



**HAL**  
open science

# Devenir des patientes âgées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant

Patsy Pierrin

► **To cite this version:**

Patsy Pierrin. Devenir des patientes âgées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03572365

**HAL Id: dumas-03572365**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03572365>**

Submitted on 14 Feb 2022

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

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



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**PIERRIN, Patsy**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Septembre 2019

**Devenir des patientes âgées traitées pour un cancer du sein  
hormonodépendant**

Directrice de thèse :

Madame DILLIES Anne Françoise, Docteur, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand (oncologie)

Président du jury :

Monsieur DURANDO Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame PENAULT LLORCA Frédérique, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur BAY Jacques Olivier, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame HAGER Marie Odile, Docteur, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand, (oncogériatrie)





N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**PIERRIN, Patsy**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Septembre 2019

**Devenir des patientes âgées traitées pour un cancer du sein  
hormonodépendant**

Directrice de thèse :

Madame DILLIES Anne Françoise, Docteur, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand (oncologie)

Président du jury :

Monsieur DURANDO Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame PENAULT LLORCA Frédérique, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur BAY Jacques Olivier, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame HAGER Marie Odile, Docteur, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand, (oncogériatrie)

## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François

◆◆◆◆◆

## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## **LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUTVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE**

## 2<sup>ème</sup> CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoit	Médecine Générale



**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

**A ma Directrice de Thèse, Madame le Docteur Anne Françoise DILLIES**

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, de m'avoir aidée et conseillée pour la rédaction de ce travail ainsi que pour votre disponibilité. Recevez toute ma gratitude.

**A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur Xavier DURANDO**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'apporter votre regard critique sur ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Madame la Professeure Frédérique PENAULT-LLORCA**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Jacques Olivier BAY**

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse et vous témoigne ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Docteur Marie Odile HAGER**

Merci pour tous vos conseils pour la rédaction de ma thèse.

**A tous les médecins rencontrés durant mes stages**, merci pour toutes les connaissances acquises grâce à vous durant mon cursus.

**A mes parents**, merci pour votre soutien permanent, votre présence, l'amour que vous me donnez au quotidien et tous les sacrifices que vous avez faits pour moi. C'est grâce à vous si je suis là aujourd'hui. Mille mercis !

**A Owen**, je te remercie pour ton soutien fraternel !

**A Alice**, tu es une personne exceptionnelle ! Merci pour ton grand cœur.

**A Laura**, sans toi Clermont ne serait pas Clermont ! Merci pour ta bienveillance, ta positivité, ta gentillesse, toutes ces randonnées. Merci d'être toi !

**A Sharon, Ludrigue, Ludmila, Ludikaelle, Denis, Tatiana, Francine, Hélène** ; merci pour tout ce que vous m'avez apporté et fait pour moi depuis le début de mes études !

**A Axel**, pour ces moments passés sur les bancs du lycée et pour toutes ces communications téléphoniques !

**Aux équipes** rencontrées durant chacun de mes stages d'internat.

## Table des matières

Abréviations .....	10
Introduction.....	12
I) Le cancer du sein de la femme âgée .....	14
1) Épidémiologie .....	14
2) Dépistage .....	14
3) Anatomopathologie .....	14
4) Traitement au stade non métastatique .....	15
5.1) La chirurgie .....	15
5.2) La chimiothérapie.....	15
5.3) La radiothérapie .....	16
5.4) L'hormonothérapie.....	16
II) Gériatrie .....	18
1) Définition du sujet âgé.....	18
2) Modifications physiologiques du vieillissement .....	18
3) Les syndromes gériatriques .....	19
3.1) La fragilité .....	19
3.2) La malnutrition .....	19
3.3) La chute .....	20
3.4) L'incontinence .....	20
3.5) Les troubles cognitifs.....	20
3.6) Les troubles thymiques .....	20
3.7) La dépendance.....	21
4) Sujet âgé et médicaments .....	21
5) Oncogériatrie .....	21
III) Étude sur le devenir des patientes âgées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant (DPACSH) .....	24
1) Matériel et méthodes .....	24
2) Résultats.....	26
2.1) Sélection de la population .....	26
2.2) Caractéristiques de la population.....	27
2.3) Caractéristiques histologiques .....	29
2.4) Traitements .....	32
2.5) Toxicités.....	37
2.6) Données de survie .....	39
IV) Discussion.....	44
V) Conclusion.....	54
VI) Liste des figures et tableaux.....	55
VII) Bibliographie .....	56
VIII) Annexes .....	62

## ABRÉVIATIONS

**ADL:** Activity Daily Living

**AC:** Anthracyclines Cyclophosphamide

**AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché

**ASTRIO:** American Society of Therapeutic Radiation Oncology

**BMI:** Body mass Index

**CAR G:** Cancer and Aging Research Group

**CIRS G:** Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

**CJP:** Centre Jean Perrin

**CMF:** Cyclophosphamide Methotrexate FU

**CRASH:** Chemotherapy Risk Assessment Score for High-age patients

**EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**FACT-B:** Functional Assessment of Cancer Therapy—Breast

**FACT-G:** Functional Assessment of Cancer Therapy—General

**FDA:** Food and Drug Administration

**FEC:** FU Epirubicine Cyclophosphamide

**GDS:** Geriatric Depression Scale

**GEC- ESTRO:** Groupe Européen de Curiethérapie- Société Européenne de Radiothérapie et Oncologie

**HAD:** Hospital Anxiety and Depression Scale

**HRQOL:** Health-related quality of life

**HTA:** Hypertension Artérielle

**IADL :** Instrumental Activities of Daily Living

**IFOP :** Institut Français d'Opinion Publique

**INCA** : Institut National du Cancer

**MNA**: Mini Nutritionnal Assessment

**MMS**: Mini Mental Status

**NHP**: Nottingham Health Profile

**OMS**: Organisation Mondiale de la Santé

**QLQ-BR23**: Quality of life Questionnaire – Breast 23 items

**QLQ C 30**: Quality of life Questionnaire - Core 30 items

**RCP**: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**RH**: Récepteurs Hormonaux

**SF 36**: Short Form 36 Health survey

**SIOG**: Société Internationale d'OncoGériatrie

**TC**: Docetaxel Cyclophosphamide

**TVP**: Thrombose Veineuse Profonde

**WHOQOL**: WHO Quality Of Life assessment.

## INTRODUCTION

En 2025 les plus de 60 ans représenteront 25 % de la population française et les plus de 50 en représenteront 40%. L'essor économique et l'amélioration générale des conditions de vie ont entraîné une diminution de la mortalité. L'espérance de vie d'une femme qui atteint 80 ans est de 10,6 ans en France <sup>1</sup>. Nous devons donc faire face aux maladies du vieillissement et notamment au cancer avec deux tiers des nouveaux cas de cancers et trois quarts des décès par cancer survenant chez les sujets de plus de 65 ans<sup>2</sup>.

Le cancer du sein est le premier en incidence en France chez les femmes avec 58459 nouveaux cas en 2018. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes âgées de 70 ans et plus représentent 33% de l'ensemble des cas. L'incidence des cancers du sein chez les femmes de 80 ans a augmenté en moyenne de 1,1% et la mortalité a moins diminué que chez les femmes jeunes de -0,4% en moyenne chez les femmes de 80 ans. La survie nette à 5 ans chez les femmes de 75 ans et plus est de 76% et plus faible que les patientes plus jeunes <sup>3 4</sup>.

Le diagnostic se fait le plus souvent lors du dépistage organisé pour les femmes de 50 à 74 ans par mammographie. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant. Le cancer du sein de la femme âgée présente souvent des facteurs histologiques lui conférant une agressivité inférieure à celle des femmes plus jeunes.

Au stade localisé, la prise en charge repose sur différentes modalités thérapeutiques plus ou moins associées : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Les modalités de traitement du sujet âgé diffèrent peu de celles des patientes plus jeunes mais ces patientes sont rarement incluses dans les essais cliniques.

Le vieillissement physiologique peut être responsable d'une moins bonne tolérance des traitements qui peut entraîner une adaptation des protocoles et des doses de traitements. Les effets secondaires des traitements peuvent entraîner une dégradation d'un état clinique fragile pré existant et conduire à une perte d'autonomie ou une altération de la qualité de vie chez des patientes qui ont souvent d'autres comorbidités associées.

Afin de maintenir une qualité de vie adéquate, la prise en charge de ces patientes doit tenir compte de l'âge physiologique, l'agressivité de la maladie, du contexte psychologique, social et familial.

La population âgée est hétérogène avec un âge physiologique qui peut ne pas correspondre à l'âge chronologique. Certaines patientes âgées peuvent parfois avoir un état général meilleur que des patientes plus jeunes avec des comorbidités. Certaines patientes même âgées

peuvent très bien tolérer des traitements agressifs tandis que d'autres patientes du même âge peuvent présenter des toxicités importantes avec un traitement moins agressif. Devant cette hétérogénéité et du fait d'un faible niveau d'inclusion dans les essais cliniques, de ces patientes âgées, l'application des référentiels thérapeutiques établis chez des patientes plus jeunes peut être difficile pour le praticien dans la population âgée.

Comment sont tolérés ces traitements ? Quel impact ont-ils sur la qualité de vie ? Les patientes âgées présentant souvent des troubles cognitifs, dans quelle mesure participent-elles aux décisions de traitement ? Comment optimiser la prise en charge de ces patientes en limitant le sous traitement et les toxicités ?

Nous avons réalisé une étude rétrospective chez les patientes de 75 ans et plus traitées au Centre Jean Perrin pour un cancer du sein localisé afin d'évaluer la tolérance des traitements notamment de l'hormonothérapie, l'impact des traitements sur la qualité de vie, la participation des patientes à la décision thérapeutique, la notion de sous traitement et nos pratiques.



## I) LE CANCER DU SEIN DE LA FEMME ÂGÉE

### 1) Épidémiologie

Le cancer du sein représente 33% des cancers féminins en France. L'âge moyen et médian au diagnostic du cancer du sein est de 63 ans <sup>4</sup>. D'après les données INCA 2018, la survie nette à 10 ans par cancer du sein est de 65 % chez les 75 ans et plus. Selon les données du réseau des registres de cancer Francim 2013, la survie nette par cancer diminue de 85% entre 55 et 64 ans à 78% après 75 ans. Les taux de récurrence sont également plus importants après 80 ans car la maladie est souvent diagnostiquée à un stade plus avancé probablement en lien avec l'absence de dépistage.<sup>5</sup>

### 2) Dépistage

Après 74 ans, les femmes ne participent pas au dépistage organisé. Il existe peu d'études évaluant le dépistage chez les patientes âgées. Celles-ci n'ont pas montré de bénéfice du dépistage organisé après 74 ans.

Bien que le dépistage semble permettre une réduction du risque absolu de mortalité de 0.05%, il entraîne environ 30% de sur-diagnostic et surtraitement.

Cependant la plupart des sociétés savantes actuelles préconisent de conseiller aux femmes de plus de 74 ans de poursuivre un dépistage individuel tous les deux ans en tenant compte de l'âge physiologique.<sup>5</sup>

### 3) Anatomopathologie du cancer du sein

Chez la femme âgée de plus de 70 ans la fréquence de positivité des récepteurs hormonaux est plus élevée que chez les femmes jeunes et augmente avec l'âge pouvant atteindre 85% chez les femmes de plus de 80 ans<sup>6 7</sup>. La surexpression de HER2 concerne environ 10% des femmes de plus de 70 ans<sup>8</sup>. Certaines études suggèrent que les patientes âgées ont des maladies moins agressives<sup>9 10</sup> et moins d'envahissement ganglionnaire<sup>11</sup>.

D'autres études rapportent que les patientes âgées ont plus souvent des maladies avancées avec plus de risque de métastase à distance avec environ 44% d'envahissement axillaire<sup>12 13 14 15</sup> bien qu'ayant une croissance tumorale faible et des facteurs histologiques plus favorables.

#### 4) Traitements au stade non métastatique

##### 5.1) La chirurgie

La chirurgie reste le traitement de référence du cancer du sein localisé.

Les patientes de 80 ans et plus ayant un cancer du sein au stade I à IIB opérées ont une survie spécifique significativement meilleure de 109 mois versus 50 mois pour celle recevant une hormonothérapie exclusive.<sup>16</sup>

Pour les patientes les plus fragiles le traitement chirurgical entraîne une mortalité de 30% à 1 an et une altération des fonctions cognitives chez 60% des survivantes.<sup>17</sup> La chirurgie doit donc se discuter au cas par cas dans cette population. Il y a plus de récidives locales en cas de traitement conservateur mais pas de différence en survie globale.

Chez les patientes de plus de 70 ans, l'absence de staging ganglionnaire axillaire n'affecte pas la survie globale ou spécifique. Le NSABP 32 a montré que l'absence de curage axillaire chez des patientes sans atteinte axillaire clinique n'a pas d'impact sur la survie globale, la survie sans progression et le contrôle local<sup>18 19</sup>.

En cas de ganglion sentinelle positif le curage doit se discuter en fonction des comorbidités. La morbidité péri-opératoire est faible et le taux de mortalité varie de 0% à 2%. Les risques de complications post opératoires et d'hospitalisation prolongée semblent surtout corrélés à certains éléments de l'évaluation gériatrique comme la fatigue, la perte d'autonomie, la réalisation des activités instrumentales de la vie quotidienne, le performance statut<sup>20 21 22 23</sup>.

##### 5.2) La chimiothérapie

Les patientes âgées étant exclues des essais cliniques, il existe peu de recommandations. Plusieurs études ont néanmoins montré que le bénéfice de la chimiothérapie diminue avec l'âge avec un bénéfice surtout chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire ou l'absence d'expression des récepteurs hormonaux.

Le schéma DOCETAXEL CYCLOPHOSPHAMIDE semble supérieur au schéma ADRIAMYCINE CYCLOPHOSPHAMIDE dans le sous-groupe des patientes de plus de 65 ans avec une survie sans rechute significativement meilleure de 81% versus 75% ainsi qu'une survie globale significativement meilleure de 87% versus 82%. La tolérance hématologique est cependant moins bonne dans le groupe DOCETAXEL CYCLOPHOSPHAMIDE<sup>24 25 26</sup>.

Le schéma séquentiel n'a pas été évalué dans la population âgée.

Une étude prospective chez les patientes âgées traitées pour un cancer du sein ayant comparé la CAPECITABINE versus CYCLOPHOSPHAMIDE METHOTREXATE 5 FLUOROURACILE ou DOXORUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE en adjuvant montre que la monothérapie est moins efficace, avec deux fois plus de risque de rechute mais il y avait plus de toxicités de grade 3-4 dans les groupes CMF (70%) et AC (60%) versus CAPECITABINE (34%)<sup>27</sup>.

La SIOG préconise que la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ne doit pas être basée sur l'âge mais sur le bénéfice estimé, l'espérance de vie, la tolérance du traitement, le choix du patient. Il est important de communiquer avec le patient dans le choix de traitement.

### 5.3) La radiothérapie

La radiothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice permet une réduction du risque de récurrence locale<sup>28</sup>. Dans l'essai du CALGB 9343, le taux de récurrence locale à 10 ans était de 10% dans le bras hormonothérapie seule versus 2% dans le groupe hormonothérapie associée à la radiothérapie<sup>29</sup>. D'autres études ont montré un bénéfice en survie<sup>30</sup>.

Après mastectomie totale, la radiothérapie de la paroi plus ou moins de la chaîne ganglionnaire est indiquée en cas de tumeur T3-T4, d'atteinte ganglionnaire, de présence de facteurs de risque tels que l'âge inférieur à 40 ans, de statut HER2 positif, de multifocalité macroscopique, de grade III, d'embolies vasculaires, de tumeur triple négative, et de tumeur pT2.

Chez les patientes âgées, la radiothérapie hypo fractionnée peut être utilisée avec un taux de contrôle local non inférieur et un profil de toxicité similaire au traitement normo fractionné. L'irradiation partielle accélérée du sein chez les patientes âgées ayant démontrée son non infériorité par rapport à l'irradiation de la totalité du sein dans certains essais est recommandée dans certaines indications par l'ASTRIO et le GEC-ESTRO. Peut également se discuter l'irradiation per opératoire permettant de limiter les trajets en post opératoire.

### 5.4) L'hormonothérapie

L'œstrogène est la principale hormone impliquée dans le développement et la récurrence du cancer du sein hormonosensible. En 1896 Beatson a décrit les premières régressions de cancer du sein après ovariectomie chez des patientes atteintes de cancer du sein inopérables. Par la suite ont été utilisés la suppression de la fonction ovarienne par chirurgie ou radiothérapie chez la femme non ménopausée, des progestatifs, des œstrogènes et des androgènes à fortes doses chez la femme ménopausée. Le TAMOXIFENE a été découvert en 1963. Dans les années 1980 sont arrivés les inhibiteurs de l'aromatase de 1<sup>ère</sup> génération et dans les années 1990-2000 découverte des inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération stéroïdiens et non stéroïdiens.

Actuellement, il existe deux familles d'hormonothérapies utilisées en situation adjuvante dans le cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux : le TAMOXIFENE et les inhibiteurs de l'aromatase. Trois molécules ont l'AMM en France parmi les inhibiteurs de l'aromatase : le LETROZOLE, l'ANASTROZOLE, et l'EXEMESTANE <sup>31</sup>. Ils inhibent la conversion des androgènes d'origine surrénalienne en œstrogènes dans les tissus périphériques et les cellules tumorales ce qui diminue le taux d'œstrogène circulant.

Différents essais cliniques ont également montré un bénéfice en survie sans progression d'un traitement séquentiel par TAMOXIFENE puis inhibiteur de l'aromatase comparé au TAMOXIFENE seule <sup>31</sup>.

La durée théorique de prise de l'hormonothérapie en situation adjuvante est de 5 ans. Actuellement, se discute la prolongation de la durée de l'hormonothérapie à 7 ou 10 ans en fonction de l'existence de facteurs de risques chez les patientes jeunes.

## II) GÉRIATRIE

### 1) Définition du sujet âgé

Une personne est habituellement définie comme âgée pour un âge supérieur à 65 ans par l'OMS. Le seuil défini par les recommandations de Nice Saint Paul de Vence de 2009, en accord avec la SIOG et l'étude nationale ONCODAGE pour parler de femme âgée est de 70 ans. L'âge a de multiples significations et représentations. D'après Pierre Bourdieu il s'agit d'une « donnée biologique socialement manipulée et manipulable ».

D'après un sondage réalisé par l'IFOP la réponse à la question « à partir de quel âge devient-on vieux ? » la moyenne arithmétique des réponses est de 69 ans.

### 2) Modifications physiologiques du vieillissement

Le vieillissement est lié à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient l'organisme au cours de la vie en dehors de toute maladie. Ces processus varient d'un individu à l'autre expliquant l'hétérogénéité de la population âgée. Différents domaines sont impactés par le vieillissement et différents facteurs agissent sur le vieillissement comme des facteurs génétiques et environnementaux.

Au niveau neurologique, le vieillissement du système nerveux central, périphérique et autonome peut être à l'origine de troubles mnésiques, de troubles de la proprioception et de troubles du sommeil.

La vision et l'audition s'altèrent progressivement au cours du vieillissement avec l'installation d'une presbytie, de la cataracte et d'une presbycusis. Les sensibilités gustatives et olfactives peuvent être diminuées.

Au niveau cardiovasculaire, la paroi du myocarde s'épaissit, se rigidifie et le vieillissement de la paroi artérielle peut entraîner une augmentation de la pression artérielle systolique.

Sur le plan respiratoire, la capacité ventilatoire diminue par la modification de la cage thoracique ainsi que la capacité de diffusion de l'oxygène et la pression partielle en oxygène du sang.

Sur le plan digestif, les sécrétions salivaires, les sécrétions acides, le péristaltisme et le débit sanguin hépatique sont diminués.

Sur le plan locomoteur, on observe une réduction de la masse et de la force musculaire, une diminution de la densité minérale osseuse et une fragilité articulaire.

Sur le plan néphrologique, une diminution du nombre de néphrons est à l'origine d'une diminution du débit de filtration glomérulaire.

Au niveau cutané et des phanères, diminution de l'élasticité cutanée, la peau et les muqueuses sont plus sèches, diminution de la vitesse de croissance des ongles et des cheveux.

Au niveau des organes sexuels, chez la femme la ménopause entraîne l'arrêt de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes, la disparition des cycles menstruels et l'involution de l'utérus et des

glandes mammaires. Chez l'homme, une diminution progressive de la sécrétion de testostérone.

Les personnes âgées présentent des spécificités thymiques avec par exemple une symptomatologie du syndrome dépressif différente des patientes plus jeunes.

D'autres facteurs notamment environnementaux interviennent dans le vieillissement tels que le mode de vie, l'alimentation, la sédentarité, l'activité physique, les intoxications diverses ainsi que des facteurs génétiques avec certains gènes identifiés comme intervenant dans la longévité tels que *APOE*, *CHRNA3/5*, *CDKN2A/B*, *SH2B3* et *FOXO3A* <sup>33</sup>.

L'âge physiologique varie d'un patient à l'autre pour le même âge chronologique.

Plusieurs mécanismes biologiques et moléculaires semblent favoriser la cancérogénèse au cours du vieillissement tels que les altérations de l'ADN, les dysfonctionnements mitochondriaux, de l'IGF1, du FOXO, de P53, de la P16INKA ainsi que de l'immunité <sup>32</sup>.

### 3) Les syndromes gériatriques

#### 3.1) La fragilité

Un concept très important en gériatrie est la fragilité, sa définition est variable selon les auteurs depuis les années 80. Elle correspond à une diminution de l'homéostasie et de la résistance face au stress qui augmente la vulnérabilité. C'est un état dans lequel les patients utilisent leurs réserves pour les besoins de la vie courante et n'ont que peu ou pas de tolérance à un stress supplémentaire. Les critères entrant dans la définition de la fragilité sont : la diminution de la force musculaire, la fatigue, la réduction d'activités, la perte de poids et le ralentissement de la vitesse de marche. En fonction de ces 5 critères les sujets sont classés entre fragiles (3 critères), pré-fragiles (1 à 2 critères) et non fragiles (0 critère). Cette classification est prédictive du taux d'entrée en institution, d'hospitalisation, de chute et perte d'autonomie. Le passage de l'état pré fragile à fragile se fait généralement suite à un événement déclencheur tel qu'un problème de santé aigu, un stress psychologique, l'introduction de nouveaux médicaments. Chez les patientes âgées présentant un cancer du sein le facteur déclenchant peut être le cancer ou ces différents traitements. Il est donc indispensable d'effectuer une évaluation globale du patient afin de répertorier les facteurs de risque de fragilités, les prendre en charge et limiter les complications <sup>34</sup>.

#### 3.2) La malnutrition

Les personnes âgées peuvent avoir une alimentation insuffisante en lien avec une dysgueusie et une anorexie. Ceci conduit souvent à une dénutrition protéino énergétique et une sarcopénie qui sont des facteurs de risque de chute. La dénutrition doit être recherchée chez tous les patients âgés via l'interrogatoire, l'examen clinique, les dosages sanguins ainsi qu'à l'aide de test d'évaluation tels que le Mini Nutritional Assessment.

### 3.3) La chute

La chute est fréquente chez le sujet âgé estimée environ à 30% chez les sujets de 65 ans et plus et 50% chez les sujets d'au moins 75 ans selon les données de la littérature. La chute peut se compliquer de fractures entraînant une perte d'autonomie fonctionnelle et une dépendance, d'un traumatisme psychologique et d'un syndrome post chute. Le risque de chute peut être évalué par le « Get up and go test ».

Les principaux facteurs de risque de chute sont :

- les troubles de la marche et de l'équilibre en lien avec le vieillissement du système nerveux entraînant une instabilité à la marche avec une marche moins rapide, à petits pas.
- la sarcopénie
- les troubles visuels avec une baisse de l'acuité visuelle
- les troubles cognitifs avec le manque d'attention et les difficultés d'intégration corticale des données
- la polymédication avec la prise d'au moins 3 médicaments par jour notamment les médicaments entraînant des troubles de la vigilance, les traitements hypotenseurs, diurétiques et vasodilatateurs
- l'environnement non adapté.

### 3.4) L'incontinence

L'incontinence urinaire est une maladie fréquente notamment chez les femmes qui peut altérer la qualité de vie sur le plan social. Les causes sont multiples.

### 3.5) Les troubles cognitifs

On distingue :

- l'état confusionnel aigu
- le syndrome démentiel correspondant à une altération progressive et définitive des fonctions cognitives. Il existe différents types de démences corticales, sous corticales et vasculaires. D'après les données européennes EURODEM la prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans est estimée à 6,4%. La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences avec une prévalence de 70%<sup>35</sup>.

### 3.6) Les troubles thymiques

Les syndromes dépressifs du sujet âgé sont fréquents et difficiles à diagnostiquer et à prendre en charge. La symptomatologie est très variée.

Il est important de répertorier les troubles cognitifs et thymiques car ils peuvent être un facteur de risque de mauvaise adhérence au traitement.

### 3.7) La dépendance

Elle est la conséquence d'incapacités physiques ou mentales en lien avec des maladies liées ou non au vieillissement. Elle est évaluée par la capacité à être autonome pour des activités de la vie quotidienne grâce à des scores tels que l'ADL, l'IADL.

Elle peut être prise en charge par la mise en place d'aides au domicile.

### 4) Sujet âgé et médicaments

La pharmacocinétique des médicaments est différente chez les sujets âgés.

L'absorption du médicament est modifiée par les interactions médicamenteuses, la diminution des sécrétions gastriques, de la mobilité intestinale, du flux sanguin splanchnique et de la surface d'absorption digestive.

La distribution est modifiée par l'augmentation de la masse grasse, la diminution de l'eau extra cellulaire, de la masse maigre et de l'albumine entraînant une augmentation du volume de distribution. Il peut en résulter un surdosage potentiel des médicaments hydrophiles et l'accumulation des médicaments lipophiles ainsi qu'un risque accru de toxicité lié à l'augmentation de la fraction libre des médicaments.

La modification du métabolisme des glucides avec une résistance à l'insuline, la diminution du flux sanguin hépatique, les interactions médicamenteuses et les modifications du cytochrome P450 entraînent un métabolisme différent.

L'élimination est souvent altérée en raison d'une diminution du débit de filtration glomérulaire.

### 5) Oncogériatrie

L'oncogériatrie est née en 1983 des regards croisés du National Cancer Institute et du National Institute on Ageing américains qui estimaient que la prise en charge du patient âgé atteint de cancer justifiait de compétences particulières. D'autres problématiques ont également permis l'émergence de cette discipline telles que la tendance aux traitements sous optimaux, la sous-représentation dans les essais thérapeutiques, les toxicités accrues aux traitements.



L'évaluation gériatrique permet une évaluation globale du patient sur le plan physique, psychologique, sociale afin de détecter des déficiences ou fragilités et les prendre en charge. Elle peut permettre de prédire les risques de toxicités sévères au traitement et la survie globale dans certaines tumeurs, d'identifier des problèmes de santé fréquents souvent méconnus par les oncologues avant la prise en charge dans 25 à 80% des cas <sup>36</sup>.

Le choix et les modalités du traitement peuvent être influencés par cette évaluation Elle a entraîné une modification des traitements dans 40% des cas environ dans le sens d'un allègement ou d'une intensification du traitement dans une étude portant sur des patientes de plus de 70 ans traitées pour un cancer du sein <sup>37 38</sup>.

Les différents éléments évalués sont la présence de symptômes, de comorbidités selon le score de Charlson ou CIRS-G, le niveau d'autonomie selon les scores ADL ou IADL, le niveau fonctionnel avec le timed up and go, la thymie selon le GDS ou l'HAD, la cognition selon le MMS, la nutrition selon le BMI ou le MNA, la polymédication, la situation socio familiale et la présence de syndrome gériatrique.

Certains domaines de l'évaluation oncogériatrique comme l'altération de la mobilité, les comorbidités sévères, la dénutrition et la dépendance sont associés indépendamment à la survie <sup>39</sup>. En effet, les comorbidités, les fonctions cognitives, le statut financier, la perte d'autonomie et la situation sociale sont associés à une moins bonne tolérance au traitement et une augmentation de la mortalité. D'autres éléments sont identifiés comme étant des marqueurs d'indépendance fonctionnelle et de toxicité des traitements <sup>40 41</sup>.

Des outils de dépistage de vulnérabilité ont été développés afin de sélectionner les patients relevant d'une évaluation oncogériatrique avant décision thérapeutique tels que le score G8 validé lors de l'étude Oncodage qui est recommandé par l'INCA chez les patients de plus de 70 ans. Un score inférieur ou égal à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique devant conduire à une consultation oncogériatrique. La sensibilité de ce test est de 76.6% et la spécificité de 64.4%.

Balducci et al <sup>42</sup> ont défini trois groupes de patients selon le degré de dépendance et la présence de comorbidités. Les patients du groupe 1 sont indépendants et n'ont pas de comorbidités et devraient recevoir leur traitement à pleines doses. Les patients du groupe 2 sont dépendants dans au moins une activité de la vie quotidienne, ont au maximum deux comorbidités et devraient recevoir leur traitement avec précautions à dose adaptée. Les patients du groupe 3 sont des patients fragiles qui devraient plutôt recevoir des soins de support uniquement.

L'ensemble de ces éléments peuvent aider à la décision de traitement chez le sujet âgé qui reste néanmoins difficile.

Balducci et al, ont également défini trois questions auxquelles il faudrait répondre avant de débiter un traitement chez un patient âgé : « Le patient va-t-il mourir de son cancer ? Le patient peut-il tolérer le traitement de son cancer ? Le traitement apportera-t-il plus de bénéfices que de complications ? »

Avant de prendre une décision de traitements il faut tenir compte de facteurs comme l'état général, les comorbidités, l'espérance de vie, la présence de syndromes gériatriques, le statut économique, l'état nutritionnel, la présence de polymédication, le bénéfice estimé du traitement et ces potentiels risques, l'impact du traitement sur l'autonomie et la qualité de vie du patient et les préférences du patient.

La coordination des soins et une prise en charge multidisciplinaire sont donc essentielles en oncogériatrie afin d'établir la meilleure stratégie thérapeutique possible pour les patients âgés.

### III) ÉTUDE SUR LE DEVENIR DES PATIENTES ÂGÉES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN HORMONODÉPENDANT (DPACSH)

#### *1) Matériel et méthodes*

Nous avons recueilli de manière rétrospective les données de toutes les patientes de 75 ans et plus prises en charge au Centre Jean Perrin (CJP) entre 2011 et 2016 pour un premier cancer du sein invasif hormonodépendant et répondant aux critères d'inclusion.

Les critères d'inclusions étaient : les femmes de 75 ans et plus qui ont été prises en charge pour un premier cancer du sein invasif hormonodépendant localisé et ayant reçu au moins une partie de leur traitement au CJP.

Les critères d'exclusion étaient : le sexe masculin ; une tumeur avec statut HER2 positif ou équivoque ; une biopsie unique au CJP ; un antécédent de cancer du sein invasif ; une atteinte tumorale mammaire bilatérale, multifocale ou multicentrique, un cancer du sein d'emblée métastatique.

Les données recueillies étaient : date de naissance, mode de découverte, date de diagnostic, âge au diagnostic, statut OMS, institutionnalisation, antécédents, notion de lésion mammaire négligée ou non, notion de réalisation d'un bilan d'extension et type, caractéristiques histologiques, réalisation d'un test génomique, l'administration ou non d'un traitement néoadjuvant, type de réponse au traitement néoadjuvant, réalisation d'une chirurgie, réalisation d'une radiothérapie, type de traitement adjuvant, durée de l'hormonothérapie adjuvante, conformité du traitement avec la décision de réunion de concertation pluridisciplinaire, évaluation oncogériatrique, réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse, survenue d'une rechute si oui date et localisation, toxicités aux traitements systémiques, conservation de l'autonomie aux dernières nouvelles, date des dernières nouvelles, date et cause de décès pour les patientes décédées.

Nous avons choisi la limite d'âge de 75 ans pour notre étude car par rapport aux patientes plus jeunes le risque de comorbidités, fragilités, vulnérabilités et dépendance est plus important et nous ne voulions pas non plus avoir une population très âgée afin d'avoir une population de femme âgée hétérogène représentative de la « vraie vie ».

Une fiche d'information et de non opposition à l'utilisation des données a été envoyée aux patientes.

Pour rappel, l'objectif de ce travail était d'évaluer la tolérance des traitements notamment de l'hormonothérapie, l'impact des traitements sur la qualité de vie, la participation des patientes à la décision thérapeutique, la notion de sous traitement et nos pratiques.

Une ligne de d'hormonothérapie correspond à un changement d'hormonothérapie pour progression et une nouvelle hormonothérapie correspond à un changement de l'hormonothérapie pour mauvaise tolérance sans qu'il y ait eu de progression.

La survie globale a été calculée comme étant le temps entre le début du traitement et le décès ou les dernières nouvelles.

La survie sans progression a été calculée comme étant le temps entre le début du traitement et la rechute ou le décès comme premier évènement.

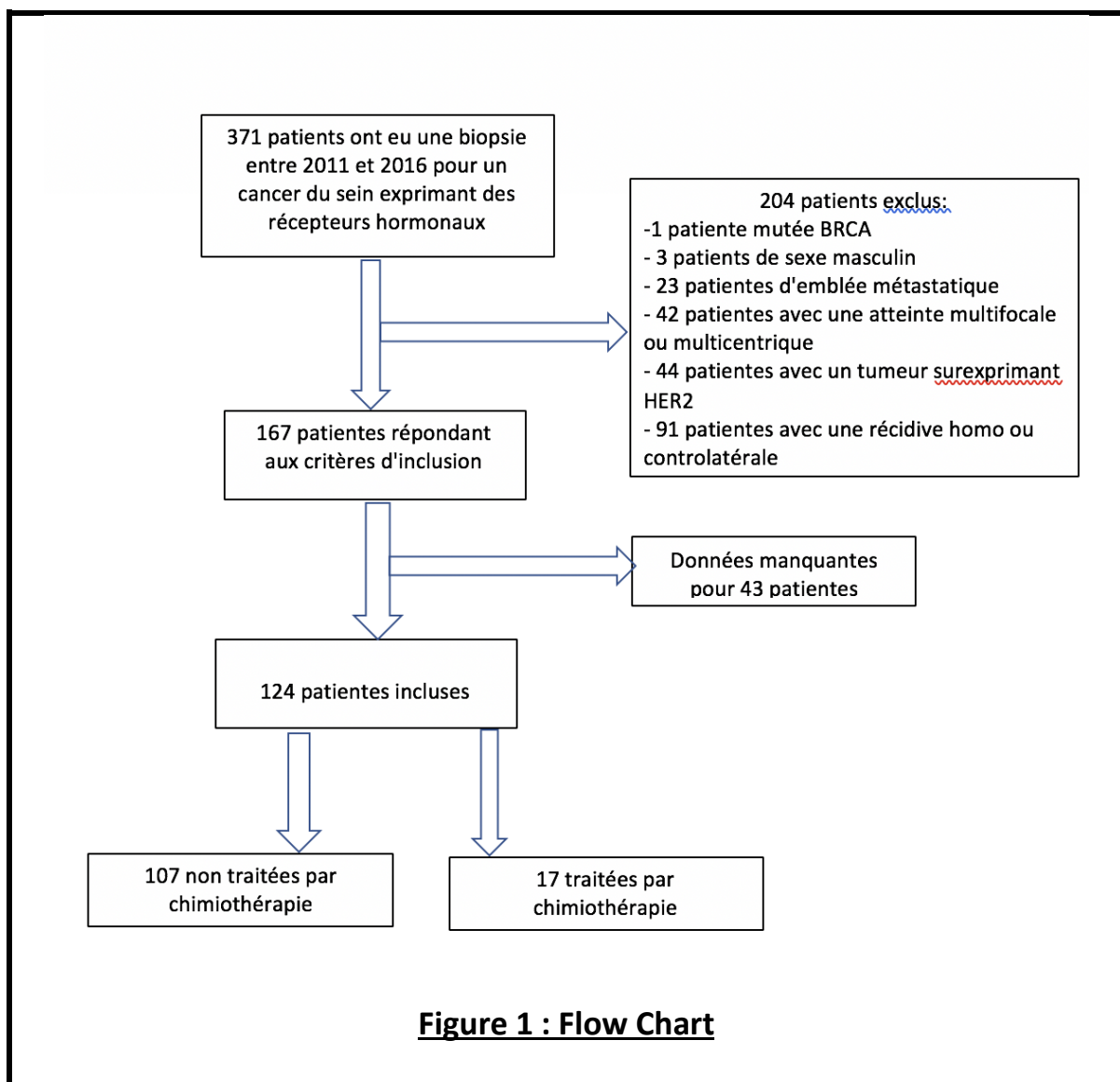
## 2) Résultats

### 2.1) Sélection de la population

Trois cent soixante et onze patients âgés d'au moins 75 ans ont eu une biopsie au Centre Jean Perrin pour une néoplasie mammaire avec à l'analyse histologique une expression des récepteurs hormonaux entre 2011 et 2016.

Parmi ces 371 patients, 44 présentaient un statut HER2 positif, 91 une récurrence homo ou controlatérale, 42 une atteinte multifocale ou multicentrique, 23 étaient d'emblée métastatique, 1 patiente présentait une mutation BRCA, 3 patients étaient de sexe masculin. Ces 204 patients ont donc été exclus. 43 autres patientes ont été exclues devant l'absence de données de suivi dans le dossier.

124 patientes ont donc finalement été incluses. 107 patientes n'ont pas reçu de chimiothérapie (groupe 1) et 17 patientes ont reçu au moins une chimiothérapie (groupe 2).



## 2.2) Caractéristiques de la population

### Âge et état général :

L'âge moyen au diagnostic était de 82,27 ans (75-93) pour les patientes traitées par au moins une hormonothérapie et 79,39 ans (75-89) pour celles traitées par au moins une chimiothérapie. Il y a une différence significative de 2,9 ans entre les deux cohortes (IC 95% : (0.67–5.11),  $p = 0.011$ , test de Student).

Le statut OMS était à 0 chez 31 patientes (25%), à 1 chez 21 patientes (16,9%), à 2 chez 7 patientes (5,6%), à 3 chez une patiente (0,8%). Il n'a pas été retrouvé chez 64 patientes (51,6%). Il n'y a pas de différence significative sur le statut OMS entre les deux groupes.

La notion d'institutionnalisation était mentionnée dans le dossier pour 20 patientes (16,1%) dont 3 patientes (17.6%) du groupe 2.

### Antécédents

Quatre-vingt-dix-sept patientes (78,2%) avaient des antécédents cardiovasculaires, 73 (58,9%) avaient une hypertension artérielle, 29 (23,4%) un trouble du rythme cardiaque, 5 (4%) une insuffisance cardiaque, 3 (2,4%) une coronaropathie, 5 (4%) des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux et une (0,8%) de multiples thromboses. Il y avait significativement plus d'antécédents cardiovasculaires dans le groupe 1 ( $p = 0.012$  (test exact de Fisher) et OR = 0.25 (IC 95% : (0.07–0.84)).

Vingt-neuf patientes (23,4%) avaient des antécédents ostéo articulaires, 18 (14,5%) avaient une pathologie articulaire, 7 (5,6%) avaient de l'ostéoporose, 5 (4%) avaient des antécédents de fractures.

Dix-neuf patientes (15,3%) présentaient un antécédent carcinologique. Six (4,8%) avaient un antécédent de cancer colique, 3 (2,4%) de cancer de l'endomètre, 3 (2,4%) de cancer du rein, 2 (1,6%) de lymphome et 1 patient (0,8%) du poumon, de la thyroïde, du pancréas, de l'ovaire, du grêle, un carcinome hépato cellulaire, un carcinome basocellulaire, un adénocarcinome d'origine indéterminée. Trois patientes avaient plusieurs cancers.

Comme autres antécédents, on peut noter des troubles cognitifs chez 9 patientes (7,2%) dont 5 démences étiquetées (4%), 2 patientes (1,6%) avec des troubles mnésiques, 6 patientes (4,8%) insuffisants rénales chroniques, une patiente (0,8%) traitée pour une maladie de Parkinson, une patiente (0,8%) sous HYDREA pour une maladie de Vaquez.

Il n'y avait pas de différences significatives au niveau des antécédents ostéoarticulaires et carcinologiques entre les deux groupes  $p = 0.356$  et  $0.9$  respectivement.

### **Mode de découverte**

Les différents modes de découverte ont été l'autopalpation pour 61 patientes (49,2%), le dépistage individuel pour 33 patientes (26,6%), le dépistage organisé pour 3 patientes (2,4%), fortuite sur scanner réalisé pour une autre raison chez 4 patientes (3,2%), par un soignant lors d'une consultation ou d'une hospitalisation pour 6 patientes (4,8%), lors de la surveillance d'un carcinome canalaire in situ pour une patiente (0,8%). Le mode de découverte n'a pas été retrouvé pour 16 patientes (12,9%).

Il s'agissait d'un sein négligé dans 13 cas (10,5%) chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie. Aucun sein négligé n'a été retrouvé chez les patientes traitées par chimiothérapie. Nous avons considéré comme « sein négligé », les lésions qui étaient connues des patientes pour lesquelles elles n'ont pas consulté, la mention de « sein négligé » dans les courriers et les lésions décrites comme ayant une atteinte cutanée importante.

### **Bilan d'extension**

Toutes les patientes traitées par chimiothérapie ont eu un bilan d'extension.

Trois patientes (2,4%) ont eu un scanner TAP, 4 patientes (3,2%) ont eu un scanner TAP et une scintigraphie osseuse, 8 patientes (6,5%) ont eu une radiographie pulmonaire associée à une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse, 1 patiente (0,8%) a eu une échographie abdominale associée à une scintigraphie osseuse, 1 patiente (0,8%) a eu une radiographie pulmonaire associée à une scintigraphie osseuse un scanner et une échographie abdominale. Soixante-dix-huit patientes (72,9%) du groupe 1 ont eu un bilan d'extension. Vingt-neuf autres patientes (23,4%) n'ont pas eu de bilan d'extension.

Trente-neuf patientes (31,5%) ont eu une échographie abdominale associée à une scintigraphie osseuse et une radiographie pulmonaire, 21 patientes (16,9%) un scanner et une scintigraphie osseuse, 7 patientes (5,6%) ont eu un scanner seul, 5 patientes (4%) ont eu un scanner associé à une radiographie pulmonaire une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse, 3 patientes (2,4%) ont eu une échographie abdominale associée à une radiographie pulmonaire, 2 patientes (1,6%) ont eu une scintigraphie osseuse associée à une échographie abdominale, une patiente (0,8%) a eu un TEP scanner.

En somme, dans notre série ont été réalisés, 1 TEP scanner, 41 scanners, 56 radiographies pulmonaires, 59 échographies abdominales et 81 scintigraphies osseuses.

### **Ostéodensitométrie osseuse**

Soixante-quatorze patientes (59,7%) ont eu une ostéodensitométrie osseuse, elle était normale pour 18 patientes (24,3%), 23 patientes (31,1%) présentaient une ostéoporose, 24 (32,4%) une ostéopénie, les résultats n'ont pas été retrouvés dans 9 cas (12,2%). Sept patientes (5,6%) avaient une ostéoporose connue avant la survenue du cancer du sein dont une n'a pas eu d'ostéodensitométrie car elle a refusé l'hormonothérapie. Chez les patientes

ostéoporotiques, 13 (56,5%) ont reçu un traitement. Dix patientes (41,7%) ostopéniques ont été traitées. Le traitement consistait en l'administration de Biphosphonates, calcium et vitamine D.

### Évaluation oncogériatrique

Trente-cinq patientes (28,2%) ont eu une consultation oncogériatrique. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de consultation oncogériatrique entre les deux groupes ( $p = 0,392$ ). Cette consultation a eu un impact sur la prise en charge de 10 patientes (28,6%). Deux indications de chimiothérapie ont été récusées ainsi que sept de chirurgie et une de radiothérapie. Les principales causes évoquées pour l'adaptation du traitement sont : la présence de troubles cognitifs (3 patientes), l'état général altéré (3 patientes), score de Balducci  $> 1$  (3 patientes), la dépendance (1 patiente), l'âge (3 patientes), la vulnérabilité (1 patiente), les comorbidités (1 patiente) et la balance bénéfice risque défavorable pour la chirurgie et la chimiothérapie (1 patiente respectivement).

### 2.3) Caractéristiques histologiques

Cent patientes (80,6%) étaient traitées pour un carcinome canalaire infiltrant, 18 (14,5%) pour un carcinome lobulaire infiltrant, 6 (4,8%) pour un type autre (4 mucineux infiltrant, 1 papillaire intrakystique et 1 papillaire infiltrant).

Trente-quatre (27,4%) tumeurs étaient de grade I SBR, 78 (62,9%) de grade II, 9 (7,3%) de grade III, le grade était non connu pour 2 patientes (1,6%) et non retrouvé pour une sur les données de la biopsie. Le Ki 67 était inférieur à 20% chez 92 patientes (74,2%), supérieure ou égale à 20% chez 32 patientes (25,8%).

Vingt-deux (17,7%) patientes présentaient une tumeur avec des embolies vasculaires, 14 (11,3%) un engainement périnerveux, 6 (4,8%) un engainement péri nerveux et des embolies vasculaires.

La tumeur était classée pT1N0 dans 48 cas (38,7%), pT1N1 dans 8 (6,5%), pT2N0 pour 24 patientes (19,4%), pT2N1 pour 10 patientes (8,1%), pT2N2 pour une patiente (0,8%), pT3Nx pour une patiente (0,8%), 32 patientes n'ont pas été opérées (25,8%). Douze patientes (9,7%) ont eu un test génomique dont 4 hors essai clinique.

Concernant 9 patientes (7,2%) ayant eu une hormonothérapie néoadjuvante, la réponse à l'hormonothérapie selon la classification de Chevallier était de grade 3 chez 5 patientes (55,6%), grade 4 chez 3 patientes (33,3%), non retrouvée chez une patiente (11,1%). Après chimiothérapie néoadjuvante, elle était de grade 3 pour 5 patientes (83,3%) et 4 pour une patiente (16,7%).



Il n'y avait pas de différence significative sur le type histologique entre les deux cohortes ( $p = 0,883$ ), il y avait significativement plus de tumeurs de bas grade dans la cohorte 1 ( $p = 0,001$ ). En regroupant les grades I et II, ils étaient également significativement plus fréquents que les tumeurs de grade III dans le groupe 1 comparé au groupe 2 ( $p = 0.002$  et OR = 11.05 (IC 95% : (2.05–64.86))).

	<b>Patientes non traitées par chimiothérapie (groupe 1)</b>	<b>Patientes traitées par chimiothérapie (groupe 2)</b>	<b>Cohorte globale</b>	
<b>Âge moyen au diagnostic</b>	82,27 ans	79,39 ans	80,8 ans	p=0,011
<b>Mode de découverte</b>				
-Autopalpation	54 (50,5%)	7 (41,2%)	61 (49,2%)	
-Dépistage individuel	26 (24,3%)	7 (41,2%)	33 (26,6%)	
-Dépistage organisé	3 (2,8%)	0	3 (2,4%)	
-Fortuite sur scanner	4 (3,7%)	0	4 (3,2%)	
- Par soignant	6 (5,6%)	0	6 (4,8%)	
-NR	13 (12,1%)	3 (17,6%)	16 (12,9%)	
- Surveillance CCIS	1 (0,9%)	0	1 (0,8%)	
<b>Bilan d'extension</b>	78 (79,2%)	17 (100%)	95 (76,6%)	
<b>Antécédents cardiovasculaires</b>	88 (82,2%)	9 (52,3%)	97 (78,2%)	p=0,012
<b>Antécédents ostéoarticulaires</b>	27 (25,2%)	2 (11,8%)	29 (23,4%)	p=0,356
<b>Antécédents carcinologiques</b>	17 (15,9%)	2 (11,8%)	19 (15,3%)	p=0,99
<b>Antécédents autres</b>	29 (27,1%)	3 (17,6%)	32 (25,8%)	
<b>Caractéristiques histologiques :</b>				
- CCI	85 (79,4%)	15 (88,2%)	100 (80,6%)	p=0,002
- CLI	16 (15%)	2 (11,8%)	18 (14,5%)	
- Autre	6 (5,6%)	0	6 (4,8%)	
-Grade I/II	101 (94,4%)	11 (64,8%)	112 (90,3%)	
-Grade III	4 (3,7%)	5 (31,2%)	9 (7,3%)	
-Grade NR/NC	2 (1,9%)	1 (5,9%)	3 (2,4%)	
-KI 67 <20%	84 (78,5%)	8 (47,1%)	92 (74,2%)	
-KI 67 >20%	23 (21,5%)	9 (53%)	32 (25,8%)	
-Emboles vasculaires	16 (15%)	6 (35,3%)	22 (17,7%)	
-Engainements péri nerveux	12 (11,2%)	2 (11,8%)	14 (11,3%)	

**Tableau I : Caractéristiques de la population**

## 2.4) Traitements

### Dans le groupe de patientes non traitées par chimiothérapie (groupe 1)

Soixante-quinze patientes (70,1%) ont été opérées. Cinquante-cinq (73,3%) ont eu une chirurgie conservatrice et 20 (26,7%) une mastectomie totale. Parmi 11 patientes (10,3%) avec une atteinte ganglionnaire clinique 5 (45,5%) ont eu un curage, 2 (18,2%) ont été irradiées au niveau ganglionnaire, un picking ganglionnaire a été réalisé en per opératoire pour une patiente (9,1%) et s'est révélé négatif, l'irradiation a été contre indiquée par l'oncogériatre pour une patiente (9,1%) sur altération de l'état général. Parmi 6 autres patientes (5,6%) avec une atteinte ganglionnaire prouvée histologiquement, 3 (50%) n'ont pas eu de curage et ont été irradiées au niveau ganglionnaire.

### Hormonothérapie exclusive :

Trente et une patientes (29%) ont été traitées par hormonothérapie exclusive parmi lesquelles 10 patientes (32,3%) ont refusé la chirurgie, 7 patientes (22,6%) ont été contre indiquées à la chirurgie après la consultation d'oncogériatrie (dont 2 refusaient déjà initialement la chirurgie), 2 patientes (6,5%) ont été récusées par le chirurgien, 2 patientes (6,5%) étaient en bonne réponse à l'hormonothérapie, l'âge a été évoqué dans 2 cas (6,5%) , une décision partagée entre chirurgien et patiente dans 2 cas (6,5%) et n'a pas été retrouvée dans 8 cas (25,8%).

Vingt-trois patientes (74,2%) ont reçu une ligne dont 9 (39,1%) sont en cours. La durée moyenne de traitement était de 22,8 mois pour 11 patientes (47,8%) dont 9 sont décédées aux dernières nouvelles et 2 ont arrêté seules l'hormonothérapie.

La date d'arrêt précise du traitement n'a pas été retrouvée pour 3 patientes (13%).

Six patientes (19,3%) ont reçu deux lignes, une patiente (3,2%) a reçu trois lignes, une patiente (3,2%) a reçu 4 lignes. Il s'agissait d'une progression locale dans 7 cas (87,5%) et métastatique dans un cas (12,5%).

Sur le plan histologique, il s'agissait principalement de tumeurs de grade II pour 20 patientes (64,5%), grade I pour 9 patientes (29%), grade III pour 1 patiente (3,2%) et non retrouvé pour 1 patiente (3,2%). Le KI 67 était inférieur à 20% dans 24 cas (77,4%) et supérieure ou égal à 20% dans 7 cas (22,6%), 3 patientes (9,7%) présentaient des embolies vasculaires et une (3,2%) un engainement péri nerveux.

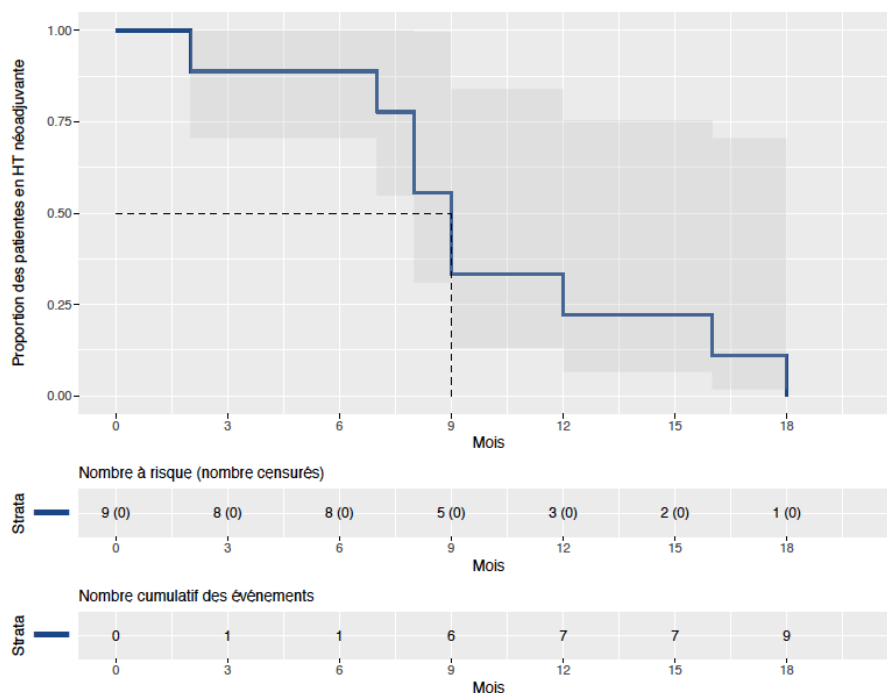
Vingt-quatre patientes (77,4%) avaient un antécédent cardiovasculaire, 4 (12,9%) de cancer. Dix patientes (32,3%) étaient institutionnalisées.

### Hormonothérapie néoadjuvante

Neuf patientes (8,4%) ont reçu une hormonothérapie néoadjuvante pour une durée médiane de 9 mois. Les causes retenues pour la chirurgie chez ces 9 patientes étaient : une bonne réponse permettant une chirurgie conservatrice pour 3 patientes (33,3%), une progression de la lésion pour 3 patientes (33,3%), une stabilité de la lésion pour 3 patientes (33,3%) l'une de ces patientes présentait également un autre cancer en cours de chimiothérapie adjuvante et refusait de poursuivre l'hormonothérapie néoadjuvante.

Sept patientes (77,8%) ont reçu une ligne, une patiente (11,1%) a reçu deux lignes pour progression locale, une patiente a reçu quatre lignes pour progression métastatique (11,1%).

Une patiente a été irradiée au niveau mammaire à visée hémostatique à l'issue d'une l'hormonothérapie néoadjuvante. Elle a reçu deux lignes pour une progression métastatique.



**Figure 2 : Durée médiane de prise d'hormonothérapie néoadjuvante**

### **Hormonothérapie adjuvante**

Soixante-deux patientes (58%) ont eu une hormonothérapie adjuvante. Toutes les patientes n'ont reçu qu'une ligne. Elle était en cours aux dernières nouvelles pour 25 patientes (40,3%). La date précise de fin de l'hormonothérapie adjuvante n'a pas été retrouvée pour 7 patientes (11,3%). La durée moyenne de l'hormonothérapie adjuvante pour les 30 autres patientes (48,4%) était de 41,6 mois.

Deux patientes ont refusé un changement d'hormonothérapie pour toxicité.

Quatre patientes (3,7%) ont refusé une première ligne d'hormonothérapie.

### **Radiothérapie**

Soixante-neuf patientes (64,5%) ont reçu une irradiation au moins mammaire.

### **Dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie (groupe 2)**

Toutes les patientes ont été opérées, 9 (52,9%) ont eu une chirurgie conservatrice et 8 (47,1%) ont eu une mastectomie. Neuf patientes (52,9%) ont eu un curage ganglionnaire. Deux patientes (11,8%) avec atteinte ganglionnaire prouvée histologiquement n'ont pas eu de curage. L'une de ces patientes devait être incluse dans l'essai clinique SERC mais ne l'a pas été, la cause de non inclusion n'a pas été retrouvée.

Six patientes (35,3%) ont eu une chimiothérapie néoadjuvante et 11 (64,7%) une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie proposée en RCP comportait 6 cycles de DOCETAXEL CYCLOPHOSPHAMIDE (TC) dans 5 cas (29,4%), 4 cycles de TC dans 4 cas (23,5%), 3 cycles de FEC et 3 cycles de DOCETAXEL dans 7 cas (41,2%) et du PACLITAXEL hebdomadaire dans 1 cas (5,9%). Treize patientes (76,5%) ont eu le protocole complet, 3 patientes (17,6%) n'ont pas eu tous les cycles de chimiothérapie initialement prévus, les données n'ont pas été retrouvées pour une patiente (5,9%). Concernant les trois patientes n'ayant pas reçu tous les cycles de chimiothérapie, l'une (33,3%) a présenté une progression hépatique et n'a reçu que 2 cycles de FEC, l'une (33,3%) a présenté une altération majeure de l'état général avec une dénutrition majeure et n'a reçu que 3 cycles de FEC, l'autre patiente (33,3%) n'a reçu qu'un cycle de TC pour une cause non retrouvée.

Trois patientes (17,6%) ont eu un test génomique, dont 2 dans le cadre d'un essai clinique.

### **Hormonothérapie adjuvante**

Concernant l'hormonothérapie, 16 patientes (94,1%) ont reçu l'hormonothérapie, une patiente a eu un changement d'hormonothérapie pour toxicités. Les données n'ont pas été retrouvées pour une patiente (5,9%).

### **Radiothérapie**

Douze patientes (70,6%) ont été irradiées au moins au niveau mammaire.

Traitement reçu	Patientes non traitées par chimiothérapie	Patientes traitées par chimiothérapie	Cohorte globale
<b>Chirurgie</b>	75 (70,1%)	17 (100%)	92 (74,2%)
- Conservatrice	55 (73,3%)	9 (52,9%)	64 (51,6%)
- Mastectomie	20 (26,7%)	8 (47,1%)	28 (22,6%)
<b>Chimiothérapie</b>	SO	17 (100%)	17 (13,7%)
-Adjuvante	SO	11 (64,7%)	11 (8,9%)
-Néoadjuvante	SO	6 (35,3%)	6 (4,8%)
-TC	SO	9 (52,9%)	9(7,3%)
- FEC-DOCETAXEL	SO	7 (41,2%)	7 (5,6%)
-PACLITAXEL hebdomadaire	SO	1 (5,9%)	1(0,8%)
<b>Hormonothérapie</b>			
- 1 ligne	92 (86%)	16 (94,1%)	108 (87,1%)
- 2 lignes	7 (6,5%)	0	7 (5,6%)
- 3 lignes	2 (1,9%)	0	2(1,6%)
- 4 lignes	2 (1,9%)	0	2 (1,6%)
-Exclusive	31 (29%)	0	31 (25%)
- Néoadjuvante	9 (8,4%)	0	9 (7,2%)
- Refus 1 <sup>ère</sup> HT	4 (3,7%)	0	4 (3,2%)
Refus 2 <sup>e</sup> HT	2 (1,9%)	0	2 (1,6%)
- Données non retrouvées	0	1 (5,9%)	1 (5,9%)
<b>Radiothérapie</b>	69 (64,5%)	12 (70,6%)	81 (65,3%)

**Tableau II : Traitements reçus**

Hormonothérapie reçue	HT 1	HT 2	HT 3	HT 4	Total Groupe 1	HT 1	HT 2	Total Groupe 2	Cohorte globale	Taux de toxicités
Letrozole	54	1	1	1	57 (55,3%)	9	0	9 (56,3%)	63 (53%)	26 (41,3%)
Anastrozole	38	3	1	1	43 (41,7%)	6	0	6 (37,5%)	49 (42,2%)	19 (38,8%)
Exemestane	9	9	1	1	20 (19,4%)	1	1	2 (12,5%)	22 (18,5%)	7 (31,8)
Fulvestrant	0	2	1	0	3 (2,9%)	0	0	0	3 (2,5%)	1 (33,3%)
Tamoxifène	1	5	2	0	8 (7,8%)	0	0	0	8 (6,7%)	0
Inhibiteur de l'aromatase non précisé	1	0	0	0	1 (1%)	0	0	0	1 (0,8%)	1 (100%)

HT : Hormonothérapie

**Tableau III : Type d'hormonothérapie reçue**

**Conformité du traitement à la RCP**

Le traitement était non conforme à la RCP pour 22 patientes (17,4%). Dix-sept patientes (77%) ont refusé l'un des traitements préconisés : 6 (35,3%) ont refusé l'hormonothérapie, 7 (41,2%) ont refusé la chirurgie, 3 (17,6%) ont refusé la chimiothérapie, 1 (5,9%) a refusé la chimiothérapie et la chirurgie. Quatre patientes (9,1%) ont été contre indiquées aux traitements préconisés par la consultation d'oncogériatrie : une pour la radiothérapie suite à un état général altéré, une pour la chimiothérapie car jugée non adaptée chez cette patiente qui présentait des troubles cognitifs, et 2 pour la chirurgie suite à un score de Balducci à 2, l'âge et la présence de comorbidités pour une patiente ; l'état de dépendance, l'âge et l'altération de l'état général pour l'autre patiente. Ces 2 patientes avaient également refusé d'elles même la chirurgie. Une (4,5%) indication de chimiothérapie a été récusée par l'oncologue sur l'état général bien que l'évaluation oncogériatrique ne contre indiquait pas la chimiothérapie. Deux indications opératoires (4,5%) ont été récusées par le chirurgien, l'une en raison d'une altération de l'état général et l'autre suite à l'âge de la patiente ainsi que la présence de facteurs histologiques de bons pronostics, cette dernière ne souhaitait également pas se faire opérer. Une patiente (4,5%) qui présentait un carcinome in situ en marges non saines n'a pas eu de reprise chirurgicale.

Les patientes ayant refusé le traitement préconisé avaient une moyenne d'âge de 82 ans, aucune ne présentait des troubles cognitifs ni était institutionnalisée ; trois de ces patientes avaient un antécédent carcinologique et deux de ces patientes ont rechuté localement dont l'une est décédée d'une cause non liée à son cancer du sein.

Concernant les patientes ayant été récusées après évaluation oncogériatrique, oncologique ou chirurgicale ; trois patientes avaient un antécédent cardiovasculaire, une un antécédent carcinologique, une des troubles cognitifs, une patiente était institutionnalisée, la moyenne d'âge de ces patientes était de 84 ans. Une patiente a rechuté localement 15 mois après le début d'une première ligne d'hormonothérapie.

## 2.5) Toxicités

### Dans le groupe de patientes non traitées par chimiothérapie (groupe 1)

Quarante et une patientes (40,6%) ont présenté des toxicités liées à la première hormonothérapie reçue. La tolérance n'a pas été évaluée chez deux patientes. Parmi ces 41 patientes, 3 (7,3%) ont présenté une toxicité avec une 2<sup>e</sup> hormonothérapie et 1 (2,4%) a présenté des toxicités avec 3 hormonothérapies différentes.

Vingt-quatre patientes (58,5%) ont eu une toxicité ostéoarticulaire, 9 (22%) des bouffées de chaleur, 8 (19,5%) des troubles neurologiques, 7 (17,1%) une asthénie, 4 (9,8%) des troubles digestifs, 2 (4,9%) une sécheresse des muqueuses, 1 (2,4%) une hypersialie et 1 (2,4%) une hypertension artérielle.

Six patientes (5,8%) ont présenté une fracture dont 2 traitées par hormonothérapie exclusive et quatre d'entre elle présentaient une ostéopénie dont deux étaient traitées par supplémentation vitamino calcique et l'une par biphosphonates. Le délai moyen de la survenue de la fracture après le début de l'hormonothérapie était de 16 mois.

Certaines patientes ont eu plusieurs toxicités.

### Dans le groupe de patientes traitées par chimiothérapie (groupe 2)

Onze patientes (64,7%) ont présenté des toxicités liées à la chimiothérapie, 6 patientes traitées par TC (54,5%) et 5 (45,5%) traitées par FEC DOCETAXEL. Trois patientes (17,6%) n'ont pas présenté de toxicité et les données n'ont pas été retrouvées pour 3 patientes (17,6%). Une patiente (9,1%) a présenté à l'issue du premier cycle de chimiothérapie un malaise associé à une pyélonéphrite, il ne s'agit pas formellement d'une toxicité de la chimiothérapie mais la chimiothérapie n'a pas été poursuivie chez cette patiente. Les toxicités décrites sont une altération de l'état général chez 7 patientes (63,6%), des toxicités digestives chez 3 patientes (27,2%), une aplasie fébrile chez 3 patientes (27,2%), syndrome mains pieds chez 1 patiente (9,1%), décompensation cardiaque chez 1 patiente (9,1%), troubles mnésiques et de la concentration chez 1 patiente (9,1%), syndrome rétionnel chez 2 patientes (18,2%), arthromyalgies chez 2 patientes (18,2%), toxicité des phanères chez 1 patiente (9,1%), conjonctivite chez 1 patiente (9,1%).

Huit patientes (50%) ont présenté des toxicités liées à l'hormonothérapie. Chez 6 patientes (37,5%) traitées par ANASTROZOLE, 5 (83,3%) ont eu des toxicités ; 3 cas (60%) d'arthralgies, 1 cas (20%) de bouffées de chaleurs, troubles des phanères chez une patiente (20%), asthénie chez une patiente (20%), prurit chez une patiente (20%), une fracture sur chute (20%). Une patiente (6,2%) traitée par EXEMESTANE a eu des arthralgies. Parmi 9 patientes (56,3%) traitées par LETROZOLE, 2 patientes ont présenté des toxicités à type de diarrhées, prise de



poids et fracture sur chute. L'hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne n'a pas été retrouvée pour une patiente. L'EXEMESTANE a été utilisée en relais chez une patiente pour toxicités au LETROZOLE. Sous EXEMESTANE, cette patiente a présenté des arthralgies, une prise de poids, un accident vasculaire cérébral et un syndrome dépressif. Deux patientes sur les 16 de ce groupe (12,5%) ont présenté des fractures de l'omoplate et costales pour l'une, col fémoral et fémur distal pour l'autre. L'une des patientes présentait une ostéoporose.

Il n'y avait pas de différence significative sur la tolérance à l'hormonothérapie entre les deux groupes (p = 0,588).

	<b>Patientes non traitées par chimiothérapie (groupe 1)</b>	<b>Patientes traitées par chimiothérapie (groupe 2)</b>	<b>Cohorte globale</b>
<b>Nombre total de patientes ayant présenté des toxicités</b>	41 (40,6%)	8 (50%)	49 (41,5%) (p=0,588)
Ostéoarticulaire	24 (58,5%)	7 (87,5%)	31 (26,3%)
Bouffées de chaleur	9 (22%)	1 (12,5%)	10 (8,5%)
Neurologique	8 (19,5%)	1 (12,5%)	9 (7,6%)
Asthénie	7 (17,1%)	1 (12,5%)	8 (6,8%)
Troubles digestifs	4 (9,8%)	1 (12,5%)	5 (4,2%)
Sécheresse muqueuses	2 (4,9%)	0	2 (1,7%)
Hypersialie	1 (2,4%)	0	1(0,8%)
HTA	1 (2,4%)	0	1 (0,8%)
Phanères	0	1 (12,5%)	1(0,8%)
Prurit	0	1 (12,5%)	1(0,8%)
Prise de poids	0	1 (12,5%)	1 (0,8%)
Syndrome dépressif	0	1 (12,5%)	1 (0,8%)

**Tableau IV : Toxicités hormonothérapie**

**Arrêt définitif hormonothérapie :**

Dix patientes (8,4%) sur l'ensemble de la cohorte ont arrêtés définitivement l'hormonothérapie dont 6 (60%) pour toxicités.

## 2.6) Données de survie

### Survie sans progression

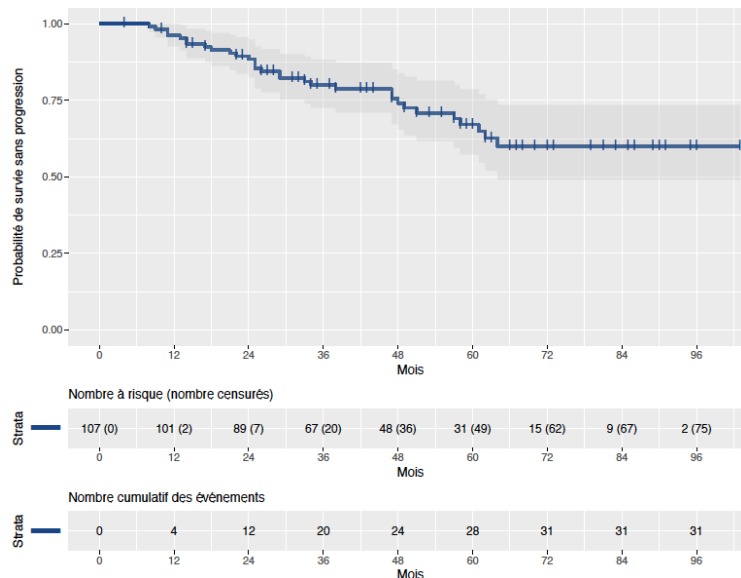
#### Patientes du groupe 1

Parmi les 107 patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie, 11 (10,3%) ont présenté une rechute. Dans 5 cas (45,5%) la rechute était locale et dans 6 cas (54,5%) métastatique.

Toutes les patientes (100%) ayant rechuté localement avaient été traitées par hormonothérapie première et n'avaient pas eu de chirurgie car celle-ci avait été refusée par 3 patientes (60%), une lésion n'était pas accessible à la chirurgie (20%) et une patiente (20%) a présenté une dégradation de l'état général ayant fait annuler la chirurgie. Elles ont eu en moyenne 2 lignes d'hormonothérapie. La durée médiane de prise de la 1<sup>ère</sup> ligne était de 26,9 mois (15,4-45,8).

Les patientes ayant présenté une rechute métastatique ont toutes reçues une hormonothérapie première.

Sur le plan histologique, la tumeur était de grade II pour 10 patientes (90,9%), grade III pour une patiente (9,1%), le KI 67 était supérieur ou égale à 20% dans 4 cas, (36,4%) 2 patientes (18,2%) avaient des engainements périnerveux et 2 (18,2%) des embolies vasculaires.

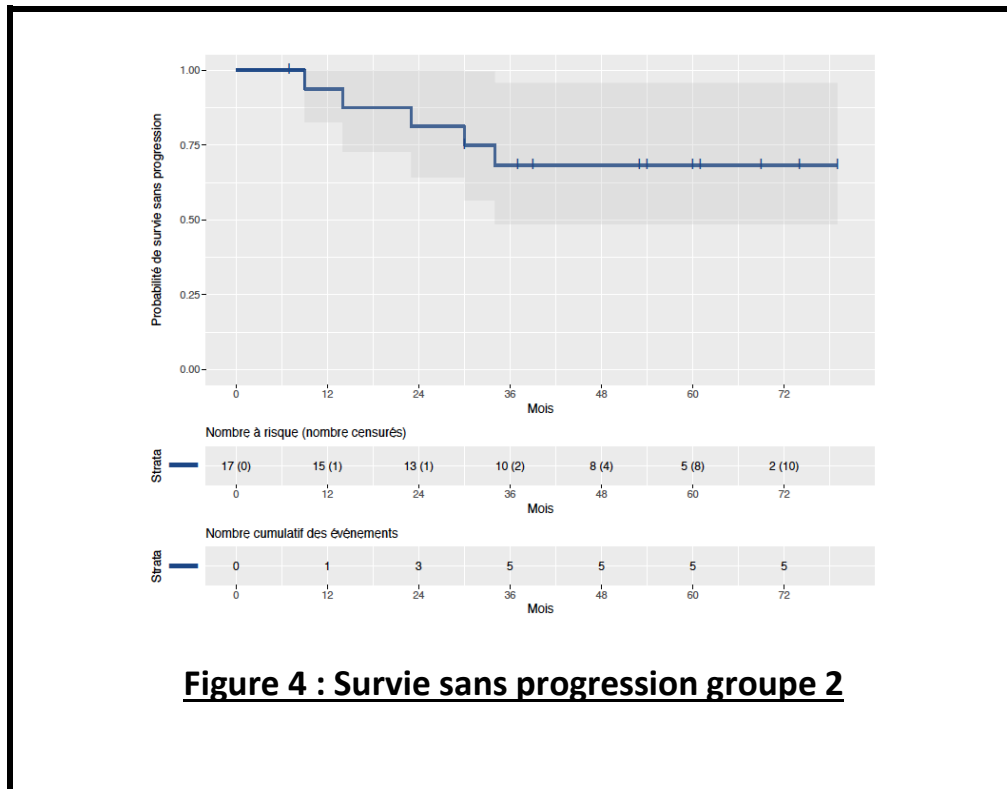


**Figure 3 : Survie sans progression groupe 1**

### Patientes du groupe 2 :

Parmi les patientes qui ont été traitées par chimiothérapie, 2 (11,8%) ont présenté une rechute métastatique, l'une 3,5 mois après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante, l'autre en cours d'hormonothérapie adjuvante après 15,8 mois de prise.

Sur le plan histologique, les deux patientes (100%) avaient une tumeur de grade II, une patiente (50%) un KI67 à 20% et une (50%) des emboles vasculaires.



Au total, concernant les 8 patientes (6,5%) ayant rechuté au niveau métastatique, le site de rechute était : hépatique dans 5 cas (62,5%), osseux dans 5 cas (62,5%), et 1 cas respectivement (12,5%) au niveau péritonéal, méningée, médullaire, pulmonaire et ganglionnaire.

### Survie globale

Trente-deux patientes (25,8%) sont décédées, 27 dans le groupe 1 et 5 dans le groupe 2.

Il n'y a pas de différence significative sur la survenue de décès entre les deux groupes ( $p = 0,767$ ) ni sur la durée de survie globale entre les deux groupes ( $p=0,62$ ).

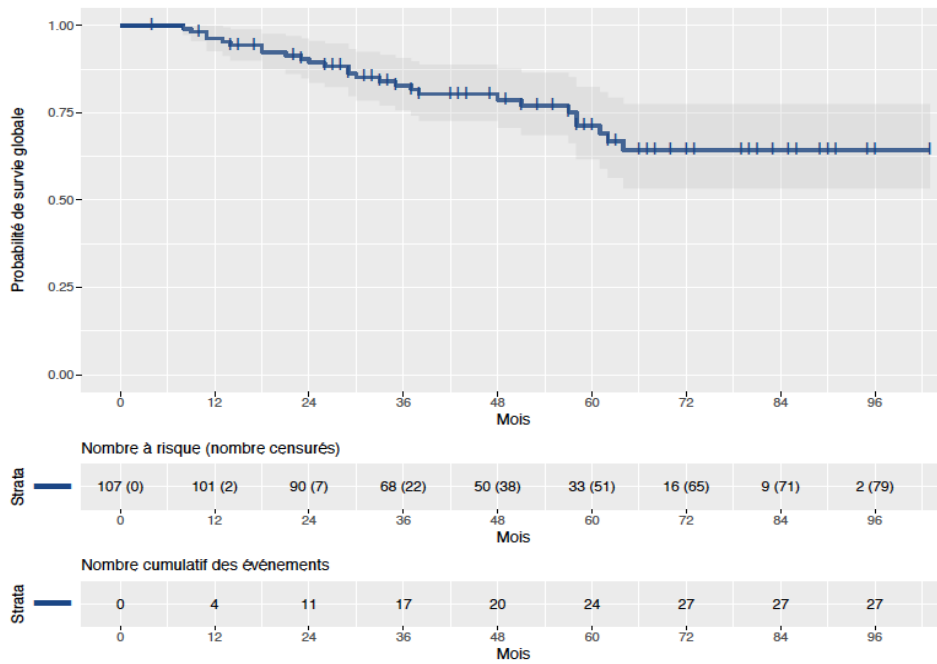
Les médianes de survie globale et survie sans progression ne sont pas atteintes dans les deux groupes après un suivi médian de 55,6 mois.

La cause de décès est l'évolution du cancer du sein dans 5 cas (15,6%), l'évolution d'un autre cancer dans 4 cas (12,5%), un sepsis dans 3 cas (9,4%), un arrêt cardio respiratoire (3,1%) sans étiologie précise retrouvée, la cause n'a pas été retrouvée dans les 19 autres cas (59,4%). 93,8% des patientes décédées avaient au moins un antécédent et 31,3% étaient institutionnalisées.

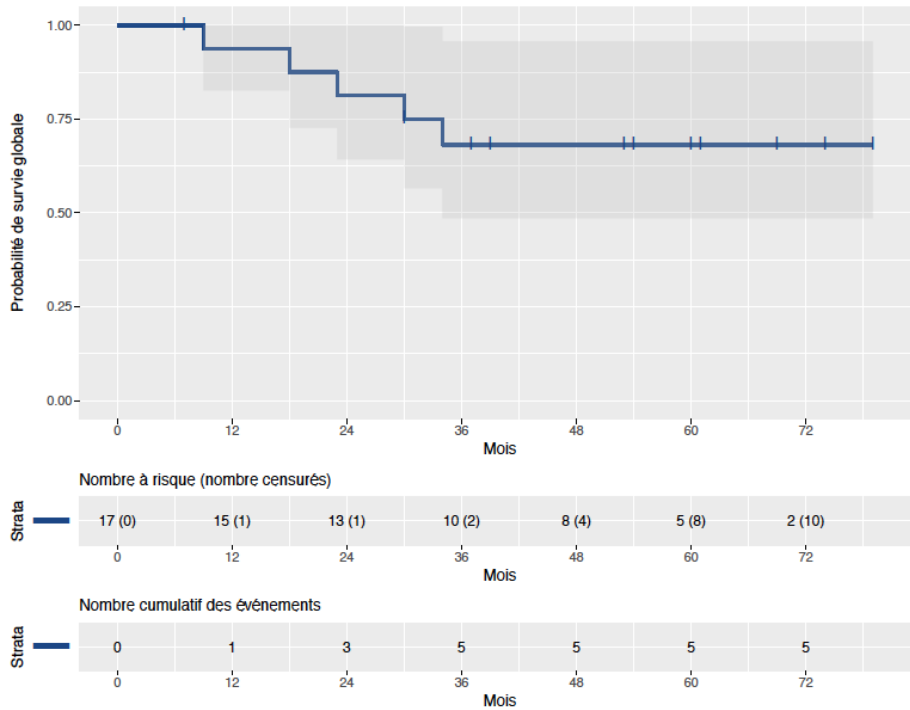
Concernant les 5 patientes décédées de leur cancer du sein, la tumeur était de grade II dans les 5 cas (100%), le KI 67 supérieur ou égal à 20% dans 3 cas (60%), une patiente (20%) avait des embolies vasculaires et une (20%) un engainement péri nerveux.

	Traitement reçu	Groupe 1	Groupe 2	Cohorte globale
Traitement recommandé	Chirurgie + Radiothérapie+ Hormonothérapie	9	SO	13 (40,6%)
	Chirurgie + Chimiothérapie + Radiothérapie + Hormonothérapie	SO	3	
	Chirurgie + Hormonothérapie	1	SO	
	Chirurgie + Chimiothérapie + Hormonothérapie	0	1	1 (3,1%)
	Chirurgie+ Radiothérapie	2	SO	2 (6,3%)
	Hormonothérapie exclusive	15	SO	15 (46,9%)
	Non retrouvé	SO	1	1 (3,1%)
	<b>Nombre de patientes décédées</b>	27 (25,2%)	5 (29,4%)	32 (25,8%) p =0,767

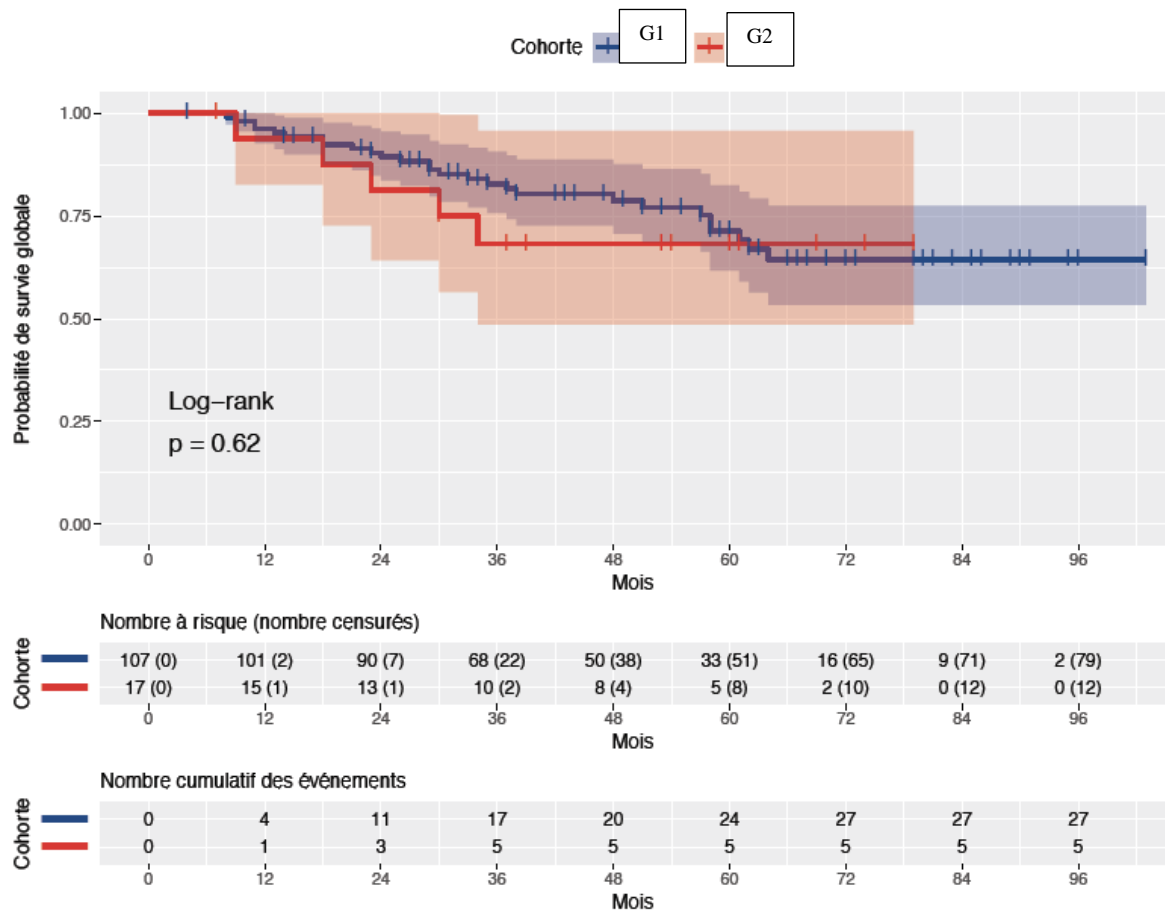
**Tableau V : Taux de décès en fonction du traitement reçu**



**Figure 5 : Survie globale groupe 1**



**Figure 6 : Survie globale groupe 2**



**Figure 7 : Courbe Kaplan Meier de la survie globale selon le groupe**

## IV) DISCUSSION

Le mode le plus fréquent de découverte de notre série est l'autopalpation dans presque la moitié des cas. Le dépistage organisé a permis le diagnostic dans 2,4 % des cas.

Ces données sont similaires à celles d'une série bordelaise de 329 patientes de plus de 75 ans, 58% des tumeurs ont été découvertes par les patientes elles-mêmes, 15% par des auxiliaires de vie et 4,3% par le médecin traitant <sup>5</sup>.

10% des lésions mammaires de notre série étaient dites négligées par les soignants.

Le délai au diagnostic semble plus long chez le sujet âgé en raison de nombreux facteurs tels que l'accès aux soins, le manque d'information, l'absence de symptômes, le refus du patient ou de sa famille de réaliser des investigations supplémentaires, la présence de comorbidités et de troubles cognitifs pouvant avoir un impact sur l'autonomie, l'exclusion du programme de dépistage, un déni et une négligence des patientes. Un bas niveau économique et d'éducation, une situation sociale isolée et l'appartenance à certaines ethnies semblent également associés à un délai plus long au diagnostic chez la femme.

La place du médecin traitant est importante dans le dépistage des patientes âgées, d'autant plus qu'elles sont peu suivies par un gynécologue. Il est néanmoins important d'avoir une approche personnalisée et de tenir compte de l'espérance de vie et des comorbidités autant pour le dépistage que pour la prise en charge thérapeutique qui doit être décidée de manière pluridisciplinaire dans cette population très hétérogène avec un âge chronologique ne correspondant pas toujours à l'âge physiologique.

En effet l'évaluation gériatrique quand elle est réalisée peut modifier la prise en charge, elle aurait eu une influence dans 82% des cas dans une étude chez des patients de plus de 70 ans <sup>38 43</sup>. Dans notre série, la consultation d'oncogériatrie a fait modifier la prise en charge dans 28,6% des cas. Le taux de consultation oncogériatrique de notre série est faible, le score G8 est rarement réalisé avant la consultation d'oncogériatrie malgré l'âge de nos patientes. Les principales raisons d'adaptation des traitements ont été l'état général altéré, les comorbidités, la dépendance.

Il est important de prendre en compte ces facteurs car l'espérance de vie des patientes âgées semble être plus significativement influencée par les comorbidités et l'autonomie que par le cancer du sein lui-même <sup>14 44 45</sup>.

Certaines études montrent que plus l'âge s'élève, plus la mortalité due au cancer du sein diminue par rapport aux autres causes de mortalité. Besic et al <sup>46</sup> ont estimé que le cancer du sein était responsable de 73 % des causes de mortalité chez les femmes entre 50 et 54 ans et de 29 % pour les femmes de plus de 85 ans et, si la tumeur mesurait moins de 1 cm, le cancer n'était plus responsable du décès que de 12 à 16 % des femmes de plus de 75 ans. D'après Schairer et al <sup>47</sup> la probabilité de mourir d'un cancer du sein pour une patiente de plus de 70 ans est de 33 à 46% plus faible que pour une patiente de moins de 50 ans en cas de lésion initialement localisée.

D'après Schonberg et al <sup>48</sup>, quel que soit le stade, les femmes de plus de 80 ans sont plus à risque de décéder de leur cancer du sein que les femmes de 67 à 69 ans ( $p < 0,001$ ). D'autres études ont également montré que la survie des patientes âgées avec un cancer du sein est inférieure à celle des patientes plus jeunes et seraient en partie liée à un sous traitement de cette population <sup>14 49 50 51</sup>.

En effet, dans la série de Morere et al <sup>52</sup> 70% des patientes de 66 à 79 ans ont reçu de la radiothérapie contre 21% des plus de 90 ans pour un cancer du sein de stade III. 12% des patientes de 66 à 79 ans traitées pour un cancer du sein de stade I avec des récepteurs oestrogéniques positifs ne reçoivent pas de traitement complémentaire contre 84% des plus de 90 ans.

Il semble y avoir moins de chirurgie mammaire conservatrice chez les patientes âgées, elles sont moins souvent l'objet d'une évaluation de l'atteinte ganglionnaire axillaire et d'un curage par rapport aux femmes plus jeunes et les patientes de 80 ans et plus reçoivent 10 fois moins de radiothérapie adjuvante d'après des données de la littérature datant des années 2000 <sup>49</sup>.

L'abstention thérapeutique semble également plus importante dans cette population. Ne proposer aucun traitement à une personne âgée est délétère sur la survie à 5 ans. D'après Bouchardy et al, <sup>20</sup> la survie spécifique à 5 ans dans une série de 407 patientes d'au moins 80 ans prises en charges pour un cancer du sein était de 46% pour les patientes non traitées, 51% pour celles traitées par TAMOXIFENE en monothérapie, 82% pour celles traitées par mastectomie et 90% pour celles traitées par chirurgie conservatrice plus traitement adjuvant.

Dans notre série 74,2% des patientes ont été opérées et 93,5% d'entre elles ont eu une hormonothérapie adjuvante dont 36% sont en cours. 64,5% des patientes ont eu une radiothérapie adjuvante.

Il ne semble pas y avoir de tendance au sous traitement dans notre centre car 60,5% de l'ensemble de la cohorte a reçu le traitement recommandé, 25% une hormonothérapie exclusive avec dans quasiment un tiers des cas un refus de la chirurgie par la patiente, 7,2% ont été opérées après hormonothérapie néoadjuvante, 5,6% n'ont pas reçu l'hormonothérapie ou la radiothérapie car ont refusé et 0,8% ont été traitées par radiothérapie et hormonothérapie. Les données n'ont pas été retrouvées dans 0,8% des cas.

Dans le groupe de patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie 57% des patientes ont eu le traitement recommandé, 3,7% une chirurgie associée à de la radiothérapie, 1% une chirurgie associée à l'hormonothérapie. Cinq patientes ont refusé une partie du traitement recommandé, quatre ont refusé l'hormonothérapie et une la radiothérapie.

Dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie, 82,4% des patientes ont eu le traitement recommandé, 11,8% des patientes ont eu une chirurgie conservatrice associée à une hormonothérapie, les données sont manquantes pour une patiente.

Dans notre série 41 patientes (33,1%) ont reçu une hormonothérapie première dont 9 ont eu une chirurgie. Ces patientes avaient une moyenne d'âge de 85 ans et la plupart d'entre elles



présentaient d'autres comorbidités. L'âge et les comorbidités semblent être les deux principaux facteurs ayant orienté vers une hormonothérapie première.

La moyenne d'âge des patientes opérées était de 83 ans, 88,9% d'entre elles avaient un antécédent cardio vasculaire, 22,2% un antécédent carcinologique, 11,1% des troubles cognitifs. Parmi 9 patientes opérées un tiers respectivement était en réponse, stable et en progression. La durée médiane de prise de l'hormonothérapie néoadjuvante était de 9 mois. Deux patientes (22,2%) ont présenté une rechute métastatique. Quatre patientes (44,4%) sont décédées dont l'une d'une évolution de sa maladie. Par rapport, aux patientes ayant eu le traitement standard, le taux de rechute semble plus important cependant l'effectif de notre étude est faible, les deux groupes ne sont pas équilibrés et difficilement comparables.

L'hormonothérapie néoadjuvante est souvent utilisée chez les patientes ménopausées pour réduire la taille tumorale avant chirurgie chez les patientes ayant une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux qui ne peuvent recevoir de chimiothérapie en raison de leur état général et de comorbidités. Les taux de réponses vont de 13,5% à 100% avec un traitement de 3 à 24 mois. Les inhibiteurs de l'aromatase comparés au TAMOXIFENE permettent une meilleure réponse et un taux de chirurgie conservatrice supérieur. Il n'y a pas de différence significative en termes de taux de réponse entre le LETROZOLE, l'EXEMESTANE et l'ANASTROZOLE <sup>53 54 55</sup>.

En termes de taux de réponse, l'hormonothérapie néoadjuvante semble être au moins aussi efficace que la chimiothérapie avec moins de toxicités <sup>56</sup>.

Certaines études retrouvent un taux de contrôle local inférieur à la chirurgie d'emblée <sup>57 29</sup>. Peu d'études ont rapporté des données sur les carcinomes lobulaires infiltrants.

Dans notre série, une patiente âgée de 81 ans au diagnostic est en cours d'hormonothérapie exclusive depuis 66 mois sans aucune toxicité et une réponse partielle sénologique, une autre patiente âgée de 87 ans au diagnostic est en réponse complète sans aucune toxicité à 28 mois de début de l'hormonothérapie.

Il existe donc des patientes présentant une bonne réponse parfois prolongée à l'hormonothérapie seule. Probablement que les données génomiques et les résultats de l'essai clinique EXPRESS qui étudie dans quelle mesure le degré d'altération génomique peut être prédictif d'une réponse exceptionnelle et inattendue aux traitements ciblés nous aideront à mieux sélectionner ces patientes.

En termes de survie, la comparaison de la chirurgie première à l'hormonothérapie néoadjuvante chez les patientes âgées révèle des données discordantes dans la littérature : certaines séries décrivent l'absence de différence significative en termes de survie globale et spécifique entre les deux groupes <sup>58</sup> d'autres séries retrouvent une survie meilleure dans le groupe chirurgie première ainsi que moins de récurrence locale <sup>59 60</sup>.

Six mois d'hormonothérapie néoadjuvante semblent permettre une meilleure réduction de la taille tumorale que 3 mois <sup>61</sup>.

Dans la série de Syed et al, ayant inclus 1065 patientes d'au moins 70 ans avec un cancer du sein localisé avec récepteurs ostrogéniques positifs randomisées entre chirurgie ou hormonothérapie première, la survie spécifique globale par cancer du sein à 5 ans était de 90% et la survie globale de 62%. 74,2% des femmes sont décédées d'une autre cause que le cancer du sein. 97,9% des patientes sous hormonothérapie ont eu un bénéfice clinique à 6

mois. La survie spécifique par cancer du sein à 5 ans était de 84% dans le bras hormonothérapie et 93% dans le bras chirurgie avec une différence significative  $p < 0,001$  mais chez les patientes de plus de 80 ans il n'y avait pas de différence entre les deux traitements.

L'essai clinique GRETA n'avait pas montré de différence sur la survie spécifique par cancer du sein entre hormonothérapie et chirurgie, il y avait cependant significativement plus de rechutes locales dans le groupe hormonothérapie seule <sup>62</sup>.

Bien que la chirurgie reste le traitement de référence, l'hormonothérapie néoadjuvante peut se discuter chez les sujets âgés qui présentent souvent des comorbidités, une espérance de vie limitée, des risques anesthésiques ou chirurgicaux.

Le taux d'utilisation de chimiothérapie adjuvante chez les femmes âgées pour cancer du sein semble augmenter progressivement au cours des années de 7,4% en 1991 à 16,3% en 1999 <sup>63</sup>. Son bénéfice diminue lorsque l'âge augmente et est controversé chez le sujet âgé <sup>64 65</sup>, il semble être meilleur pour les tumeurs non hormonosensibles.

Comparé aux patientes plus jeunes présentant des caractéristiques tumorales similaires, les patientes âgées reçoivent moins souvent de la chimiothérapie et plus souvent à doses réduites <sup>20 66</sup>. Les morbidités sont plus importantes par rapport aux patientes plus jeunes et il y a plus de risques de toxicités <sup>67</sup>. La fragilité mentale et émotionnelle, la dénutrition, les polymédications, l'isolement socio familial peuvent interférer avec l'efficacité et la tolérance des traitements <sup>68</sup>.

Dans notre série, les patientes traitées par chimiothérapie sont plus jeunes, ont moins d'antécédents et présentent des tumeurs plus agressives. La chimiothérapie la plus utilisée est le TC, trois quarts des patientes ont eu le traitement complet. Seule une patiente a reçu une monochimiothérapie en raison de ses comorbidités cardiovasculaires. Plus de la moitié des patientes ont eu des toxicités, 54,5% de celles-ci présentaient des comorbidités et 27,2% d'entre elles avaient eu une consultation oncogériatrique qui n'avait pas retrouvé de critères de fragilités. La chimiothérapie a été arrêtée chez une patiente après 1 cycle de TC pour neuropathie. Seules 17,6% des patientes ont eu une consultation d'oncogériatrie et celle-ci n'a eu aucun impact sur la prise en charge.

Cinq patientes avec une indication théorique de chimiothérapie ne l'ont pas reçu en raison de l'âge, d'une myopathie sévère, d'un état général altéré, de troubles cognitifs et d'une forte expression des récepteurs hormonaux.

Le taux de toxicités sous chimiothérapie est assez important et la sélection des patientes pouvant tirer un réel bénéfice de ce traitement reste complexe. Certains outils de prédiction du risque de rechute utilisés chez les femmes plus jeunes comme adjuvant online ne prédisent pas avec précision le risque de récurrence ou la survie globale chez les patientes âgées et ne tiennent pas compte de facteurs comme la fragilité.

Les résultats des essais tels qu'ASTER 70s, GERICO ou RxPonder qui ont évalués le bénéfice de l'ajout d'une chimiothérapie à une hormonothérapie chez des patientes présentant une tumeur RH+ HER2 négatif avec un facteur de risque de rechute tels qu'une atteinte ganglionnaire, un grade génomique élevé ou un recurrence score supérieur ou égal à 25 sont

en attente afin de mieux guider la prise en charge de ces patientes, améliorer la sélection des patientes et éviter le sur traitement <sup>69 70</sup>.

Des outils tels que CARG (Cancer and Aging Research Group) ou CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Score for High-age patients) pourraient être utilisés pour estimer les risques de toxicité sous chimiothérapie chez les patientes âgées et permettraient de mieux sélectionner les patientes afin de mettre en place le traitement approprié qui peut être des soins de support <sup>71</sup>.

Concernant la tolérance de l'hormonothérapie, la toxicité ostéoarticulaire des inhibiteurs de l'aromatase est la plus fréquente avec les arthromyalgies et les risques d'ostéoporose et de fractures.

Le mécanisme des arthralgies secondaires aux inhibiteurs de l'aromatase n'est pas connu mais serait lié à la privation oestrogénique. Un antécédent de chimiothérapie par taxanes serait prédictif de la survenue d'arthralgies et les patientes en surpoids présenteraient moins d'arthralgies. <sup>72</sup>.

La prévalence des arthromyalgies sous inhibiteur de l'aromatase est estimée entre 20 et 50%. C'est la raison la plus fréquente d'interruption de traitement <sup>73 74</sup>. Dans notre étude, le taux de toxicités ostéoarticulaires est estimé à 26,3 % et a nécessité un changement d'hormonothérapie dans 25,8 % des cas. 22,6% des patientes ayant eu des arthralgies avaient déjà un antécédent ostéoarticulaire.

Dans nos pratiques, nous avons l'impression néanmoins que les patientes ménopausées depuis longtemps ont moins d'arthralgies que les patientes ménopausées récemment probablement du fait que la carence oestrogénique s'installe plus progressivement.

L'os est un tissu vivant en perpétuel remaniement avec une perte osseuse physiologique en fonction de l'âge responsable d'une ostéopénie physiologique.

L'oestrogène est un régulateur négatif de l'ostéolyse, la perte osseuse est plus importante en post ménopause en raison du déficit en oestrogènes permettant un recrutement accru des ostéoclastes. Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent donc majorer l'altération de la densité osseuse. Une faible densité minérale osseuse augmente le risque de fractures limitant la mobilité, l'indépendance et pouvant entraîner des douleurs chroniques et une dépression.

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose sont un poids faible, l'âge élevé, le sexe féminin, un régime pauvre en calcium et vitamine D, l'hypothyroïdie, le tabac, une consommation excessive d'alcool et l'immobilité.

Plusieurs essais ont montré une majoration du taux d'ostéoporose sous hormonothérapie adjuvante. Le taux d'ostéoporose et de fractures est d'environ 10% sous inhibiteur de l'aromatase variable selon les études et plus important sous inhibiteur de l'aromatase que TAMOXIFENE <sup>75 76 77</sup>.

Dans notre série, vingt-deux patientes (18,9%) traitées par hormonothérapie avaient une ostéoporose, elle préexistait dans 6 cas (27,2%) au début de l'hormonothérapie. Parmi les

patientes ostéoporotiques, cinq (22,7%) ont eu des arthromyalgies et une patiente (4,5%) une fracture du col fémoral, pas de notion de traitement de son ostéoporose retrouvée. Il n'y a eu aucun changement d'hormonothérapie pour toxicité ostéoarticulaire parmi ces patientes. La patiente ayant présenté la fracture a été institutionnalisée en raison d'une perte d'autonomie. Quatre patientes avec une ostéopénie ont présenté une fracture, elles n'étaient pas institutionnalisées et la survenue de la fracture n'a pas eu d'impact sur la poursuite de l'hormonothérapie.

Beaucoup de données sont manquantes concernant l'ostéodensitométrie mais les taux de complications ostéoarticulaires de notre série sont similaires à ceux décrits dans la littérature.

De nombreuses méthodes ont été explorées pour améliorer la tolérance des inhibiteurs de l'aromatase sur le plan des douleurs osseuses telles que la substitution d'un inhibiteur de l'aromatase par un autre, la substitution par le TAMOXIFENE, l'administration d'anti inflammatoires non stéroïdiens, la supplémentation en vitamines D, l'administration de glucosamine et Duloxetine. Des méthodes non médicamenteuses ont également été utilisées telles que l'activité physique, la perte de poids, l'acupuncture <sup>78</sup>.

L'injection d'un inhibiteur du RANK ligand, le DENOSUMAB, tous les 6 mois à des femmes ménopausées sous inhibiteurs de l'AROMATASE en adjuvant a permis de retarder de manière significative le délai de la première fracture, il y avait également moins de fractures dans tous les sous-groupes des patientes ayant reçu du DENOSUMAB, il n'y avait pas de majoration des toxicités. La survie sans progression à 5 ans et 8 ans était meilleure dans le groupe DENOSUMAB <sup>79</sup>.

Concernant les autres toxicités de l'hormonothérapie, les bouffées de chaleur concernent 35 à 40% des patientes et semblent plus fréquentes sous TAMOXIFENE que les inhibiteurs de l'aromatase. Le risque d'accidents thromboemboliques est également plus faible sous inhibiteur de l'aromatase <sup>80 81</sup>. 8.5% des patientes de l'ensemble de notre série ont présenté des bouffées de chaleur. Deux patientes ont présenté un accident thrombo embolique. Le TAMOXIFENE entraîne fréquemment des pertes vaginales et des saignements et significativement plus de cancer de l'endomètre que les inhibiteurs de l'aromatase 0.76% versus 0.22% (p=0.02) dans l'essai ATAC <sup>80</sup>.

Par contre, la sécheresse vaginale, les dyspareunies et la baisse de la libido sont plus fréquents sous inhibiteurs de l'aromatase <sup>76</sup>. Certaines études rapportent plus d'évènements cardiaques sévères sous inhibiteurs de l'aromatase <sup>80 81 82</sup>

Il n'y a pas eu de décès toxiques dans notre série. Parmi huit patientes ayant présenté une fracture, une patiente avait une ostéoporose et quatre patientes une ostéopénie probablement aggravées sous traitement.

La survenue d'effets secondaires, de douleurs articulaires ou la survenue d'une fracture peut avoir une influence sur l'adhésion au traitement, l'autonomie de ces patientes et entraîner une altération de leur qualité de vie.

L'adhésion aux inhibiteurs de l'aromatase semble diminuer au cours des années de prise, avec un taux d'arrêt variant entre 5% et 25% la 2<sup>e</sup> année et entre 32% et 73% à la fin de la 5<sup>e</sup> année

de traitement <sup>83</sup>. Le taux d'arrêt de l'hormonothérapie était de 24% pour l'ANASTROZOLE dans l'essai ATAC à 47 mois, 15,5% pour l'EXEMESTANE dans l'essai IES à 36 mois, 9,9% pour le LETROZOLE dans l'essai MA-17 à 24 mois <sup>84</sup>.

Environ 30% des patientes semblent arrêter l'hormonothérapie suite à des effets secondaires et notamment des arthralgies <sup>85 86 72</sup>.

Le taux est plus faible dans notre série avec dix patientes (8,4%) qui ont arrêté définitivement l'hormonothérapie dont 6 (60%) pour toxicités.

D'après Strader et al <sup>87</sup> les patientes âgées de 80 ans et plus sont significativement plus souvent non compliantes à la chirurgie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie et lorsqu'elles sont traitées par tumorectomie elles sont significativement moins adhérentes à l'hormonothérapie et la radiothérapie. D'autres études montrent des données similaires, les patientes de 80 ans et plus refusent plus souvent l'hormonothérapie (13% vs 4,5% p=0,01), prennent moins souvent les 5 ans d'hormonothérapie préconisées (39,6% vs 71,3% p<0,001) et elles sont moins souvent traitées par un oncologue (54,4% vs 23,9% p<0,001) <sup>88</sup>. Les patientes âgées ont également plus tendance à décaler le début de l'hormonothérapie jusqu'à 6 mois et faire des pauses dans l'hormonothérapie. <sup>89</sup>

Différents facteurs peuvent expliquer une non adhésion aux traitements tels que : les facteurs socio démographiques, psychologiques, les caractéristiques de la maladie, les modalités de prise du traitement, l'absence de conviction vis-à-vis du bénéfice du traitement, la crainte des effets secondaires du traitement et donc d'une altération de la qualité de vie, la relation avec le prescripteur, les âges extrêmes et les comorbidités. <sup>84 90 91 92</sup> Certains facteurs sont associés à une meilleure adhérence tels qu'une médication importante, une prise en charge par un oncologue, un diagnostic à un âge jeune, la peur de la récurrence et le suivi régulier <sup>93 92</sup>.

Différentes méthodes pourraient permettre d'optimiser l'adhésion des patientes aux traitements notamment l'éducation des patientes afin d'améliorer leurs connaissances sur leurs pathologies et leurs traitements, un suivi plus régulier des patientes via notamment une amélioration du lien ville hôpital qui permettraient de détecter plus rapidement une non adhérence et de rappeler l'importance du traitement ainsi que détecter une dégradation de la qualité de vie qui pourrait être prise en charge plus rapidement.

L'essai clinique PROACTIVE dont les résultats sont en attente a évalué l'impact d'un suivi médical associé à une activité physique et un suivi nutritionnel sur l'observance de l'hormonothérapie adjuvante chez les patientes âgées.

En 1949, Karnofsky et Burchenal, deux chercheurs en oncologie ont été les premiers à évoquer le concept de qualité de vie. En 1984, la FDA a exigé que l'impact des nouveaux anti cancéreux sur la qualité de vie soit pris en compte. En 1986, l'EORTC a lancé un programme de recherche sur l'évaluation de la qualité de vie. La première version du QLQ C36 et du FACT a été proposée en 1987.

La qualité de vie selon l'OMS se définit par : « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en

relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement. »

C'est est un concept subjectif. Son évaluation est difficile mais est importante en médecine car il est certes important de gagner en quantité de vie, mais si cette survie gagnée n'apporte pas de bien être à l'individu, ne lui permet pas de vivre des choses essentielles pour lui, existe-t-il un intérêt ? Seul le patient lui-même peut évaluer le retentissement de la maladie et l'impact des traitements sur sa vie quotidienne. Évaluer la qualité de vie doit permettre d'améliorer le bien-être du patient dans le cadre de la prise en charge de sa pathologie.

Les quatre dimensions principales qui sont étudiées dans le domaine de la santé sont le bien-être physique, fonctionnel, émotionnel et social.

L'évaluation est également difficile chez les patients présentant des troubles cognitifs. Faut-il se baser dans ce contexte sur le ressenti de l'aidant ?

Sachant que l'aidant peut avoir une opinion différente de celle que le patient exprimait avant d'avoir des troubles cognitifs. Les choix de l'aidant dépendent de sa propre représentation de la maladie et de la relation qu'il avait avec le malade.

Actuellement est utilisé le terme de Patient Reported Outcomes (PRO) correspondant à la répercussion de la maladie et des traitements sur la qualité de vie du patient. Les PRO regroupent la présence de symptômes, de maladies chroniques, la qualité de vie, la qualité de vie liée à la santé, la satisfaction des soins de santé reçus, le statut de fonctionnement, l'adhésion aux médicaments <sup>94</sup>. Ils permettent d'évaluer l'impact de la maladie et des traitements sur la santé physique et mentale du patient sans intermédiaire et donc sans interprétation venant des soignants.

Il semble y avoir une diminution de la qualité de vie physique chez les patientes diagnostiquées après 65 ans <sup>95</sup>.

Les douleurs liées aux traitements notamment aux anti aromatasés semblent être responsables d'une diminution de la qualité de vie <sup>96 97</sup>.

Dans une cohorte de 135 patientes traitées par inhibiteur de l'aromatases, 57% ont présenté des douleurs qui ont été à l'origine d'une diminution de la qualité de vie en lien avec l'image corporelle, les fonctions sexuelles, et les perspectives futures.<sup>98</sup>

Une comparaison de la qualité de vie sous TAMOXIFENE versus inhibiteur de l'aromatase chez des patientes de plus de 65 ans retrouve plus de douleurs et diarrhées chez les patientes sous inhibiteur de l'aromatase après 3 ans de traitement. Les résultats montrent une bonne adaptation des patientes à leur maladie et au traitement après 3 ans <sup>99</sup>.

Notre étude étant rétrospective, la qualité de vie est difficile à évaluer. On pourrait penser que l'altération de la qualité de vie était plus importante chez les patientes qui ont arrêté les traitements pour effets secondaires et que certaines patientes qui ont refusé les traitements craignaient probablement une détérioration de leur qualité de vie.

Dans notre série, parmi 22 patientes (17,4%) n'ayant pas reçu le traitement préconisé en RCP la cause de non réalisation du traitement préconisé est le refus de la patiente dans 77% des cas. Ces patientes avaient une moyenne d'âge de 82 ans. Les causes précises du refus sont difficilement identifiables du fait du caractère rétrospectif de notre étude mais semblent surtout en lien avec une crainte des effets indésirables. Aucune des patientes ayant refusé le traitement ne présentait des troubles cognitifs, le choix de ces patientes a donc été fait en toute conscience.

Ces patientes ont reçu une information claire loyale et appropriée et le choix de ces patientes est une illustration du principe de décision partagée. Cependant, la décision partagée est parfois difficile à appliquer. Par exemple, il est difficile pour un patient de contester une décision de RCP car ceci lui donne l'impression de ne pas avoir le choix et s'il n'accepte pas le traitement préconisé et présente une évolution défavorable de sa pathologie il risque d'exprimer un sentiment de culpabilité. Laisser trop d'autonomie au patient peut également être difficile pour lui et entraîner un sentiment d'abandon car il peut se sentir contraint de prendre les décisions.

La famille intervient également dans la décision du patient et peut favoriser ou limiter son autonomie.

Le choix que fait le patient dépend de plusieurs éléments : en partie du médecin, de sa manière d'informer le patient des différentes options, de leurs avantages et inconvénients, du temps laissé au patient pour poser des questions ; du patient lui-même de son origine culturelle, ethnique, sociale, des événements de vie qui créent sa personnalité et donc une relation à la maladie et une représentation de la maladie qui sont particulières ; de son entourage.

La participation du patient à la décision de traitement et son consentement après une information claire loyale et appropriée sont indispensables.

Le médecin doit pouvoir informer le patient des différentes possibilités thérapeutiques, des bénéfiques et risques de chaque traitement et de la notion d'incertitudes.

Dans certaines situations, notamment chez les patients déments, on pourrait se demander si une information claire loyale et appropriée a un réel intérêt, dans le cas où elle possible, sachant que ces patients risquent d'oublier la plupart des informations qui leur seront transmises. Existe-t-il un réel bénéfice pour ces patients à leur répéter les mêmes informations à chaque consultation, sachant que cela risque d'avoir un impact psychique ? Néanmoins, quel que soit le niveau d'atteinte cognitive un consentement doit être obtenu et un traitement adapté proposé.

Dans notre série, le taux de décès est de 25,8% et le décès est lié au cancer du sein dans 15,6%. La quasi-totalité des patientes décédées avaient des comorbidités et quasiment un tiers était dépendante et institutionnalisée Il n'y a pas de différence significative entre le taux de décès des deux groupes ni sur la durée de la survie globale. D'après des données de 2013 La survie spécifique est estimée à 85% pour les patientes âgées de 55 à 64 ans et à 78% après 75 ans. Beaucoup de données sont manquantes dans notre série et la cause de décès n'a pas été retrouvée dans plus de la moitié des cas.

Cependant, la plupart des patientes décédées n'avaient pas reçu le traitement recommandé et avaient surtout reçu une hormonothérapie exclusive. On pourrait se demander s'il n'y pas un lien entre le sous traitement de ces patientes et leurs décès ou si au contraire la réalisation du traitement recommandé n'aurait pas eu un impact plus négatif sur la survie de ces patientes ?

Malgré toutes les connaissances que nous possédons, il persiste une part d'incertitude dans nos pratiques. Notamment, chez les personnes âgées où un événement peut rapidement survenir et entraîner des complications. Chez les patientes traitées par hormonothérapie exclusive par exemple, certaines tirent un bénéfice du traitement avec une régression tumorale et peu ou pas d'effets secondaires, tandis que d'autres présentent des toxicités notamment des douleurs, de l'ostéoporose, des fractures qui peuvent être à l'origine d'une perte d'autonomie et d'une altération de leur qualité de vie. Certes, la recherche de signes de fragilité et l'évaluation gériatrique peuvent aider à reconnaître les patientes qui n'auront pas de bénéfice avec le traitement notamment en raison de comorbidités qui peuvent parfois décompenser avec les traitements mais parfois certains patients fragiles tirent bénéfice du traitement. Il n'y a pas de réels facteurs prédictifs de tolérance aux traitements dans cette population. Il persiste toujours un doute au-delà de la rationalité médicale. Il faut savoir accepter l'incertitude dans nos pratiques.

La population âgée évolue, le traitement de ces patientes doit être individualisé et tenir compte des données génomiques, des comorbidités, du niveau d'autonomie, de l'espérance de vie, de la qualité de vie, des préférences du patient et des ressources socioéconomiques disponibles. La balance bénéfice risque de chaque traitement doit être mesurée afin de gagner en espérance de vie et en qualité de vie. Une prise en charge pluridisciplinaire de cette population ainsi qu'une coordination ville hôpital sont essentiels.

La réalisation et l'inclusion des patientes âgées dans les essais prospectifs, l'utilisation des outils récents d'aide à la décision thérapeutique tels que les tests génomiques sont nécessaires afin de mieux sélectionner les patientes et éviter le sur comme le sous traitement.



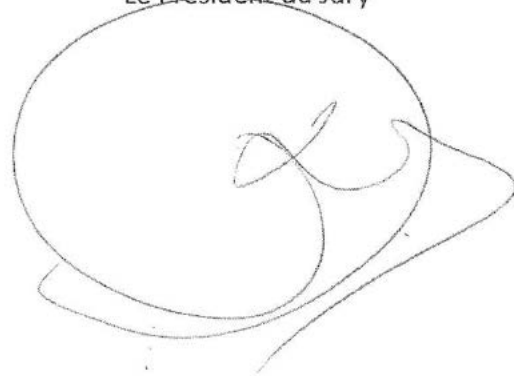
## V) CONCLUSION

La prise en charge était plus agressive chez les patientes moins âgées ayant moins de comorbidités et qui présentaient plus de facteurs d'agressivité tumorale. Le taux de survie spécifique est sensiblement similaire aux données décrites dans la littérature. La tolérance au traitement semble acceptable sans franche détérioration de la qualité de vie. Les patientes sont impliquées dans les choix thérapeutiques avec un refus de traitement qui semble surtout en lien avec une crainte des effets secondaires. L'accès aux essais cliniques prospectifs, la réalisation d'une évaluation gériatrique et un traitement personnalisé semblent nécessaires afin d'optimiser la prise en charge de cette population.

Clermont-Ferrand, le 27/8/2019  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le  
Le Président du Jury



## VI) LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Flow Chart .....	26
Figure 2 : Durée médiane de prise de l'hormonothérapie n »oadjuvante .....	33
Figure 3 : Survie sans progression groupe 1 .....	39
Figure 4 : Survie sans progression groupe 2 .....	40
Figure 5 : Survie globale groupe 1.....	42
Figure 6 : Survie globale groupe 2.....	42
Figure 7 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale selon le groupe.....	43
Tableau I : Caractéristiques de la population.....	31
Tableau II : Traitements reçus.....	35
Tableau III : Type d'hormonothérapie reçue .....	36
Tableau IV : Toxicités hormonothérapie .....	38
Tableau V : Taux de décès en fonction du traitement reçu .....	41

## VII) BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210
3. Espié DM. Le cancer du sein des femmes âgées. :57.
4. Synthese\_Estimations nationales incidence et mortalite par cancer\_juillet\_2019.pdf.
5. Dépistage après 74 ans.pdf.
6. Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Annals of Oncology*. 2008;19(6):1187-1194. doi:10.1093/annonc/mdn025
7. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of Breast Cancer in the United States: Current and Future Trends. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(18):1397-1402. doi:10.1093/jnci/djr257
8. de Munck L, Schaapveld M, Siesling S, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;129(1):229-233. doi:10.1007/s10549-011-1451-0
9. Laki F, Kirova YM, Savignoni A, et al. Management of Operable Invasive Breast Cancer in Women Over the Age of 70: Long-Term Results of a Large-Scale Single-Institution Experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(6):1530-1538. doi:10.1245/s10434-010-0967-6
10. Brunello A, Basso U, Pogliani C, et al. Adjuvant chemotherapy for elderly patients (≥70 years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients†. *Annals of Oncology*. 2005;16(8):1276-1282. doi:10.1093/annonc/mdi257
11. Evron E, Goldberg H, Kuzmin A, et al. Breast cancer in octogenarians. *Cancer*. 2006;106(8):1664-1668. doi:10.1002/cncr.21788
12. Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: Implications for screening and treatment. *Cancer*. 2004;100(9):1807-1813. doi:10.1002/cncr.20206
13. Diab SG. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(7):550-556. doi:10.1093/jnci/92.7.550
14. Suen DT, Yiu K, Luk W, Fung L, Kwong A. Do elderly breast cancer patients have poorer survival outcome? "CSC2017 abstract." *Surgical Practice*. December 2018. doi:10.1111/1744-1633.12360
15. Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV, et al. Relationship Between Age and Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(18):2931-2937. doi:10.1200/JCO.2008.16.7619
16. Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(5):635-640. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.027
17. Tang V, Zhao S, Boscardin J, et al. Functional Status and Survival After Breast Cancer Surgery in Nursing Home Residents. *JAMA Surgery*. 2018;153(12):1090. doi:10.1001/jamasurg.2018.2736
18. Varghese F, Wong J. Breast Cancer in the Elderly. *Surgical Clinics of North America*. 2018;98(4):819-833. doi:10.1016/j.suc.2018.04.002
19. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):927-933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
20. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3580-3587.

doi:10.1200/JCO.2003.02.046

21. 2008\_GM\_493\_falandry.pdf.
22. Newschaffer CJ, Penberthy L, Whittimore M. With Nonmetastatic Breast Cancer. :6.
23. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008;65(2):156-163. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.11.001
24. Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2 -amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1121-1128. doi:10.1016/S1470-2045(13)70384-X
25. Gianni L, Norton L, Wolmark N, Suter TM, Bonadonna G, Hortobagyi GN. Role of Anthracyclines in the Treatment of Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4798-4808. doi:10.1200/JCO.2008.21.4791
26. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1177-1183. doi:10.1200/JCO.2008.18.4028
27. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(20):2055-2065. doi:10.1056/NEJMoa0810266
28. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(3):266-273. doi:10.1016/S1470-2045(14)71221-5
29. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2382-2387. doi:10.1200/JCO.2012.45.2615
30. 2011 - Effect of radiotherapy after breast-conserving sur.pdf.
31. Lesur A, Cutuli B, Teissier M-P, Luporsi E. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante: les acquis et les incertitudes en 2005. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2006;35(4):327-340. doi:10.1016/S0368-2315(06)76405-5
32. Carola É, Cudennec T, Caer HL. L'oncogériatrie en pleine jeunesse ! – Oncogeriatry in the prime of youth. :12.
33. Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA, et al. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. *Nature Communications*. 2017;8(1). doi:10.1038/s41467-017-00934-5
34. Fusco D, Allocca E, Villani ER, Franza L, Laudisio A, Colloca G. An update in breast cancer management for elderly patients. *Translational Cancer Research*. 2018;7(S3):S319-S328. doi:10.21037/tcr.2018.03.21
35. Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. Épidémiologie des démences. *La Presse Médicale*. 2007;36(10):1431-1441. doi:10.1016/j.lpm.2007.04.022
36. Paillaud E, Caillet P, Laurent M, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clinical Interventions in Aging*. September 2014;1645. doi:10.2147/CIA.S57849
37. Girre V, Falcou M-C, Gisselbrecht M, et al. Does a Geriatric Oncology Consultation Modify the Cancer Treatment Plan for Elderly Patients? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(7):724-730. doi:10.1093/gerona/63.7.724
38. Chaïbi P, Magné N, Breton S, et al. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011;79(3):302-307. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.08.004
39. Pamoukdjian F, Liuu E, Caillet P, et al. L'évaluation gériatrique et les scores pronostiques chez le patient âgé atteint de cancer : une aide à la décision thérapeutique ? *Bulletin du Cancer*. 2017;104(11):946-955. doi:10.1016/j.bulcan.2017.10.004

40. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score: CRASH Score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-3386. doi:10.1002/cncr.26646
41. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(25):3457-3465. doi:10.1200/JCO.2011.34.7625
42. Balducci L. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224-237. doi:10.1634/theoncologist.5-3-224
43. Carli P, Turchet E, Quitadamo D, et al. Target therapy in elderly breast cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2012;83(3):422-431. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.12.004
44. Hughes KS, Cirincione C, Wheeler J, Smith BL, Winer E, Sugarbaker D. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004;7.
45. Cardia J, Calçada C, Pereira H. Treatment of lung cancer in the elderly: Influence of comorbidity on toxicity and survival. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2011;16(2):45-48. doi:10.1016/j.rpor.2011.01.001
46. Besic N, Besic H, Peric B, et al. Surgical treatment of breast cancer in patients aged 80 years or older – how much is enough? *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-700
47. Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of Death From Breast Cancer and Other Causes Among Female Breast Cancer Patients. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(17):1311-1321. doi:10.1093/jnci/djh253
48. Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L, Li D, Silliman RA, McCarthy EP. Causes of Death and Relative Survival of Older Women After a Breast Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(12):1570-1577. doi:10.1200/JCO.2010.33.0472
49. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Breast cancer in elderly women ( $\geq 80$  years): variation in standard of care? *Journal of Surgical Oncology*. 2011;103(3):201-206. doi:10.1002/jso.21799
50. Ulcickas Yood M, Owusu C, Buist DSM, et al. Mortality Impact of Less-than-Standard Therapy in Older Breast Cancer Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(1):66-75. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.015
51. Park N-J, Chang Y, Bender C, et al. Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. Kiechl S, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(9):e0184174. doi:10.1371/journal.pone.0184174
52. Morère J-F, Rainfray M. *Cancer du sujet âgé*. Paris: Springer-Verlag France; 2007. <http://www.springerlink.com/openurl.asp?genre=book&isbn=978-2-287-25209-9>. Accessed July 25, 2019.
53. Charehbil A, Fontein DBY, Kroep JR, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2014;40(1):86-92. doi:10.1016/j.ctrv.2013.06.001
54. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;105(S1):33-43. doi:10.1007/s10549-007-9701-x
55. Mauriac L, Debled M, Durand M, et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Annals of Oncology*. 2002;13(2):293-298. doi:10.1093/annonc/mdf037
56. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244-254. doi:10.1002/cncr.22789
57. Syed BM, Al-Khyatt W, Johnston SJ, et al. Long-term clinical outcome of oestrogen receptor-positive operable primary breast cancer in older women: a large series from a single centre. *British Journal of Cancer*. 2011;104(9):1393-1400. doi:10.1038/bjc.2011.105
58. Morgan JL, Reed MW, Wyld L. Primary endocrine therapy as a treatment for older women with operable breast cancer – A comparison of randomised controlled trial and cohort study findings.

- European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014;40(6):676-684. doi:10.1016/j.ejso.2014.02.224
59. Ward SE, Richards PD, Morgan JL, et al. Omission of surgery in older women with early breast cancer has an adverse impact on breast cancer-specific survival: Omission of surgery in older women with early breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2018;105(11):1454-1463. doi:10.1002/bjs.10885
60. Wink CJ, Woensdregt K, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Hormone Treatment without Surgery for Patients Aged 75 Years or Older with Operable Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(4):1185-1191. doi:10.1245/s10434-011-2070-z
61. Fontein DBY, Charehbili A, Nortier JWR, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients – A phase II trial. *European Journal of Cancer*. 2014;50(13):2190-2200. doi:10.1016/j.ejca.2014.05.010
62. Mustacchi G. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Annals of Oncology*. 2003;14(3):414-420. doi:10.1093/annonc/mdg117
63. Giordano SH, Duan Z, Kuo Y-F, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2750-2756. doi:10.1200/JCO.2005.02.3028
64. Wang Z, Zhou Z, Li W, et al. Treatment strategies and predicting prognoses in elderly patients with breast cancer. *Cancer Management and Research*. 2018;Volume 10:3207-3218. doi:10.2147/CMAR.S160578
65. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast Cancer Among the Oldest Old: Tumor Characteristics, Treatment Choices, and Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2038-2045. doi:10.1200/JCO.2009.25.9796
66. van de Water W, Markopoulos C. Association Between Age at Diagnosis and Disease-Specific Mortality Among Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. :8.
67. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):e148-e160. doi:10.1016/S1470-2045(11)70383-7
68. Tesarova P. Breast cancer in the elderly—Should it be treated differently? *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2013;18(1):26-33. doi:10.1016/j.rpor.2012.05.005
69. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2013;24(3):640-647. doi:10.1093/annonc/mds334
70. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(18):6012-6020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926
71. Agarwala V, Choudhary N, Gupta S. A risk-benefit assessment approach to selection of adjuvant chemotherapy in elderly patients with early breast cancer: A mini review. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2017;38(4):526. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo\_96\_17
72. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of Joint Symptoms in Postmenopausal Women Taking Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3877-3883. doi:10.1200/JCO.2007.10.7573
73. Odermatt R, Wolfer A, Zaman K. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. *Revue Médicale Suisse*. 2013;5.
74. Yamamoto Y, Iwase H. Safety profiles of aromatase inhibitors and selective estrogen-receptor modulators in the treatment of early breast cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2008;13(5):384-394. doi:10.1007/s10147-008-0828-5
75. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;105(S1):45-53. doi:10.1007/s10549-007-9698-1
76. 2006 - Comprehensive side-effect profile of anastrozole a.pdf.
77. Coombes R, Kilburn L, Snowdon C, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial.

- The Lancet*. 2007;369(9561):559-570. doi:10.1016/S0140-6736(07)60200-1
78. MECANISME ARTICULAIRES IA.pptx.
  79. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):339-351. doi:10.1016/S1470-2045(18)30862-3
  80. results-of-the-atac-arimidex-tamoxifen-alone-or-in-combination-t-2005.pdf.
  81. Waring R. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *n engl j med*. 2005:11.
  82. Coombes RC, Jassem J, Bertelli G, et al. A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004:12.
  83. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to Initial Adjuvant Anastrozole Therapy Among Women With Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(4):556-562. doi:10.1200/JCO.2007.11.5451
  84. Bleret V, Collignon J, Coucke P, et al. L'observance au traitement de longue durée : le cas particulier de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein. *Rev Med Liège*.:4.
  85. Kadakia KC, Snyder CF, Kidwell KM, et al. Patient-Reported Outcomes and Early Discontinuation in Aromatase Inhibitor-Treated Postmenopausal Women With Early Stage Breast Cancer. *The Oncologist*. 2016;21(5):539-546. doi:10.1634/theoncologist.2015-0349
  86. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of Aromatase Inhibitor Discontinuation as a Result of Treatment-Emergent Symptoms in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(9):936-942. doi:10.1200/JCO.2011.38.0261
  87. Octogenarians: Noncompliance with Breast Cancer Treatment Recommendations - ProQuest. <https://search.proquest.com/openview/2bc444b10eaea54404359162718aae15/1?pq-origsite=gscholar&cbl=49079>. Accessed August 24, 2019.
  88. Güth et al. - 2013 - The use of adjuvant endocrine breast cancer therap.pdf.
  89. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130(2):681-689. doi:10.1007/s10549-011-1703-z
  90. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early Discontinuation and Nonadherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8,769 Early-Stage Breast Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4120-4128. doi:10.1200/JCO.2009.25.9655
  91. Riseberg D. Treating Elderly Patients with Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2015;9:CMO.S26067. doi:10.4137/CMO.S26067
  92. Simon R, Latreille J, Matte C, Desjardins P, Bergeron E. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor–positive breast cancer patients with regular follow-up. *Canadian Journal of Surgery*. 2014;57(1):26-32. doi:10.1503/cjs.006211
  93. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;134(2):459-478. doi:10.1007/s10549-012-2114-5
  94. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, et al. Incorporating the Patient's Perspective into Drug Development and Communication: An Ad Hoc Task Force Report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group Meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value in Health*. 2003;6(5):522-531. doi:10.1046/j.1524-4733.2003.65309.x
  95. Cimprich B, Ronis DL, Martinez-Ramos G. Age at Diagnosis and Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Cancer Practice*. 2002;10(2):85-93. doi:10.1046/j.1523-5394.2002.102006.x
  96. Olufade T, Gallicchio L, MacDonald R, Helzlsouer KJ. Musculoskeletal pain and health-related quality of life among breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Supportive Care in Cancer*. 2015;23(2):447-455. doi:10.1007/s00520-014-2364-3
  97. Fenlon D, Powers C, Simmonds P, Clough J, Addington-Hall J. The JACS prospective cohort study of newly diagnosed women with breast cancer investigating joint and muscle pain, aches, and

- stiffness: pain and quality of life after primary surgery and before adjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-467
98. Laroche F, Perrot S, Medkour T, et al. Quality of life and impact of pain in women treated with aromatase inhibitors for breast cancer. A multicenter cohort study. Sumitani M, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0187165. doi:10.1371/journal.pone.0187165
99. Arraras JI, Illarramendi JJ, Manterola A, et al. Quality of life in elderly breast cancer patients with localized disease receiving endocrine treatment: a prospective study. *Clinical and Translational Oncology*. February 2019. doi:10.1007/s12094-019-02048-4



## VIII) ANNEXES

### 1) Classification TNM 7<sup>e</sup> édition

#### TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : Carcinome in situ

Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ Tis (CLIS) : Carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : Tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

T1mic : Microinvasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

T1a : 1 mm < microinvasion  $\leq 5$  mm dans sa plus grande dimension

T1b : 5 mm < microinvasion  $\leq 10$  mm dans sa plus grande dimension

T1c : 10 mm < microinvasion  $\leq 20$  mm dans sa plus grande dimension

T2 : 20 mm < tumeur  $\leq 50$  mm dans sa plus grande dimension

T3 : Tumeur > 50 mm dans sa plus grande dimension

T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein T4c : T4a + T4b

T4d : Cancer inflammatoire

#### GANGLIONS REGIONAUX (N)

Nx : L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0 (i-) : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude

immunohistochimique négative (IHC) N0 (i+) : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme N-)

N1mi : Micro métastases > 0,2 mm (ou > 200 cellules) et  $\leq 2$  mm

N1 : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la

CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique N1a : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires N1b : Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)

N2 : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N2a : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b : Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-

claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

#### METASTASES (M)

Mx : Renseignements insuffisants statuer sur la présence ou non de métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

## 2) Score G8

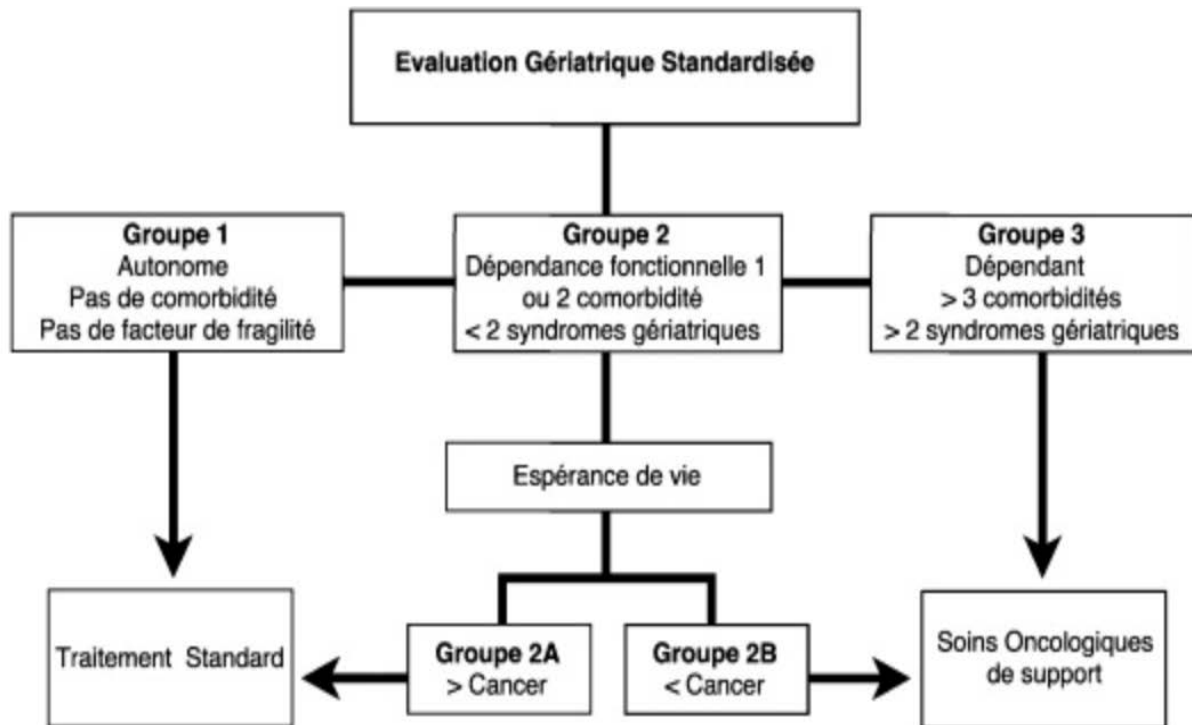
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	<input type="checkbox"/> Anorexie sévère	0
	<input type="checkbox"/> Anorexie modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	<input type="checkbox"/> Perte de poids > 3 kg	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	1
	<input type="checkbox"/> Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
	<input type="checkbox"/> Pas de perte de poids	3
Motricité	<input type="checkbox"/> Du lit au fauteuil	0
	<input type="checkbox"/> Autonome à l'intérieur	1
	<input type="checkbox"/> Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression sévère	0
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas de problème psychologique	2
Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) <sup>2</sup> en kg / m <sup>2</sup> )	<input type="checkbox"/> IMC < 19	0
	<input type="checkbox"/> 19 ≤ IMC ≤ 21	1
	<input type="checkbox"/> 21 ≤ IMC < 23	2
	<input type="checkbox"/> IMC ≥ 23	3
Prend plus de 3 médicaments	<input type="checkbox"/> Oui	0
	<input type="checkbox"/> Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	<input type="checkbox"/> Moins bonne	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	0,5
	<input type="checkbox"/> Aussi bonne	1
	<input type="checkbox"/> Meilleure	2
Age	<input type="checkbox"/> > 85 ans	0
	<input type="checkbox"/> 80-85 ans	1
	<input type="checkbox"/> < 80 ans	2

Si score ≤ 14 réalisation d'une évaluation gériatrique

*Le questionnaire G8 est un outil de dépistage gériatrique qui permet aux oncologues d'identifier, parmi les patients âgés atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie.*

*Cet outil a été validé dans le cadre de l'essai ONCODAGE promu par l'Institut National du Cancer. La généralisation de son utilisation est inscrite dans l'action 23.4 du Plan Cancer 2009-2013.*

3) Score de Balducci



## 4) Le MNA

Dépistage		
<b>A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?</b> 0 = sévère baisse de l'alimentation 1 = légère baisse de l'alimentation 2 = pas de baisse de l'alimentation	□	
<b>B Perte récente de poids (&lt;3 mois)</b> 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	□	
<b>C Motricité</b> 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	□	
<b>D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?</b> 0 = oui 2 = non	□	
<b>E Problèmes neuropsychologiques</b> 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence modérée 2 = pas de problème psychologique	□	
<b>F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>)</b> 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	□	
<b>Score de dépistage (sous-total max. 14 points)</b>	□ □	
12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: risque de malnutrition 0-7 points: malnutrition avérée		
Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R		
Evaluation globale		
<b>G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?</b> 1 = oui 0 = non	□	
<b>H Prend plus de 3 médicaments par jour?</b> 0 = oui 1 = non	□	
<b>I Escarres ou plaies cutanées?</b> 0 = oui 1 = non	□	
<b>J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?</b> 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	□	
<b>K Consomme-t-il?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui □ non □</li> <li>Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses oui □ non □</li> <li>Chaque jour de la viande Du poisson ou de volaille . oui □ non □</li> </ul> 0.0 = si 0 ou 1 oui 0.5 = si 2 oui 1.0 = si 3 oui	□ . □	
<b>L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?</b> 0 = non 1 = oui	□	
<b>M Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)</b> 0.0 = moins de 3 verres 0.5 = de 3 à 5 verres 1.0 = plus de 5 verres	□ . □	
<b>N Manière de se nourrir Hilfe</b> 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	□	
<b>O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)</b> 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition	□	
<b>P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?</b> 0.0 = moins bonne 0.5 = ne sait pas 1.0 = aussi bonne 2.0 = meilleure	□ . □	
<b>Q Circonférence brachiale (CB en cm)</b> 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1,0 = CB > 22	□ . □	
<b>R Circonférence du mollet (CM en cm)</b> 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	□	
<b>Evaluation globale (max. 16 points)</b>	□ □ . □	
<b>Score de dépistage</b>	□ □ . □	
<b>Score total (max. 30 points)</b>	□ □ . □	
<b>Appréciation de l'état nutritionnel</b>		
de 24 à 30 points	□	état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points	□	risque de malnutrition
moins de 17 points	□	mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges*. J Nutr Health Aging 2006; 10:456-465.  
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)*. J. Gerontol 2001;56A: M366-377.  
 Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.  
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners  
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M  
 Pour plus d'information: [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## Devenir des patientes âgées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant

**Introduction :** Le cancer est une pathologie du sujet âgé. 23% des nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués après 74 ans en France. Au stade localisé, la chirurgie est le traitement de référence associée ou non à la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Les patientes âgées ont souvent des comorbidités, un état général altéré, des troubles cognitifs et un risque accru de toxicités liées au traitement pouvant être responsables d'un sous traitement, d'une détérioration de leur qualité de vie et d'une difficulté dans le choix des options thérapeutiques. Par ailleurs les données de la littérature sont peu nombreuses, les patientes âgées de plus de 65 ans étant jusqu'à il y a peu exclues des essais thérapeutiques. L'objectif de ce travail était d'évaluer le devenir des patientes atteintes de cancer du sein localisé hormonodépendant, la tolérance des traitements notamment de l'hormonothérapie, la notion de sous traitement et nos pratiques.

**Méthodes :** Les données de patientes de 75 ans et plus prises en charge au Centre Jean Perrin entre 2011 et 2016 pour un premier cancer du sein localisé, hormonosensible, HER2 négatif ont été recueillies de manière rétrospective.

**Résultats :** Cent vingt-quatre patientes répondant aux critères d'inclusion ont été traitées dans notre centre dont 17 ont reçu une chimiothérapie. Une consultation oncogériatrique a été réalisée dans 35 (28,2%) cas. Trente et une patientes (25%) ont reçu une hormonothérapie exclusive et 9 (7,2%) une hormonothérapie néoadjuvante. Quarante-vingt-une (65,3%) patientes ont reçu une radiothérapie au moins mammaire. Les patientes traitées par chimiothérapie étaient significativement moins âgées ( $p=0,011$ ), avaient moins d'antécédents cardiovasculaires ( $p=0,012$ ) et plus de tumeurs de grade III ( $p=0,002$ ). Les taux d'institutionnalisation, curage ganglionnaire et rechute étaient plus importants dans le groupe chimiothérapie. Il n'y avait pas de différence significative sur la tolérance de l'hormonothérapie ( $p=0,588$ ). Vingt-deux (17,4%) patientes n'ont pas reçu le traitement préconisé en RCP parmi lesquelles 17 (77%) ont refusé le traitement préconisé. Trente-deux (25,8%) patientes sont décédées dont 5 (15,6%) d'une évolution de leur cancer du sein. La survie sans progression médiane et la survie globale médiane ne sont pas atteintes après un suivi médian de 55,6 mois.

**Conclusion :** La prise en charge était plus agressive chez les patientes moins âgées ayant moins de comorbidités et qui présentaient plus de facteurs d'agressivité tumorale. Le taux de survie spécifique est sensiblement similaire aux données décrites dans la littérature. La tolérance au traitement semble acceptable sans franche détérioration de la qualité de vie. Les patientes sont impliquées dans les choix thérapeutiques avec un refus de traitement qui semble surtout en lien avec une crainte des effets secondaires. L'accès aux essais cliniques prospectifs, la réalisation d'une évaluation gériatrique et un traitement personnalisé semblent nécessaires afin d'optimiser la prise en charge de cette population.

**MOTS CLÉS :** cancer du sein hormonodépendant, patientes âgées

**DATE DE SOUTENANCE :** 16 septembre 2019