



HAL
open science

Dose intensive relative des chimiothérapies adjuvantes chez les patientes âgées de plus de 75 ans ayant un cancer du sein localisé hormonosensible HER2 négatif

Sophie Marchi

► **To cite this version:**

Sophie Marchi. Dose intensive relative des chimiothérapies adjuvantes chez les patientes âgées de plus de 75 ans ayant un cancer du sein localisé hormonosensible HER2 négatif. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04761252

HAL Id: dumas-04761252

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04761252v1>

Submitted on 31 Oct 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

ANNEE 2024 – n° 24-069

**DOSE INTENSITE RELATIVE DES CHIMIOETHERAPIES ADJUVANTES CHEZ LES
PATIENTES AGEES DE PLUS DE 75 ANS AYANT UN CANCER DU SEIN LOCALISE
HORMONOSENSIBLE HER2 NEGATIF**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement
Le 05/07/2024 à 11h00
Pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Sophie MARCHI

Né(e) le 07/07/1995 à Nice (06000)

La composition du jury est la suivante :

Président : Pr Christophe BORG - Professeur des Universités

Directeur de la thèse : Dr Guillaume MEYNARD – Praticien hospitalier

Juges : Pr Anne Laure COUDERC - Professeur des Universités
Dr Elsa CURTIT - Maître de conférences des Universités
Dr Nathalie MENEVEAU - Praticien hospitalier
Dr Emeline ORILLARD - Praticien hospitalier

ANNEE 2024 – n° 24-069

**DOSE INTENSITE RELATIVE DES CHIMIOTHERAPIES ADJUVANTES CHEZ LES
PATIENTES AGEES DE PLUS DE 75 ANS AYANT UN CANCER DU SEIN LOCALISE
HORMONOSENSIBLE HER2 NEGATIF**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement
Le 05/07/2024 à 11h00
Pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Sophie MARCHI

Né(e) le 07/07/1995 à Nice (06000)

La composition du jury est la suivante :

Président : Pr Christophe BORG - Professeur des Universités

Directeur de la thèse : Dr Guillaume MEYNARD - Praticien hospitalier

Juges : Pr Anne Laure COUDERC - Professeur des Universités
Dr Elsa CURTIT - Maître de conférences des Universités
Dr Nathalie MENEVEAU - Praticien hospitalier
Dr Emeline ORILLARD - Praticien hospitalier

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR	PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR MALIKA BOUHADDI	DIRECTEUR DES ETUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	

DEPARTEMENT MEDECINE

PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2EME CYCLE
PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3EME CYCLE
PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MEDECINE
PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE

DEPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	

DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE

BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
---------------------------------------	----------------------------

DEPARTEMENT ODONTOLOGIE

DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE

ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
PROFESSEUR ELOI MAGNIN	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE

CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE - MONTBELAIRD) (MCF)	
YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST)	COORDINATRICES PEDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)	

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STEPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (REEDUCATION)	
VERONIQUE GRATTARD (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

<i>FORMATION CONTINUE</i>	COORDINATEURS
---------------------------	---------------

MME SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT DEVAUX (MCF)	
--	--

<i>HISTOIRE DE LA MEDECINE</i>	COORDINATEURS
--------------------------------	---------------

PROFESSEUR LAURENT TATU	
DOCTEUR PHILIPPE MERCET	

<i>RELATIONS INTERNATIONALES</i>	COORDINATEURS
----------------------------------	---------------

PROFESSEUR KATY JEANNOT	
DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)	

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)	
------------------------------------	--

<i>ALUMNI-USB</i>	COORDINATEUR
-------------------	--------------

PROFESSEUR GILLES CAPELLIER	
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE)	PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

– PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	AUBRY	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE (DISPONIBILITE)
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE

M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, Informatique Médicale
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
M	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
Mme	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Antoine	TRACQUI	MEDECINE LEGALE
M.	Pierre	TIBERGHEN	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES (DISPONIBILITE)
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
M.	Paul	CALAME	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Julie	GIUSTINIANI	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE

M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Tania	MARX	MEDECINE D'URGENCE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zohair	SELMANI	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE
M	Hadrien	WINISZEWSKI	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Hélène	BIGEARD- JOUFFROY	MCF associé PARODONTOLOGIE
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoit	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
Mme	Catherine	GAY	PR associé GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
M.	Abdo	KHOURY	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	LEPETZ	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Sophie	PECHOUX	MCF associé DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Christine	ROMAGNA	PR associé CHIRURGIE ORAL
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTE AU TRAVAIL

PHARMACIE

Professeurs

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

Maîtres de Conférences

Mme	Aurélié	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme	Anne-Laure	CLAIRET	PHARMACIE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MÉDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE

M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALENIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
MME	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTE

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alain	DEVEVEY	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M.	Alexandre	KUBICKI	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Alice	BOULLAUD	PROFESSEUR CERTIFIEE - ERGOTHERAPIE
MME	Gaëlle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

Mise à jour 05/09/2023

REMERCIEMENTS

A mon Président du jury,

Monsieur le Professeur Christophe BORG,

Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Université de Franche Comté

Praticien hospitalier, Service d'oncologie, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour votre précieux regard. Votre expertise et votre savoir m'ont été d'une précieuse aide durant tout mon internat.

Veillez trouver dans ce travail la marque de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Guillaume MEYNARD,

Praticien hospitalier, Service d'oncologie, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse.

Ta bienveillance et ta dévotion font de toi un médecin remarquable et un soutien infaillible au sein de l'équipe d'oncologie. Je te remercie d'avoir cru en moi quand mes doutes me submergeaient. J'espère me montrer à la hauteur de tes attentes. Tu sais le respect et l'affection que je te porte.

Aux membres du jury

Madame le Professeur Anne Laure COUDERC,

Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Université de Aix Marseille

Praticien hospitalier, Service de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique- AP-HM. Unité de Coordination en Oncogériatrie PACA Ouest

Professeur, vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Je vous remercie de considérer mon travail. Votre regard extérieur est un réel atout à l'analyse de ce travail. Veuillez croire en mon sincère respect.

Madame le Docteur Elsa CURTIT,

Maître de conférence des Universités, Faculté de Médecine, Université de Franche Comté

Praticien hospitalier, Service d'oncologie, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Je vous remercie d'être membre du jury de cette thèse. Nous n'avons pas pu travailler ensemble mais nos échanges ont toujours été très enrichissants pour moi. Soyez assurée de mon respect et de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Nathalie MENEVEAU,

Praticien hospitalier, Service d'oncologie, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. C'est avec joie que j'ai pu apprendre à vos côtés. Votre droiture est un exemple, votre force un modèle. Vous avez été un soutien maternel tout au long de mon internat. Veuillez croire en mon sincère respect et reconnaissance.

Madame le Docteur Emeline ORILLARD,

Praticien hospitalier, Service d'oncologie, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Je te remercie de participer à ce travail de thèse. Ta loyauté et ta douceur sont des valeurs qui m'inspirent. Tes patients ont une grande confiance en toi, que je ne peux que confirmer. Soit assurée de mon sincère respect et de mon amitié.

A ma famille,

A ma mère,

Je te remercie pour le soutien indéfectible durant toutes ces longues années d'études. Tu m'as transmis tes plus grandes qualités : ta patience et ton empathie. Tu es notre pilier au sein de la famille. Après avoir vécu des années pour nous, il est temps de vivre pour toi.

A mon père,

Je te remercie aussi pour le soutien indéfectible durant toutes ces années. Ta rigueur et ton professionnalisme sont des modèles de réussite que j'essaie de suivre. J'espère te rendre fier.

A mon frère,

Je te remercie d'être présent à chaque événement de ma vie. Je n'ai aucun doute sur les valeurs familiales qui t'animent et je suis fière de ce que tu es devenu.

A ma sœur,

10 ans d'écart et 400 km nous séparent, pourtant tu restes toujours dans mes pensées. Je serai toujours là pour toi quoi qu'il arrive et quoi que tu penses.

A Antoine,

Il aura fallu peu de temps pour que nos chemins se croisent dans les allées de cet internat. Et depuis ce jour-là, ton soutien est infallible. J'aurais certainement abandonné à mes premières larmes si tu n'avais pas été présent à mes côtés. Tu me vois plus forte que je ne le suis.

Quant à toi, je suis fière du parcours que tu as accompli et des valeurs que tu représentes. C'est « la dernière ligne droite », nous a-t-on dit !

Ma pudeur cache la grandeur de mes sentiments. Je te remercie infiniment.

A mes amis et confrères,

Comment ne pas commencer par toi, ma Claire, mon premier soutien bisontin ! De nos têtes effrayées en découvrant nos chambres d'internat, en passant par notre année d'hospitalisation jusqu'à aujourd'hui ou l'on clôture cet internat ensemble. Je te souhaite tout le meilleur.

A Aline, et nos rendez-vous au -2. Tu as été un important soutien dans ces moments parfois difficiles. Tu m'apportes un réel réconfort tant sur le plan professionnel que personnel.

A Clara, une sacrée découverte en milieu de parcours ! Je ne m'étalerai pas sur nos mercredis soirs ici mais merci pour ces moments de joie et de rires.

A Clément BG, les journées ne seraient pas pareilles sans toi. Merci d'apporter ta joie de vivre que j'ai tendance à perdre parfois.

A Antoine, la définition la plus pure de la gentillesse. Au nom de tous, merci pour ce que tu fais pour nous.

A Clémiiii et Eva, mes co internes si bleus, mais si attachants.

A Justine, Paul et Laure, merci pour votre bonne humeur parfois menée à rude épreuve.

A Charlotte, un début de semestre ensemble qui s'annonce riche en émotions.

A tout l'internat, Arpi, Manon, Adel et bien plus encore. Merci pour ces moments de partage d'un autre univers.

A tous mes futurs confrères qui m'ont appris tant de choses au cours de mes semestres : Elodie, Erion, Hamadi, Tristan, Fabien, Loïc, Marie Justine, Laura, Angélique, Julien.

Aux nombreuses infirmières, aides-soignants et ASH d'hospitalisation et d'hôpital de jour, de Besançon, Vesoul et Montbéliard.

A l'équipe de l'UMQVC.

A l'équipe des secrétaires d'oncologie et d'oncotel.

Pardonnez-moi si des noms manquent ici, ma mémoire est bien plus riche que cette page.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, 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 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 sont 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 !

SOMMAIRE

Liste des abréviations	3
Préambule	5
Introduction	7
Généralités	9
Cancer du sein chez la personne âgée	32
Rationnel de l'étude	37
Article	43
Conclusion	65
Listes de figures et tableaux	71
Bibliographie	73
Annexes	83
Tables des matières	85

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : American College of Radiology
BI-RADS : Breast Imaging Reporting And Data System
BRCA: Breast Cancer Antigen
CAF : Cyclophosphamide, anthracycline et fluorouracil
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CIRSG : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics
DI : dose intensité
DIR : dose intensité relative
EGS : évaluation gériatrique standardisée
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FISH: hybridation in situ en fluorescence
GC : ganglion sentinelle
GDS : Geriatric Depression Scale
HER2 : Human epidermal growth factor receptor 2
IHC: immunohistochimie
INCa : Institut National du Cancer
INSEE : Institut National de la statistique et des études économiques
MMSE : Mini Mental State Evaluation
MNA : mini nutritional assessment
OMS : Organisation mondiale de la santé
RH : récepteurs hormonaux
RO : récepteurs aux œstrogènes
RP : récepteurs à la progestérone
SBR : Scarff Bloom Richardson
SFGG : Société Française de Gériatrie et Gériatrie
SIOG: Société Internationale d'Oncologie Gériatrique

PREAMBULE

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez les femmes. En 2023, en France, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 61 214 cas avec 12 146 décès.

Le traitement standard actuel du cancer du sein au stade localisé à haut risque avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif comprend une chirurgie de conservation du sein et des ganglions axillaires, une radiothérapie locale, une hormonothérapie et une chimiothérapie systémique adjuvante. Le bénéfice en terme de survie conféré par la chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé est bien établi. Néanmoins, peu d'entre elles étaient âgées de 75 ans ou plus. Les recommandations ont donc été basées sur l'extrapolation des résultats d'études portant sur des patientes plus jeunes. Or, les chimiothérapies chez les patientes âgées sont souvent compliquées par des effets secondaires toxiques, entraînant des réductions de dose et des retards compromettant l'intensité de dose relative. De nombreuses études ont défini une intensité de dose relative inférieure à 85 % comme un indicateur significatif d'une réduction de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante.

Pour ce travail de thèse, nous nous sommes appuyés sur une étude rétrospective de femmes âgées (âge > 75 ans) présentant un cancer du sein localisé hormonosensible à haut risque et traitées par chimiothérapie adjuvante standard actuelle afin d'évaluer l'incidence d'une faible intensité de dose relative.

INTRODUCTION

1 Généralités

1.1 Epidémiologie en France

Selon les données de l'Institut National du Cancer (INCa), le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, devant le cancer du côlon-rectum et le cancer du poumon. En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 61 214 pour l'année 2023, soit un tiers des cancers féminins. Environ une femme sur huit développera un cancer du sein au cours de sa vie (1) (2).

Entre 1990 et 2018, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé passant de 30 000 à 58 400 cas annuels. Cette hausse est attribuable pour moitié à une augmentation du risque, à l'augmentation de la population ainsi qu'à son vieillissement. Cette augmentation peut aussi s'expliquer par l'apparition d'un dépistage de masse (1).

Les tendances par âge montrent une augmentation moyenne d'environ +1 % par an entre 1990 et 2018, pour l'ensemble des âges, excepté pour les femmes de plus de 70 ans pour lesquelles cette augmentation est doublée (+1,9 %) (1).

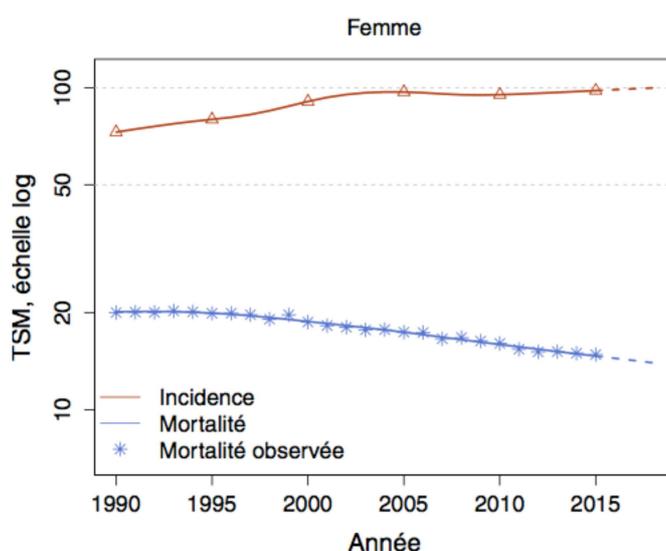


Figure 1 Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année

Avec 12 146 décès estimés en 2023, le cancer du sein est au premier rang des décès par cancer chez la femme (2).

Le taux de mortalité suit une évolution inverse au taux d'incidence avec une diminution moyenne de -1,3 % par an entre 1990 et 2018. Cette diminution est plus importante pour les femmes âgées de moins de 60 ans par rapport aux femmes plus âgées (1).

Les âges médians au diagnostic et au décès en 2023 sont respectivement de 63 et 74 ans (1,2).

Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic avec une survie nette à 5 ans tout stade confondu de 88 % pour les cancers diagnostiqués entre 2005 et 2010 (3). La survie est meilleure lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade précoce. Actuellement 59% des cancers du sein sont diagnostiqués au stade localisé, 29% à un stade avec extension régionale et 12% à un stade métastatique (4).

L'étiologie du cancer du sein est multifactorielle. L'évolution de l'incidence de ce cancer est en partie liée aux modifications des principaux facteurs de risque connus (1).

1.2 Facteurs de risque

1.2.1 Haut risque

Le sexe et l'âge sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Il concerne 99% de femmes contre 1% d'hommes. Soixante-quinze pour cent des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes âgées de plus de 50 ans (1).

Le risque de cancer du sein est majoré en cas d'antécédents personnels d'hyperplasie atypique, en cas de premier cancer du sein survenu avant 40 ans ou en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein invasif. Une femme ayant eu un cancer du sein aura 3 à 4 fois plus de risque de développer un nouveau cancer mammaire (5). Les formes familiales de cancer du sein pourraient représenter 15 à 20 % des cas (6).

Les cancers du sein liés à une mutation du gène *Breast Cancer Antigen (BRCA)* concernent 5 % à 10 % des cancers du sein (7). De transmission autosomique dominante, il peut s'agir du gène *BRCA1* (localisé sur le chromosome 17) ou du gène *BRCA2* (localisé sur le chromosome 13) (8). Les pourcentages de risque en fonction de la mutation sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 Risque de cancer en fonction de la mutation génétique (en %)

	BRCA1	BRCA2
Risque de cancer du sein < 70 ans	51 à 75	33 à 54
Risque de cancer de l'ovaire < 70 ans	22 à 51	4 à 18
Risque de cancer du sein < 45 ans	25 à 40	7 à 20
Risque de cancer de l'ovaire < 45 ans	10	1
Risque annuel de cancer du sein controlatéral	4 à 6	2 à 4
Risque de cancer de l'ovaire associé à un cancer du sein	24	8

D'autres mutations génétiques, plus rares, augmentent également le risque de cancer du sein: TP53 (syndrome de Li-Fraumeni), CHEK2/ATM (ataxie-télangiectasies), PTEN (syndrome de Cowden), STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers) (9).

1.2.2 Moyen et faible risque

Ces autres facteurs de risque sont des facteurs de risque modéré ou faible :

- Un antécédent personnel d'**irradiation thoracique** à haute dose en particulier avant l'âge de 40 ans (exemple : antécédent de radiothérapie pour maladie de Hodgkin) (10).
- L'**obésité** après la ménopause (11).
- La nulliparité, l'âge tardif au premier enfant, une puberté précoce (avant 11 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans). L'ensemble de ces facteurs évoque une augmentation de risque liée à une **surexposition aux œstrogènes endogènes** (12).
- Le **traitement hormonal substitutif de la ménopause**. L'augmentation du risque de survenue de cancer du sein sous traitement hormonal substitutif de la ménopause a fait l'objet d'une littérature abondante. La plupart des travaux montrent une augmentation du risque. L'étude française E3N a mis en évidence un risque relatif de 1,44. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé publiées en 2004 restent cependant toujours d'actualité : le traitement hormonal substitutif est un traitement

médical devant être prescrit à bon escient (balance bénéfiques/risques), sur une durée limitée (2-3 ans) et à dose minimale efficace (12,13) (14).

- La **contraception hormonale orale**. On observe une augmentation du risque chez les utilisatrices d'œstroprogestatifs, mais ce sur-risque semble disparaître dix ans après l'arrêt du contraceptif (6).
- La consommation d'**alcool**. Le risque du cancer du sein est augmenté de 7 % par 10 g d'alcool par jour (15).
- **Diabète de type II**. Le risque est augmenté de 27%, ce chiffre diminue à 16% après ajustement de l'IMC (16).
- **sédentarité** (17)
- **Catégorie socio-économique élevée** (18)

Selon le rapport du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), 37 % des cancers du sein seraient actuellement liés à des facteurs de risque modifiables (19) (20).

Une part importante des cancers restent donc inaccessible à la prévention primaire, le diagnostic précoce doit rester une priorité en s'appuyant sur le programme national de dépistage organisé.

1.3 Dépistage organisé du cancer du sein

Le dépistage organisé du cancer du sein a été généralisé en France en 2004. Le taux national de participation pour la période 2020-2021 est de 46,6 %, avec 42,6 % pour l'année 2020 et 50,6 % pour l'année 2021. On observe cependant des disparités régionales : certaines régions présentant des taux supérieurs à 60 % quand d'autres sont à moins de 30 %. Pour rappel, l'objectif européen est de 70 % (21).

Ce programme cible les femmes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen, c'est-à-dire sans symptôme apparent ni facteur de risque particulier (femme porteuse d'une mutation constitutionnelle prédisposant au cancer du sein, femme ayant un antécédent personnel de cancer du sein) (22).

Elles sont invitées tous les deux ans, à réaliser une mammographie (deux clichés par sein, face et oblique) et un examen clinique des seins auprès d'un radiologue agréé. Cet examen est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, sans avance de frais.

Si aucune anomalie n'est décelée, la mammographie est ensuite systématiquement relue par un second radiologue expert. Lorsqu'une anomalie est décelée, le radiologue premier lecteur effectue un bilan diagnostique.

1.4 Examen clinique

Le mode de découverte du cancer du sein est dans (23):

- 34 % des cas dans le cadre du dépistage organisé ;
- 34 % des cas en présence de signes cliniques d'appel ;
- 26 % des cas dans le cadre d'un dépistage individuel ;
- 6 % des cas dans le cadre d'une découverte fortuite.

L'examen clinique des seins s'effectue dans plusieurs positions (patiente assise puis en position couchée), de manière bilatérale, symétrique et comparative.

À l'inspection, on recherche les signes cliniques évocateurs de cancers que sont l'asymétrie récente, les anomalies de la plaque aréolo-mamelonnaire (épaississement, aspect eczématiforme, rétraction, écoulement sanglant spontané) ou du plan cutané (bombement, rétraction, aspect peau d'orange, inflammation localisée ou diffuse) (24).

À la palpation, un nodule mal limité, irrégulier, de consistance ferme ou dure, peu ou non mobile par rapport au plan cutané ou profond évoque la malignité. Les aires ganglionnaires de drainage sont systématiquement examinées : creux axillaires, sous et sus-claviculaires (25).

1.5 Examen radiologique

1.5.1 Mammographie

La mammographie (figure 2) est l'examen d'imagerie de référence qu'elle soit réalisée dans le cadre d'un dépistage (femme asymptomatique) ou lors d'un bilan diagnostique (examen

clinique anormal). Elle comporte au minimum deux incidences par sein (face et oblique externe) et peut être complétée, en cas d'anomalie, par d'autres incidences. Trois types d'images sont à rechercher : les opacités, les calcifications et les ruptures d'architecture (26) (27).

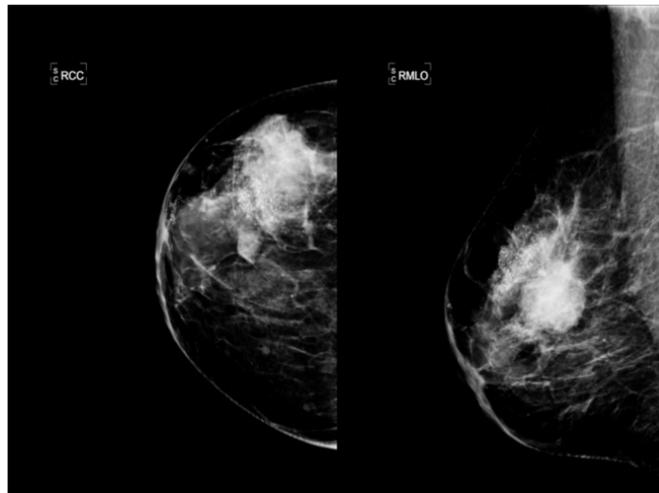


Figure 2 Mammographie. Source: CHU Besançon, service de radiologie

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification ACR, version française de la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology).

Elle décrit 7 niveaux de risque (28):

- ACR 0 : classification d'attente. D'autres investigations complémentaires sont nécessaires.
- ACR 1 : mammographie normale
- ACR 2 : anomalie bénigne
- ACR 3 : anomalie probablement bénigne nécessitant une surveillance à court terme
- ACR 4 : anomalie indéterminée ou suspecte devant faire l'objet d'un prélèvement histologie
- ACR 5 : lésion évocatrice de cancer nécessitant une exérèse.
- ACR6 : diagnostic déjà prouvé histologiquement

En cas d'images ACR 4 ou ACR 5, des prélèvements par biopsie percutanée sont nécessaires (29).

1.5.2 Echographie

L'échographie mammaire est un examen de deuxième intention. Elle est indiquée (30):

- A la suite d'une mammographie lorsque celle-ci a mis en évidence une anomalie.
- Lorsque la densité des seins ne permet pas d'obtenir une mammographie de qualité. C'est le cas chez certaines femmes jeunes.
- Chez les femmes enceintes pour qui les rayons X utilisés pour la mammographie sont contre indiqués.

L'exploration est bilatérale et intéresse l'ensemble de la glande mammaire, le sillon sous-mammaire et le creux axillaire. Une tumeur maligne se présente en général comme une zone nodulaire solide hypoéchogène siégeant dans la glande. Un ganglion est dit suspect selon plusieurs critères échographiques : disparition ou caractère excentré du hile, caractère hypoéchogène du cortex, épaissement du cortex >3 mm diffus ou nodulaire, forme ronde du ganglion, vascularisation corticale en mode Doppler (31).

1.5.3 IRM mammaire

L'IRM du sein ne remplace pas la mammographie ni l'échographie mammaire. Elle ne constitue pas un examen systématique du diagnostic du cancer du sein, elle est indiquée dans certains cas (32):

- Dans le cadre du dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein,
- Lorsque l'imagerie standard (mammographie ou échographie) ne permet pas de conclure avec certitude à l'absence de malignité,
- Dans le cadre du bilan d'extension chez les femmes jeunes de moins de 40 ans ou présentant un carcinome lobulaire infiltrant
- Pour évaluer la réponse aux thérapeutiques néoadjuvantes (chimiothérapie réalisée avant la chirurgie),
- Pour vérifier l'état d'implants mammaires, en particulier dans l'hypothèse d'une rupture d'implants.

1.6 Actes invasifs diagnostiques

L'histologie est nécessaire avant toute prise en charge thérapeutique afin de confirmer la malignité de l'anomalie retrouvée. Pour cela, une microbiopsie au pistolet ou une macrobiopsie par aspiration, le plus souvent échoguidées, sont les gestes à privilégier. La macrobiopsie étant plus adaptée devant des foyers de calcifications (33).

La mise en place d'un clip est recommandée en cas de lésions de petite taille pouvant disparaître à la suite des prélèvements, ou avant chimiothérapie néoadjuvante (33).

Les tissus prélevés sont ensuite analysés au microscope afin de déterminer la nature de la lésion.

1.7 Anatomopathologie

Le type histologique des cancers est un élément important pour la conduite thérapeutique et le pronostic. La classification utilisée par les pathologistes est celle de l'OMS, mise à jour en 2012 (34).

Cette classification définit de nombreuses entités. Seuls les 2 types de carcinomes les plus fréquents seront développés dans ce chapitre. Les carcinomes sont des proliférations malignes de nature épithéliale. On parle de carcinome in situ lorsque les cellules cancéreuses n'ont pas encore franchi la membrane basale (Figure 3). A l'inverse, il existe déjà un envahissement du tissu conjonctif dans les carcinomes infiltrants (35).

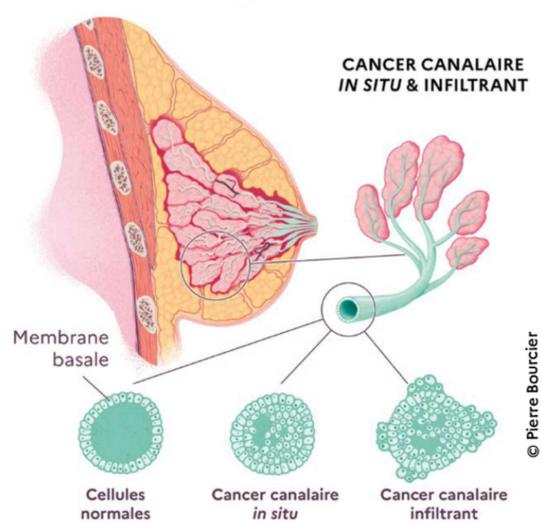


Figure 3 Cancer in situ et infiltrant. Source: Institut national du cancer

- **Le Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique** (Figure 4) : Il s'agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein, représentant environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants. Les cellules cancéreuses se développent à partir du canal galactophore. Les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, de la taille des cellules, des atypies nucléaires et de la quantité de stroma (36).

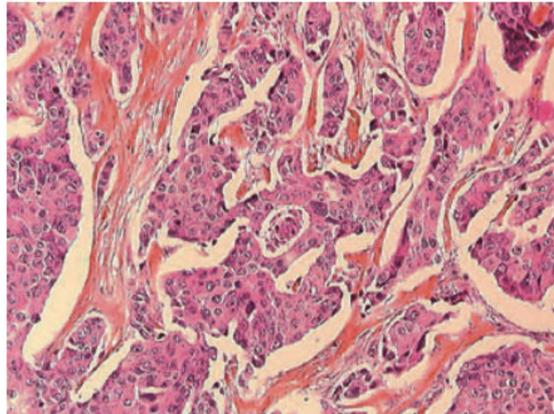


Figure 4 carcinome infiltrant non spécifique en microscopie. Source: Collège national d'anatomopathologie

- **Le Carcinome lobulaire infiltrant** (Figure 5): Il représente 5 à 15% des carcinomes infiltrants. Il est défini par des cellules de petite taille, peu cohésives, avec peu de mitoses, dispersées ou arrangées en file indienne au sein d'un stroma fibreux. On décrit plusieurs variantes : solide, alvéolaire, pléomorphe ou encore à cellules en «bagues à chaton». Ces cellules présentent une inactivation de l'E-Cadhérine. Dans 90% des cas de lobulaire infiltrant de type classique, il existe une composante de lobulaire in situ (36).

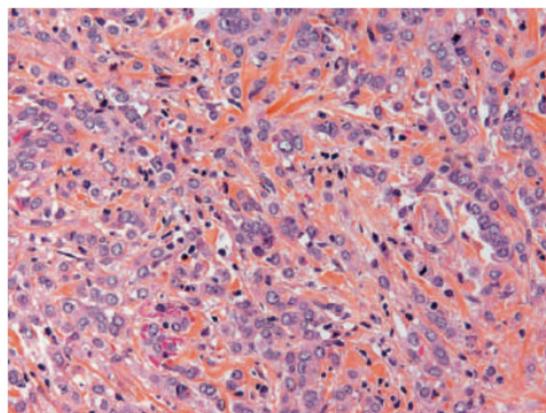


Figure 5 carcinome lobulaire infiltrant. Source: collège national d'anatomopathologie

1.7.1 Grade histopronostique

Le degré de différenciation, d'anisocaryose (taille des noyaux inégale) et le compte des mitoses interviennent dans l'établissement du grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR I, II ou III) (annexe 1). L'agressivité de la tumeur est proportionnelle au grade SBR. L'évaluation du grade SBR est actuellement recommandée pour tous les sous-types histologiques de carcinomes mammaires infiltrants à l'exception des carcinomes médullaires (37).

1.7.2 Evaluation des récepteurs hormonaux

La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic et pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

L'évaluation par immunohistochimie est devenue le standard (Figure 6). Elle s'effectue à partir de blocs de paraffine et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archive. Elle est réalisée pour les deux récepteurs : œstrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage. Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal). Ce seuil est discuté dans certains pays (seuil à 1 % aux Etats Unis) (38).

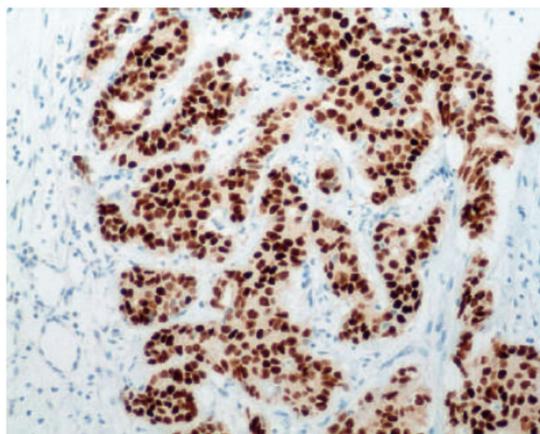


Figure 6 Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes : fort marquage nucléaire des cellules tumorales. Source: Collège national d'anatomopathologie

1.7.3 Evaluation du statut HER2

Human epidermal growth factor receptor 2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) ou *HER2* est un gène permettant de contrôler la protéine HER2 située à la surface des cellules favorisant la prolifération cellulaire. Lorsqu'il existe une surexpression de la protéine ou une amplification de ce gène, la croissance des cellules tumorales est accélérée (39).

La surexpression du récepteur HER2 est retrouvée chez 12 à 20 % des femmes atteintes d'un cancer du sein (39).

Il existe 2 façons d'évaluer le statut HER2 :

- L'immunohistochimie (IHC) évalue la quantité de la protéine HER2 présente dans les cellules cancéreuses (Figure 7).
- L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) évalue le nombre de copies du gène *HER2* présentes dans les cellules cancéreuses.

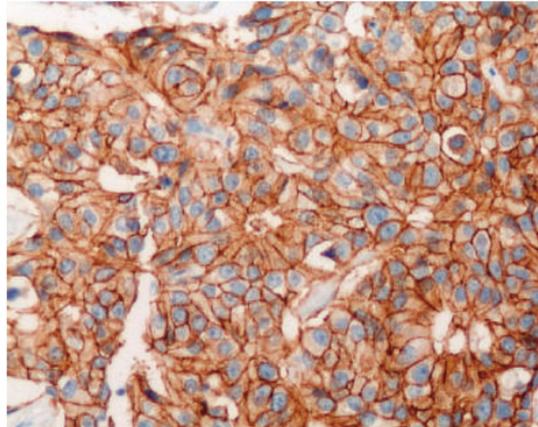


Figure 7 Immunomarquage de HER2 : forte expression membranaire de HER2 au niveau des cellules tumorales (3+). Source: Collège national d'anatomopathologie

La méthode immunohistochimique doit être la première option pour l'évaluation du statut HER2. L'analyse doit préciser la proportion de cellules marquées et l'intensité du marquage. Elle conduit à établir un score (tableau 2). La détermination du statut HER2 par FISH peut être utilisée lorsque le marquage par immunohistochimie est équivoque. Elle détecte l'amplification du gène et non sa surexpression (40). Par la suite, en cas de positivité, un traitement ciblant le récepteur HER2 peut être proposé aux patientes.

Tableau 2 Marquage immohistochimique, statut HER2 et indication thérapeutique en situation adjuvante

MARQUAGE	SCORE	INDICATION THERAPEUTIQUE anti HER2
Absence de marquage OU marquage membranaire faible, incomplet dans ≤ 10 % des cellules invasives	0 NEGATIF	NON
Marquage membranaire faible, incomplet dans >10 % des cellules invasives	1+ NEGATIF	NON
Marquage membranaire faible à modéré dans >10 % des cellules invasives OU Marquage membranaire fort, complet dans ≤ 10 % des cellules invasives (hétérogène)	2+ EQUIVOQUE	OUI si FISH amplifiée
Marquage membranaire fort complet dans >10 % des cellules invasives	3+ POSITIF	OUI

1.8 Bilan d'extension

L'objectif du bilan d'extension à distance est de rechercher la présence de métastases pouvant modifier la stratégie thérapeutique entre traitement curatif et palliatif.

Un bilan d'extension est recommandé pour les tumeurs de plus de 5 cm ou avec une extension directe à la peau (stade T3 ou T4) quel que soit l'atteinte ganglionnaire, ou pour les tumeurs de plus de 2 cm (stade T2) avec une atteinte ganglionnaire (41). Dans les autres cas, il doit être discuté pour les formes à haut risque (grade élevé, femme jeune, tumeur triple négative, HER2 amplifié) (42).

Il consiste en la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'une scintigraphie osseuse ou bien d'un PET-TDM au 18-FDG (Fluorodesoxyglucose)(43).

1.9 Classification TNM

L'extension locorégionale et métastatique est établie selon la 8ème classification TNM (Tableau 3). Elle est soit clinique (cTNM) soit histologique (pTNM)(44).

Tableau 3 Classification TNM simplifiée du cancer du sein 8ème édition

T0	Pas de signe de tumeur primitive.		
T1mic	Micro-invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension.		
T1a	$0,1 \text{ cm} < T \leq 0,5$ cm dans sa plus grande dimension.		
T1b	$0,5 \text{ cm} < T \leq 1$ cm dans sa plus grande dimension.		
T1c	$1 \text{ cm} < T \leq 2$ cm dans sa plus grande dimension.		
T2	$2 \text{ cm} < T \leq 5$ cm dans sa plus grande dimension.		
T3	>5 cm dans sa plus grande dimension.		
T4a	Extension à la paroi thoracique.		
T4b	Œdème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.		
T4c	A la fois 4a et 4b		
T4d	Carcinome inflammatoire.		
cN0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional	pN0	Absence de signe histologique d'envahissement ganglionnaire régional
cN1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.	pN1	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle
cN2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures.	pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires (au moins un envahissement >2 mm)
cN2b	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.	pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniques en l'absence d'envahissement axillaire
cN3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s).	pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
cN3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires.	pN3b	Ganglions mammaires internes ipsilatéraux métastatiques cliniquement décelables associés à 1 à 3 ganglions axillaires métastatiques ou plus de 3 ganglions axillaires métastatiques et ganglions mammaires internes détectés par la procédure du ganglion sentinelle, mais non décelables cliniquement.
cN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s).	pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)
M0	Absence de métastase(s) à distance		
M1	Présence de métastase(s) à distance		

1.10 Traitements du cancer du sein localisé hormonosensible, HER2 négatif

1.10.1 Chirurgie du sein

Le traitement chirurgical, de première intention, quand il est réalisable, est un traitement conservateur (45). Une mastectomie partielle emporte la tumeur en totalité, sur toute l'épaisseur du tissu mammaire jusqu'au plan musculaire (46).

S'il existe une indication de radiothérapie complémentaire post opératoire, le repérage du lit tumoral est recommandé par la mise en place peropératoire de plusieurs clips (47).

A l'inverse, une mastectomie totale emportant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) est indiquée (48):

- Si présence de lésions multiples distantes de plus de 5 cm ne permettant pas une exérèse monobloc (49).
- En cas de cancer initialement inflammatoire.
- Après plusieurs temps de chirurgie conservatrice à berges envahies.
- Si la patiente ne souhaite pas conserver son sein.
- Dans le cas de certaines prédispositions héréditaires ou mutation délétère prouvée exposant à un risque de récurrence accru.
- En cas de contre-indication ou d'impossibilité de réaliser la radiothérapie ou si la patiente refuse la radiothérapie après information éclairée.
- En cas de récurrence ipsilatérale : la mastectomie reste un standard.
- Chez l'homme.

La reconstruction immédiate peut être proposée à toutes les femmes exceptées pour les tumeurs inflammatoires (50).

1.10.2 Chirurgie du creux axillaire

Le ou les ganglions sentinelles correspondent aux premiers relais ganglionnaires drainant un cancer invasif (figure 8).

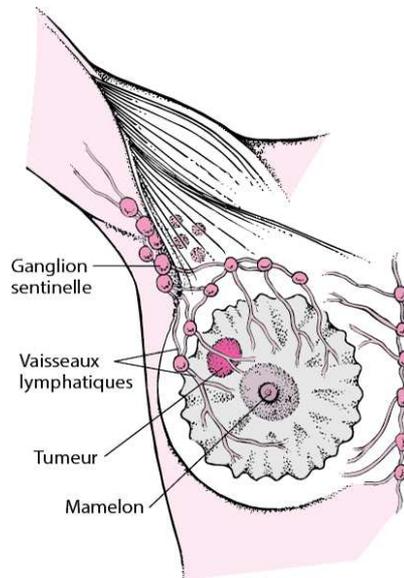


Figure 8 Ganglion sentinelle. Source: Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, États-Unis et ses sociétés affiliées.

La technique du ganglion sentinelle (GS) constitue aujourd'hui la technique de référence pour l'exploration axillaire dans les cancers du sein classé T1 ou T2 sans atteinte ganglionnaire clinique ou échographique (51,52). Elle fait appel à l'injection péri-tumorale ou péri-aréolaire d'un produit lymphotrope. Trois méthodes de détection sont disponibles : colorimétrique, isotopique ou combinée.

Le curage axillaire d'emblée, quant à lui, est indiqué si une atteinte axillaire a déjà été prouvée par un examen cytologique ou histologique, ou en cas de tumeur d'au moins 5cm. Il doit être limité aux 1er et 2eme niveau de BERG (Figure 9) (53).

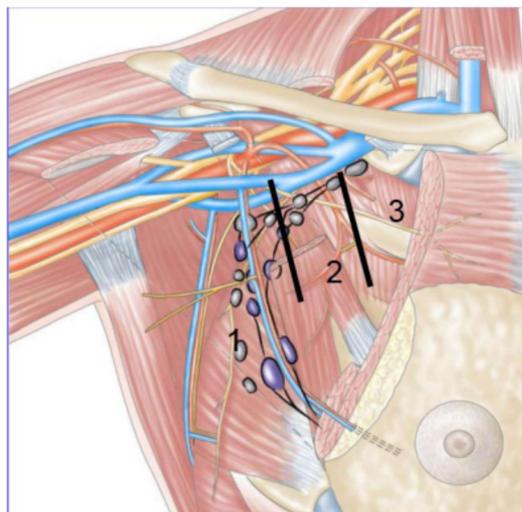


Figure 9 Niveaux de BERG

Le curage axillaire est aussi recommandé après une technique de ganglion sentinelle positive si plus de 2 ganglions sont atteints, ou en cas de rupture capsulaire quel que soit le nombre de ganglions atteints (54) (55).

1.10.3 Chimiothérapie

Une chimiothérapie n'est pas proposée de façon systématique à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein. Son utilité est appréciée en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic et des facteurs de risque de récurrence.

La chimiothérapie peut être proposée avant la chirurgie (on parle de chimiothérapie néoadjuvante) ou après (chimiothérapie adjuvante). Si une chimiothérapie adjuvante est indiquée elle doit être réalisée entre 6 semaines et 3 mois après la chirurgie (56).

Son objectif est de limiter les risques de récurrence. Elle permet de réduire significativement le risque annuel de décès de 38% pour les femmes de moins de 50 ans et 20% pour les femmes de plus de 50 ans (57).

Les facteurs pronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont : le statut ménopausé, la taille de la tumeur, le grade SBR, le statut des récepteurs hormonaux, l'indice de prolifération (Ki67), le statut ganglionnaire et les embolies intravasculaires (58,59).

En pratique, une chimiothérapie est souvent recommandée :

- Si la tumeur mesure 5 cm ou plus.
- Si la tumeur est classée grade III.
- En cas d'atteinte ganglionnaire, dès le stade N1 si la patiente est non ménopausée, ou dès le stade N2 chez les patientes ménopausées.
- Si un test génomique a été réalisé, en faveur d'une chimiothérapie.

Ce traitement consiste en l'administration de plusieurs chimiothérapie de façon séquentiel, associant le plus souvent des anthracyclines et des taxanes (58) dont le mécanisme d'action est différent permettant un meilleur contrôle anti tumoral (Figure 10).

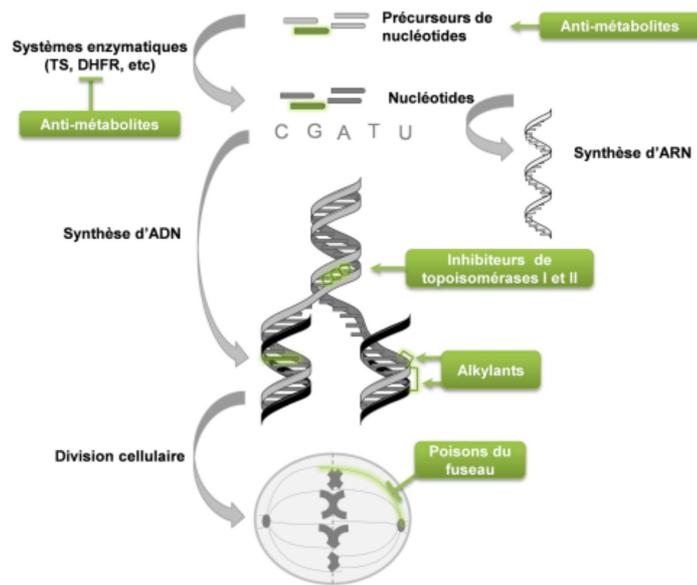


Figure 10 différents mécanismes d'action des chimiothérapies

1.10.3.1 Anthracyclines

Les anthracyclines sont des agents intercalants. Leur structure plane leur permet de s'intercaler entre les deux brins d'ADN et d'inhiber l'activité de la topoisomérase II empêchant la progression de l'ADN polymérase. La réplication ainsi que la transcription ne peuvent alors pas s'amorcer. Elles perturbent ainsi la division cellulaire et entraînent la mort de la cellule. Ces molécules peuvent également entraîner des cassures de l'ADN par formation de radicaux (59).

Il existe plusieurs effets secondaires, parmi eux, un risque de toxicité cardiaque avec insuffisance cardiaque congestive, mais également d'alopécie réversible, de photosensibilisation ainsi que de mucites et stomatites (60).

Dans le cancer du sein, la molécule la plus utilisée est l'Epirubicine en association avec le Cyclophosphamide. Il s'agit d'un protocole comportant le plus souvent 3 cycles espacés de 3 semaines. Un schéma dit « dose dense » toutes les 2 semaines peut aussi être proposé.

1.10.3.2 Taxanes

Les taxanes bloquent la division cellulaire en désorganisant le fuseau mitotique. En effet, en se fixant au niveau des microtubules, ils vont pouvoir inhiber leur dépolymérisation en favorisant la polymérisation et entraîner une rigidification des cellules bloquées en métaphase(61).

Leurs principaux effets indésirables sont des neuropathies périphériques, une alopecie réversible ainsi que des accidents allergiques (62).

Dans le cancer du sein, les molécules les plus utilisées sont le Docétaxel (TAXOTERE®) ou le Paclitaxel (TAXOL®). Il s'agit d'un protocole comportant 3 cycles espacés de 3 semaines en cas d'utilisation du Docétaxel ou 9 cycles espacés d'une semaine en cas de Paclitaxel.

1.10.3.3 Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de la famille des moutardes azotés, découvert durant la première guerre mondiale. Les groupements alkyles électrophiles présents dans cette chimiothérapie vont former des liaisons covalentes (alkylation) engendrant l'inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN ainsi que la formation de radicaux libres provoquant alors des cassures des brins d'ADN (65).

Parmi les effets indésirables principaux on retrouve une toxicité vésicale par formation d'acroléine qui peut entraîner une cystite amicrobienne (hématurie), une fibrose vésicale et un cancer iatrogène vésical. Il peut également provoquer des troubles digestifs et une alopecie (63).

1.10.4 Radiothérapie

Le principe de la radiothérapie repose sur l'irradiation des tissus par des rayons X ou photons énergétiques, responsables de cassures irréparables de l'ADN entraînant la mort cellulaire (26).

La radiothérapie de l'ensemble du sein après chirurgie conservatrice pour la prise en charge d'un cancer du sein localisé reste le standard thérapeutique. En complément, l'irradiation du creux axillaire est recommandée en présence de macrométastases ganglionnaires. Des essais cliniques randomisés de longue durée, puis des méta-analyses, ont confirmé une diminution significative du taux de récurrence locale (taux de récurrence à 10 ans : 19% contre 35%) et une diminution significative de la mortalité spécifique (décès par cancer du sein à 15 ans : 21% contre 25%) (64).

La dose totale délivrée à l'ensemble du sein est de 50 Gy répartis en 25 fractions de 2 Gy. Des schémas que l'on dit hypofractionnés (40 Gy en 15 fractions) ont aussi été validés dans différents essais cliniques (65).

Après mastectomie totale, une radiothérapie de la paroi thoracique est indiquée si au moins un ganglion lymphatique était positif ou si la tumeur était classée au moins pT3 et pT4 (66,67).

La radiothérapie débute après la cicatrisation de la plaie opératoire. Le délai recommandé pour débiter le traitement est de 4 à 12 semaines après l'intervention, ou dans les 8 semaines qui suivent une éventuelle chimiothérapie post-opératoire adjuvante (68).

1.10.5 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement basé, soit sur la privation en œstrogènes des cellules tumorales par suppression de la synthèse des oestrogènes par les ovaires, le tissu adipeux et la glande mammaire, soit sur le blocage des récepteurs hormonaux aux estrogènes (RE) (Figure 11) (69).

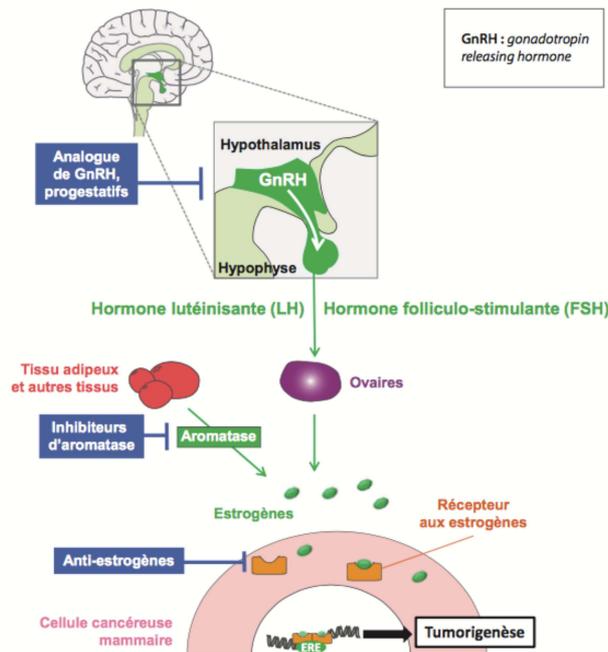


Figure 11 Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein.

Chez la femme non ménopausée, le traitement de référence est le Tamoxifène. Il agit comme une hormone anti-estrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs. De ce fait, elle n'empêche pas la production d'hormones, mais bloque les récepteurs des œstrogènes et donc l'action des œstrogènes sur les cellules cancéreuses (70). Elle possède, aussi, des effets agonistes ostrogéniques pour d'autres tissus tel que l'endomètre (hypertrophie de la muqueuse utérine). Ce mode d'action explique certains de ses effets secondaires nécessitant une surveillance gynécologique avec échographie pelvienne (71).

Une large méta analyse a démontré que le Tamoxifène administré pendant 5 ans réduit de 40% le risque relatif de rechute et de 34% le risque de décès. Il permet un gain net en survie sans récurrence à 15 ans de 13 % (versus observation), et de 9 % en survie globale. Ce gain, se prolongeant au moins 10 ans après l'arrêt du traitement (effet carry-over), est indépendant de la ménopause, du statut RP, du statut ganglionnaire et de l'association éventuelle à la chimiothérapie (72,73).

Chez la femme ménopausée, le traitement repose sur les inhibiteurs de l'aromatase. Il existe deux familles : les inhibiteurs stéroïdiens tel que l'Exemestane et les non stéroïdiens tels que le Letrozole et l'Anastrozole. Ils bloquent la synthèse des œstrogènes par un blocage d'une

enzyme, l'aromatase qui assure la conversion de l'androstènedione en œstrogènes. En effet, après la ménopause la sécrétion d'hormones par les ovaires s'arrête et la principale source d'œstrogènes provient alors, de la conversion périphérique des précurseurs des hormones stéroïdiennes sexuelles secrétées par les glandes surrénales (74,75).

Les effets indésirables sont principalement : des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, une fragilité osseuse avec un risque augmenté d'ostéoporose, et des douleurs musculo-squelettiques, principalement des mains et pieds. De ce fait, le bilan pré thérapeutique comprendra une ostéodensitométrie et une bilan lipidique (71).

De nombreuses études ont montré que chez les femmes ménopausées, les anti-aromatases étaient supérieurs au tamoxifène (76). L'étude ATAC a comparé l'anastrozole et le tamoxifène pendant 5 ans chez la femme ménopausée. Après 10 ans de suivi, il existe un gain significatif en survie sans maladie (4,3% à 10 ans) dans le bras anastrozole, quel que soit le statut RH. Toutefois, ces données ne démontrent pas de bénéfice en survie globale (77).

Les résultats de l'étude BIG 1-98 confirment cette réduction du risque de récurrence mais suggèrent en revanche un bénéfice en survie globale à 5 ans (HR = 0,82) par l'utilisation du létrozole (exclusive ou séquentielle après tamoxifène) par rapport au tamoxifène pendant 5 ans (78).

La durée recommandée d'un traitement d'hormonothérapie est de 5 ans. Elle peut être prolongée à 10 ans s'il existait une atteinte ganglionnaire (79). Une méta analyse de 5 études dont ATLAS et aTToM suggère qu'il existe un bénéfice de la prolongation du Tamoxifène à 10 ans chez des patientes non ménopausées avec une atteinte ganglionnaire axillaire (HR 0,76) (80). La prolongation de l'hormonothérapie chez les femmes ménopausées est plus débattue avec une hétérogénéité des résultats, certainement en lien avec l'inclusion de patientes à risque plus ou moins élevé (81–83).

Il est important aussi de souligner que la compliance au traitement est faible avec des arrêts à 5 ans de l'ordre de 15- 20% et jusqu'à 40% à plus long terme avec des effets secondaires qui s'aggravent avec le temps (83).

1.11 Tests génomiques

Les tests multigéniques pronostiques permettent une appréciation de la survie sans rechute et de la survie globale. Des études rétrospectives et prospectives ont montré leur utilité pour poser ou non l'indication de chimiothérapie dans le but de désescalader la chimiothérapie en cas de bon pronostic clinico-génomiques (84).

Il existe actuellement plusieurs tests moléculaires évaluant le risque de récurrence du cancer du sein (Oncotype DX®, Endopredict®, Prosigna® PAM50...) (Figure 12). Ils sont effectués sur un bloc en paraffine (biopsie ou pièce opératoire) et fondés sur l'identification et la quantification d'ARN messagers (mRNA) ou d'ADN complémentaire (cDNA) de gènes impliqués essentiellement dans la prolifération tumorale.

Le résultat du test apparaît sous forme d'une estimation individuelle de la probabilité de récurrence à distance à 10 ans.

Un essai clinique concernant Oncotype DX®, publié en 2018 (TailorX) a montré que près de 70 % des femmes atteintes d'un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (RH+, HER2-, N-) peuvent éviter la chimiothérapie qu'elles soient ménopausées ou non ménopausées (85). En 2021, une autre étude (RxPONDER) a montré l'absence de bénéfice d'une chimiothérapie pour 85 % des patientes ménopausées ayant entre 1 et 3 ganglions axillaires touchés. En revanche, lorsque les ganglions sont atteints chez une femme non ménopausée le test n'a pas d'utilité, une chimiothérapie est constamment proposée (86).

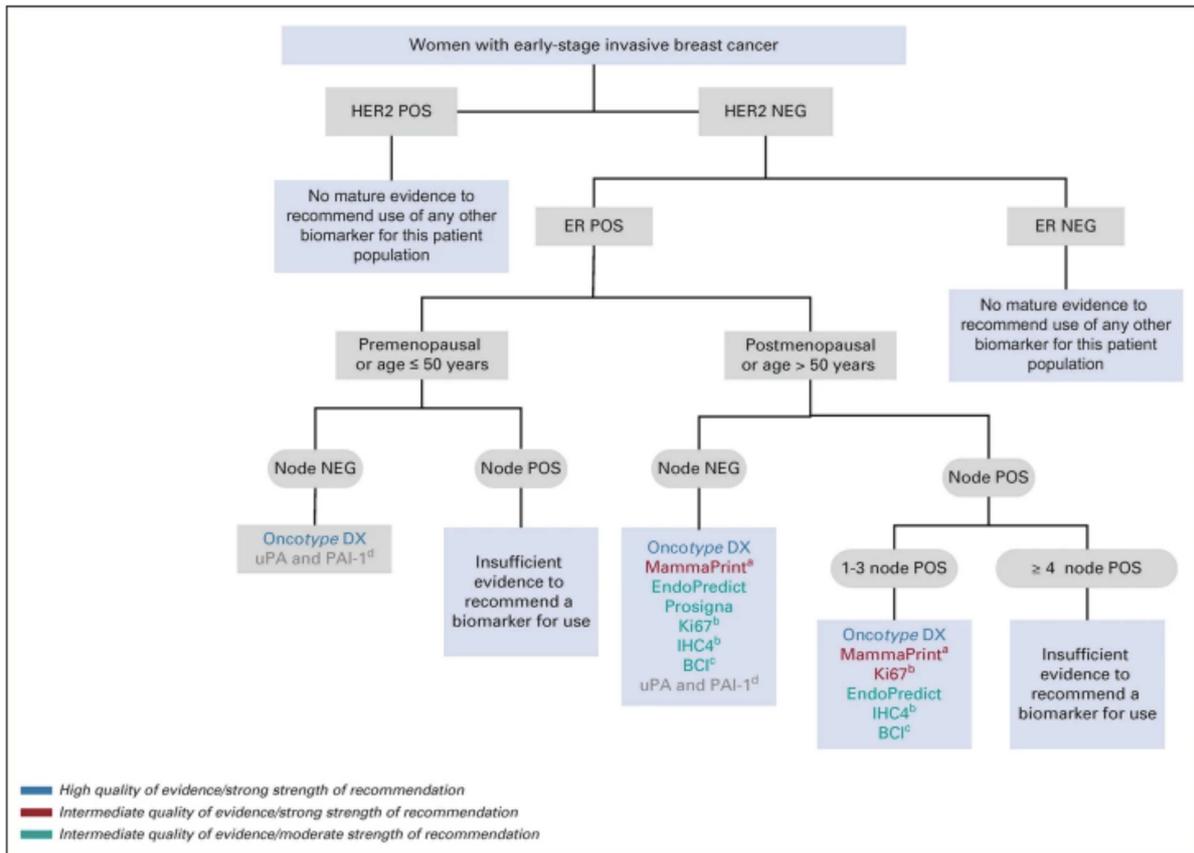


Figure 12 Recommandations de l'ASCO concernant l'usage des biomarqueurs

2 Le cancer du sein chez les personnes âgées

2.1 Epidémiologie

Selon l'INSEE, les personnes de plus de 75 ans représentent en 2020, 9% de la population française. Avec l'allongement de l'espérance de vie, cette part devrait augmenter dans les prochaines années jusqu'à atteindre 18% en 2070 (figure 13) (87).

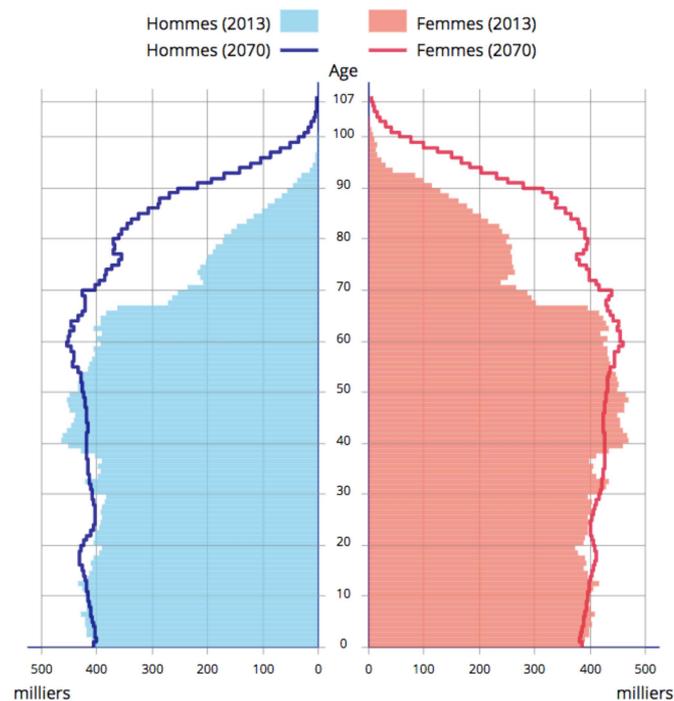


Figure 13 Pyramide des âges en 2013 et 2070. Source: Insee, projections de population 2013-2070.

L'allongement de l'espérance de vie a considérablement augmenté le nombre de personnes âgées atteintes de cancer. En 2017, les cancers chez les patients de plus de 65 ans représentent ainsi 62,4 % des cancers estimés tous âges confondus. On estime qu'en 2050, un cancer sur deux surviendra chez des personnes de plus de 75 ans (88).

Entre 65 et 79 ans, les cancers sont la première cause de mortalité devant les pathologies cardio-vasculaires. En France cela représente 75% du total des décès par cancer (88).

Concernant le cancer du sein dans cette population âgée, il reste là encore, le premier cancer en termes d'incidence et de mortalité malgré une diminution de la fréquence avec l'âge.

En effet, plus de la moitié des cas de cancer mammaire surviendront avant 65 ans, 20% après 75ans et 5% après 85 ans. La mortalité, quant à elle, reste élevée. Alors que 20 % des cancers du sein sont diagnostiqués après 75 ans, plus de 40 % des décès par ce cancer surviennent après cet âge (89).

L'étude observationnelle de Mustacchi et al a également montré que le cancer du sein chez le sujet âgé (≥ 75 ans) est diagnostiqué à un stade plus avancé que chez l'adulte jeune (90).

La survie nette à 10 ans est de 65 % chez les 75 ans et plus, alors qu'elle est de 83 % chez les 45-54 ans (88).

2.2 Caractéristiques biologiques du cancer du sein chez la personne âgée

Le cancer du sein présente des caractéristiques biologiques propres aux personnes âgées. Ainsi, 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 (91,92).

Certaines études suggèrent que les patientes âgées ont des grades histologiques moins agressives avec moins d'envahissement ganglionnaire (93–95). Cependant on observe un nombre plus important de tumeurs dont le volume est supérieur à 5 centimètres. Cette observation peut être corrélée à l'absence de dépistage organisé dans cette catégorie d'âge. On remarque aussi une proportion plus importante de cancers mucineux, lobulaires ou papillaires par rapport à une population plus jeunes (96).

2.3 Définitions gériatriques

Selon la définition de l'OMS, une personne est dite âgée à partir de l'âge de 65 ans. Dans la majorité des services de gériatrie, le seuil de 75 ans est retenu. Les patients sont caractérisés par leur risque de perte d'autonomie et de fragilité.

La fragilité est définie par la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) comme un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les

comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux (97).

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. Cette classification est prédictive du taux d'entrée en institution, d'hospitalisation, de chute et de perte d'autonomie.

D'autre part, on peut concevoir le vieillissement comme le processus d'adaptation à la senescence, processus pertinent, génétiquement déterminé. Le mode de vieillissement, tel que défini par Balducci, permet d'identifier trois catégories de patients (98):

- Groupe 1 : vieillissement harmonieux (âge physiologique inférieur à l'état civil)
- Groupe 2 : vieillissement vulnérable (patient avec comorbidités ou sans autonomie complète pour les activités instrumentales.
- Groupe 3 : vieillissement pathologique dit fragile (Patients pour lesquels le cancer n'est qu'une des pathologies sérieuses dont souffre le malade ; avec une espérance de vie inférieure au pronostic du cancer.)

2.4 Evaluation oncogériatrique

La difficulté de prise en charge de ces patients âgés situés à la frontière de deux spécialités, la gériatrie et l'oncologie, a fait naître la notion d'oncogériatrie.

L'approche du sujet âgé se doit, encore plus que chez les autres patients, d'être globale. Tous les patients gériatriques, dès 70-75 ans, devraient bénéficier d'une évaluation oncogériatrique.

Afin d'identifier les patients à risque (vulnérable et fragile, des outils de dépistage ont été mis en place. Par exemple, le questionnaire Oncodage G8 est un outil simple qui permet à un soignant non spécialisé en gériatrie d'évaluer un patient âgé atteint de cancer. Ce test a été développé en 2012 puis validé rétrospectivement en 2014 par l'EORTC à partir de 70 ans (99,100). Les huit items du G8 comportent : l'âge, l'anorexie, l'indice de masse corporelle (IMC), la perte récente de poids, la motricité, les problèmes neuropsychologiques, la polymédication et le sentiment sur sa santé (tableau 4).

Tableau 4 Score G8

Items	Score
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC 19 ≤ IMC < 21 2 : IMC 21 ≤ IMC < 23 3 : IMC ≥ 23
H Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80
Score total	0 - 17

Une évaluation gériatrique standardisée (EGS) est recommandée si le score G8 revient inférieur à 14/17. Elle doit fournir des informations sur l'espérance de vie du patient, les risques liés aux comorbidités, l'âge physiologique et le niveau global de santé (101).

En pratique, les différentes dimensions médico-sociales sont évaluées grâce à des échelles et tests tels que le questionnaires des activités de vie quotidienne (ADL) (102), l'évaluation de la force de préhension, le mini nutritional assessment (MNA) pour le statut nutritionnel (103), le Mini Mental State Evaluation (MMSE) pour l'évaluation cognitive et le Geriatric Depression Scale (GDS) pour la dépression. Les comorbidités peuvent être mesurées par l'index de Charlson ou le CIRSG (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) (104). Ces dernières se sont avérées être un facteur indépendant dans la détermination de la mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Satariano et al. ont démontré une augmentation de la mortalité autre que le cancer du sein chez les patientes présentant plus de trois comorbidités et cela indépendamment du stade du cancer et de l'âge du patient (105).

A l'issue de cette évaluation gériatrique standardisée, les patients âgés dites robustes peuvent bénéficier d'une prise en charge standard similaire à celle des plus jeunes, alors que les patientes vulnérables et fragiles doivent bénéficier d'une prise charge adaptée et personnalisée (106–108). Ainsi, elle permet non seulement d'identifier des syndromes gériatriques non connus au préalable dans près de 50 % des cas, mais également d'entraîner des interventions spécifiques dans un quart des cas, et modifier le choix du traitement oncologique dans 20 à 25 % des cas (109–111).

3 Rationnel de l'étude BREASTOLD

3.1 Chimiothérapie adjuvante chez les personnes âgées atteintes d'un cancer du sein

Des recommandations spécifiques de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG) concernant la chimiothérapie adjuvante des patientes âgées existent mais les niveaux de preuves sont faibles car les données prospectives randomisées sont très peu nombreuses (112). Ces recommandations se basent sur l'extrapolation de résultat d'études provenant de patientes plus jeunes (113). En effet, les patients âgés sont sous-représentés dans les essais cliniques. Moins de 25% des patients inscrits dans les essais cliniques sont âgés de 65 à 74 ans, et moins de 10% ont 75 ans ou plus (114,115).

En 2013, l'équipe de Kaplan s'est particulièrement intéressée à la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein chez les patientes de plus de 75 ans. Elle a mis en évidence, que ces patientes étaient plus susceptibles de refuser les traitements et possédaient des taux d'abandon plus élevés en raison de complications et d'une survie globale plus faible (116). Il apparaît donc nécessaire que les discussions de traitements soient multidisciplinaires en détaillant les objectifs et la toxicité du traitement afin d'améliorer l'observance lors du suivi (117). En effet, ne pas envisager de traitement adjuvant systémique pour cette population hétérogène ferait prendre le risque d'une prise en charge sous optimale (118). Indépendamment d'autres causes, le sous-traitement chez les patientes âgées porteuses d'un cancer du sein localisé a montré un impact négatif sur la survie globale (119).

Plus récemment, en 2022, une étude de phase 3 (ASTER70) pose les questions de l'optimisation et de la désescalade thérapeutique, ainsi que de la personnalisation des traitements pour cette population âgée. Près de 1 000 patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant localisé ont été incluses. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, sur la survie globale, d'un tel traitement de chimiothérapie (chimiothérapie et hormonothérapie versus hormonothérapie seule) post-opératoire en cas d'agressivité de la tumeur (grade génomique élevé). Les résultats ne révèlent pas de bénéfice significatif sur la survie globale entre les deux groupes. Cependant, il existe pour certaines patientes une tendance en faveur de la chimiothérapie pour un bénéfice marginal (< 2%), confortée par des analyses secondaires (120).

Par conséquent, il est donc essentiel que les patientes âgées fassent l'objet d'études dédiées afin de recommander un traitement individualisé et approprié en raison d'une tolérance généralement moins bonne des traitements, d'un risque plus élevé de mortalité et d'une biologie tumorale différente, aboutissant parfois aussi à un sur-traitement (121).

3.2 Notion de dose intensité relative (DIR)

Par définition, l'activité cytotoxique de la chimiothérapie est liée à la dose délivrée par unité de temps. Le terme de dose intensité (DI) est utilisé pour définir la quantité de médicament délivrée par unité de temps, exprimée en mg/m²/semaine (122).

La dose intensité relative (DIR) représente un rapport entre la dose intensité réellement délivrée au patient et la dose intensité standard pour un schéma de chimiothérapie, c'est-à-dire celle établie par les essais thérapeutiques (figure 14). Le modèle de Hryniuk est la méthode la plus ancienne, la plus simple et la plus largement utilisée pour le calcul de la DIR (123).

$$\text{DIR (\%)} = \frac{\frac{\text{Dose totale réellement délivrée (mg)}}{\text{Temps réel de traitement (jours)}}}{\frac{\text{Dose totale standard prévue (mg)}}{\text{Temps standard prévu (jours)}}} \times 100$$

Figure 14 Formule de calcul de la DIR selon Hryniuk

Lors du recours aux polychimiothérapies, la DIR moyenne est la méthode de référence et correspond à la somme des DIR de chacune des molécules en fonction d'une combinaison similaire standard (124). Ainsi, la DIR délivrée diffère de la DIR standard lorsque des réductions de dose sont appliquées, soit dès l'initiation du traitement soit durant les cures, mais aussi lorsque des retards dans la séquence de traitement sont imposés.

Classiquement, les réductions de dose ou les décalages temporels sont le plus souvent secondaires aux toxicités chimio-induites, aux infections intercurrentes, ou bien décidées par le clinicien dès le début du traitement compte tenu de l'âge, l'état général et les comorbidités associées (125).

L'importance de l'intensité de la dose a d'abord été mise en évidence in vitro, la croissance tumorale se corrélant inversement à la concentration de la chimiothérapie (126). Dans ces études, une réduction de la dose entraîne presque toujours une réduction du taux de contrôle de la croissance tumorale (127).

Chez l'homme, de nombreuses données cliniques soutiennent également une relation « dose-réponse » pour la chimiothérapie autant en situation de tumeurs localisées que pour les formes métastatiques. L'intensité de la dose de chimiothérapie est ainsi associée à des taux accrus de réponse complète ou partielle, ainsi qu'à une meilleure survie sans progression ou survie sans récurrence (128,129).

Ces résultats sont cohérents avec la revue de littérature de Havrilesky et al., dans laquelle 1576 patients, issus de 5 études, atteints d'un cancer avancé ou métastatique pulmonaire, du sein ou de l'ovaire traités par chimiothérapie avaient une survie favorable, avec une DIR $\geq 85\%$ (130).

3.3 Dose intensité relative chez les personnes âgées atteinte d'un cancer du sein localisé

D'autres études ont confirmé l'importance de la DIR dans le cancer du sein localisé. Ainsi, Budman et al ont étudié l'efficacité de différentes intensités de dose et doses totales de chimiothérapie par CAF (Cyclophosphamide, anthracycline et fluorouracil). Après une période de suivi médian de 9 ans, la survie sans maladie et la survie globale étaient supérieures chez les patients ayant reçu une plus grande intensité de dose de CAF (131).

Dans un autre vaste essai clinique mené auprès de patients atteints de cancer du sein opérable, Lyman et al. ont démontré dans une étude rétrospective que 37 % des patients ont présenté des réductions de dose de 15 %, et 25% des retards de 7 jours entraînant chez 56 % des patients une DIR < 85%. Dans leur population âgée de plus de 65 ans, qui représentait moins de 20% de la population totale, environ les deux tiers ont reçu moins de 85 % de

l'intensité de dose de référence. Un risque accru de diminution de la DIR a été retrouvé chez les patientes plus âgées, avec un indice de masse corporelle élevé, ou encore recevant des protocoles de chimiothérapie espacés de 28 jours (125).

En 2022, une étude, cette fois ci, prospective de 322 patientes âgées de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du sein s'est intéressé aux facteurs de risques de faible DIR dans le cadre d'une chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante. Soixante-six patients (21 %) avaient une faible DIR. L'âge supérieur à 76 ans, un performance status élevé et l'utilisation de schémas thérapeutiques à base d'anthracycline ou de cyclophosphamide, de méthotrexate et de fluorouracile était associée à une faible DIR. La probabilité de survie globale à 5 ans chez les patients avec une $DIR < 85$ contre une $DIR \geq 85$ % était respectivement de 0,80 et 0,91 (132).

A noter, que la différence de proportion de DIR entre ces deux études (65% pour Lyman et 20% pour Sedrak) pourrait être expliquée par l'utilisation de protocoles de chimiothérapie plus anciens avec des toxicités plus importantes dans la première étude. D'autre part, le caractère prospectif du second essai clinique a permis de sélectionner des patientes en meilleur état général.

En résumé, les données actuellement disponibles sur l'exposition à la chimiothérapie adjuvante des patients âgés atteints d'un cancer du sein concernent soit des protocoles de traitement obsolètes, soit des données à travers des études prospectives et par conséquent des patients sélectionnés. A notre connaissance, aucune étude rétrospective française n'a évalué la proportion de faible DIR (<85%) de la chimiothérapie adjuvante actuellement utilisée.

L'objectif de notre étude BREASTOLD (Relative dose intensity of adjuvant chemotherapy in older women with ER+ HER2- breast cancer) a donc été d'évaluer la proportion de DIR faible et son impact sur la survie globale et sans récurrence.

ARTICLE

Relative dose intensity of adjuvant chemotherapy
in older women with ER+ HER2- breast cancer.
(BREASTOLD)

ABSTRACT

Purpose

The survival benefit conferred by adjuvant chemotherapy in patients with high risk early breast cancer (EBC) is well established. Specific recommendations regarding adjuvant chemotherapy for older patients exist, but levels of evidence are low due to lack of data from randomized controlled trials. However, older patients increased chemotoxicity, resulting in dose reductions and treatments delays. This makes it difficult for oncologists to maintain a relative dose intensity (RDI) $\geq 85\%$, which is recommended for optimal curative-intent treatment. Evaluating incidence of low relative dose intensity in older patient and risk factors associated with low RDI is essential to adapt our clinical practices.

Methods

Participants aged ≥ 75 years with stage I-III breast cancer with hormonal receptor positive and HER2 negative, starting adjuvant chemotherapy across seven sites in Franche-Comté, France between January 2012 and December 2019 were collected. The primary end point was the percentage of patients who received suboptimal or low RDI chemotherapy (RDI $< 85\%$). The secondary end points were overall survival (OS), invasive disease free survival (IDFS), and Breast Cancer Specific Survival (BCS).

Results

Sixty-four patients (median age at diagnosis, 79 years; range, 75-86 years) were included. A total of 38 patients (59%) achieved an RDI $< 85\%$. Among the 26 patients (41%) who received an RDI $\geq 85\%$ only 11% of them received a RDI of 100%. Factors contributing to low RDI included dose reductions ($p= 0.59$), treatment delays ($p=0.0059$), and early discontinuation of therapy ($p=0.0011$).

Conclusion

Our results showed that only 40% of patients had optimal exposure with a RDI $\geq 85\%$. While our study observed a trend towards increased mortality risk in patients with low RDI, the results were not statistically significant. Adjuvant chemotherapy remains optional and should be considered only in fit patients after oncogeriatric assessment.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer among women in the world. In 2022, there were 2.3 million women diagnosed with breast cancer and 670 000 deaths globally (1). The current standard of care for high risk early-stage breast cancer (EBC) with estrogen receptor-positive and HER2-negative includes breast-conserving and axillary nodes surgery, local radiation therapy, endocrine therapy and systemic adjuvant chemotherapy (2,3). More recently, some patients with high risk EBC may receive adjuvant target therapy (4,5) . The survival benefit conferred by adjuvant chemotherapy in patients with EBC is well established. Results of Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group meta-analysis demonstrated adjuvant chemotherapy reduces relative recurrence risk and improves women's survival by 25%-30% irrespective of the subtype (6–9). Nevertheless, few patients were aged 70 years or older.

Specific recommendations from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) regarding adjuvant chemotherapy for older patients exist, but levels of evidence are low due to lack of data from randomized controlled trials. These recommendations are based on the extrapolation of results from studies from younger patients. However, compared with younger women, older patients with EBC experience increased chemotoxicity, resulting in dose reductions and treatments delays (10–12).

The relationship between intensity of chemotherapy and clinical outcome is well established. Recent clinical trials have shown that it is important to maintain full dose intensity of adjuvant chemotherapy for EBC. There is evidence that for some regimens, there is a threshold below which patients may receive weak or no clinical benefit. Therefore, substantial reductions in dose intensity may compromise the outcome (13–16).

Relative dose intensity (RDI) is a percentage that combines the total dose administered with adherence to planned treatment schedule. Many clinicians have adopted the guideline established by Bonadonna et al (17), which defines a relative dose intensity (RDI) of less than 85% as a significant indicator of a clinically meaningful reduction in adjuvant chemotherapy dose-intensity for EBC.

Compared with patient receiving an optimal dose of chemotherapy, women with RDI less of 85% have a 57% increase risk of disease recurrence at 10 years. However, outcomes of low RDI in elderly women with EBC have been inconsistent and are limited to retrospective analyses using of older chemotherapy regimens with more significant toxicities compared to newer-generation adjuvant regimens (18–20).

For this reason, we leveraged a retrospective study of older women (age \geq 75 years) with high risk EBC ER+ HER2- treated with current standard adjuvant chemotherapy to evaluate incidence of low relative dose intensity, risk factors associated with low RDI, and relationship between low RDI and invasive disease free survival (IDFS), overall survival (OS) and breast cancer–specific survival (BCSS) (BREASTOLD study, ClinicalTrials.gov identifier: NCT06010615).

MATERIALS AND METHODS

Subjects and Data Collection

Participants aged ≥ 75 years with stage I-III breast cancer with hormonal receptor positive (Estrogen receptor $\geq 10\%$) and HER2 negative, starting adjuvant chemotherapy across seven sites in Franche-Comté, France between January 2012 and December 2019 were collected. For this analysis, we excluded patients with localized recurrence of breast cancer with indication of new adjuvant treatment.

Ethical approval was obtained according to the French legislation, participants received clear and complete information and their non-opposition was collected.

Screening was performed by our shared chemotherapy prescribing software (*Bonnes pratiques de la chimiothérapie*). We collected demographic and clinical variables, including age, body mass index, cancer stage, estrogen/progesterone status, lymph node status, Charlson comorbidity index, G8 score, treatment received, chemotherapy protocol, use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), and safety data.

Outcomes

The primary end point was the percentage of patients who received suboptimal or low Relative Dose Intensity (RDI) chemotherapy, defined as $RDI < 85\%$. Based on previous research by Hryniuk et al (15), RDI was calculated as the ratio of the actual chemotherapy dose intensity received to the standard dose intensity, which ranges from 0% to 100%. Chemotherapy dose intensity is measured in milligrams of drug per square meter of body surface area (m^2) per week. To calculate the standard dose intensity ($mg/m^2/week$), the total standard chemotherapy dose for each drug was divided by the standard duration of that drug, including all planned cycles as recommended. To calculate actual dose intensity ($mg/m^2/week$), the total received chemotherapy dose (accounting for dose modifications) for each drug was divided by the actual duration (accounting for dose delays) for which each patient received that treatment. If a patient received fewer than planned number of cycles, a dose of 0 was assigned for each missed cycle. The RDI for each patient represents the average RDI of all chemotherapeutic agents in the received regimen.

The secondary end points were overall survival (OS), invasive disease free survival (IDFS), and Breast Cancer Specific Survival (BCS) defined following the DATECAN consensus [Gourgou-Bourgade 2015]. OS was defined as the interval time from chemotherapy initiation to the death, whatever the cause. Patients alive were censored at the date of last contact.

iDFS corresponds to the interval time between chemotherapy and the date of breast cancer relapse [local, regional or distant) or the date of invasive contralateral breast cancer or the date of second invasive cancer or death from any cause, whichever occurs first. Patients alived without any events were censored at the date of last contact.

BCSS corresponds to the interval time between chemotherapy initiation and death due to breast cancer. Patients alived were censored at the date of last contact and patients dead from other cause were censored at the date of death.

Statistical Analysis

Patients characteristics at baseline were described with median and range for continuous variables and with frequency and percentage for categorical variables.

RDI was described with mean, standard deviation (std), q1-q3, range and discretized according to the threshold of 85% (suboptimal or low RDI) in the overall population and according to chemotherapy treatment.

Dose delay, dose reduction and early discontinuation were described according to RDI.

Survivals were estimated with the Kaplan Meier method, medians with 95% confidence interval (CI) were given. Survivals were compared according to RDI with logrank test.

Univariate Cox proportional hazard models were used to estimate the association between RDI and OS, BCCS, iDFS. Hazard ratios (HR) with 95%CI were provided.

Safety using the NCI-CTCAE v4.0 scale was provided.

RESULTS

Patients characteristics

We identified 64 eligible patients treated from January 2012 to December 2019. Their clinical and pathological details are summarized in Table 1. The median age at diagnosis was 79 years (range, 75-86 years). Approximately half of patients were overweight or obese. Thirty-nine patients (61%) had a Charlson's score below 1. A high prevalence of hypertension (65%) was observed but most patients (72%) had no more than 3 medications. The G8 score was only performed in a minority of patients (19%). Almost all patients remained independent at home.

Most patients presented stage T2 (68%), positive node (77%), invasive ductal carcinoma (79%), with grade III (56%) and underwent radical mastectomy with Lymph node dissection (59%) including 18% after sentinel lymph node. Genomic test was performed in 8 patients (12%).

Commonly used adjuvant chemotherapy regimens included sequential anthracycline and taxane-based regimens with 28% for epirubicine + cyclophosphamide-weekly paclitaxel (EC-T) and 25% for Adriamycin + cyclophosphamide-weekly paclitaxel (AC-T). Anthracycline administration followed taxanes in 80% of cases. Fifteen patients (23%) received only taxanes without anthracycline, 5 patients (8%) a combination of docetaxel-cyclophosphamide (TC) and 3 patients only weekly Adriamycin. Two patients discontinued the initial AC regimen after one cycle due to weak tolerance and received subsequent cycles of Adriamycin alone. For this two cases, we chose to only consider the first protocol when evaluating the RDI of standard chemotherapies. Half of the patients treated with anthracyclines received GCSF prophylaxis, including 40% as primary prevention.

Table 1 Baseline Characteristics

		overall population n=64	
		n	%
Age, years	Median (range)	79.23 (75-86)	
At least one Charlson comorbidity	No	39	60.94
	Yes	25	39.06
If yes, n=25	Uncomplicated Diabetes	10	40.00
	Myocardial infarction	2	8.00
	congestive heart failure	1	4.00
	Peripheral vascular disease	8	32.00
	CVA or TIA	1	4.00
	Dementia	3	12.00
	COPD	3	12.00
	Hemiplegia	1	4.00
	Moderate to severe CKD	3	12.00
	Localised solid tumor	10	35.71
	Lymphoma	2	8.00
Other personal medical history	No	13	20.31
	Yes	51	79.69
if yes, n=51	HTA	42	82.35
	other cardiovascular history	9	17.65
	Obesity	12	23.53
	Overweight	14	27.45
	Renal failure	3	5.88
	Anxio-depressive syndrome	7	13.73
	Cognitive impairment	2	3.92
	Other cancer	9	14.06
Number of usual treatments > 3	No	46	71.88
	Yes	18	28.13
G8 score done	No	52	81.25
	Yes	12	18.75
Fall in the last 6 months	No	63	98.44
	Yes	1	1.56
Weight loss in the last 6 months	No	60	93.75
	Yes	4	6.25
Lifestyle, lives alone	No	43	68.25
	yes	20	31.75
Caregiver	No	58	90.63
	yes	6	9.38
Home help	No	58	90.63
	Yes	6	9.38
Tumor localisation	Left	30	46.88
	Right	33	51.56
	Bilateral	1	1.56
Palpable axillary lymph node	No	48	75.00
	Yes	16	25.00

Type of surgery	Radical mastectomy	38	59.38
	Conservative surgery	25	39.06
	Sentinel lymph node	29	45.31
	Lymph node dissection	38	59.38
Histological type	Lobular carcinoma	10	15.63
	Infiltrating carcinoma	51	79.69
	tubular adenocarcinoma	1	
	micropapillary carcinoma	2	
Grade	G1	2	3.13
	G2	26	40.63
	G3	36	56.25
Estrogen receptors positive ($\geq 10\%$)	Yes	64	100.00
Progesteron receptors positive ($\geq 10\%$)	Yes	44	68.75
pT	1	14	22.58
	2	42	67.74
	3	5	8.06
	4	1	1.61
N	0	13	20.31
	0mic	2	3.13
	1	16	25.00
	2	19	29.69
	3	14	21.88
Disease stage	I	5	7.94
	IIA	12	19.05
	IIB	11	17.46
	IIIA	22	34.92
	IIIC	13	20.63
Genomic test performed	No	56	87.50
	Yes	8	12.50
Chemotherapy	A	3	4.69
	A+T	7	10.94
	AC+T	16	25.00
	EC+T	18	28.13
	T	15	23.44
	TC	5	7.81
Treated with radiotherapy	No	6	9.38
	Yes	58	90.63
Type of hormonotherapy	Letrozole	61	95.31
	Tamoxifene	3	4.69

Incidence of low RDI

A total of 38 patients (59%) achieved an RDI <85% (Table 2). Among the 26 patients (41%) who received an RDI ≥ 85% only 11% of them received a RDI of 100%. Among the most commonly prescribed regimens, a low RDI was more common with the AC + T (69%) regimen than with the EC + T regimen (56%). The three patients receiving Adriamycine alone had a RDI below 85%. In contrast, 80% (4 out of 5 patients) receiving TC regimen had a RDI above 85%.

Table 2 Distribution of RDI < 85% in overall cohort, by regimen, combination and drug

		n	%
Overall cohort	RDI<85%	38	59,38
	RDI≥85%	26	40,63
By regimen			
A	RDI<85%	3	100
	RDI≥85%	0	0
A+T	RDI<85%	4	57,14
	RDI≥85%	3	42,86
AC+T	RDI<85%	11	68,75
	RDI≥85%	5	31,25
EC+T	RDI<85%	10	55,56
	RDI≥85%	8	44,44
T	RDI<85%	9	60
	RDI≥85%	6	40
TC	RDI<85%	1	20
	RDI≥85%	4	80
By Combination			
AC	RDI<85%	12	75
	RDI≥85%	4	25
EC	RDI<85%	10	55,56
	RDI≥85%	8	44,44
TC	RDI<85%	1	20
	RDI≥85%	4	80
By drug			
adriamycine	RDI<85%	18	69,23
	RDI≥85%	8	30,77
epirubicine	RDI<85%	11	61,11
	RDI≥85%	7	38,89
Taxanes	RDI<85%	30	49,18
	RDI≥85%	31	50,82
cyclophosphamide	RDI<85%	23	58,97
	RDI≥85%	16	41,03

A: Adriamycine; E: epirubicine; T : Taxanes ; C :cyclophosphamide

Table 3 shows the RDI across all regimens and participants. The mean and median RDI administered to all patients were 76% and 78%, respectively. Compared with patients who received TC, patients who received anthracycline-based regimens were more likely to have a low RDI(94% for TC, 76% for EC and 71% for AC).

Table 3 RDI description in overall cohort, by regimen, combination and drug

	n	RDI mean (std)	RDI median	q1-q3	min_max
Overall cohort	64	75.85 (19.14)	77.58	67.56-90.28	27.06-100
By regimen					
A	3	46.04 (9.33)	42.78	38.78-56.57	38.78-56.57
A+T	7	70.45 (27.47)	71.11	37.34-94.44	33.91-100
AC+T	16	75.85 (14.88)	78.44	73.05-86.21	35.84-90.28
EC+T	18	78.93 (15.69)	76.24	71.11-92.79	48.84-100
T	15	74.49 (19.98)	77.56	66.42-90.29	27.06-100
TC	5	94.21 (11.60)	100	97.51-100	73.56-100
By Combination					
AC	16	71.41 (21.07)	71.06	66.54-83.83	25.2-100
EC	18	76.16 (20.54)	75.12	63.6-95.92	33.27-100
TC	5	94.21 (11.60)	100	97.51-100	73.56-100
By drug					
adriamycine	26	65.13 (28.06)	66.67	42.78-88.89	8.33-100
epirubicine	18	78.58 (18.46)	75.07	66.93-100	33.2-100
Taxanes	61	81.88 (17.27)	86.51	71.09-100	27.06-100
cyclophosphamide	39	76.53 (23.40)	79.1	66.48-100	2.56-100

A: Adriamycin; E: epirubicine; T : Taxanes ; C :cyclophosphamide

Factors contributing to low RDI included dose reductions, treatment delays, and early discontinuation of therapy. Dose reductions were required for 37 patients (58%) and dose delays for 33 (52%). Twenty patients (31%) experienced both dose reduction and treatment delay. One in two patients stopped their treatment early. Dose reductions were more frequent with anthracycline-based treatments, with 55% of reductions occurring during the first cycle, while treatment delays were more frequent with taxane-based treatments (43%).

Similar proportion of patients with dose reduction was observed according to RDI (61% and 54% in RDI <85% and RDI ≥85% respectively, p=0.59), but treatment delay (66% and 31% in RDI <85% and RDI ≥85% respectively, p=0.0059) and early treatment discontinuation (68% and 27% in RDI<85% and RDI ≥85% respectively, p=0.0011) were more frequent in patients with low RDI

Table 4 Dose delay, dose reduction, early discontinuation according to RDI

		overall population n=64		RDI<85% n=38		RDI≥85% n=26		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Dose reduction	No	27	42.19	15	39.47	12	46.15	0.5951
	Yes	37	57.81	23	60.53	14	53.85	
Treatment delay	No	31	48.44	13	34.21	18	69.23	0.0059
	Yes	33	51.56	25	65.79	8	30.77	
Early treatment discontinuation	No	31	48.44	12	31.58	19	73.08	0.0011
	Yes	33	51.56	26	68.42	7	26.92	
Combination of Dose reduction and Delay	no reduction and no delay	14	21.88	5	13.16	9	34.62	0.0460
	no reduction but delay	13	20.31	10	26.32	3	11.54	
	reduction but no delay	17	26.56	8	21.05	9	34.62	
	Reduction and delay	20	31.25	15	39.47	5	19.23	
Dose reduction- Treatment Delay- Discontinuation	None	7	10.94	0	0	7	26.92	0,0006
	Reduction alone	8	12.50	2	5.26	6	23.08	
	Delay alone	5	7.81	2	5.26	3	11.54	
	Discontinuation alone	7	10.94	5	13.16	2	7.69	
	Reduction+Delay	11	17.19	8	21.05	3	11.54	
	Reduction+Discontinuation	9	14.06	6	15.79	3	11.54	
	Delay+Discontinuation	8	12.50	8	21.05	0	0	
	Reduction+Delay+Discontinuation	9	14.06	7	18.42	2	7.69	

Low RDI and Survival

Eighteen patients (28%) relapsed, and of these, 17 had metastatic disease. The most common site of metastasis was bone. Median follow up was 8.5 years. Median IDFS was estimated at 6.9 years (95% CI, 5.5 to 9.9).

Compared with patients with RDI≥85%, those with low RDI had lower IDFS (HR 0.52; 95% CI, 0.23 to 1.20; p=0 .11; Fig 1). Nevertheless, results are not statistically significant, despite the observed differences with 20 events in the RDI <85% group versus only 10 events in the high RDI group with median IDFS at 5.7 years versus 9.9 years in RDI≥85%.

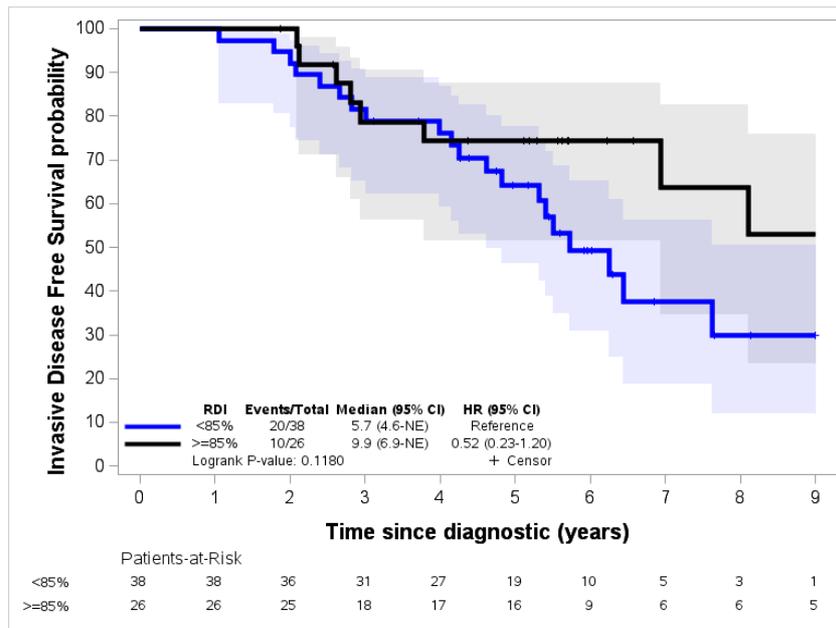


Figure 1 iDFS according to RDI

Among 24 deceased patients, 10 died from breast cancer and 12 from other causes (2 died from unknown reason). Median overall survival was 8.6 years (95% CI, 6.3-NE years). No statistical significant difference was observed for breast cancer-specific mortality according to RDI (hazard ratio [HR], 0.69; 95% CI, 0.17 to 2.82; p= 0.6) (figure2) and for death from all causes (hazard ratio [HR], 0.63; 95% CI, 0.25 to 1.56; p=0.31) (figure 3).

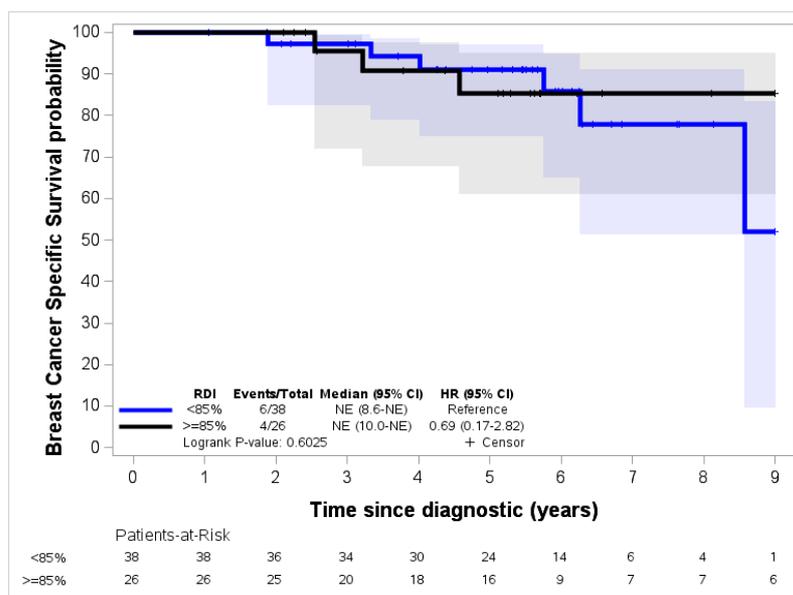


Figure 2 breast cancer-specific mortality according to RDI

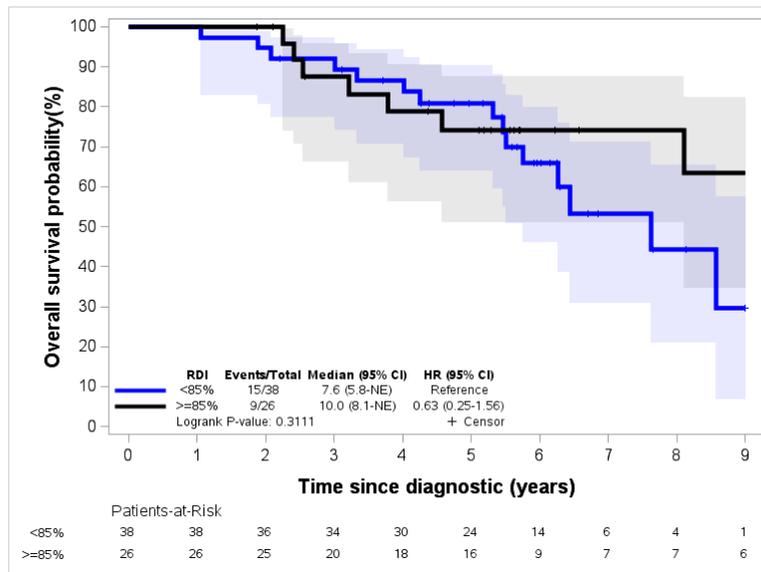


Figure 3 OS according to RDI

Safety

Regarding anthracyclines, side effects were responsible for 55.56% of treatment delays (44.44% being due to social reasons such as vacations or patient preferences). Side effects were also the cause of 59% of definitive chemotherapy discontinuations. The most common side effects reported were: fatigue (86%) with grade III in one patient, nausea (32%), anorexia (25%), which is associated with weight loss in 18% of patients. On biological side, anemia was observed in 45% of cases, with 4.5% being grade III. Neutropenia affected 27% of patients, of which 18% were grade III and 7% were febrile neutropenia.

A total of nine patients (20,5%) were hospitalized during chemotherapy for any causes.

Taxanes appeared to have a higher side effects. They were responsible for 65% of treatment delays and 85% of definitive discontinuations. Taxanes were notorious for causing neurologic issues, with peripheral neuropathies affecting 64% of patients with 5% of grade III. Diarrhea affecting 21% of patients and nausea impacting 16%. Anemia was observed in 36% of cases, with 1,6% being grade III. Neutropenia affected 37% of patients, of which 16,4% were grade III and 6,5% were febrile neutropenia. Compared to anthracyclines, taxanes appeared to be better tolerated hematologically.

Regarding long-term side effects, 19% of patients experience persistent sequelae of peripheral neuropathy. Most other adverse events do not persist over time. No death was considered to be related to chemotherapy regimens. No new signal of toxicity was reported in this study.

DISCUSSION

To our knowledge, BREASTOLD study is the first which has evaluated the proportion of low RDI (<85%) of currently used adjuvant chemotherapy in 75 and older patients.

Our study found that a significant portion of older patients with early-stage breast cancer were unable to complete adjuvant chemotherapy at optimal dose intensity. Only 31% of patients could maintain a relative dose intensity (RDI) of over 85%, and only 11% achieved a perfect RDI of 100%. These findings differ from those reported in previous cohorts studies with results between 63 and 80% of RDI >85%. There are likely multiple explanations for these discrepancies.

First, in others studies, few women were above age 75 years and most were relatively fit at baseline. In HOPE trial (21), the proportion of patients over 75 years old was only 14%. However, previous researches demonstrated that RDI decreased with age (18,19,22). Then, they excluded all patients who had upfront planned dose reductions while in our study, half of the patients treated with anthracyclines already had a dose reduction in the first cycle.

Second, most of studies examined first-generation for early breast cancer regimens not commonly used today like CMF regimens or FEC100 (22,23). By contrast, most patients in our cohort were treated with current standard chemotherapy combining sequential anthracycline and taxane-based regimens. However, this standard treatment has only been validated in younger women, and its efficacy and safety in older women have not been established (8,24). Indeed, older adults were excluded or highly selected in trials of sequential anthracycline and taxane-based regimens. In HOPE trial (21) and study by Raza et al (25), about half of the patients received a TC chemotherapy regimen, while in our study these represented less than 8%. Moreover, several studies have demonstrated that anthracycline treatment is associated with a lower RDI. The lower RDI observed in our study may be partially explained by the high proportion of patients who received anthracycline treatment. According to the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) (26), Docetaxel-cyclophosphamide (4 cycles) offers a potentially superior and better-tolerated option for many older patients compared to doxorubicin-cyclophosphamide. For high-risk older patients ineligible for standard sequential regimens, weekly paclitaxel can be considered as an alternative.

Third, standard chemotherapy in older women can have severe short and long-term side effects while offering limited survival benefits especially since the ASTER 70s trial shows no benefit of adjuvant chemotherapy in addition to endocrine therapy for patients aged ≥ 70 years with estrogen receptors-positive HER2-negative breast cancer with high genomic grade index (27).

Finding ways to identify these women before treatment would enhance personalized care and better support informed decision-making. In our study, only one in five patients underwent a G8 screening score-based oncogeriatric assessment. This is a relatively low proportion, suggesting that there is a significant need for improvement in clinical practice.

There are several limitations to this study. First of all, its relatively small sample size. This limited our ability to definitively analyze the effect of the chemotherapy regimen on RDI or to examine a range of variables that could be associated with low RDI due to insufficient statistical power.

In addition, the follow-up period was short. As such, we did not find a significant association between RDI and cancer recurrence, all-cause mortality, or cancer-specific mortality. While our short-term follow-up prevented conclusive results on RDI's impact, existing evidence suggests a connection between dose intensity and patient outcomes. Studies have shown comparable survival rates between untreated groups and those receiving an RDI below 65% in early-stage breast cancer, and a 20% reduction in dose can reportedly halve cure rates (17,28–30). This emphasizes the potential importance of RDI for prognosis, although further research with longer follow-up is necessary.

CONCLUSION

In conclusion, our BREASTOLD study evaluated the use of adjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer patients over 75 years of age with more unfavorable clinical characteristics than those in prospective trials. Our results showed that only 40% of patients had optimal exposure with a RDI $\geq 85\%$. While our study observed a trend towards increased mortality risk in patients with low RDI, the results were not statistically significant. These results prevent us from definitively concluding whether this reflects a lack of treatment benefit or treatment-related toxicity leading to earlier mortality. This distinction is crucial for informing treatment decisions. Currently, adjuvant chemotherapy remains optional and should be considered only in fit patients after oncogeriatric assessment. More research is required in this area. A paucity of clinical research in elderly cancer patients has continued, necessitating larger scale investigation into the factors influencing the RDI.

BIBLIOGRAPHIE

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2024 Mar 24]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html
2. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ, Deshler A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jul 4;93(13):979–89.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194–220.
4. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 Dec 1;38(34):3987–98.
5. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2005 May 14;365(9472):1687–717.
7. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 1998 Sep 19;352(9132)
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2012 Feb 4;379(9814):432–44.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Electronic address: bc.overview@ctsu.ox.ac.uk, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2023 Apr 15;401(10384):1277–92.
10. Tamirisa N, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Sri Karuturi M, Giordano SH, et al. Association of Chemotherapy With Survival in Elderly Patients With Multiple Comorbidities and Estrogen Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1;6(10):1548–54.
11. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2750–6.
12. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):608–18.
13. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1748 p.
14. Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer.* 1971 Dec;28(6):1479–99.
15. Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Important Adv Oncol.* 1988;121–41.

16. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1609–18.
17. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 1981 Jan 1;304(1):10–5.
18. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4524–31.
19. Shayne M, Crawford J, Dale DC, Culakova E, Lyman GH, ANC Study Group. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Dec;100(3):255–62.
20. Ladwa R, Kalas T, Pathmanathan S, Woodward N, Wyld D, Sanmugarajah J. Maintaining Dose Intensity of Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):e1181–7.
21. Sedrak MS, Sun CL, Ji J, Cohen HJ, Gross CP, Tew WP, et al. Low-Intensity Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Older Women: Results From the Prospective Multicenter HOPE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):316–26.
22. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Mar;77(3):221–40.
23. Oladipo O, Coyle V, McAleer JJ, McKenna S. Achieving optimal dose intensity with adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: a 10-year retrospective study in a UK institution. *Breast J*. 2012;18(1):16–22.
24. Caparica R, Bruzzone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. Anthracycline and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Feb;174(1)
25. Raza S, Welch S, Younus J. Relative dose intensity delivered to patients with early breast cancer: Canadian experience. *Curr Oncol Tor Ont*. 2009 Dec;16(6):8–12.
26. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):e327–40.
27. Brain E, Viansone AA, Bourbouloux E, Rigal O, Ferrero JM, Kirscher S, et al. Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. *J Clin Oncol*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):500–500.
28. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Aug 19;90(16):1205–11.
29. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thürlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Apr;18(7):1412–22.
30. Sandy J, Della-Fiorentina S. Relative dose intensity in early stage breast cancer chemotherapy: A retrospective analysis of incidence, risk factors and outcomes at a south-west Sydney cancer clinic. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013 Dec;9(4):365–72.

CONCLUSION

À notre connaissance, l'étude BREASTOLD est la première étude à avoir évalué la proportion d'Intensité Dose Relative faible (<85%) chez les patientes âgées de 75 ans et plus, recevant une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein localisé à haut risque.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant reçu une chimiothérapie sous-optimale ou à faible intensité de dose relative (IDR), définie comme une IDR < 85 %. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale (OS), la survie sans maladie invasive (IDFS) et la survie spécifique au cancer du sein (BCS).

Notre étude a révélé qu'une part importante des patientes âgées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce n'étaient pas en mesure de terminer la chimiothérapie adjuvante à l'intensité de dose optimale. Seulement 41 % des patientes de notre étude ont pu maintenir une intensité de dose relative (IDR) de plus de 85 %, et seulement 11 % ont atteint une IDR totale de 100 %. Parmi les schémas les plus couramment prescrits, un IDR faible était plus fréquemment observé avec le schéma Adriamycine-Cyclophosphamide et Paclitaxel (AC + T) qu'avec le schéma Epirubicine-Cyclophosphamide et Paclitaxel (EC + T). Toutes les patientes recevant l'Adriamycine seule avaient un IDR inférieur à 85 %. En revanche, 80 % (4 patientes sur 5) recevant le schéma Docetaxel-Cyclophosphamide (TC) avaient un IDR supérieur à 85 %.

Les facteurs contribuant à une IDR faible comprenaient les réductions de dose, les reports de traitement et l'arrêt précoce de la chimiothérapie. Des réductions de dose ont été nécessaires pour 37 patients (58 %) et des reports de traitement pour 33 (52 %). Vingt patients (31 %) ont subi à la fois une réduction de dose et un report de traitement. Un patient sur deux a arrêté son traitement prématurément. Les réductions de dose étaient plus fréquentes avec les traitements à base d'anthracycline, 55% des réductions ayant lieu au cours du premier cycle, tandis que les reports de traitement étaient plus fréquents avec les traitements à base de taxanes. Une proportion similaire de patients ayant bénéficié d'une réduction la dose a été observée en fonction de l'IDR (60,53 % pour un IDR <85 % et 53,85 % pour un IDR ≥85 %, $p=0,59$), mais le report de traitement (65,79 % et 30,77 % pour un IDR <85 % et un IDR ≥85 % respectivement, $p=0,0059$) et l'arrêt précoce du traitement étaient plus fréquents chez les patients ayant un IDR faible (68,42 % et 26,92 % pour un IDR <85 % et un IDR ≥85 % respectivement, $p=0,0011$).

Les effets secondaires des anthracyclines étaient responsables de la moitié des reports de traitement. Concernant les taxanes, les toxicités ont engendré 65% des reports de traitement et 85% des arrêts définitifs des traitements.

Les résultats retrouvés dans BREASTOLD diffèrent de ceux rapportés dans la littérature où l'on retrouve des résultats entre 63 et 80% de RDI >85%. Plusieurs explications à ces divergences peuvent être mis en évidence.

Tout d'abord, peu de femmes étaient âgées de plus de 75 ans dans des cohortes pourtant accès sur des populations gériatriques. Dans l'étude HOPE (132), la population était âgée de 65 ans et plus (médiane d'âge 69 ans), et la proportion des plus de 75 ans n'était que de 14 %. Or, des recherches antérieures ont démontré que l'IDR diminuait avec l'âge (125,133,134). D'autre part, tous les patients ayant reçu une dose réduite de chimiothérapie dès l'initiation du traitement ont été exclus, contrairement à l'étude BREASTHOLD où la moitié des patients traitées par anthracyclines avaient déjà subi une réduction de dose dès le premier cycle.

De plus, la plupart des essais ont étudié des protocoles de chimiothérapies qui ne sont plus couramment utilisés en situation adjuvante, comme les protocoles par CMF ou FEC100 (134,135). Les patientes de notre cohorte ont été traitées avec la chimiothérapie standard actuelle combinant des régimes séquentiels à base d'anthracycline et de taxane. Cependant, ce traitement standard n'a été validé que chez les femmes jeunes, et son efficacité ainsi que sa tolérance chez les femmes âgées n'ont pas été établies (58,136). Dans l'essai HOPE (132) et l'étude de Raza et al (137), environ la moitié des patientes ont reçu une chimiothérapie à base de TC contre 8% dans l'étude BREASTOLD. Or, plusieurs études ont démontré qu'un traitement par anthracycline est associé à un IDR plus faible, pouvant donc expliquer en partie nos résultats. Selon la Société européenne des spécialistes du cancer du sein (EUSOMA) et la Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG) (138), la combinaison docetaxel-cyclophosphamide (4 cycles) offre une option potentiellement supérieure et mieux tolérée pour de nombreux patients âgés par rapport à un traitement par doxorubicine-cyclophosphamide.

Il est important aussi de relever que ce traitement de chimiothérapie peut avoir des effets secondaires sévères à court et à long terme tout en offrant des avantages limités en termes de survie. L'essai ASTER 70s (120) n'a montré aucun bénéfice de la chimiothérapie adjuvante

en plus du traitement hormonal pour les patientes âgées de ≥ 70 ans atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif à récepteurs d'œstrogènes positifs avec un index de grade génomique élevé. En France, sur la base de ces nouvelles données, la Haute Autorité de Santé (HAS) a restreint l'utilisation des quatre signatures génomiques aux patientes de moins de 70 ans pour lesquelles la chimiothérapie adjuvante reste optionnelle, peu fréquente, au cas par cas, et avec un bénéfice marginal ou incertain (139).

Trouver des moyens d'identifier les fragilités de ces femmes avant la mise en place du traitement permettrait d'améliorer les soins personnalisés et une prise de décision éclairée. Dans notre étude, seule une patiente sur cinq a fait l'objet d'une évaluation oncogériatrique basée sur le score de dépistage G8. Il s'agit d'une proportion relativement faible, qui nécessiterait l'augmentation des évaluations oncogériatriques dans la pratique courante.

En conclusion, notre étude BREASTOLD a évalué l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez des patientes de plus de 75 ans atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, et présentant des caractéristiques cliniques plus défavorables que celles des essais prospectifs. Nos résultats ont montré que seulement 40% des patientes avait un traitement optimal avec un RDI $\geq 85\%$. Bien que notre étude ait observé une tendance à l'augmentation du risque de mortalité chez les patients ayant un IDR faible, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Ces résultats ne nous permettent pas de conclure si cela reflète d'un manque de bénéfice du traitement ou d'une toxicité liée à celui-ci conduisant à une mortalité plus précoce. Cette distinction est cruciale pour éclairer les décisions thérapeutiques. À l'heure actuelle, la chimiothérapie adjuvante reste une option et ne devrait être envisagée que chez les patients en bon état général, après une évaluation oncogériatrique. La recherche clinique incluant les patients âgés atteints de cancer reste insuffisante. Des recherches supplémentaires à plus grande échelle sont nécessaires afin d'établir la meilleure stratégie thérapeutique.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année	9
Figure 2 Mammographie. Source: CHU Besançon, service de radiologie	14
Figure 3 Cancer in situ et infiltrant. Source: Institut national du cancer	16
Figure 4 carcinome infiltrant non spécifique en microscopie. Source: Collège national d'anatomopathologie	17
Figure 5 carcinome lobulaire infiltrant. Source: collège national d'anatomopathologie	17
Figure 6 Immunomarquage des récepteurs aux œstrogènes : fort marquage nucléaire des cellules tumorales. Source: Collège national d'anatomopathologie.....	18
Figure 7 Immunomarquage de HER2 : forte expression membranaire de HER2 au niveau des cellules tumorales (3+). Source: Collège national d'anatomopathologie.....	19
Figure 8 Ganglion sentinelle. Source: Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, États-Unis et ses sociétés affiliées.	23
Figure 9 Etages de BERG	23
Figure 10 différents mécanismes d'action des chimiothérapies	25
Figure 11 Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein.....	28
Figure 12 Recommandations de l'ASCO concernant l'usage des biomarqueurs	31
Figure 13 Pyramide des âges en 2013 et 2070. Source: Insee, projections de population 2013- 2070.....	32
Figure 14 Formule de calcul de la DIR selon Hryniuk.....	38
Tableau 1 Risque de cancer en fonction de la mutation génétique (en %)	11
Tableau 2 Marquage immunohistochimique, statut HER2 et indication thérapeutique en situation adjuvante	20
Tableau 3 Classification TNM simplifiée du cancer du sein 8ème édition	21
Tableau 4 Score G8.....	35

BIBLIOGRAPHIE

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
2. Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref: PANOKFR2023B [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
3. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Sein [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-sein>
4. SPF. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/stade-au-diagnostic-des-cancers-du-sein-du-colon-et-du-rectum-etude-realisee-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim>
5. Risk factors for breast cancer in women - A systematic review of the literature | National Screening Unit [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.nsu.govt.nz/publications/risk-factors-breast-cancer-women-systematic-review-literature>
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl.* 1996 Jun 22;347(9017):1713–27.
7. Borg Å, Haile RW, Malone KE, Capanu M, Diep A, Törngren T, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 Deleterious Mutations and Variants of Unknown Clinical Significance in Unilateral and Bilateral Breast Cancer: The WECARE Study. *Hum Mutat.* 2010 Mar;31(3):E1200–40.
8. Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, Healey S, Pooley KA, Schmutzler RK, et al. Common Breast Cancer-Predisposition Alleles Are Associated with Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Am J Hum Genet.* 2008 Apr 11;82(4):937–48.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet Lond Engl.* 2001 Oct 27;358(9291):1389–99.
10. Alm El-Din MA, El-Badawy SA, Taghian AG. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: general review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Dec 1;72(5):1291–7.
11. Arnold M, Touillaud M, Dossus L, Freisling H, Bray F, Margaritis I, et al. Cancers in France in 2015 attributable to high body mass index. *Cancer Epidemiol.* 2018 Feb 1;52:15–9.
12. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2005 Apr 10;114(3):448–54.
13. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Jan;107(1):103–11.
14. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Les traitements hormonaux

substitutifs de la ménopause. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272308/fr/les-traitements-hormonaux-substitutifs-de-la-menopause

15. Shield KD, Marant Micallef C, Hill C, Touvier M, Arwidson P, Bonaldi C, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to different levels of alcohol consumption. *Addict Abingdon Engl*. 2018 Feb;113(2):247–56.
16. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2012 Oct 23;107(9):1608–17.
17. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr*. 2020 Apr;150(4):663–71.
18. Menvielle G, Kulhánová I, Bryère J, Launoy G, Eilstein D, Delpierre C, et al. Tobacco-attributable burden of cancer according to socioeconomic position in France. *Int J Cancer*. 2018;143(3):478–85.
19. Richard JB. Tendances de long terme des consommations de tabac et d'alcool en France, au prisme du genre et des inégalités sociales.
20. SPF. Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 : résultats principaux [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/nombre-et-fractions-de-cancers-attribuables-au-mode-de-vie-et-a-l-environnement-en-france-metropolitaine-en-2015-resultats-principaux>
21. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2020-2021 et évolution depuis 2005 [Internet]. [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2020-2021-et-evolution-depuis-2005>
22. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers.
23. Pourcel G, Ledesert B, Bousquet PJ, Ferrari C, Viguier J, Buzyn A. [Waiting times for cancer care in four most frequent cancers in several French regions in 2011 and 2012]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Dec;100(12):1237–50.
24. Le diagnostic de cancer du sein [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/symptomes-diagnostic>
25. Symptômes - Cancer du sein [Internet]. [cited 2023 Nov 28]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Symptomes>
26. TARDIVON A. imagerie de la femme. 2014.
27. Cahier des charges pour les radiologues. *J Radiol*. 2006 Dec 1;87:27–46.
28. Jales RM, Sarian LO, Torresan R, Marussi EF, Alvares BR, Derchain S. Simple rules for ultrasonographic subcategorization of BI-RADS®-US 4 breast masses. *Eur J Radiol*. 2013 Aug;82(8):1231–5.
29. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2018 Nov;16(11):1362–89.
30. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):830–49.
31. Duchesne N, Jaffey J, Florack P, Duchesne S. Redefining ultrasound appearance criteria of positive axillary lymph nodes. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol*. 2005 Dec;56(5):289–96.
32. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2010 May;46(8):1296–316.

33. Masson E. EM-Consulte. [cited 2024 Jan 26]. *Le journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, une nouvelle revue pédagogique pour la communauté radiologique francophone. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1203589/le-journal-d-imagerie-diagnostique-et-intervention>
34. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 4. 2012.
35. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 Sep 23;5(1):66.
36. Guinebretière JM. Cancers canauxaires et lobulaires : Quelles sont les différences pour l'anatomo-cyto-pathologiste ? In: *Cancer du sein* [Internet]. Paris: Springer-Verlag; 2006 [cited 2023 Jun 5]. p. 181–91. Available from: http://link.springer.com/10.1007/2-287-31109-2_9
37. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*. 1989 Nov 1;64(9):1914–21.
38. Yip CH, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol*. 2014 Nov;10(14):2293–301.
39. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10087):2415–29.
40. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997–4013.
41. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2012 Apr;21(2):112–23.
42. Gerber B, Seitz E, Müller H, Krause A, Reimer T, Kundt G, et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Nov;82(1):29–37.
43. Koolen BB, Vrancken Peeters MJTFD, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HSA, Van Der Hage JA, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jan;131(1):117–26.
44. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Updates to the AJCC Breast TNM Staging System: The 8th Edition. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jul 8;67(4):290–303.
45. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1158–70.
46. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
47. Hasan Y, Kim L, Martinez A, Vicini F, Yan D. Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates for the lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):619–25.
48. Association Of Breast Surgery At. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2009;35:S1–22.
49. Chung AP, Huynh K, Kidner T, Mirzadehgan P, Sim MS, Giuliano AE. Comparison of

outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2012 Jul;215(1):137–46; discussion 146-147.

50. Mazouni C, Pachet C, Rimareix F. [Indications and technical procedures of mastectomy with immediate breast reconstruction]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009 Sep;37(9):742–8.

51. Vincent L, Margueritte F, Uzan J, Owen C, Seror J, Pouget N, et al. Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris)*. 2017 Apr;104(4):356–62.

52. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, 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. *Lancet Oncol*. 2010 Oct 1;11(10):927–33.

53. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1700–12.

54. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1385–93.

55. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918–26.

56. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Mar;2(3):322–9.

57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2005 May 14;365(9472):1687–717.

58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012 Feb;379(9814):432–44.

59. Young RC, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *N Engl J Med*. 1981 Jul 16;305(3):139–53.

60. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. épirubicine : substance active à effet thérapeutique. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/epirubicine-6773.html>

61. Huizing MT, Misser VH, Pieters RC, ten Bokkel Huinink WW, Veenhof CH, Vermorken JB, et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest*. 1995;13(4):381–404.

62. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Sep 14]. Paclitaxel : substance active à effet thérapeutique. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paclitaxel-4403.html>

63. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Cyclophosphamide : substance active à effet thérapeutique. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyclophosphamide-1145.html>

64. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery

- on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2011 Nov 12;378(9804):1707–16.
65. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Mar 29;371(9618):1098–107.
66. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2014 Jun 21;383(9935):2127–35.
67. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2005 Dec 17;366(9503):2087–106.
68. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Aug 1;65(5):1353–60.
69. Clere N, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actual Pharm*. 2018 Sep 1;57(578, Supplement):8–11.
70. Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010 Dec 1;39(8, Supplement):F71–8.
71. Garreau JR, Delamelena T, Walts D, Karamlou K, Johnson N. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *Am J Surg*. 2006 Oct;192(4):496–8.
72. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836–46.
73. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2011 Aug 27;378(9793):771–84.
74. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*. 2002 Nov 1;95(9):2006–16.
75. Cremoux P de, Diéras V, Poupon MF, Magdelénat H, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Dec 1;91(12):917–27.
76. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2747–57.
77. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010 Dec;11(12):1135–41.
78. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):486–92.
79. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol [Internet]*. 2018 Nov 19 [cited

- 2023 Mar 29]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.18.01160?role=tab>
80. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(2):e88238.
 81. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29;385(5):395–405.
 82. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jan 1;110(1).
 83. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, Ponzzone R, Durando A, Amaducci L, et al. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Oct;22(10):1458–67.
 84. Zeng Y, Gao W, Chen X, Shen K. Association of 21-gene recurrence score and locoregional recurrence in early breast cancer patients. *Cancer Biomark Sect Dis Markers*. 2022;35(1):111–8.
 85. Sparano JA, Gray RJ, Wood WC, Makower DF, Lively TG, Saphner TJ, et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 20;36(18_suppl):LBA1–LBA1.
 86. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2336–47.
 87. Projections de population à l’horizon 2070 - Insee Première - 1619 [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228#graphique-figure3>
 88. Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus - Oncogériatrie [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatric/Epidemiologie>
 89. Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Diéras V, Jouve M, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *The Breast*. 2004 Oct 1;13(5):369–75.
 90. Mustacchi G, Cazzaniga ME, Pronzato P, De Matteis A, Di Costanzo F, Floriani I, et al. Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007 Jun;18(6):991–6.
 91. Héry 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. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008 Jun;19(6):1187–94.
 92. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Sep 21;103(18):1397–402.
 93. Laki F, Kirova YM, Savignoni A, Campana F, Levu B, Estève M, 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. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1530–8.
 94. Brunello A, Basso U, Pogliani C, Jirillo A, Ghiotto C, Koussis H, et al. Adjuvant chemotherapy for elderly patients (> or =70 years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2005 Aug;16(8):1276–82.
 95. Evron E, Goldberg H, Kuzmin A, Gutman R, Rizel S, Sella A, et al. Breast cancer in octogenarians. *Cancer*. 2006 Apr 15;106(8):1664–8.

96. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Apr 5;92(7):550–6.
97. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Dec 5]. Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ? Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1602970/fr/comment-reperer-la-fragilite-en-soins-ambulatoires
98. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist.* 2000;5(3):224–37.
99. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012 Aug;23(8):2166–72.
100. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One.* 2014;9(12):e115060.
101. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Sep;55(3):241–52.
102. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 1963 Sep 21;185:914–9.
103. Guigoz Y, Vellas BJ. [Malnutrition in the elderly: the Mini Nutritional Assessment (MNA)]. *Ther Umsch Rev Ther.* 1997 Jun;54(6):345–50.
104. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
105. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med.* 1994 Jan 15;120(2):104–10.
106. Balducci L, Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000 Sep;35(3):147–54.
107. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 Aug 20;32(24):2595–603.
108. Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, de Glas NA, Battisti NML, Baldini C, et al. What Every Oncologist Should Know About Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer: Young International Society of Geriatric Oncology Position Paper. *J Oncol Pract.* 2018 Feb;14(2):85–94.
109. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013 May;24(5):1306–12.
110. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Sep 20;29(27):3636–42.
111. Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M, Gridel G, Mosseri V, Bouleuc C, et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Jul;63(7):724–30.
112. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):e148-160.

113. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1832–43.
114. Hurria A, Dale W, Mooney M, Rowland JH, Ballman KV, Cohen HJ, et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Aug 20;32(24):2587–94.
115. Zeng C, Wen W, Morgans AK, Pao W, Shu XO, Zheng W. Disparities by Race, Age, and Sex in the Improvement of Survival for Major Cancers: Results From the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program in the United States, 1990 to 2010. *JAMA Oncol*. 2015 Apr;1(1):88–96.
116. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Adjuvant chemotherapy and differential invasive breast cancer specific survival in elderly women. *J Geriatr Oncol*. 2013 Apr;4(2):148–56.
117. Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast Cancer in Women Older Than 80 Years. *J Oncol Pract*. 2016 Feb;12(2):123–32.
118. Smith BD, Jiang J, McLaughlin SS, Hurria A, Smith GL, Giordano SH, et al. Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4647–53.
119. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3580–7.
120. Brain E, Viansone AA, Bourbouloux E, Rigal O, Ferrero JM, Kirscher S, et al. Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. *J Clin Oncol*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):500–500.
121. Elomrani F, Zine M, Afif M, L'annaz S, Ouziane I, Mrabti H, et al. Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment. *Breast Cancer Dove Med Press*. 2015;7:165–71.
122. Longo DL, Duffey PL, DeVita VT, Wesley MN, Hubbard SM, Young RC. The calculation of actual or received dose intensity: a comparison of published methods. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991 Nov;9(11):2042–51.
123. Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Important Adv Oncol*. 1988;121–41.
124. Vary A, Lebellec L, Di Fiore F, Penel N, Cheymol C, Rad E, et al. FOLFIRINOX relative dose intensity and disease control in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211029825.
125. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4524–31.
126. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1748 p.
127. Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer*. 1971 Dec;28(6):1479–99.
128. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1984 Nov;2(11):1281–8.
129. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1609–18.
130. Lj H, M R, Pk M, H W, J C. A review of relative dose intensity and survival in patients

- with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Nov 21];93(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459671/>
131. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Aug 19;90(16):1205–11.
 132. Sedrak MS, Sun CL, Ji J, Cohen HJ, Gross CP, Tew WP, et al. Low-Intensity Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Older Women: Results From the Prospective Multicenter HOPE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):316–26.
 133. Shayne M, Crawford J, Dale DC, Culakova E, Lyman GH, ANC Study Group. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Dec;100(3):255–62.
 134. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Mar;77(3):221–40.
 135. Oladipo O, Coyle V, McAleer JJ, McKenna S. Achieving optimal dose intensity with adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: a 10-year retrospective study in a UK institution. *Breast J*. 2012;18(1):16–22.
 136. Caparica R, Bruzzone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. Anthracycline and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Feb;174(1):27–37.
 137. Raza S, Welch S, Younus J. Relative dose intensity delivered to patients with early breast cancer: Canadian experience. *Curr Oncol Tor Ont*. 2009 Dec;16(6):8–12.
 138. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):e327–40.
 139. Yann C. Actualisation 2023 : utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- de stade précoce. 2023;

ANNEXES

Annexe 1 : Grading histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) (modifié selon Elston et Ellis)

Différenciation tubulo-glandulaire

Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)

- > 75% : tumeur bien différenciée : **1**
- 10-75% : tumeur moyennement différenciée : **2**
- < 10% : tumeur peu différenciée : **3**

Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie *Apprécié sur la population tumorale prédominante*

- Noyaux petits, réguliers, uniformes : **1**
- Pléomorphisme modéré : **2**
- Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : **3**

Nombre de mitoses *À compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)*

- 1 sur quelques champs : **1**
- 2-3 sur la majorité des champs : **2**
- > 2-3 sur la majorité des champs : **3**

Score total par addition des 3 paramètres

- 3-4-5 : **Grade I**
- 6-7 : **Grade II**
- 8-9 : **Grade III**

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS	3
PREAMBULE	5
INTRODUCTION	7
1 Généralités	9
1.1 Epidémiologie en France	9
1.2 Facteurs de risque	10
1.2.1 Haut risque	10
1.2.2 Moyen et faible risque.....	11
1.3 Dépistage organisé du cancer du sein	12
1.4 Examen clinique	13
1.5 Examen radiologique	13
1.5.1 Mammographie	13
1.5.2 Echographie	15
1.5.3 IRM mammaire	15
1.6 Actes invasifs diagnostiques	16
1.7 Anatomopathologie	16
1.7.1 Grade histopronostique.....	18
1.7.2 Evaluation des récepteurs hormonaux.....	18
1.7.3 Evaluation du statut HER2	19
1.8 Bilan d'extension	20
1.9 Classification TNM	20
1.10 Traitements du cancer du sein localisé hormonosensible, HER2 négatif	22
1.10.1 Chirurgie du sein	22
1.10.2 Chirurgie du creux axillaire.....	22
1.10.3 Chimiothérapie.....	24
1.10.4 Radiothérapie.....	26
1.10.5 Hormonothérapie.....	27
1.11 Tests génomiques	30
2 Le cancer du sein chez les personnes âgées	32
2.1 Epidémiologie	32
2.2 Caractéristiques biologiques du cancer du sein chez la personne âgée	33
2.3 Définitions gériatriques	33
2.4 Evaluation oncogériatrique	34
3 Rationnel de l'étude BREASTOLD	37
3.1 Chimiothérapie adjuvante chez les personnes âgées atteintes d'un cancer du sein	37
3.2 Notion de dose intensité relative (DIR)	38
3.3 Dose intensité relative chez les personnes âgées atteinte d'un cancer du sein localisé ..	39
ARTICLE	43
CONCLUSION	65

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	71
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXES.....	83
TABLE DES MATIÈRES	85

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : MARCHI Sophie

Thèse soutenue le : 05/07/2024

Titre de la thèse : Dose Intensité Relative des chimiothérapies adjuvantes chez les patientes âgées de plus de 75 ans ayant un cancer du sein localisé hormonosensible HER2 négatif

Résumé :

Le bénéfice en termes de survie conféré par la chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé à haut risque est bien établi. Il existe des recommandations spécifiques concernant la chimiothérapie adjuvante pour les patientes âgées, mais les niveaux de preuve sont faibles en raison du manque de données. Cependant, les patients âgés présentent une chimiotoxicité accrue, ce qui entraîne des réductions de dose et des retards de traitement. Dans le cadre d'un traitement adjuvant à visée curatif, il est recommandé de maintenir une intensité de dose relative (IDR) $> 85\%$.

L'étude BREASTOLD est une étude descriptive rétrospective des patientes âgées de plus de 75 ans traitées par chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein RH+ HER2 – en Franche Comté.

Soixante-quatre patients (âge médian, 79 ans) ont été inclus. Au total, 38 patients (59 %) ont obtenu un IDR $< 85\%$. Parmi les 26 patients (41 %) qui ont obtenu une IDR $\geq 85\%$, seuls 11 % d'entre eux ont obtenu une IDR de 100 %. Les facteurs contribuant à un IDR faible comprenaient les réductions de dose ($p=0,59$), les reports de traitement ($p=0,0059$) et l'arrêt précoce du traitement ($p=0,0011$). Bien que notre étude ait observé une tendance à l'augmentation du risque de mortalité chez les patients ayant un IDR faible, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

À l'heure actuelle, la chimiothérapie adjuvante reste une option et ne devrait être envisagée que chez les patients en bon état général, après une évaluation oncogériatrique.

Mots clés: Relative dose intensity, breast cancer, adjuvant chemotherapy, elderly

