffisance cardiaque congestive, avec une prévalence qui augmente après 70 ans (72). Tout comme le trastuzumab, la cardiotoxicité des anthracyclines est majorée par l'ensemble des facteurs de risque sus-cités (72,73). Reddy et al. propose pour prévenir la cardiotoxicité de repérer les facteurs de risque cardiovasculaire, de surveiller rigoureusement la fonction cardiaque (troponine comme traducteur précoce de cardiotoxicité) et de la FEVG (74) et d'y associer des protecteurs de l'insuffisance cardiaque (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et les Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA 2)) ou bien même, d'utiliser un cardioprotecteur tel que le dexrazoxane, tout en maintenant une activité physique adaptée (73). Ceci n'est toutefois pas validé actuellement.

D'autre part, les anthracyclines sont également connues pour leurs propriétés myélosuppressives. La neutropénie fébrile est une complication grave qui augmente la morbidité. Elle entraîne également des retards de traitement ou des réductions de dose, qui compromettent l'efficacité de la chimiothérapie (75). L'utilisation systématique de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) en prophylaxie primaire est fortement recommandée après 65 ans selon l'EORTC (76).

2.3. *Taxanes.*

En situation adjuvante, la toxicité des taxanes chez les femmes âgées est supérieure aux femmes plus jeunes, ce qui peut limiter sa combinaison séquentielle avec les anthracyclines. Fréquemment, les taxanes sont utilisés seuls ou associés à des cytotoxiques autres que les anthracyclines (docétaxel plus cyclophosphamide ou carboplatine) pour réduire le risque cardiaque, en particulier chez les patientes HER2-positifs susceptibles de développer des

événements cardiaques supplémentaires liés au trastuzumab. Il est préférable d'utiliser le schéma par paclitaxel hebdomadaire devant une moindre toxicité hématologique sans perte d'efficacité (77,78).

La principale toxicité limitante reste la neuropathie périphérique accentuée selon la méta-analyse de Herhman en 2016, par le diabète, l'hypothyroïdie, l'hypercholestérolémie, l'HTA, la varicelle-zona et les maladies vasculaires périphériques.

III. Options de traitement des patientes âgées présentant un carcinome mammaire HER2-positif.

De nombreuses patientes âgées présentent des comorbidités notamment cardiovasculaires. Elles présentent donc un plus grand risque de toxicité des traitements. Certaines options peuvent donc être proposées. En effet, bien qu'elles représentent 40% des patientes atteintes de cancer mammaire, peu de femmes âgées participent aux essais cliniques: seulement 16% des patientes des études pivotales sur le trastuzumab adjuvant avaient plus de 60 ans (19,52).

Les traitements sans anthracyclines sont attrayants pour les patientes âgées présentant des tumeurs à faible risque et/ou qui sont prédisposées à la cardiotoxicité. Le schéma non cardiotoxique le mieux documenté chez les personnes âgées présentant un carcinome mammaire HER2-positif, est l'association docetaxel plus cyclophosphamide associé à un traitement prophylactique par G-CSF, supérieur à l'association doxorubicine plus cyclophosphamide. C'est alors un schéma séduisant pour l'association avec le trastuzumab chez les patients âgés, mais peu réalisé en France (73,79).

Les lignes directrices de l'ESMO 2019 autorisent, chez les personnes âgées fragiles, non éligibles aux traitements standards, l'utilisation de la doxorubicine liposomale pégylée en monothérapie et du cyclophosphamide métronomique plus méthotrexate car ces schémas thérapeutiques ont une activité similaire, bien que leur efficacité par rapport à la chimiothérapie standard reste inconnue (80,81). Ces schémas sont peu utilisés en routine.

Il n'y a pas de données cliniques disponibles pour le traitement par trastuzumab seul chez les patientes qui ne sont pas candidates à la chimiothérapie en situation adjuvante. Cependant, le consensus de Saint-Gallen en 2011 et plus récemment la SIOG en 2019 indique que si la chimiothérapie ne peut pas être donnée du fait d'une trop grande vulnérabilité, il pourrait être raisonnable de donner du trastuzumab seul, sans chimiothérapie (5). De plus, le trastuzumab en sous-cutané a la même efficacité et le même profil d'innocuité que la forme intra-veineuse standard et est souvent préférée par les patients, en termes de qualité de vie (82).

Enfin, la dernière option séduisante, compte tenu de son profil de toxicités acceptables, serait celle du schéma APT (Adjuvant-Paclitaxel-Trastuzumab), qui n'a pas été évalué chez les patientes âgées et/ou à plus haut risque (taille tumorale > 3 cm et/ou envahissement ganglionnaire) mais qui est en pratique clinique, est bien souvent réalisé (58).

IV. REFERENCES

1. note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf
2. Blanpain N, Chardon O. Projections de population à l'horizon 2060 Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. 2010;
3. Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol*. 2008;19(5):1009–1018.
4. Parry C, Kent EE, Mariotto AB, Alfano CM, Rowland JH. Cancer survivors: a booming population. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2011;20(10):1996–2005.
5. Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Dal Lago L, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol*. 2019;
6. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2015;26 Suppl 5:v8-30.
7. Bastiaannet E, Portielje JE, van de Velde CJ, de Craen AJ, van der Velde S, Kuppen PJ, et al. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *The oncologist*. 2011;16(4):415–423.
8. Wyld L, Garg DK, Kumar ID, Brown H, Reed MWR. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer*. 2004;90(8):1486.
9. Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV, Hendrickx W, Røislien J, Smeets A, et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2931–2937.
10. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, et al. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *The oncologist*. 2014;19(10):1076–1083.
11. Laird-Fick HS, Gardiner JC, Tokala H, Patel P, Wei S, Dimitrov NV. HER2 status in elderly women with breast cancer. *J Geriatr Oncol*. oct 2013;4(4):362-7.
12. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4).
13. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, Mallon EA, Cooke TG, Edwards J. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours. *Br J Cancer*. 2009;100(5):680.
14. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*. 1987;235(4785):177–182.

15. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707–712.
16. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou J-Y, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2894–2904.
17. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1383–1389.
18. Barthélémy P, Heitz D, Mathelin C, Polesi H, Asmane I, Litique V, et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with early breast cancer. Impact of age and comprehensive geriatric assessment on tumor board proposals. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 2011;79(2):196-204.
19. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–1672.
20. Witzel I, Lambertini M, Balic M, Wuerstlein R, Müller V. Highlights from the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2019. *Breast Care*. :1–5.
21. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, 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*. avr 2012;13(4):e148-60.
22. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of Chemotherapy in Older Patients—An Analysis of the Medical Literature. *J Clin Oncol*. 10 mai 2007;25(14):1832-43.
23. Elomrani F, Zine M, Afif M, L'annaz S, Ouziane I, Mrabti H, et al. Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment. *Breast Cancer Targets Ther*. 2015;7:165.
24. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Adjuvant chemotherapy and differential invasive breast cancer specific survival in elderly women. *J Geriatr Oncol*. avr 2013;4(2):148-56.
25. Misleng AR, Cheung K-L, Hamaker ME, Kunkler I, Markopoulos C, Orecchia R, et al. Controversial issues in the management of older adults with early breast cancer. *J Geriatr Oncol*. nov 2017;8(6):397-402.
26. Scotté F, Bossi P, Carola E, Cudennec T, Dielenseger P, Gomes F, et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. *Ann Oncol*. 1 août 2018;29(8):1718-26.
27. Smith BD, Jiang J, McLaughlin SS, Hurria A, Smith GL, Giordano SH, et al. Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4647–4653.

28. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3580–3587.
29. Otter S, Ring A. Outcomes following adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(8):1265–1272.
30. Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast Cancer in Women Older Than 80 Years. *J Oncol Pract*. févr 2016;12(2):123-32.
31. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115060.
32. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166–2172.
33. Balducci L, Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;35(3):147–154.
34. 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;29(27):3636–3642.
35. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 20 août 2014;32(24):2595-603.
36. Ferrat E, Audureau E, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Lagrange J-L, et al. Four distinct health profiles in older patients with cancer: latent class analysis of the prospective ELCAPA cohort. *J Gerontol Ser Biomed Sci Med Sci*. 2016;71(12):1653–1660.
37. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange J-L, et al. Performance of four frailty classifications in older patients with cancer: prospective elderly cancer patients cohort study. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):766.
38. Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, de Glas NA, Battisti NML, Baldini C, et al. What every oncologist should know about geriatric assessment for older patients with cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *J Oncol Pract*. 2018;14(2):85–94.
39. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med*. 1994;120(2):104–110.
40. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241–252.
41. Taira N, Sawaki M, Takahashi M, Shimozuma K, Ohashi Y. Comprehensive geriatric assessment in elderly breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2010;17(3):183–189.
42. Drubbel I, Numans ME, Kranenburg G, Bleijenberg N, de Wit NJ, Schuurmans MJ. Screening for frailty in primary care: a systematic review of the psychometric

- properties of the frailty index in community-dwelling older people. *Bmc Geriatr.* 2014;14(1):27.
43. Stuck AE, Egger M, Hammer A, Minder CE, Beck JC. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: systematic review and meta-regression analysis. *Jama.* 2002;287(8):1022–1028.
 44. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(4):542–590.
 45. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2015;26(8):1533-46.
 46. Group EBCTC. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet.* 2012;379(9814):432–444.
 47. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2013;382(9897):1021–1028.
 48. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, Loi S, Howe D, Higgins HB, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *American Society of Clinical Oncology;* 2018.
 49. Vaz-Luis I, Keating NL, Lin NU, Lii H, Winer EP, Freedman RA. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):927.
 50. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):92.
 51. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273–1283.
 52. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673–1684.
 53. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):56.
 54. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2024–2031.
 55. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone

- (T), their sequence (T→ L), or their combination (T+ L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). American Society of Clinical Oncology; 2014.
56. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer Jr CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744.
 57. Slamon DJ. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-> T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-> TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94:S5.
 58. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):134-41.
 59. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2019;JCO–19.
 60. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet.* 2014;384(9938):164–172.
 61. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–628.
 62. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2366.
 63. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, 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.
 64. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, Camacho X, Amir E, Austin PC, et al. Breast cancer therapy–related cardiac dysfunction in adult women treated in routine clinical practice: a population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2016;34(19):2239–2246.
 65. Silovski T, Vazdar L, Šeparović R, Pavlovic M. Cardiac safety profile of trastuzumab in elderly patients. *J Geriatr Oncol.* oct 2013;4:S32-3.
 66. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4222.
 67. Westphal T, Rinnerthaler G, Mlineritsch B. Adjuvant medical treatment for breast cancer in elderly and old women. *Memo-Mag Eur Med Oncol.* 2016;9(1):17–19.

68. Pinto CS, Rato J, Pina I, Pereira B, Couto N, Amoná E, et al. HER2 positive in elderly population — A single center experience. *J Geriatr Oncol.* oct 2014;5:S32.
69. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* 2011;23(4):897–902.
70. Adamo V, Ricciardi GRR, Adamo B, Ferraro G, Franchina T, Rossello R, et al. The Risk of Toxicities from Trastuzumab, Alone or in Combination, in an Elderly Breast Cancer Population. *Oncology.* 2014;86(1):16-21.
71. Spano J-P, Falandry C, Chaibi P, Freyer G. Current targeted therapies in breast cancer: clinical applications in the elderly woman. *The oncologist.* 2011;16(8):1144–1153.
72. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EGC, Batist G, Erdkamp F, Krzemieniecki K, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol.* 1 févr 2011;22(2):257-67.
73. Reddy P, Shenoy C, Blaes AH. Cardio-oncology in the older adult. *J Geriatr Oncol.* juill 2017;8(4):308-14.
74. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–1988.
75. Chan A, Chen C, Chiang J, Tan SH, Ng R. Incidence of febrile neutropenia among early-stage breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 1 juill 2012;20(7):1525-32.
76. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 1 janv 2011;47(1):8-32.
77. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2353.
78. Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, Wildiers H, Brain E. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treat Rev.* févr 2016;43:19-26.
79. Jones S, Holmes FA, O’Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1177–1183.
80. Crivellari D, Gray KP, Dellapasqua S, Puglisi F, Ribí K, Price KN, et al. Adjuvant pegylated liposomal doxorubicin for older women with endocrine nonresponsive breast cancer who are NOT suitable for a “standard chemotherapy regimen”: the CASA randomized trial. *The Breast.* 2013;22(2):130–137.

81. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;
82. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1979–1987.

V. ABREVIATIONS – PARTIE 1

AC : Doxorubicine + Cyclophosphamide
 APT : Adjuvant-Paclitaxel-Trastuzumab
 ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
 CMF : Cyclophosphamide + Methotrexate + Fluorouracil
 DFS : Disease Free Survival
 ELCAPA : ELderly CAncer PATients
 EGS : Evaluation Gériatrique Standardisée
 EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
 ESME : Epidémiologie Statistique Médico-Economique
 ESMO : European Society for Medical Oncology
 FEVG : Fraction Ejection Ventriculaire Gauche
 G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
 G8 : Score Oncodage
 HAS : Haute Autorité de Santé
 HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
 HTA : Hypertension Artérielle
 HR : Hazard Ratio
 IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
 IEC : Inhibiteur Enzyme de Conversion
 IMC : Indice de Masse Corporelle
 pCR : pathologic Complete Reponse
 PFS : Progression Free Survival
 RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
 RE : Récepteur à l'estrogène
 RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
 RH : Récepteurs Hormonaux
 RP : Récepteur à la progestérone
 SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results
 SG : Survie globale
 SIOG : Société Internationale d'Oncologie Gériatrique
 SSR : Survie Sans Récidive
 Trastuzumab : (Herceptin®)
 T-DM1 : Trastuzumab-Emtansine (Kadcyla®)

PARTIE 2

I. RESUME

Traitement adjuvant systémique du cancer du sein HER2-positif localisé dans la population âgée. A. Cochet¹, M. Istvan², C. Cattenoz³, L. Robert¹, A. Brunot¹, F. Le Du¹, T. de La Motte Rouge¹, C. Lefeuvre-Plesse¹, E. Monpetit⁴, C. Alleaume⁵, V. Diéras¹, C. Perrin¹

¹Oncologie médicale, Centre Eugène - Marquis, Rennes, France,

²Santé Publique, CHU Rennes, Rennes, France,

³Gériatrie, CHU Rennes, Rennes, France,

⁴Radiothérapie, Centre d'Oncologie Saint-Yves, Vannes, France,

⁵Oncologie médicale, Hopital Yves Le Foll, St Briec, France,

Introduction

Les tumeurs HER2-positives représentent 10 à 15% des cancers du sein. 40% des cancers du sein surviennent chez la femme de plus de 65 ans mais restent sous-représentées dans les essais cliniques. Actuellement, le traitement standard de chimiothérapie à base d'anthracycline-taxane suivie d'un an de trastuzumab n'est pas forcément approprié chez les personnes âgées ou présentant des comorbidités. Chez les patientes à faible risque, l'essai APT rapporte de très bons résultats sans anthracyclines. La question reste de savoir si cette option peut être proposée dans cette population fragile. L'objectif de l'étude est de décrire les caractéristiques de cette population et la gestion du traitement adjuvant.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle au Centre Eugène Marquis. Les patientes de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du sein localisé HER2-positif, diagnostiqué entre 2006 et 2018 ont été incluses. Nous avons réparti la population en trois groupes de traitement : un régime anthracyclines-taxanes-trastuzumab (ATTR), un régime adjuvant-paclitaxel-trastuzumab (APT) et un régime de traitement non conventionnel (UTR).

Résultats

126 patientes ont été analysées: 48 patientes ATTR, 49 APT et 29 UTR. Dans la population globale, le suivi médian était de 35 mois [14,3-53] et l'âge médian de 73 ans [68,3-79]. Une évaluation gériatrique (EGS) n'a été réalisée que dans 16% des cas. Dans le groupe UTR, les patientes étaient plus susceptibles d'être fragiles (86,2%, $p < 0,001$) et la plupart d'entre elles n'ont pas reçu de traitement anti-HER2. Dans les groupes ATTR et APT, il n'y avait pas de différence significative en termes de toxicité cardiaque (8,3% ATTR contre 10,2% APT) et de neuropathie (20,8% contre 32,7%), mais le groupe ATTR présente plus de nausées (37,5% vs 8,2%; $p < 0,001$) et de mucite (39,6% vs 8,2%; $p < 0,001$). Après un an de suivi, il y a eu deux fois plus de perte d'autonomie dans le groupe UTR (62,1%) que dans les groupes ATTR (29,2%) et APT (36,7%). 14 décès sont survenus: 2 décès dans le groupe ATTR dont un décès toxique, 4 décès dans le groupe APT en raison d'une récurrence métastatique et 9 décès dans le groupe UTR dont 4 décès par récurrence métastatique et 5 décès par maladies intercurrentes telles que des insuffisances respiratoires ou cardiaques .

Conclusion

Notre étude révèle l'importance de l'évaluation gériatrique pour sélectionner les patientes afin de réaliser le traitement adjuvant adéquat. Malgré un court suivi, le traitement sub-optimal et les effets secondaires cliniquement pertinents sont tous deux bien illustrés dans cette étude. De toute évidence, les essais cliniques devraient viser de nouvelles options thérapeutiques dans cette population âgée fragile.

II. ABSTRACT

Adjuvant systemic therapy for early HER2-positive breast cancer in elderly population.

A. Cochet¹, M. Istvan², C. Cattenoz³, L. Robert¹, A. Brunot¹, F. Le Du¹, T. de La Motte Rouge¹, C. Lefeuvre-Plesse¹, E. Monpetit⁴, C. Alleaume⁵, V. Diéras¹, C. Perrin¹

¹Medical Oncology, Centre Eugène - Marquis, Rennes, France,

²Public Health, CHU Rennes, Rennes, France,

³Geriatry, CHU Rennes, Rennes, France,

⁴Radiotherapy, Centre d'Oncologie Saint-Yves, Vannes, France,

⁵Medical Oncology, Hopital Yves Le Foll, St. Briec, France,

Background

HER2-positive tumors represent 10-15% of breast cancers. 40% of breast cancers occur in women aged 65 and older but they are underrepresented in clinical trials. In real life, the standard treatment of anthracycline–taxane based chemotherapy plus one year of trastuzumab may not be appropriate for elderly and patients with co-morbidities. In low risk patients the APT trial demonstrated good outcome without anthracycline. The question is whether this option may be proposed in frail population. The objective of the study is to describe the characteristics of this population and its management in adjuvant setting.

Methods

We carried out an observational retrospective study at Centre Eugène Marquis. The patients over 65 years old with early HER2-positive breast cancer diagnosed between 2006 to 2018 were included. We divided the population into 3 treatment groups: Anthracycline-taxanes-trastuzumab regimen (ATTR), Adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT) and Unconventional treatment regimen (UTR).

Results

126 patients were analyzed: 48 patients in ATTR, 49 in APT and 29 in UTR. In overall population, the median follow-up was 35 months [14.3-53] and median age was 73 years old [68,3-79]. A Geriatric Assessment (GA) was carried out in only 16%. In the UTR group, patients were more likely to be frail (86.2%, $p < 0,001$) and most of them didn't received any systemic anti-HER2 therapy. In ATTR and APT groups, there was no significant difference in terms of cardiac toxicity (8.3% ATTR versus 10.2% APT) and neuropathy (20.8% versus 32.7%), although ATTR group experienced more nausea (37.5% vs 8.2%; $p < 0,001$) and mucositis (39.6% vs 8.2%; $p < 0,001$). After one-year follow-up, there was twice as much loss of autonomy in the UTR group (62.1%) as in the ATTR (29.2%) and APT (36.7%) groups. 14 deaths occurred: 2 deaths in the ATTR group including one toxic death, 4 deaths in the APT group due to metastatic recurrence, 9 deaths in the UTR group including 4 deaths due to metastatic recurrence and 5 deaths by intercurrent diseases such as heart failure and respiratory failure.

Conclusion

Our study show the high value of geriatric evaluation to select patient for the best adjuvant treatment in this population. Although short follow-up, undertreatment and clinically relevant side-effects are both illustrated. Clearly clinical trials should address new treatment options in this population.

III. INTRODUCTION

The incidence of breast cancer rises dramatically with age, which is the most important risk factor for developing cancer. The majority of cancer diagnoses occur in adults over 65 years old (2 out of 3 new cancers), but this population represents only 30% of clinical trial registrations with less evidence available to guide complex care for this population (1,2). This elderly population has not benefited from as significant improvement in survival as their younger counterparts (3).

Limited data does exist to guide optimal adjuvant chemotherapy treatment decisions for women from over 70 years old and older with early stage of breast cancer (4). Nevertheless, prospective trial data suggest that the older women benefit from adjuvant chemotherapy is similar to that conferred on their younger counterparts (5). Older women with unfavorable breast cancer subtypes are reasonable candidates for chemotherapy but many will be ineligible because of significant comorbidities. Older adults are heterogeneous and have varying degrees of comorbidities, functional impairments and geriatric syndromes. This can lead to undertreatment or overtreatment and impact the patient morbidity and mortality (6). The limited participation of elderly people in clinical trials results in a lack of evidence that does not allow for the development of optimal strategies for the treatment of elderly people (7). This contributes to the prescription of nonstandard treatments in elderly people, particularly omitting or decreasing chemotherapy and targeted therapy (8,9). In different study of elderly female patients with cancer, the majority of patients preferred shortened survival over the loss of ability to care for themselves and preferred quality of life (10,11).

Since 2014, all patients over 70 years old should be screened for geriatric frailty by a simple Oncodage Score (G8), resulting in a standardized Geriatric Assessment (GA) by an oncogeriatric specialist if it is less than 14/17 (12). In fact, the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommended the use of GA for all elderly patients with cancer to identify patient deficits, and better understand a patient's functional age. GA allows for characterization of a patient's function into three groups; fit, vulnerable and frail to assist with clinical decision making (13). GA has been advocated as a way to provide detailed evaluation of the health status of elderly patients. This systematic and comprehensive assessment characterizes and gather functional status such as physical performance, falls, cognition, nutrition, comorbidity, social support, and psychological status (14). Furthermore, the GA can help by distinguishing patients who may benefit from standard cancer treatment, as well as potentially guide nononcologic interventions (15,16). When used throughout treatment, the GA can also provide the clinical team an opportunity to identify when elderly patients are declining regarding their function and to intervene to manage their needs (15,17). In addition to patient's point of view on their treatment options and the results of a brief GA, a further consideration of the potential benefits of adjuvant therapy also takes into account the patient's estimated life expectancy – independent of their breast cancer, to determine whether they are likely to live long enough to benefit from the treatment. Chronologic age is an integral component of such estimates (18).

The toxicity of chemotherapy is a key consideration in adjuvant treatment decisions. Although overall chemotherapy-related mortality is low (~1%), elderly cancer patients are more susceptible to have chemotherapy toxicities compared to their younger counterparts (19,20). Besides, chemotherapy may exacerbate an older cancer patient's other medical

comorbidity, and even low-grade toxicities such as diarrhea and neuropathy may be sufficient to cause functional incontinence and decline in patients with pre-existing diabetic neuropathy or limited mobility. However, the general decline in physiologic reserve and increase in comorbidities predispose older women to increased risk of toxicity which, in turn, may impact overall function, quality of life and survival (20,21). The risk of cardiac toxicity associated with anthracycline-based chemotherapy is of particular concern (22). Selection of therapy for elderly women should therefore be individualized by taking into account comorbid illnesses and other factors (23).

HER2-positive breast cancers represent approximately 10-15% of elderly patients. Overexpression of the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) has historically been associated with poor clinical outcomes (24–26). These cancers are biologically more aggressive and tend to relapse within the first 5 years of the initial diagnosis and treatment. Breast cancers with overexpression or amplification of HER2 are a subgroup of breast cancers with an unfavourable prognosis with earlier recurrences and shorter overall survival (27). Moreover, the tumor grade is higher and the risk of lymph node metastasis is greater (28). Patients with HER2-positive breast cancer with positive hormone receptors have a better long-term prognosis than those with negative hormone receptors. These patients, unless they have extremely short life expectancy, should be considered for cancer treatment. Indeed, the majority of recurrences in these patients are in the first several years after diagnosis.

Trastuzumab, a humanized monoclonal antibody that binds HER2, improves the outcomes for patients with HER2-positive breast cancer. A Cochrane review of eight studies showed the addition of trastuzumab highly significantly improved overall survival (OS) compared with placebo (HR=0.66, $p < 0.00001$) (29). The risk of recurrence was decreased by approximately 50% and OS improved (30-33). These studies demonstrated also that cardiotoxicity is reduced without anterior anthracyclines associated with trastuzumab, and established a 4% risk of cardiac toxicity with trastuzumab (34). In fact, the main toxicities of trastuzumab are cardiomyopathy and congestive heart failure (35). Paclitaxel tends to reduce this risk while maintaining efficacy in this subgroup of patients at low risk of recurrence. These studies also demonstrated that the optimal period of time of trastuzumab as an adjuvant treatment is one year (33). On this basis, guidelines recommend chemotherapy and trastuzumab for patients (including elderly patients) with tumors of 0.5–1 cm or bigger, or lymph node involvement. Nevertheless, for frail elderly women with limited life expectancy (< 5 years) and multiple unmodifiable GA-identified deficits, such as a high burden of comorbidity or cognitive impairment, the benefits of chemotherapy are likely be modest and therefore chemotherapy is not recommended (23).

The APT trial made it possible from 2015 onwards to offer patients with HER2-positive invasive breast carcinoma, less than 3 cm size and without positive lymph nodes, an adjuvant regimen combining paclitaxel and trastuzumab for 12 weeks followed by 9 months of trastuzumab as monotherapy. Each of these therapies has specific toxicities, the main being neuropathy and cardiotoxicity. This exploratory phase II study had disease free survival (DFS) as its main endpoint and showed an approximately 2% risk of early recurrence (36), suggesting that the combination of trastuzumab-paclitaxel is a reasonable option for women with this breast cancer subtype, as the phase II study by Perez and al. would previously suggest (37,38). Clearly this regimen looks an attractive option for elderly patients.

In clinical practice, the APT trial has not been studied on patients over 70 years old. That is also extended in the geriatric population to tumors over 3 cm with non-metastatic node involvement. The demonstrated effectiveness of trastuzumab as an adjuvant treatment can be weighted in some cases against its potential toxicity and its association with chemotherapy. The decision is therefore more complex for elderly patients.

In this context, we retrospectively studied a population of patients over 65 years old treated for breast cancer with overexpression or amplification of HER2 at the Centre Eugène Marquis in Rennes. The objective of this study is to provide a comprehensive description of the characteristics of this population and the management in this adjuvant situation. Other objectives are to compare OS, DFS and evaluation of toxicities, particularly the incidence of left ventricular cardiac dysfunction and the incidence of neurotoxicity in the different treatment groups. We also wish to describe in the APT subgroup the differences in DFS and OS depending on whether the inclusion criteria of the APT trial are met or not: HER2 tumor of less than 3 cm and lymph node negative.

IV. METHODS

1. ELIGIBILITY, ENROLLMENT AND STYDY DESIGN

We carried out an observational retrospective and descriptive study at the Centre Eugène Marquis in Rennes (France), in the population over 65 years old discussed in multidisciplinary board for a localized invasive breast carcinoma with overexpression or HER2 gene amplification diagnosed in the Ouest Pathology Laboratory between January 2006 to December 2018. We started the collection in 2006, when trastuzumab was approved by the European Medical Agency (EMA). HER2-positive tumor status was defined by a HER2 3+ immunohistochemical (IHC) score or an IHC 2+ score with positive fluorescence in situ hybridization (FISH).

The inclusion criteria for the study were all from pathologic subtypes of breast cancer, no limit on the size of the invasive tumor was required, and independent of lymph node invasion. The only exclusion criteria were metastatic breast cancers.

2. DATA COLLECTION

Data were collected retrospectively, anonymously and exhaustively from patients' medical records in accordance with local regulations to the Study Review and Data Access Committee (CREDO). Data were compiled from the date of diagnosis to the death or the date of last contact. For all data, if the data were not explained in the medical records, these factors were considered to be absent.

Data collected related to characteristics of patients such as age, the Eastern Cooperative Oncologic Group performance scale score (ECOG), the Body Mass Index (BMI), the date of diagnosis, period of care, lymph node invasion (pN), type of surgery performed. We also described tumor characteristics as tumor size (pT and size \leq or $>$ 30mm), hormonal receptor status, grade, index proliferation Ki67%. Breast cancer was positive for hormone receptor (RH) if estrogen receptor (ER) or progesterone receptor (PR) expression was \geq 10% (immunohistochemistry).

We also evaluated the cardiovascular risk factors identified by the French Federation of Cardiology such as high blood pressure, diabetes, tobacco, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, heart failure, heredity or chronic kidney disease.

We collected the different criteria of geriatric frailty collected during a GA such as anorexia, dementia, weight loss, undernutrition, poly medication, depression, anxiety, polypathology, osteoporosis, postural instability, social isolation and sensory disability, visual or auditory. We have been looking to see if a G8 was achieved and if it was entered in multidisciplinary meeting. One of the data collected was the frail status, detected subjectively by the oncologist during the diagnostic consultation. Although there was no consensus on their definition, the terms 'vulnerable', 'frail' and 'frailty' have been used as generic terms, without arbitrary definitions.

We collected for each treatment regimen the different adverse events that occurred and their grade according to Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE v5.0) such as heart failure, neuropathy, nausea, mucositis, diarrhea, disruption of liver function, allergy, cytopenia, anemia, neutropenia, infection, asthenia, onycholysis, alopecia, depression, arthralgias, myofascial syndrome, venous thrombosis, osteoporosis, other toxicity or one-year follow-up toxicity.

Finally, we collected the completion treatment, the loss of autonomy one year after the end of treatment, the date of relapse and mortality (breast specific and overall mortality). Loss of autonomy was defined as the inability of a person to carry out by herself some acts of everyday life one year after the end of the treatment. The median follow-up was defined by the average time of follow-up between the date of diagnosis and the date of last news or death. Overall Survival (OS) was defined as the time between the date of diagnosis and the date of death (from any cause) or last news. Disease Free Survival (DFS) was defined as the time between the date of diagnosis and the date of first disease progression. A treatment line was defined as a given therapeutic strategy set up until progression, and therefore could involve several treatments including chemotherapy with or without anthracycline associated to targeted agents anti-HER2 more or less endocrine therapy.

We divided the Overall Population (OP) into three treatment groups:

- ❖ Anthracycline-taxanes-trastuzumab regimen (ATTR) including patients who received a sequential adjuvant regimen with 3 or 4 injections of anthracyclines followed by the combination of taxanes (12 paclitaxel or 3 docetaxel) and 18 injections of trastuzumab with the possibility for some of them to add pertuzumab, a humanized monoclonal antibody which inhibits the dimerization of HER2 by targeting another epitope, within the framework of therapeutic trials,
- ❖ Adjuvant-paclitaxel-trastuzumab (APT) including patients who have received an adjuvant regimen based on the APT trial combining 12 weekly injections of paclitaxel with 18 injections of trastuzumab,
- ❖ Unconventional treatment regimen (UTR) including patients who have not received chemotherapy, patients who have received trastuzumab alone more or less associated with hormone therapy or who have received unconventional regimens.

We also classed the patients by age group: the group 65-70 years old, representing the reference population, that which participates most often in the studies, then the 70-75 years old and the over 75 years' old who are quite a few or not represented in the studies.

In the APT subgroup, we examined whether the criteria for initial inclusion of the publication were met: HER2 tumor less than 3 cm and negative lymph node.

3. STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive analysis was performed using median and interquartile range (IQR) for continuous variables and count and percentage for categorical variables. Characteristics were compared according to the three treatment groups using the Kruskal-Wallis rank sum test and Fisher's exact test and according to two age groups using the Mann-Whitney test and Fisher's exact test. DFS and OS were compared using the Kaplan-Meier survival analysis. A p-value threshold at 5% was set for statistical significance.

Analyses were performed using R software V3.5.0.

V. RESULTS

1. Overall population (OP) characteristics

In the study, 129 patients were included between January 2006 to December 2018. Three of them were excluded because they were not treated at the Centre Eugène Marquis. A total of 126 patients were analyzed and divided into three groups according to whether they have received in adjuvant therapy an Anthracycline-taxanes-trastuzumab regimen (ATTR) for 48 patients, a Adjuvant-paclitaxel-trastuzumab (APT) for 49 patients, or an Unconventional treatment regimen (UTR) for 29 patients (Figure 1).

The UTR group consisted of

- 25 patients who received neither chemotherapy or trastuzumab,
- 2 patients who received a combination of trastuzumab and hormonal therapy,
- 2 patients who received unconventional therapies such as association with capecitabine/trastuzumab or cyclophosphamide/trastuzumab.

Five patients in the ATTR group received anti-HER2 double-blocking with pertuzumab, most in therapeutic trials available at Centre Eugène Marquis (BERENICE, APHINITY or KAITHLIN trials).

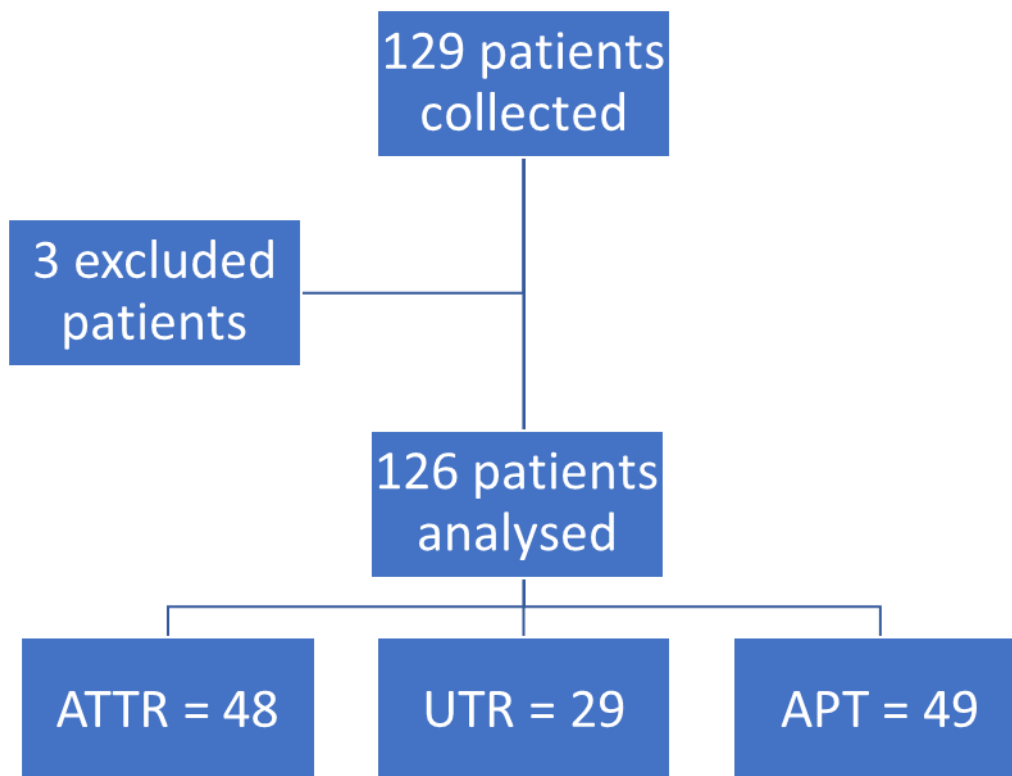


Figure 1: Flow Chart

ATTR: Anthracycline-taxanes-trastuzumab regimen; UTR: Unconventional treatment regimen; APT: Adjuvant paclitaxel trastuzumab

1.1 Characteristics at diagnosis

a. *Patients and tumor characteristics*

The median age was 73 years old [68,3-79]. The oldest patient in our cohort was 95 years old at diagnosis and was in the UTR subgroup. The majority of patients had an ECOG of 0 or 1 (92.9%). Most patients (76.8%) had a BMI > 21 kg/m². 15% of patients received an oncogenetic consultation. Invasive ductal carcinoma was the main subtype (88% of cases). Majority tumors had high-grade tumor (99.2%). Most tumors presented high proliferative index defined as Ki67 >15% in 83.3% of cases. Hormone receptor status was positive in 53.2% of tumors (Table 1).

Table 1 - Patients and tumor characteristics in Overall Population (OP).

Variables		OP N=126
Age, n (%)	[65 - 70]	47 (37.3)
	[71 - 75]	28 (22.2)
	≥ 75	51 (40.5)
Median age [IQR]		73.00 [68.3-79]
ECOG, n (%)	0	34 (27.0)
	1	83 (65.9)
	≥ 2	9 (7.1)
BMI, n (%)	≤ 21	26 (23.2)
	> 21	86 (76.8)
Tumor histology, n (%)	Invasive ductal carcinoma	111 (88.0)
	Invasive lobular carcinoma	7 (5.6)
	Other	8 (6.4)
Focality, n (%)	Unifocal	82 (65.0)
	Bifocal	32 (25.4)
	Multifocal	12 (9.6)
Tumor size, n (%)	≤ 30mm	95 (76.0)
	> 30mm	30 (24.0)
pT, n (%)	T1	61 (48.4)
	T2	40 (31.7)
	T3	14 (11.1)
	T4	11 (8.8)
Median tumor size (mm) [IQR]		20.00 [12-30]
pN, n (%)	N+	56 (45.9)
	N0	66 (54.1)
HER2 over-expression, n (%)	2+ with amplification	11 (8.7)
	3+	115 (91.3)
Tumor grade, n (%)	1	1 (0.8)
	2	45 (35.7)
	3	80 (63.5)
Ki67%, n (%)	≤ 15%	21 (16.7)
	15-30%	57 (45.2)
	>30%	48 (38.1)
HR status, n (%)	Negative	59 (46.8)
	Positive	67 (53.2)

b. Geriatric frailty characteristics and cardiovascular risk factor

At diagnosis, 47.6% of patients were considered frail at the oncology consultation. Two or more criteria for geriatric frailty were assessed in 61.8% of patients. The most frequent frailties were anxiety (42.9%), polymedication (42.6%) and polypathology (30.2%). A GA was carried out in only 16% of the cases. Psychological support was noticed in 17% of patients and antidepressant medication reported in 22% of patients (Table 2 and Table S2 in supplementary material).

Table 2 - Geriatric frailty characteristics in Overall Population (OP).

Variables		OP N=126
G8 achievement in population over 70 years old, n (%)	No	46 (58.2)
	Yes	33 (41.8)
G8 informed in multidisciplinary meeting, n (%)	No	96 (76.2)
	Yes	30 (23.8)
Patients considered frail by the oncologist, n (%)	No	66 (52.4)
	Yes	60 (47.6)
Number of geriatric frailties identified, n (%)	0	25 (20.3)
	1	22 (17.9)
	≥ 2	76 (61.8)
Anxiety, n (%)	No	72 (57.1)
	Yes	54 (42.9)
Polymedication, n (%)	No	70 (57.4)
	Yes	52 (42.6)
Polypathology, n (%)	No	88 (69.8)
	Yes	38 (30.2)
Osteoporosis, n (%)	No	90 (71.4)
	Yes	36 (28.6)
Undernutrition, n (%)	No	94 (76.4)
	Yes	29 (23.6)
Depression, n (%)	No	98 (77.8)
	Yes	28 (22.2)
Anorexia, n (%)	No	101 (80.2)
	Yes	25 (19.8)
Social isolation, n (%)	No	103 (81.7)
	Yes	23 (18.3)
Sensory handicap, n (%)	No	108 (85.7)
	Yes	18 (14.3)
Postural instability, n (%)	No	109 (86.5)
	Yes	17 (13.5)
Loss weight, n (%)	No	109 (87.2)
	Yes	16 (12.8)
Dementia, n (%)	No	118 (93.7)
	Yes	8 (6.3)

At least one cardiovascular risk factor was recorded in 57.1% of patients. The most common were high blood pressure in 46.8% and dyslipidemia in 32.5% (Table 3).

Table 3 - Cardiovascular risk factor in Overall Population (OP).

Variables		OP N=126
Number of cardiovascular risk factor, n (%)	0	54 (42.9)
	1	32 (25.4)
	2	25 (19.8)
	3	15 (11.9)
High blood pressure, n (%)	No	67 (53.2)
	Yes	59 (46.8)
Dyslipidemia, n (%)	No	85 (67.5)
	Yes	41 (32.5)
Obesity, n (%)	No	111 (88.1)
	Yes	15 (11.9)
Metabolic syndrome, n (%)	No	112 (88.9)
	Yes	14 (11.1)
Heart failure, n (%)	No	114 (90.5)
	Yes	12 (9.5)
Diabetes, n (%)	No	117 (92.9)
	Yes	9 (7.1)
Tobacco, n (%)	No	119 (94.4)
	Yes	7 (5.6)
Chronic kidney disease, n (%)	No	121 (96.0)
	Yes	5 (4.0)
Heredity, n (%)	No	125 (99.2)
	Yes	1 (0.8)

1.2 Treatment modalities

Surgery was performed in the majority of patients (97.7%). Breast-conserving surgery, if possible, is the primary surgical choice for early breast cancer. Axillary assessment either sentinel lymph node biopsy or axillary dissection was not performed in 10.3% of patients. In 3.2% of patients, the operation was incomplete ('clean mastectomy' without axillary assessment) which corresponded to 4 patients over 70 years old in the UTR group with comorbidities and tumors classified T4DN+. Radiotherapy was given to 79% of patients. Adjuvant hormone therapy was prescribed in 52% of patients. Out of a total of 97 patients receiving chemotherapy, 65% received as adjuvant setting whereas 16% benefited in neoadjuvant strategy. Important to note treatment was completed in only 80.4% of patients. (Table 4).

Table 4 - Treatment modality in Overall Population (OP).

Variables		OP N=126
Tumor surgery, n (%)	No surgery	3 (2.3)
	Breast-conserving surgery (BCS)	86 (68.3)
	Mastectomy	37 (29.4)
Axillary surgery, n (%)	No surgery	13 (10.3)
	Sentinel lymph node biopsy (SLNB)	57 (45.3)
	SLNB and then ALND	11 (8.7)
	Axillary lymph node dissection (ALND)	45 (35.7)
Surgical resection status, n (%)	Complete	112 (90.6)
	Complete after re-surgery	7 (5.9)
	Incomplete	4 (3.5)
Complete treatment of chemotherapy, n (%)	No	18 (19.6)
	Yes	74 (80.4)

2. **Analysis of characteristics by treatment group**

2.1 Patients characteristics at diagnosis

The age was significantly higher in the UTR (81 years old) then APT (76 years old) and then ATTR group (69 years old) ($p < 0.001$). As expected, ECOG was significantly worse in the UTR group (ECOG ≥ 2 in 24.1% in UTR vs 0.0% in ATTR vs 4.1% in APT; $p = 0.001$).

The ATTR subgroup included younger patients and tumours with more severe characteristics (58.3% with axillary lymph node involvement and 50% with Ki67 $> 30\%$) (Table 5).

Table 5 - Patients and tumor characteristics by treatment group comparison.

Variables		ATTR 48	UTR 29	APT 49	p value
Age, n (%)	[65 - 70]	33 (68.8)	1 (3.4)	13 (26.5)	<0.001
	[71 - 75]	14 (29.1)	3 (10.3)	11 (22.4)	
	≥ 75	1 (2.1)	25 (86.3)	25 (51.1)	
Median age [IQR]		69.00 [67-71.3]	81.00 [79-86]	76.00 [70-79]	<0.001
ECOG, n (%)	0	18 (37.5)	5 (17.2)	11 (22.4)	0.001
	1	30 (62.5)	17 (58.7)	36 (73.5)	
	≥ 2	0 (0.0)	7 (24.1)	2 (4.1)	
BMI, n (%)	≤ 21	10 (21.3)	5 (27.8)	11 (23.4)	0.856
	> 21	37 (78.7)	13 (72.2)	36 (76.6)	
Tumor size, n (%)	≤ 30mm	39 (81.2)	17 (60.7)	39 (79.6)	0.097
	> 30mm	9 (18.8)	11 (39.3)	10 (20.4)	
pT, n (%)	T1	25 (52.1)	10 (34.5)	26 (53.1)	0.053
	T2	16 (33.3)	9 (31.0)	15 (30.6)	
	T3	7 (14.6)	4 (13.8)	3 (6.1)	
	T4	0 (0.0)	6 (20.7)	5 (10.2)	
Median tumor size (mm) [IQR]		18.00 [12-30]	27.00 [11-50]	18.00 [12-25]	0.256
pN, n (%)	N+	28 (58.3)	7 (28.0)	21 (42.9)	0.041
	N0	20 (41.7)	18 (72.0)	28 (57.1)	
Ki67%, n (%)	≤ 15%	3 (6.2)	6 (20.7)	12 (24.5)	0.050
	15-30%	21 (43.8)	16 (55.2)	20 (40.8)	
	> 30%	24 (50.0)	7 (24.1)	17 (34.7)	
HR status, n (%)	Negative	23 (47.9)	12 (41.4)	24 (49.0)	0.795
	Positive	25 (52.1)	17 (58.6)	25 (51.0)	

The G8 wasn't much assessed in the UTR subgroup, while the patients were frail with more comorbidities. Moreover, G8 wasn't much assessed either in the ATTR subgroup, in which patients will receive more aggressive treatment. Patients in the UTR group were significantly more likely to be considered as frail at the diagnosis by the oncologist (86.2%, $p < 0.001$). 85.1% have two or more criteria for geriatric frailty. The UTR subgroup had statistically more polyopathy (62.1%), postural instability (44.8%) and dementia (24.1%) with $p < 0.001$.

Anxiety was recorded more often in the APT subgroup (53.1%) compared to the ATTR subgroup (25%) (Table 6 and Table S2, Table S3 in supplementary material).

Table 6 - Geriatric frailty characteristics by treatment group.

Variables		ATTR 48	UTR 29	APT 49	p value
G8 achievement in population > 70, n (%)	No	12 (80.0)	17 (60.7)	17 (47.2)	0.091
	Yes	3 (20.0)	11 (39.3)	19 (52.8)	
G8 informed in multidisciplinary meeting, n (%)	No	46 (95.8)	19 (65.5)	31 (63.3)	<0.001
	Yes	2 (4.2)	10 (34.5)	18 (36.7)	
Patients considered frail by the oncologist, n (%)	No	37 (77.1)	4 (13.8)	25 (51.0)	<0.001
	Yes	11 (22.9)	25 (86.2)	24 (49.0)	
Number of geriatric frailties identified, n (%)	0	16 (33.3)	3 (11.1)	6 (12.5)	0.002
	1	13 (27.1)	2 (7.4)	7 (14.6)	
	≥ 2	19 (39.6)	22 (81.5)	35 (72.9)	
Dementia, n (%)	No	48 (100.0)	22 (75.9)	48 (98.0)	<0.001
	Yes	0 (0.0)	7 (24.1)	1 (2.0)	
Anxiety, n (%)	No	36 (75.0)	13 (44.8)	23 (46.9)	0.006
	Yes	12 (25.0)	16 (55.2)	26 (53.1)	
Postural instability, n (%)	No	48 (100.0)	16 (55.2)	45 (91.8)	<0.001
	Yes	0 (0.0)	13 (44.8)	4 (8.2)	
Polypathology, n (%)	No	38 (79.2)	11 (37.9)	39 (79.6)	<0.001
	Yes	10 (20.8)	18 (62.1)	10 (20.4)	
Polymedication, n (%)	No	34 (70.8)	10 (37.0)	26 (55.3)	0.017
	Yes	14 (29.2)	17 (63.0)	21 (44.7)	
Social isolation, n (%)	No	45 (93.8)	20 (69.0)	38 (77.6)	0.015
	Yes	3 (6.2)	9 (31.0)	11 (22.4)	

2.2 Toxicities comparison between ATTR and APT

No significant difference in terms of cardiac toxicity between the two groups was noticed (8.3% for ATTR versus 10.2% for APT). No statistically significant difference for neuropathy between the two groups was noticed probably for lack of patients (20.8% for ATTR versus 32.7% for APT; $p=0.306$). There was a significant difference disfavoring ATTR for nausea (37.5% vs 8.2%, $p<0.001$) and mucositis (39.6% vs 8.2%, $p<0.001$). The ATTR regimen was associated with 5 cases of grade IV febrile neutropenia including one toxic death (Figure 2 and Table 7 in supplementary material).

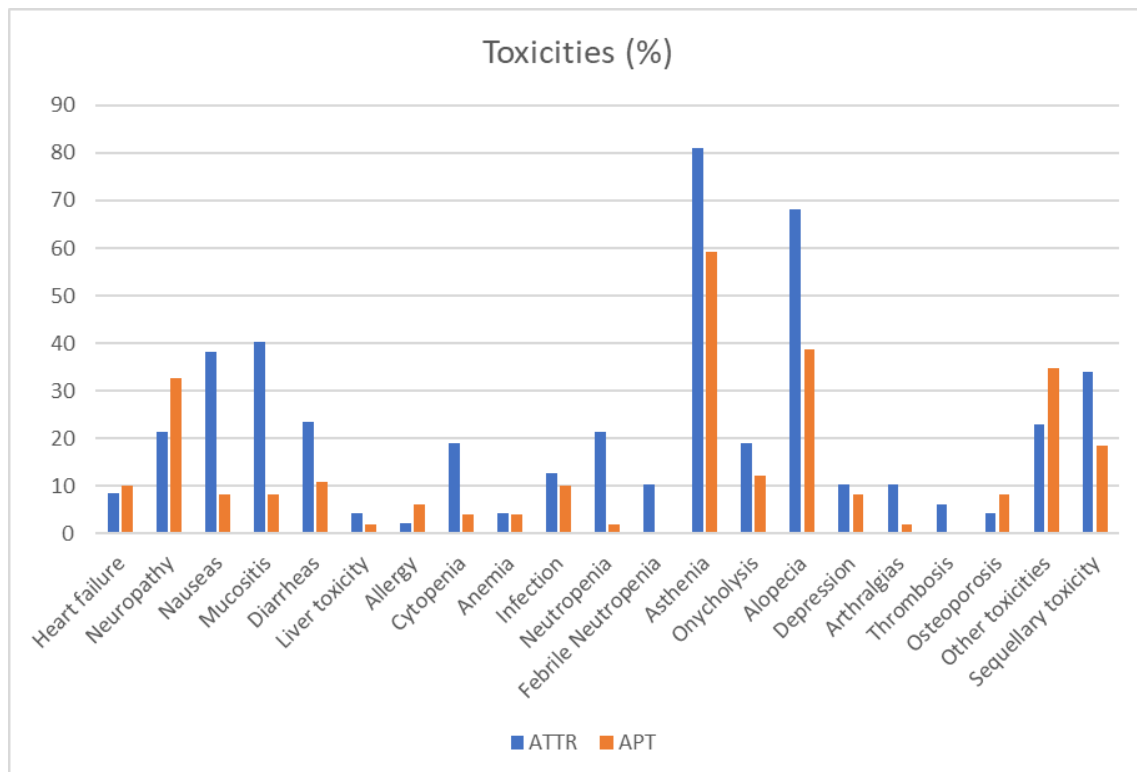


Figure 2 - Toxicities comparison between ATTR and APT.

On the abscissa, the types of toxicities. On the ordinate, the percentage of events (%)

2.3 Outcomes

a. *Loss of autonomy*

After a one-year follow-up, loss of autonomy was assessed in 39.7% of patients. As expected, there was twice as much loss of autonomy in the UTR group (62.1%) as in the ATTR (29.2%) and APT (36.7%) groups. The most common causes of loss of autonomy were:

- for the UTR group: the occurrence of dementia (5 cases), femoral neck fracture leading to functional disability (5 cases), repeated falls (2 cases) with long hospitalization, respiratory failure (2 cases) and metastatic relapse (4 cases).

- for the APT group: the occurrence of dementia (3 cases), femoral neck fracture (3 cases), stroke (2 cases), repeated falls (2 cases), heart failure sequellary caused by trastuzumab (1 case) and metastatic relapse (5 cases).

- for the ATTR group: mainly the discovery of a second cancer (1 pancreas cancer with death, 1 ovarian cancer operated, 1 pituitary macroadenoma resulting in bitemporal hemianopsia), disabling myofascial syndrome (2 cases), stroke (1 case), vertebral fracture (1 case) and parkinson's dementia (1 case).

Eight patients were admitted to a nursing home after treatment: 6 in UTR group and 2 in APT group (6%).

b. Follow-up, relapse and death

The median follow-up was respectively 35 months [14.3-53] in OP, 27 months for UTR and APT group and 40 months for ATTR group. All patient received treatment at the Centre Eugène Marquis. The survey of patients was performed in our center for 77% of patients whereas the others were followed in hospitals nearby their homes. Seven patients were lost to follow-up in the study (5.6%) (Table 8, Figure 3 and Figure 4).

To date, no metastatic relapse was observed in ATTR group, whereas 4 and 5 respectively in UTR group and in APT group.

In the cohort, fourteen deaths were reported:

- 2 deaths in the ATTR group: the first patient died during chemotherapy for necrotizing enterocolitis related to docetaxel toxicity and the second died of metastatic pancreatic cancer diagnosed after primary diagnosis of breast cancer.
- 4 deaths in the APT group: all four recurrences were metastasis and received first-line chemotherapy with anti-HER2, and died from disease progression
- 9 deaths in the UTR group: 4 dues to metastatic recurrence and the other 5 dues to intercurrent diseases such as heart and respiratory failures.

Table 8 - Outcomes by treatment group comparison.

Variables		ATTR 48	UTR 29	APT 49	p value
Median follow-up [IQR]		40.00 [29.8- 56]	27.00 [12-50]	27.00 [14-44]	0.028
Loss of autonomy	No	34 (70.8)	11 (37.9)	31 (63.3)	0.014
	Yes	14 (29.2)	18 (62.1)	18 (36.7)	
Relapse	No	47 (100.0)	23 (85.2)	44 (89.8)	0.038
	Yes	0 (0.0)	4 (14.8)	5 (10.2)	
Death all causes	No	46 (95.8)	17 (65.4)	45 (91.8)	<0.001
	Yes	2 (4.2)	9 (34.6)	4 (8.2)	
Death by cancer	No	47 (97.9)	23 (88.5)	45 (91.8)	0.241
	Yes	1 (2.1)	4 (11.5)	4 (8.2)	

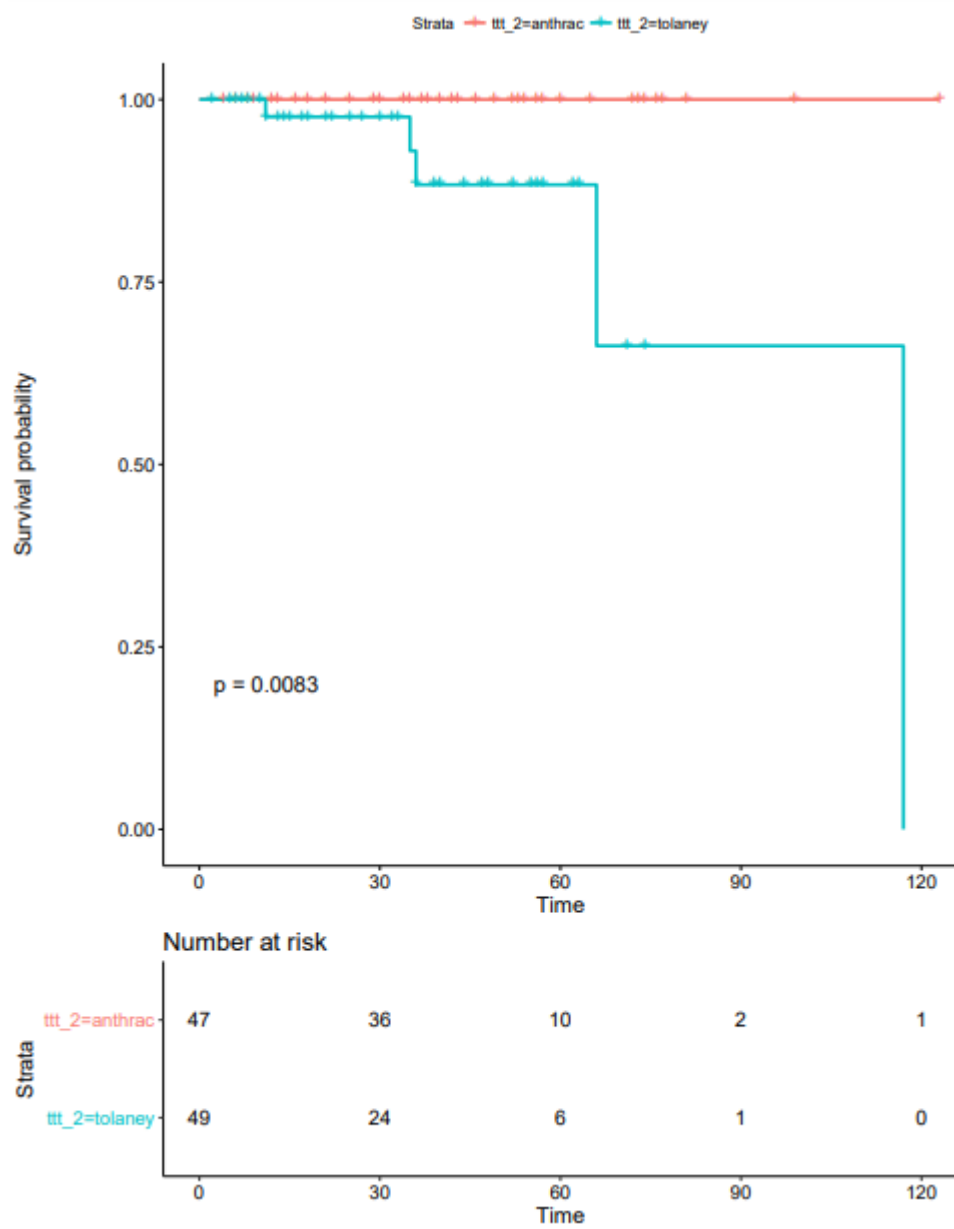


Figure 3 – DFS according to the treatment group.

ATTR in red, APT in blue, Time in months.

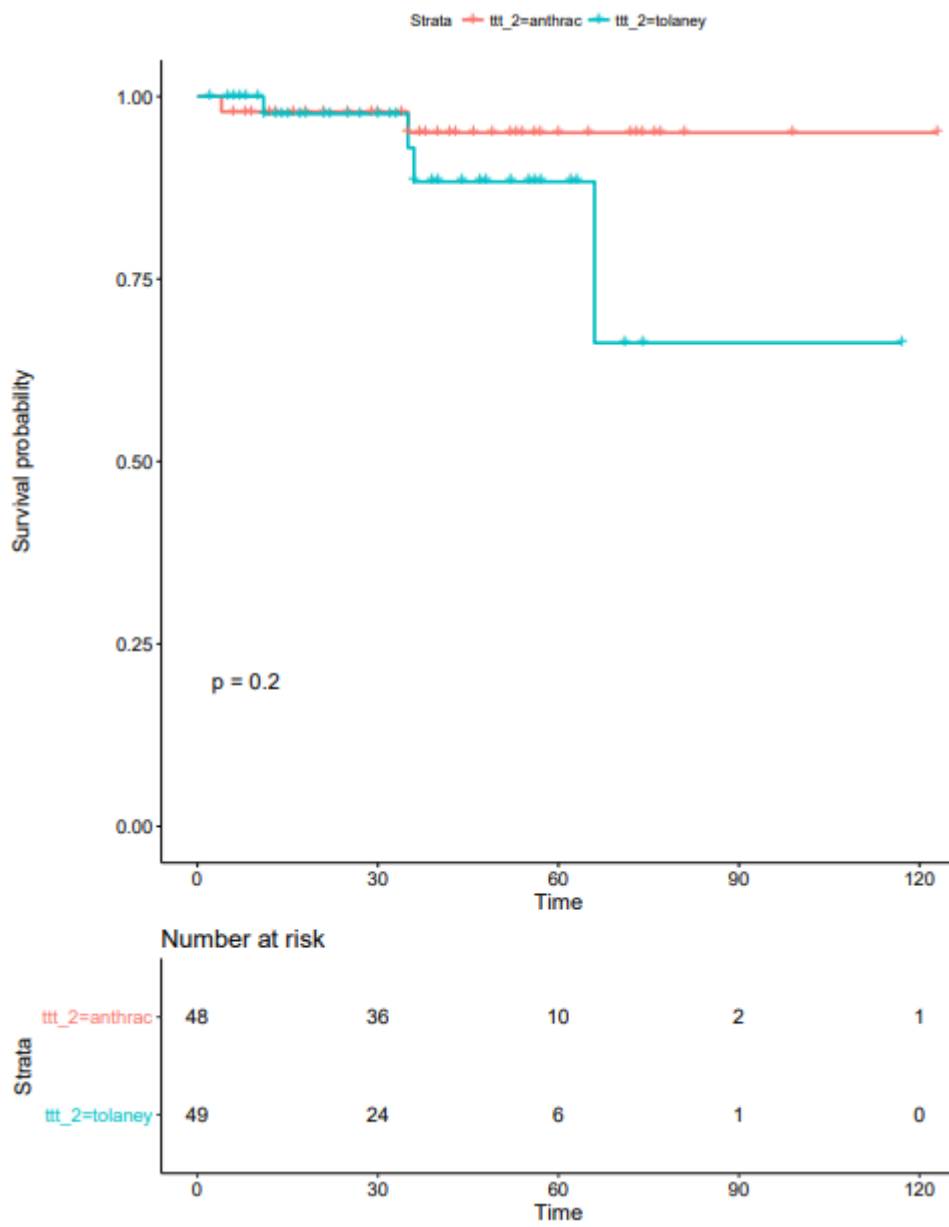


Figure 4 – OS according to the treatment group.

ATTR in red, APT in blue, Time in months.

3. Analysis of characteristics by age group comparison 65-70 versus > 70

There were 47 patients in the 65-70 age group who the median age was 67 old [67-69] and 79 patients in the over-70 subgroup who the median age was 78 old [74-81.5]. There wasn't statistically significant difference between the two groups concerning the characteristics of patients or tumors, but tendency to larger tumors in the over-70 subgroup. An ECOG greater than or equal to 2 was found only in the over-70 sub-group (11.4%) (Table 9).

There were statistically more patients considered as frail in the over-70 subgroup with 62% compared to 23.4% in the 65-70 age group ($p < 0.001$). 73.7% of patients' over-70 years old had more than two criteria for geriatric frailty ($p < 0.001$). Dementia and postural instability were not present in the 65-70 years' subgroup. Anorexia, weight loss, osteoporosis, poly medication, polypathology, anxiety, depression, social isolation and sensory impairment were more prevalent in the over-70 subgroup.

They were higher proportion of high blood pressure, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, heart failure in the subgroup over 75 years old. There wasn't chronic renal failure in the 65-70 age subgroup. The presence of diabetes wasn't different in both groups.

They were statistically more ATTR in the 65-70 age subgroup, 70.2% versus 19% ($p < 0.001$). Majority of untreated patients were in the over-70 subgroup (Table 10).

In the over-70 subgroup, they were more loss of autonomy (48.1%), more recurrence (10.4%), more deaths (17.1%) and especially cancer deaths (9.2%). The patient in the ATTR subgroup who died of toxicity was 67 years old (Table 11, Figure 5 and Figure 6).

Table 9 - Characteristics at diagnosis by age group comparison: 65-70 VS >70. (MV: Missing Value).

Variables		65-70 age group 47	> 70 age group 79	p value
Median age [IQR]		67 [67-69]	78 [74-81.5]	<0.001
ECOG, n (%)	0	15 (31.9)	19 (24.1)	0.048
	1	32 (68.1)	51 (64.6)	
	≥ 2	0 (0.0)	9 (11.4)	
BMI, n (%)	≤ 21	13 (28.9)	13 (19.4)	0.349
	> 21	32 (71.1)	54 (80.6)	
Tumor size, n (%)	≤ 30 mm	39 (83.0)	56 (71.8)	0.229
	> 30 mm	8 (17.0)	22 (28.2)	
Median size (mm) [IQR]		16.00 [11- 25.50]	22.00 [15- 38]	0.024
pT, n (%)	T1	28 (59.6)	33 (41.8)	0.108
	T2	13 (27.7)	27 (34.2)	
	T3	5 (10.6)	9 (11.4)	
	T4	1 (2.1)	10 (12.6)	
pN, n (%)	N+	22 (46.8)	34 (45.3)	1.000
	N0	25 (53.2)	41 (54.7)	
Tumor surgery, n (%)	No surgery	1 (2.1)	2 (2.5)	0.059
	BCS	38 (80.9)	48 (60.8)	
	Mastectomy	8 (17.0)	29 (36.7)	
G8 achievement, n (%)	No	0	46 (58.2)	MV
	Yes	0	33 (41.8)	

G8 informed, n (%)	No	47 (100)	50 (63.3)	<0.001
	Yes	0 (0.0)	29 (36.7)	
Considered frail, n (%)	No	36 (76.6)	30 (38.0)	<0.001
	Yes	11 (23.4)	49 (62.0)	
Number of geriatric frailties identified, n (%)	0	12 (25.5)	13 (17.1)	0.001
	1	15 (31.9)	7 (9.2)	
	≥ 2	20 (42.6)	56 (73.7)	
Osteoporosis, n (%)	No	41 (87.2)	49 (62.0)	0.005
	Yes	6 (12.8)	30 (38.0)	
Dementia, n (%)	No	47 (100.0)	71 (89.9)	0.061
	Yes	0 (0.0)	8 (10.1)	
Polymedication, n (%)	No	35 (74.5)	35 (46.7)	0.005
	Yes	12 (25.5)	40 (53.3)	
Polypathology, n (%)	No	38 (80.9)	50 (63.3)	0.061
	Yes	9 (19.1)	29 (36.7)	
Postural instability	No	47 (100.0)	62 (78.5)	0.002
	Yes	0 (0.0)	17 (21.5)	
Social isolation, n (%)	No	42 (89.4)	61 (77.2)	0.142
	Yes	5 (10.6)	18 (22.8)	
Sensory disability, n (%)	No	45 (95.7)	63 (79.7)	0.027
	Yes	2 (4.3)	16 (20.3)	
Number of cardiovascular risk factor, n (%)	0	25 (53.2)	29 (36.7)	0.335
	1	10 (21.3)	22 (27.8)	
	2	7 (14.9)	18 (22.8)	
	3	5 (10.6)	10 (12.7)	
High blood pressure, n (%)	No	32 (68.1)	35 (44.3)	0.016
	Yes	15 (31.9)	44 (55.7)	
Chronic kidney disease, n (%)	No	47 (100.0)	74 (93.7)	0.198
	Yes	0 (0.0)	5 (6.3)	
Heart failure, n (%)	No	45 (95.7)	69 (87.3)	0.215
	Yes	2 (4.3)	10 (12.7)	

Table 10 - Treatment modality by age group comparison: 65-70 VS >70

Variables		65-70 age group 47	> 70 age group 79	p value
Treatment, n (%)	ATTR	33 (70.2)	15 (19.0)	<0.001
	UTR	1 (2.1)	28 (35.4)	
	APT	13 (27.7)	36 (45.6)	
Complete treatment of chemotherapy, n (%)	No	6 (13.6)	12 (25.0)	0.267
	Yes	38 (86.4)	36 (75.0)	

Table 11 - Outcomes by age group comparison: 65-70 VS >70

(%)		65-70 age group 47	> 70 age group 79	p value
Median follow-up [IQR]		37 [16.50-52]	35 [13-54]	0.419
Loss of autonomy	No	35 (74.5)	41 (51.9)	0.021
	Yes	12 (25.5)	38 (48.1)	
Relapse	No	45 (97.8)	69 (89.6)	0.182
	Yes	1 (2.2)	8 (10.4)	
Death all causes	No	45 (95.7)	63 (82.9)	0.067
	Yes	2 (4.3)	13 (17.1)	
Death by cancer	No	46 (97.9)	69 (90.8)	0.241
	Yes	1 (2.1)	7 (9.2)	

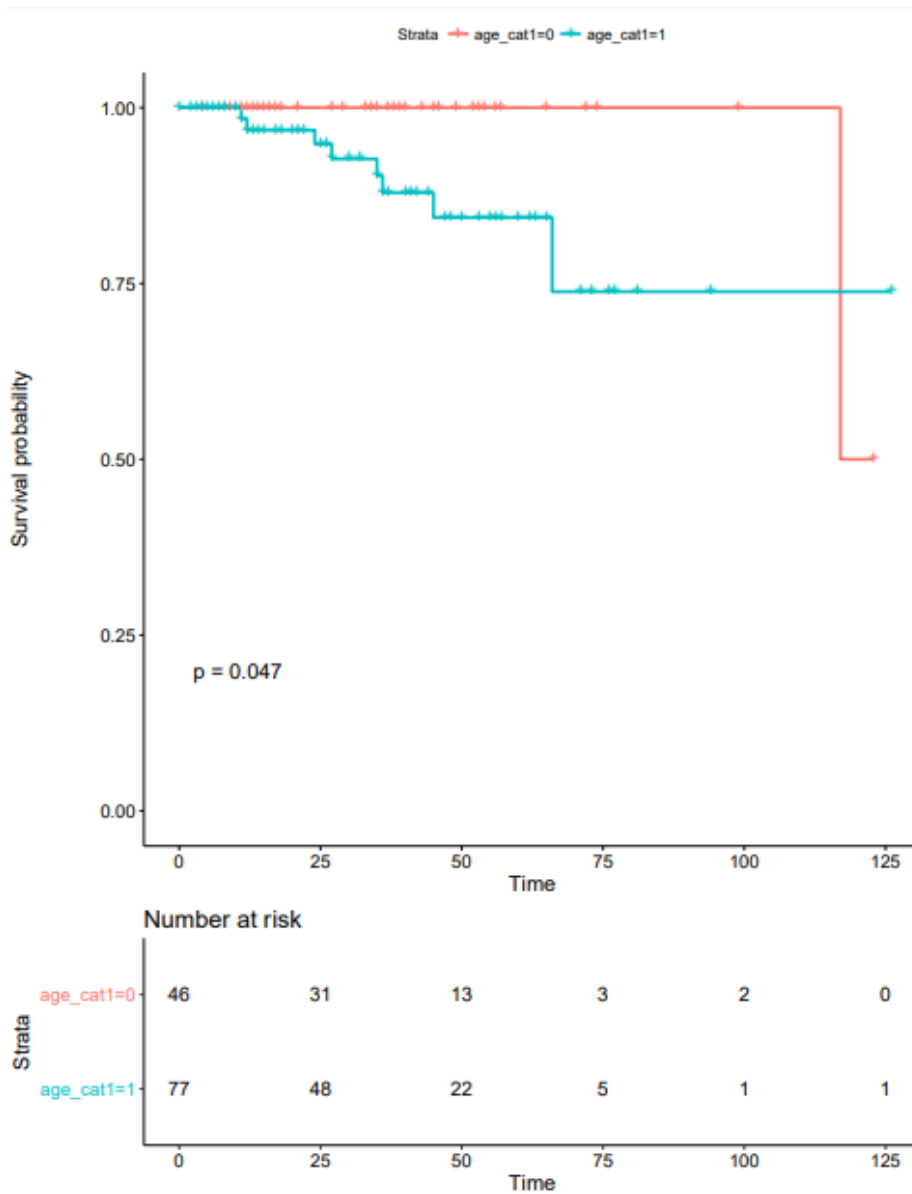


Figure 5 – DFS according to the age groups.

65-70 sub group in red, over-70 subgroup in blue, Time in months.

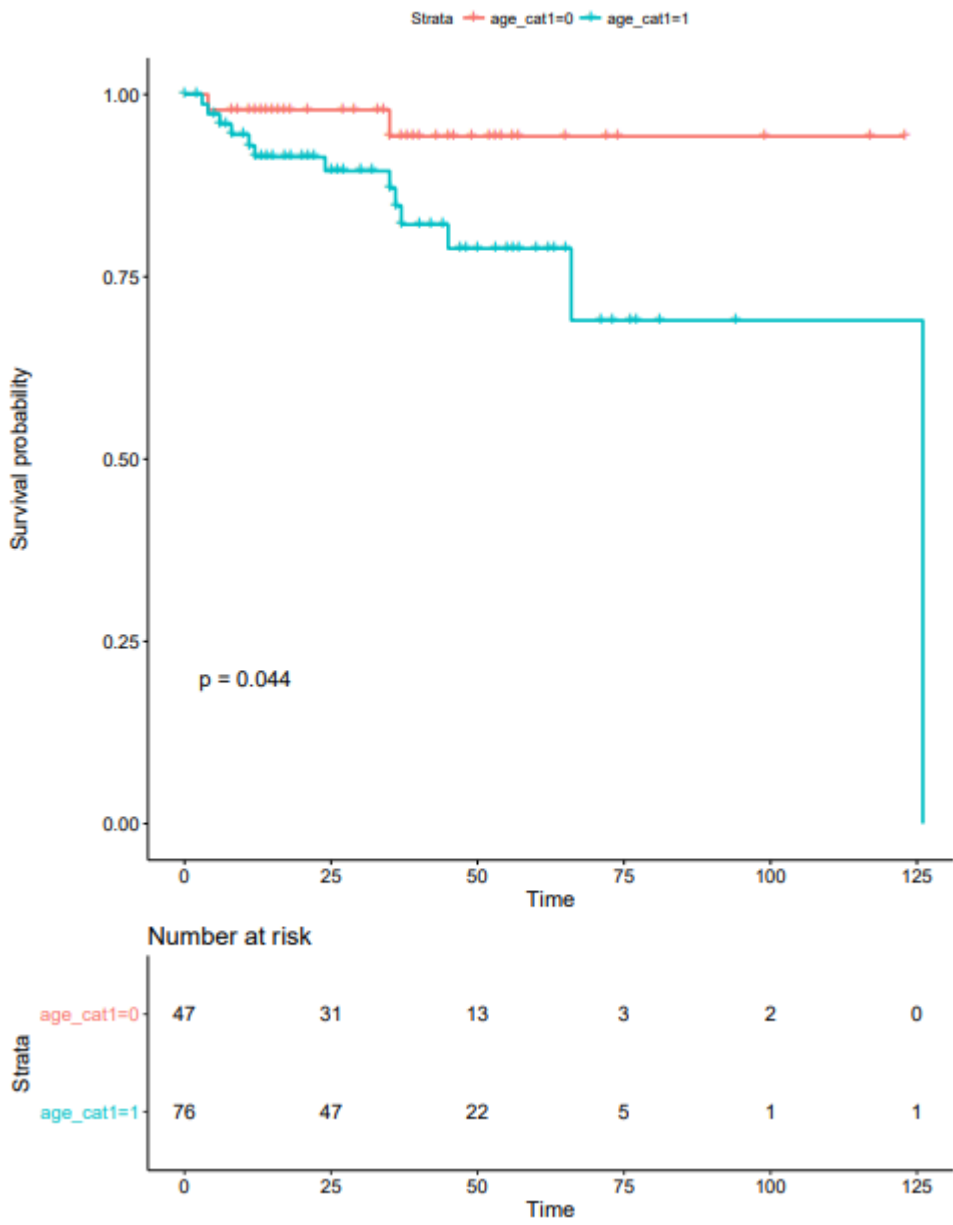


Figure 6 – OS according to the age groups.
65-70 sub group in red, over-70 subgroup in blue, Time in months.

4. Evaluation of the impact of meeting the inclusion criteria of the original APT trial in the APT group

Of the 49 patients in the APT subgroup, 23 (52.3%) had the original study criteria, such as no lymph node involvement and a tumour size of less than 3 cm. Of the 23 patients who met the original APT study criteria, none relapsed or died. However, of the 26 patients with larger tumours or lymph node involvement, 5 relapsed and 4 died. The 4 patients who died in the ATP subgroup due to disease progression, were all of poor prognosis with lymph node invasion, tumour size greater than 3 cm and negative hormone receptors (Figure 7 and Figure 8).

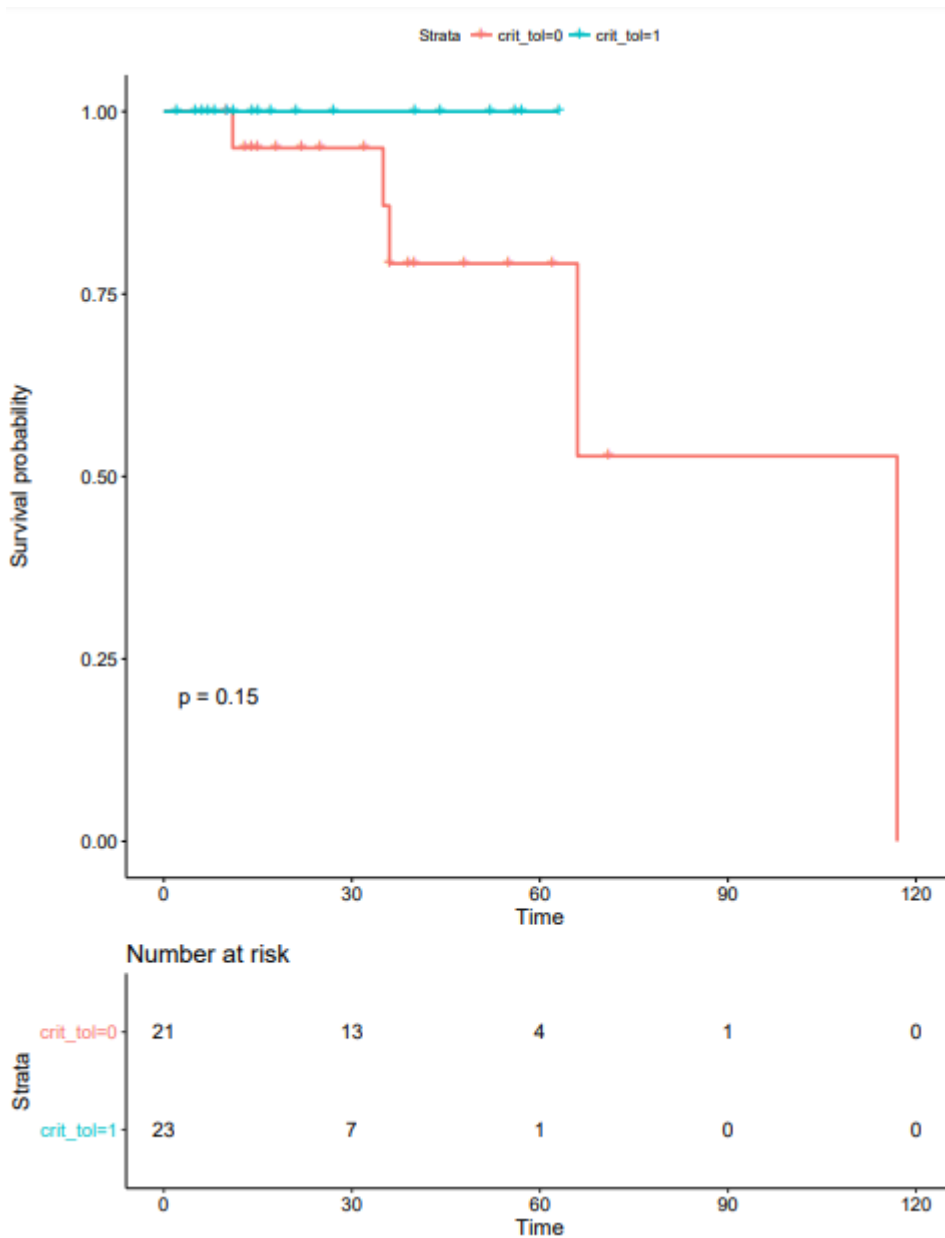


Figure 7 - DFS according respect criteria to APT trial.

Not in red, Yes in blue, Time in months.

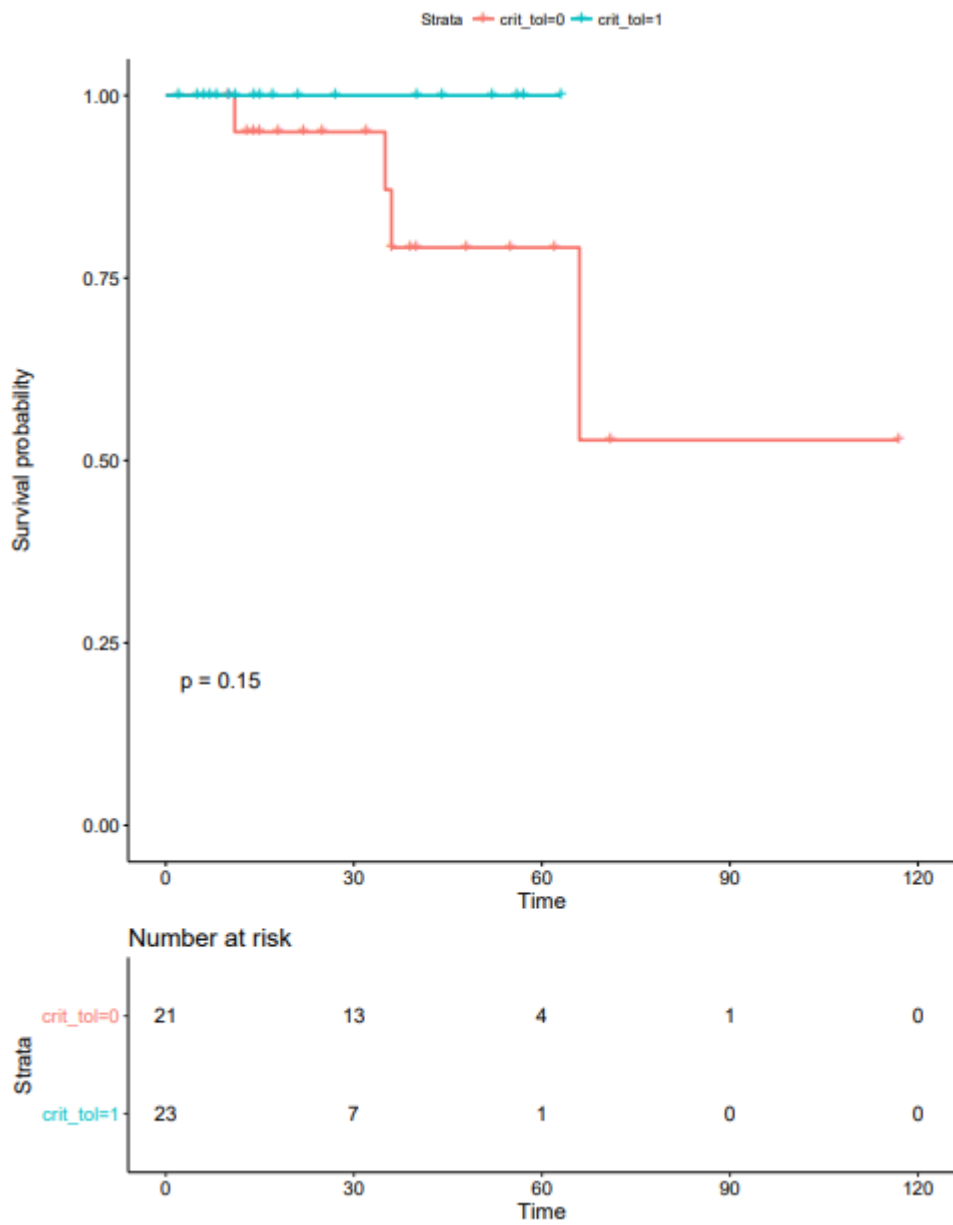


Figure 8 – OS according respect criteria to APT trial.

Not in red, Yes in blue, Time in months.

VI. DISCUSSION

Our study carried out at the Centre Eugène Marquis highlights the data of daily practice over the last decade. The real life data confirms that elderly patients receive heterogeneous and less intensive treatment which result in higher disease-related mortality (39).

Our analysis confirms that elderly patients receive less adjuvant chemotherapy than younger patients. Almost all patients in the UTR subgroup didn't receive systemic anti-HER2 therapy (25 of 29 patients, 86.2%). Ring et al. showed that the two main criteria for not receiving chemotherapy were oncologist judgment and patient selection (40). This retrospective study shows the heterogeneity of situations and management for patients over 75 years old with early HER2 breast cancer, with 53% of patients treated with combination of chemotherapy plus trastuzumab. Side effects of treatment may be stronger, and there are competing risks of death (39). Overall, the patients in UTR subgroup had less autonomy and they died of recurrence of their cancer, but especially of their co-morbidities. There is an interest in conducting GA and researching co-morbidities in elderly patients to help oncologists choose optimal treatment (41). Characteristics of the cancer and co-morbidities of the patient must be kept in mind when deciding on the best treatment. Frailty elderly patients more often die of other causes than breast cancer and treatment side-effects can seriously affect quality of life (42).

Our study illustrates several aspects of decision-making process about adjuvant systemic treatment. What are the factors that make us choose one treatment regimen instead of another? Eliciting and respecting patient goals, beliefs and preferences about adjuvant treatment are a critical step in the decision-making process (43). In our study, patient's anxiety may be also a strong factor in the choice of an optimal treatment regimen. Anxiety is a painful and often indefinable feeling of fear that is irrelevant or disproportionately applied to actual events. In our study, the incidence of anxiety is over-represented in the APT subgroup. It questions whether patients' initial anxiety at the primary consultation does influence the oncologist's medical decision towards a therapeutic de-escalade. It is known that the prevalence of clinical anxiety in cancer patients is estimated at 38% for all types of cancer combined, which is higher than in the general population (44). Without intervention, psychological distress leads to impaired decision-making, poorer coping, and worse psychological and medical outcomes, including greater side effects and poorer adherence to treatment (45,46). This psychological process seems relevant in our cohort.

Adjuvant anti-HER2 treatments have only been validated in combination with chemotherapy for preventive recurrences. In the general population, several systemic anti-HER2 treatment modalities are possible. For patients with poor prognostic factors (lymph node invasion and negative hormone receptors), the experience of complete blockage of HER2 with APHINITY study or the histologically guided treatment after neoadjuvant strategy with the KATHERINE study are attractive. On the other hand, de-escalade strategies such as the APT trial for tumors with a good prognosis should also be considered.

In the neoadjuvant setting, trastuzumab and pertuzumab in combination with chemotherapy nearly doubled the pathological complete response rate (pCR) compared to either trastuzumab or pertuzumab administered in combination with chemotherapy (45.8% vs 29% vs 24%, respectively). Despite these good results, pertuzumab isn't reimbursed in this

indication in France. In APHINITY study, Von Minckwitz and al. show with difficulty that a dual blockade of HER2 with chemotherapy in adjuvant setting was better for patients with lymph node involvement than with trastuzumab alone. However in this study, the standard arm combining trastuzumab with chemotherapy had the excellent results with DFS 93.2%, HR=0.045 (95% CI [0.66-1.00]), in regards to DFS 94.1% HR=0.81 (95% CI [0.66-1.00]) with dual blockade (47). On the other hand, in the post-neoadjuvant setting, and in the absence of a complete pathological response (pCR), T-DM1 should be used instead of trastuzumab according to the KATHERINE study because it reduces the risk of invasive breast cancer recurrence or death by 50% (48).

Our analysis is in accordance with the recommendations of SIOG 2019, which conducted a literature review to make specific recommendations. In the absence of impaired left ventricular ejection fraction, older patients with HER2-positive early breast cancer patients, chemotherapy plus one year trastuzumab is standard because is highly effective and should be administered to all patients with HER2-positive early breast cancer who have no contraindications (23). SIOG recommendation specifies that there is no age limit for the use of a standard chemotherapy regimen. Comorbidities, tumor characteristics, life expectancy, and patient preferences should be taken into account. Optimal treatment as younger patients such as ATTR for well-selected patients who can receive it. Indeed, there is no recurrence or death from cancer in the ATTR group. Nevertheless, in our investigation there were 5 cases of grade IV febrile neutropenia, all in the ATTR with docetaxel, including one toxic death due to necrotizing enterocolitis associated with docetaxel. The main warning is that chemotherapy with docetaxel and/or anthracyclines should be given with prophylactic G-CSF, to keep the rate of febrile neutropenia below 5–10%. In the literature, multidrug therapy results in Grade III toxicity of 49-64% when used in elderly patients (49).

Furthermore, SIOG has pointed out, an anthracycline-free paclitaxel-trastuzumab regimen would be considered as a better regimen for elderly patients because it offers the possibility of anthracycline-free treatment with an interesting probability of efficacy even in the absence of formalized prospective evidence. APT regimen offered patients with HER2 positive invasive breast carcinoma with a low risk of recurrence (tumor size <3 cm and no lymph node involvement) an effective and less toxic non-anthracycline regimen of weekly paclitaxel for 12 courses of treatment combined with trastuzumab for 1 year. Majority of patients had T1b or T1c tumors (73%) and there were very few with T2 (9%). 64% of the tumors were estrogen receptor positive (ER-positive). The primary objective of this study was disease-free survival. With a median follow-up of more than 6 years, the 3-years DFS was 98.7% (36), and the 7-years DFS was 93.3%; IC95% [90.4-96.2] with only 4 relapses at distance. Overall survival at 7-years was 95.0%; 95% CI [92.4-97.7]. In our study, 49 out of 126 patients were treated with APT. The average age of the population was 76 years old. The causes of death are primarily cancer-related. This regimen was less toxic than the ATTR group. We didn't observe any relapse in the APT for the population with the good prognostic criteria met in the main prospective phase II study. Whereas the risk of relapse was higher in the ATTR group, we observed relapses only in the APT group. These metastatic relapses led to death in 4 cases. These patients didn't meet the APT phase II trial inclusion criteria and had clearly worst prognostic factors such as axillar nodal involvement and negative hormone receptors. About side effects, we have to pay particular attention to the risk of peripheral neuropathy, sometimes definitive with paclitaxel but which remains acceptable in our study with 33% grade I neuropathy, 4 out of 126 patients (3.1%) reported an episode of grade III

neuropathy versus 13 patients (3.2%) in the APT trial. Looking to cardiac toxicity, 3 patients (1.6%) had symptomatic congestive heart failure versus 2 patients (0.5%) in the APT trial study with normalization of left ventricular ejection fraction after discontinuation trastuzumab. Although SIOG recommends a standard APT regimen for elderly patients, there is no clear evidence that de-escalation provides good results for elderly patients with poorer prognosis tumors. In our study de-escalation is questionable for high-risk patients. The APT regimen is to be reserved preferably for patients with good prognosis criteria.

The benefit of anti-HER2 treatments in the elderly population has been poorly explored in prospective randomized studies. Brollo and al, conducted a review of prospective randomized trials focusing on patients over 60 years old. He described a significant 47% relative risk reduction in elderly patients receiving trastuzumab compared to chemotherapy alone (HR=0.53; 95% CI[0.36–0.77]) and the proportion of cardiac events in elderly patients treated with trastuzumab was 5% (95% CI, 4–7%) (34).

There have been several attempts to de-escalate the management of adjuvant breast cancer, including Muss et al. conducted study CALGB-49907 comparing capecitabine alone, to conventional chemotherapy in women with localized breast cancer over 65 years old (more than 60% of whom were over 70 years old) with poor prognosis tumors (70% lymph node invasion) (21). This analysis is negative since after the inclusion of 633 patients, relapse-free survival (RFS) was lower for patients treated with capecitabine. RFS at 10 years is 50% for these patients (compared to 56% in the control arm (CA)). More importantly, their specific survival at 10 years is 82% (versus 88% in the CA, HR=0.62; p=0.03), and their overall survival is only 56% (versus 62% in the CA) (50). In the same perspective of de-escalation, in the HER2-positive population, the use of trastuzumab alone was the subject of the Japanese prospective Phase III RESPECT study conducted by Sawaki et al. but could not be concluded due to lack of events and follow-up (51). This study randomized 266 patients with localized HER2 breast cancer aged between 70 to 80 old randomized into trastuzumab alone or trastuzumab with chemotherapy. It suggests that trastuzumab monotherapy may be an adjuvant treatment option for elderly patients with HER2-positive breast cancer, given the reduced toxicity and improved quality of life profile. 3-years DFS was 94.8% (12 events) in the trastuzumab and chemotherapy group versus 89.2% (18 events) in the trastuzumab alone group. Standard therapy resulted in more anorexia of all grades (44.3% vs 7.4%, p<0.005) and alopecia (71.8% vs 2.2%, p<0.005), as well as grade 3/4 hematological and non-hematological toxicities (17% vs 0% and 29.8% vs 11.9%), which affected quality of life. Although these results don't allow a complete conclusion to be drawn, they question the usual recommendation that combination with chemotherapy is preferable whenever possible and call for strategies tailored to frailty status. Thus, the use of suboptimal chemotherapy for the elderly patient is questionable and not appropriate in many cases. Of course, the general condition of the patients, their comorbidities and desires remain determining factors to be taken into account when discussing the indication for adjuvant chemotherapy.

Following the failure of the de-escalation trials, other approaches are being investigated, such as TOUCH who is an international, phase II neoadjuvant trial which will assess the treatment of elderly patients with hormone receptor positive and HER2-positive early breast cancer with neoadjuvant palbociclib in combination with hormonal therapy and HER2 blockade, versus the treatment with paclitaxel in combination with HER2 blockade (52).

Finally, our analysis presents various limitations. It is a retrospective and observational study with missing data, particularly on geriatric evaluation. The number of 126 patients in a single center is quite modest and doesn't allow general conclusions to be drawn. The analysis of patients from 2014 onwards best reflects practices after publication of the APT trial and the deployment of oncogeriatric teams (start of oncogeriatric consultations in 2010 in Rennes). Consequently, the limited duration of follow-up (2 years) did not allow us to analyze the medium and long-term destiny of patients for efficiency and tolerance. Few patients were collected between 2006 and 2012, because HER2 data was less well reported in multidisciplinary meeting. Furthermore, although we work in close collaboration with the Ouest Pathology Laboratory, some patients may have had an anatomopathological diagnosis in another laboratory. Another limiting factor is the subjectivity of the considered frail by the oncologist's criteria.

VII. CONCLUSION

In conclusion, this analysis describes the characteristics of the population over 65 years old of patients with localized HER2-positive breast carcinoma treated at the Centre Eugène Marquis. With 126 patients, it reflects current practices in this place.

A G8 score is essential to identify patients over 70 years' old who need GA and make the best treatment decision. If the patient is not frail, she should be treated according younger patients' guidelines with an anthracycline-based regimen with adapted oncologic support care. The APT trial should be reserved for patients with small tumors without lymph node invasion or for frail patients who are suitable for chemotherapy treatment. Anxiety should be identified by oncologists as an important factor in the decision-making process. It can influence our therapeutic decisions. We must encourage the further development of oncogeriatric multidisciplinary in care.

Although several studies have found that elderly patients with localized breast cancer were less likely to be proposed a clinical trial than patients under the age of 65 years old, it is important to conduct clinical trials to base recommendations on evidence. Indeed, when offered the opportunity to participate in the study, older patients have similar recruitment rates to younger patients (53). Recently, the G-CODE 'Geriatric Core Data-set' was designed to collect minimal geriatric data in clinical trials in people aged 70 years old and older with cancer. The G-CODE would describe the population included and standardize data collection across clinical trials (54). In order to best answer the question: What is the optimal medical treatment for our patients? It seems necessary to enlarge this retrospective cohort at the national level in order to carry out a true inventory of the situation, allowing if it is possible to homogenize practices.

This study also shows the restrictions of retrospective methodology for the analysis of such data, a national large-scale observational retrospective study with standardization of the geriatric data collected would be of interest to confirm our results. It is likely that in the elderly population, the OS and DFS criterion are not only goal. It is important to introduce an assessment of functions that may be impaired by treatment, the criteria of 'survival with function preserved' (55). The criteria for judging studies must be adapted to this population, by associating functional data with usual survival data, following the example of the PREPARE study currently being implemented in France.

VIII. REFERENCES

1. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1383–1389.
2. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *Jama*. 2004;291(22):2720–2726.
3. Smith BD, Jiang J, McLaughlin SS, Hurria A, Smith GL, Giordano SH, et al. Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4647–4653.
4. Group EBCTC. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687–1717.
5. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node–positive breast cancer. *Jama*. 2005;293(9):1073–1081.
6. Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, de Glas NA, Battisti NML, Baldini C, et al. What every oncologist should know about geriatric assessment for older patients with cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *J Oncol Pract*. 2018;14(2):85–94.
7. Bridging the Data-Free Zone: Decision Making for Older Adults With Cancer | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.02588>
8. Hurria A, Wong FL, Villaluna D, Bhatia S, Chung CT, Mortimer J, et al. Role of age and health in treatment recommendations for older adults with breast cancer: the perspective of oncologists and primary care providers. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5386.
9. DeMichele A, Putt M, Zhang Y, Glick JH, Norman S. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 2003;97(9):2150–2159.
10. Meropol NJ, Egleston BL, Buzaglo JS, Benson III AB, Cegala DJ, Diefenbach MA, et al. Cancer patient preferences for quality and length of life. *Cancer*. 2008;113(12):3459–3466.
11. Soto Perez De Celis E, Li D, Sun C-L, Kim H, Twardowski P, Fakih M, et al. Patient-defined goals and preferences among older adults with cancer starting chemotherapy (CT). *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
12. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115060.
13. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 20 août 2014;32(24):2595-603.

14. Wildiers H, Mauer M, Pallis A, Hurria A, Mohile SG, Luciani A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer–Alliance for Clinical Trials in Oncology–International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3711–3718.
15. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: American Society of Clinical Oncology Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(22):2326.
16. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2366.
17. Pergolotti M, Lyons KD, Williams GR. Moving beyond symptom management towards cancer rehabilitation for older adults: Answering the 5W's. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(6):543–549.
18. Jolly TA, Williams GR, Bushan S, Pergolotti M, Nyrop KA, Jones EL, et al. Adjuvant treatment for older women with invasive breast cancer. *Women's Health*. 2016;12(1):129–146.
19. O'Brien MER, Borthwick A, Rigg A, Leary A, Assersohn L, Last K, et al. Mortality within 30 days of chemotherapy: a clinical governance benchmarking issue for oncology patients. *Br J Cancer*. 2006;95(12):1632.
20. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol*. 2003;1(4 Suppl 2):18–24.
21. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2055–2065.
22. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3808–3815.
23. Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Dal Lago L, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol*. 2019;
24. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*. 1987;235(4785):177–182.
25. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707–712.
26. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou J-Y, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2894–2904.
27. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1340–1349.

28. Hayes DF, Thor A, Dressler L, Weaver D, Broadwater G, Goldstein L, et al. HER2 predicts benefit from adjuvant paclitaxel after AC in node-positive breast cancer: CALGB 9344. *J Clin Oncol.* 2006;24(18_suppl):510–510.
29. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4).
30. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673–1684.
31. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659–1672.
32. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273–1283.
33. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2013;382(9897):1021–1028.
34. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, 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.
35. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2587–2595.
36. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):134-41.
37. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, Mallon EA, Cooke TG, Edwards J. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours. *Br J Cancer.* 2009;100(5):680.
38. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4491.
39. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, 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.* avr 2012;13(4):e148-60.
40. Ring A, Harder H, Langridge C, Ballinger RS, Fallowfield LJ. Adjuvant chemotherapy in elderly women with breast cancer (AChEW): an observational study identifying MDT perceptions and barriers to decision making. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1211–1219.

41. Williams GR, Deal AM, Lund JL, Chang Y, Muss HB, Pergolotti M, et al. Patient-Reported Comorbidity and Survival in Older Adults with Cancer. *The oncologist*. 2018;23(4):433–439.
42. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor–positive breast cancer. *Jama*. 2012;307(6):590–597.
43. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med*. 2002;346(14):1061–1066.
44. Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, Asmundson GJ, Goodwin RD, Kubzansky L, et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Focus*. 2008;6(4):467–485.
45. Bridou M, Aguerre C. Spécificités, déterminants et impacts de l’anxiété liée au cancer: revue de question des apports de l’approche cognitivo-comportementale. *Psycho-Oncol*. 2010;4(1):26–32.
46. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, Gruman J, Champion VL, Massie MJ, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1605.
47. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 13 juill 2017;377(2):122-31.
48. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;
49. Versteeg KS, Konings IR, Lagaay AM, van de Loosdrecht AA, Verheul HMW. Prediction of treatment-related toxicity and outcome with geriatric assessment in elderly patients with solid malignancies treated with chemotherapy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1914–1918.
50. Muss HB, Polley M-YC, Berry DA, Liu H, Cirincione CT, Theodoulou M, et al. Randomized trial of standard adjuvant chemotherapy regimens versus capecitabine in older women with early breast cancer: 10-year update of the CALGB 49907 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2338.
51. Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, et al. Evaluation of Trastuzumab Without Chemotherapy as a Post-operative Adjuvant Therapy in HER2-positive Elderly Breast Cancer Patients: Randomized Controlled Trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. *Jpn J Clin Oncol*. 1 mai 2011;41(5):709-12.
52. Biganzoli L, Brain E, Malorni L, Risi E, Regan MM. Phase II randomized trial of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab (TP) with either palbociclib+ letrozole (Pal+L) or paclitaxel (Pac) for elderly patients with estrogen receptor & HER2 positive (ER+/HER2+) breast cancer (BC)(International Breast Cancer Study Group IBCSG 55-17, TOUCH). *Ann Oncol*. 2019;30:v96.

53. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, Muss HB, Wheeler J, Levine E, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2268–2275.
54. Paillaud E, Soubeyran P, Caillet P, Cudennec T, Etchepare F, Bellera C, et al. Le «Geriatric COre Data sET»(G-CODE): un outil pour la recherche clinique en oncogériatrie. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 2019;67:S162–S163.
55. Hurria A, Dale W, Mooney M, Rowland JH, Ballman KV, Cohen HJ, et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2587.

IX. ABBREVIATIONS

AC : Doxorubicine + Cyclophosphamide
 ALND : Axillary lymph node dissection
 APT : Adjuvant-Paclitaxel-Trastuzumab
 ATTR : Anthracycline-taxanes-trastuzumab regimen
 BCS : Breast-Conserving Surgery
 BMI : Body Mass Index
 CA : Control Arm
 CMF : Cyclophosphamide + Methotrexate + Fluorouracil
 CREDO : Comité de Revue des Etudes et d'accès aux DONnées
 CTCAE v5.0 : Common Terminology Criteria of Adverse Events version 5.0
 DFS : Disease-Free Survival
 ECOG : Eastern Cooperative Oncologic Group
 EMA : European Medical Agency
 EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
 ER : Estrogen Receptor
 ESME : Epidémiologie-Statistique Médico-Economique
 ESMO : European Society for Medical Oncology
 FEVG : Fraction Ejection Ventriculaire Gauche
 FISH : Fluorescence in situ hybridization
 GA : Geriatric Assessment
 G-CODE : Geriatric Core Data-set
 G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
 G8 : Score Oncodage
 HAS : Haute Autorité de Santé
 HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
 HR : Hazard Ratio
 IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
 IHC : Immunohistochemical
 IQR : Inter-Quartile Range
 MV : Missing Value
 OP : Overall Population
 OS : Overall Survival
 pCR : pathologic Complete Reponse
 PFS : Progression Free Survival
 PR : Progesterone Receptor
 PTR : Paclitaxel-trastuzumab regimen
 RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
 RFS : Relapse-free survival
 RH : Hormone Receptor
 SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results
 SIOG : International Society of Geriatric Oncology
 SLNB : Sentinel lymph node biopsy
 Trastuzumab : (Herceptin®)
 T-DM1 : Trastuzumab-Emtansine (Kadcyla®)
 UTR : Unconventional treatment regimen

X. APPENDIX

Table S2 - Geriatric frailty characteristics in Overall Population and by treatment group.

Variables		OP 126	ATTR 48	UTR 29	APT 49	p value
G8 achievement, n (%)	No	46 (58.2)	12 (80.0)	17 (60.7)	17 (47.2)	0.091
	Yes	33 (41.8)	3 (20.0)	11 (39.3)	19 (52.8)	
G8 informed in multidisciplinary meeting, n (%)	No	96 (76.2)	46 (95.8)	19 (65.5)	31 (63.3)	<0.001
	Yes	30 (23.8)	2 (4.2)	10 (34.5)	18 (36.7)	
Patients considered frail by the oncologist, n (%)	No	66 (52.4)	37 (77.1)	4 (13.8)	25 (51.0)	<0.001
	Yes	60 (47.6)	11 (22.9)	25 (86.2)	24 (49.0)	
Number of geriatric frailties identified, n (%)	0	25 (20.3)	16 (33.3)	3 (11.1)	6 (12.5)	0.002
	1	22 (17.9)	13 (27.1)	2 (7.4)	7 (14.6)	
	≥ 2	76 (61.8)	19 (39.6)	22 (81.5)	35 (72.9)	
Osteoporosis, n (%)	No	90 (71.4)	40 (83.3)	17 (58.6)	33 (67.3)	0.048
	Yes	36 (28.6)	8 (16.7)	12 (41.4)	16 (32.7)	
Dementia, n (%)	No	118 (93.7)	48 (100.0)	22 (75.9)	48 (98.0)	<0.001
	Yes	8 (6.3)	0 (0.0)	7 (24.1)	1 (2.0)	
Anorexia, n (%)	No	101 (80.2)	43 (89.6)	20 (69.0)	38 (77.6)	0.075
	Yes	25 (19.8)	5 (10.4)	9 (31.0)	11 (22.4)	
Loss weight, n (%)	No	109 (87.2)	44 (91.7)	24 (85.7)	41 (83.7)	0.482
	Yes	16 (12.8)	4 (8.3)	4 (14.3)	8 (16.3)	
Undernutrition, n (%)	No	94 (76.4)	37 (78.7)	20 (71.4)	37 (77.1)	0.764
	Yes	29 (23.6)	10 (21.3)	8 (28.6)	11 (22.9)	
Polymedication, n (%)	No	70 (57.4)	34 (70.8)	10 (37.0)	26 (55.3)	0.017
	Yes	52 (42.6)	14 (29.2)	17 (63.0)	21 (44.7)	
Anxiety, n (%)	No	72 (57.1)	36 (75.0)	13 (44.8)	23 (46.9)	0.006
	Yes	54 (42.9)	12 (25.0)	16 (55.2)	26 (53.1)	
Depression, n (%)	No	98 (77.8)	43 (89.6)	19 (65.5)	36 (73.5)	0.031
	Yes	28 (22.2)	5 (10.4)	10 (34.5)	13 (26.5)	
Polypathology, n (%)	No	88 (69.8)	38 (79.2)	11 (37.9)	39 (79.6)	<0.001
	Yes	38 (30.2)	10 (20.8)	18 (62.1)	10 (20.4)	
Postural instability, n (%)	No	109 (86.5)	48 (100.0)	16 (55.2)	45 (91.8)	<0.001
	Yes	17 (13.5)	0 (0.0)	13 (44.8)	4 (8.2)	
Social isolation, n (%)	No	103 (81.7)	45 (93.8)	20 (69.0)	38 (77.6)	0.015
	Yes	23 (18.3)	3 (6.2)	9 (31.0)	11 (22.4)	
Sensory handicap, n (%)	No	108 (85.7)	46 (95.8)	22 (75.9)	40 (81.6)	0.031
	Yes	18 (14.3)	2 (4.2)	7 (24.1)	9 (18.4)	

Table S3 - Cardiovascular risk factor in Overall Population and by treatment group.

Variables		OP 126	ATTR 48	UTR 29	APT 49	p value
Number of cardiovascular risk factor, n (%)	0	54 (42.9)	21 (43.8)	10 (34.5)	23 (46.9)	0.543
	1	32 (25.4)	14 (29.2)	5 (17.2)	13 (26.5)	
	2	25 (19.8)	8 (16.7)	9 (31.0)	8 (16.3)	
	3	15 (11.9)	5 (10.4)	5 (17.2)	5 (10.2)	
High blood pressure, n (%)	No	67 (53.2)	29 (60.4)	13 (44.8)	25 (51.0)	0.384
	Yes	59 (46.8)	19 (39.6)	16 (55.2)	24 (49.0)	
Diabeties, n (%)	No	117 (92.9)	46 (95.8)	26 (89.7)	45 (91.8)	0.558
	Yes	9 (7.1)	2 (4.2)	3 (10.3)	4 (8.2)	
Tobacco, n (%)	No	119 (94.4)	45 (93.8)	27 (93.1)	47 (95.9)	0.841
	Yes	7 (5.6)	3 (6.2)	2 (6.9)	2 (4.1)	
Dyslipidemia, n (%)	No	85 (67.5)	32 (66.7)	17 (58.6)	36 (73.5)	0.396
	Yes	41 (32.5)	16 (33.3)	12 (41.4)	13 (26.5)	
Chronic kidney disease, n (%)	No	121 (96.0)	48 (100.0)	26 (89.7)	47 (95.9)	0.079
	Yes	5 (4.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	2 (4.1)	
Obesity, n (%)	No	111 (88.1)	42 (87.5)	26 (89.7)	43 (87.8)	0.957
	Yes	15 (11.9)	6 (12.5)	3 (10.3)	6 (12.2)	
Metabolic syndrome, n (%)	No	112 (88.9)	43 (89.6)	26 (89.7)	43 (87.8)	0.949
	Yes	14 (11.1)	5 (10.4)	3 (10.3)	6 (12.2)	
Heart failure, n (%)	No	114 (90.5)	47 (97.9)	24 (82.8)	43 (87.8)	0.064
	Yes	12 (9.5)	1 (2.1)	5 (17.2)	6 (12.2)	
Heredity, n (%)	No	125 (99.2)	47 (97.9)	29 (100.0)	49 (100.0)	0.441
	Yes	1 (0.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Table 7 – Toxicity in Overall Population and by treatment group.

Variables		OP 126	ATTR 48	APT 49	p value
Heart failure, n (%)	No	114 (91.9)	43 (91.5)	44 (89.8)	1.000
	Yes	10 (8.1)	4 (8.5)	5 (10.2)	
Neuropathy, n (%)	No	98 (79.0)	37 (78.7)	33 (67.3)	0.306
	Yes	26 (21.0)	10 (21.3)	16 (32.7)	
Nauseas, n (%)	No	102 (82.3)	29 (61.7)	45 (91.8)	0.001
	Yes	22 (17.7)	18 (38.3)	4 (8.2)	
Mucositis, n (%)	No	101 (81.5)	28 (59.6)	45 (91.8)	0.001
	Yes	23 (18.5)	19 (40.4)	4 (8.2)	
Diarrheas, n (%)	No	108 (87.1)	36 (76.6)	44 (89.8)	0.144
	Yes	16 (12.9)	11 (23.4)	5 (10.2)	
Liver toxicity, n (%)	No	121 (97.6)	45 (95.7)	48 (98.0)	0.971
	Yes	3 (2.4)	2 (4.3)	1 (2.0)	
Allergy, n (%)	No	120 (96.8)	46 (97.9)	46 (93.9)	0.640
	Yes	4 (3.2)	1 (2.1)	3 (6.1)	
Cytopenia, n (%)	No	113 (91.1)	38 (80.9)	47 (95.9)	0.046
	Yes	11 (8.9)	9 (19.1)	2 (4.1)	
Anemia, n (%)	No	121 (96.8)	45 (95.7)	47 (95.9)	1.000
	Yes	4 (3.2)	2 (4.3)	2 (4.1)	
Infection, n (%)	No	113 (91.1)	41 (87.2)	44 (89.8)	0.941
	Yes	11 (8.9)	6 (12.8)	5 (10.2)	
Neutropenia, n (%)	No	112 (90.3)	36 (76.6)	48 (98.0)	0.007
	Yes	11 (8.9)	10 (21.3)	1 (2.0)	
Febrile Neutropenia, n (%)		5 (3.9)	5 (10.4)	0 (0.0)	
Asthenia, n (%)	No	56 (45.2)	9 (19.1)	20 (40.8)	0.037
	Yes	68 (54.8)	38 (80.9)	29 (59.2)	
Onycholysis, n (%)	No	109 (87.9)	38 (80.9)	43 (87.8)	0.516
	Yes	15 (12.1)	9 (19.1)	6 (12.2)	
Alopecia, n (%)	No	73 (58.9)	15 (31.9)	30 (61.2)	0.008
	Yes	51 (41.1)	32 (68.1)	19 (38.8)	
Depression, n (%)	No	116 (92.1)	43 (89.6)	45 (91.8)	0.974
	Yes	10 (7.9)	5 (10.4)	4 (8.2)	
Arthralgias, n (%)	No	119 (94.4)	43 (89.6)	48 (98.0)	0.197
	Yes	7 (5.6)	5 (10.4)	1 (2.0)	
Myofascial syndrome, n (%)	No	122 (96.8)	47 (97.9)	47 (95.9)	1.000
	Yes	4 (3.2)	1 (2.1)	2 (4.1)	
Veinous thrombosis, n (%)	No	122 (96.8)	45 (93.8)	49 (100.0)	0.234
	Yes	4 (3.2)	3 (6.2)	0 (0.0)	
Other toxicity, n (%)	No	96 (76.8)	37 (77.1)	32 (65.3)	0.291
	Yes	29 (23.2)	11 (22.9)	17 (34.7)	
Osteoporosis, n (%)	No	120 (95.2)	46 (95.8)	45 (91.8)	0.693
	Yes	6 (4.8)	2 (4.2)	4 (8.2)	
Sequellary toxicity, n (%)	No	97 (78.2)	31 (66.0)	40 (81.6)	0.129
	Yes	27 (21.8)	16 (34.0)	9 (18.4)	

COCHET, Agathe –**Traitement adjuvant systémique du cancer du sein HER2 positif localisé dans la population âgée.**

(63 pages, 8 figures, 11 tableaux) - Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2020 ; N° .

Introduction.

Les tumeurs HER2-positives représentent 10 à 15% des cancers du sein. 40% des cancers du sein surviennent chez la femme de plus de 65 ans mais restent sous-représentées dans les essais cliniques. Actuellement, le traitement standard de chimiothérapie à base d'anthracycline-taxane suivie d'un an de trastuzumab n'est pas forcément approprié chez les personnes âgées ou présentant des comorbidités. Chez les patientes à faible risque, l'essai APT rapporte de très bons résultats sans anthracyclines. La question reste de savoir si cette option peut être proposée dans cette population fragile. L'objectif de l'étude est de décrire les caractéristiques de cette population et la gestion du traitement adjuvant.

Méthodes.

Nous avons réalisé une étude rétrospective observation au centre Eugène Marquis. Les patientes de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du sein localisé HER2-positif, diagnostiqué entre 2006 et 2018 ont été incluses. Nous avons réparti la population en trois groupes de traitement : Un régime anthracyclines-taxanes-trastuzumab (ATTR), un régime adjuvant-paclitaxel-trastuzumab (APT) et un régime de traitement non conventionnel (UTR).

Résultats.

126 patientes ont été analysées: 48 patientes ATTR, 49 APT et 29 UTR. Dans la population globale, le suivi médian était de 35 mois et l'âge médian de 73 ans. Une évaluation gériatrique (EGS) n'a été réalisée que dans 16% des cas. Dans le groupe UTR, les patients étaient plus susceptibles d'être fragiles (86,2%, $p < 0,001$) et la plupart d'entre eux n'ont pas reçu de traitement anti-HER2. Dans les groupes ATTR et APT, il n'y avait pas de différence significative en termes de toxicité cardiaque (8,3% ATTR contre 10,2% APT) et de neuropathie (20,8% contre 32,7%), mais le groupe ATTR présente plus de nausées (37,5% vs 8,2%; $p < 0,001$) et de mucite (39,6% vs 8,2%; $p < 0,001$). Après un an de suivi, il y a eu deux fois plus de perte d'autonomie dans le groupe UTR (62,1%) que dans les groupes ATTR (29,2%) et APT (36,7%). 14 décès sont survenus: 2 décès dans le groupe ATTR dont un décès toxique, 4 décès dans le groupe APT en raison d'une récurrence métastatique et 9 décès dans le groupe UTR dont 4 décès par récurrence métastatique.

Conclusion.

Notre étude révèle l'importance de l'évaluation gériatrique pour sélectionner les patientes afin de réaliser le traitement adjuvant adéquat. Malgré un court suivi, le sous-traitement et les effets secondaires cliniquement pertinents sont tous deux bien illustrés dans cette étude. De toute évidence, les essais cliniques devraient viser de nouvelles options thérapeutiques dans cette population âgée fragile.

Rubrique de classement :	ONCOLOGIE MEDICALE
Mots-clés :	Cancer du sein HER2-positif localisé - Traitement adjuvant - Patientes âgées
Mots-clés anglais MeSH :	Adjuvant systemic therapy - Early HER2-positive breast cancer - Elderly population
Président :	Pr Julien EDELINE
Assesseurs :	Dr Christophe PERRIN, directeur de thèse Pr Dominique SOMME Pr Vincent LAVOUE
JURY :	Dr Catherine CATTENOZ Dr Véronique DIERAS