

LE CANCER DU SEIN DE LA FEMME ÂGÉE

M. MARTIN (1), J. COLLIGNON (2), A. RORIVE (2), CH. ANDRÉ (2), M. BOURHABA (3), S. ALLEPAERTS (4), PH. COUCKE (5), E. LIFRANGE (6), G. JERUSALEM (7)

RESUME : Le traitement du cancer du sein de la femme âgée n'est pas standardisé. Compte tenu de l'hétérogénéité de cette population, la prise en charge des maladies localisées et métastatiques devra tenir compte des caractéristiques du cancer et celles de la patiente, comme les comorbidités, l'espérance de vie et le contexte social.

MOTS-CLÉS : Femmes âgées - Cancer du sein - Chimiothérapie - Hormonothérapie

BREAST CANCER IN THE ELDERLY PATIENT

SUMMARY : There is no standard of care for breast cancer treatment in the elderly patient. Given the heterogeneity of this population, the treatment of both localized and metastatic disease, requires to take into account not only the characteristics of this cancer but also factors related to the patient such as co-morbidities, life expectancy and the social environment.

KEYWORDS : Elderly Women - Breast Cancer - Chemotherapy - Hormonal therapy

INTRODUCTION

La femme âgée est souvent définie par les auteurs comme une patiente de plus de 70 ans. Le traitement du cancer du sein chez la femme âgée n'est pas standardisé, contrairement à celui de la femme plus jeune. Cette population est, d'une part, sous-représentée dans les études cliniques en raison de limites d'âge à l'inclusion et/ou de l'existence de co-morbidités, et d'autre part, fortement hétérogène.

Pourtant, l'âge est un facteur de risque de développement du cancer du sein. Aussi, avec le vieillissement de la population, il faut s'attendre à une augmentation du nombre de diagnostics et de prises en charge dans les prochaines années.

INCIDENCE ET CARACTÉRISTIQUES

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et la première cause de mortalité féminine par cancer.

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, son pic se situe aux alentours de 75 ans, la plus haute incidence se trouve dans la tranche d'âge des 75-79 ans. Trente pour cent des cancers du sein sont diagnostiqués chez des personnes de 70 ans et plus (25% chez les 65-74 ans, 25% chez les 75-84 ans et 10% chez les 85 ans et plus).

En Belgique, le taux d'incidence du cancer du sein à 75 ans est de 362/100.000/an. En 2006, le registre national du cancer a enregistré 9.489 nouveaux cas dont 2.863 chez les plus de 70 ans.

Le cancer du sein de la personne âgée présente, généralement, des caractéristiques biologiques lui conférant un pronostic favorable : des récepteurs hormonaux bien exprimés, un faible grade histologique, un Ki 67 peu élevé et un p53 normal (1).

On dénombre plus de tumeurs de type lobulaire et de carcinome mucineux dans cette tranche d'âge (1). Plus de 80 % des tumeurs sont hormono-sensibles et le pourcentage de surexpression du HER2 diminue avec l'âge, se situant entre 7 et 20% selon les données de la littérature. Il existe cependant, comme chez les plus jeunes, des maladies extrêmement agressives (15% de tumeurs triple négatives).

La plupart des diagnostics se font à un stade localisé (stade I-II), comme chez la femme plus jeune (1). Les lésions sont cependant de taille plus importante, et donc généralement palpables, vraisemblablement en raison de prise en charge plus tardive. L'envahissement ganglionnaire est décrit, tantôt comme plus, tantôt comme moins fréquent.

Les femmes âgées forment une population de patientes tout à fait particulière, présentant des caractéristiques dont il faudra tenir compte à chaque moment de la prise en charge.

On retiendra, tout d'abord, une espérance de vie réduite, mais souvent suffisamment longue pour voir se profiler la rechute. Ensuite, il existe souvent des facteurs de morbidités majeurs (hypertension artérielle, cardiopathie, bronchite

(1) Chef de Clinique Adjoint (2) Chef de Clinique, (3) Assistant, Master complémentaire (7) Chef de Service, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, Service de Gériatrie, CHU de Liège.

(5) Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(6) Chef de Service, Service de Sénologie, CHU de Liège.

chronique, démence, accident vasculaire cérébral antérieur, ostéoporose, insuffisance rénale, diabète, antécédent néoplasique) et mineurs (troubles digestifs, arthropathie, troubles visuels ou auditifs, anémie, dépression, Parkinson), augmentant avec l'âge (2) et pouvant limiter ou compliquer les traitements, ainsi qu'une polymédication fréquente, se majorant avec le temps (interactions médicamenteuses, adhérence à la thérapeutique). Enfin, il faut tenir compte d'un contexte social particulier (solitude, manque de ressources familiales et financières, dépendance, difficultés de déplacement). Une bonne évaluation gériatrique est donc primordiale avant toute prise en charge.

Il existe de nombreuses échelles d'évaluation. Cependant, aucune n'est spécifique du patient atteint d'un cancer (3). Multidisciplinaires, ces échelles tiennent compte, en plus des pathologies associées, de facteurs biologiques (albumine, hémoglobine, interleukine 6, créatinine, CRP), de l'état nutritionnel, fonctionnel (indice de performance, activités quotidiennes, exercice physique) et cognitif du patient.

Les anglo-saxons séparent généralement plus simplement les patientes en 2 groupes : les patientes «fit» et les «unfit». Les patientes «fit» représentent, en moyenne, 35% de la population.

Les études observationnelles mettent en évidence une augmentation des prises en charge sous-optimales avec l'âge. Celles-ci concernent le dépistage (dépistage organisé limité à 69 ans), le diagnostic, notamment l'obtention des facteurs pronostiques (immuno-histochimie, statut ganglionnaire) et le traitement (chirurgie conservatrice, curage axillaire, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie).

Toutes les études, quel que soit leur objectif, soulignent l'impact négatif sur le pronostic d'un traitement sous-optimal (4). Il est donc important de définir des recommandations thérapeutiques pour les femmes âgées.

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE LOCALISÉE

TRAITEMENT LOCO-RÉGIONAL

Approche chirurgicale

La chirurgie est le traitement premier du cancer du sein. La chirurgie mammaire est une chirurgie à faible risque (mortalité évaluée entre 0 et 0,3% chez les patientes âgées). En termes de complications, on note un taux de séromes plus

important chez la femme âgée, ainsi qu'une altération cognitive postopératoire plus fréquente. En cas de contre-indication à l'anesthésie générale, des interventions sous anesthésie locale ou sous hypnose peuvent être considérées.

Des marges chirurgicales exemptes d'infiltration tumorale restent de première importance dans une population âgée.

Le traitement conservateur (tumorectomie suivie d'une radiothérapie) est le traitement de choix en cas de maladie localisée, chez la femme âgée comme chez la femme jeune.

L'étude randomisée de Fisher, parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2002, a comparé la tumorectomie avec ou sans radiothérapie et la mastectomie en cas de tumeur de stade I ou II. Elle a démontré, après un suivi de 20 ans, l'équivalence du traitement conservateur et de la mastectomie en termes de survie globale ainsi que le bénéfice de l'irradiation après tumorectomie sur la réduction du risque de rechute locale (5). L'étude n'incluait cependant que peu de patientes âgées (âge médian 50-53 ans). L'analyse des sous-groupes selon l'âge ne montrait pas de différence d'efficacité thérapeutique bien que la femme plus jeune présente un risque légèrement accru de récurrence locale après traitement conservateur.

La mastectomie conserve ses indications carcinologiques : tumeurs multicentriques, de grande taille (> 3-4 cm), rétro-aréolaires, ou dont les marges sont envahies après chirurgie conservatrice (6). Elle est également recommandable si une radiothérapie post-opératoire n'est pas envisageable. Selon les études, il n'existe pas de différence de qualité de vie après traitement conservateur ou mastectomie. Cependant, chez la femme âgée, comme chez la femme plus jeune, on note une plus mauvaise image de soi et un déficit fonctionnel plus important du bras du côté opéré en cas de chirurgie radicale. La place du curage axillaire n'est pas toujours claire. Le curage axillaire s'accompagne d'une morbidité importante (douleurs, paresthésies, faiblesse musculaire, lymphoedème) pouvant nuire à la qualité de vie des patientes. De plus, il s'agit d'une procédure dont l'objectif est davantage la stadification clinique que le succès thérapeutique. Il est indiqué en cas d'envahissement ganglionnaire clinique.

La technique du ganglion sentinelle, technique peu invasive et très sensible, a également sa place chez la femme âgée en cas de petite tumeur. Elle permet d'éviter le curage ganglionnaire si l'envahissement tumoral n'est pas démontré.

L'hormonothérapie seule peut être une option chez des patientes ayant une espérance de vie réduite, un mauvais état général, des contre-indications à l'anesthésie ou refusant catégoriquement la chirurgie. Une étude a comparé un traitement hormonal par tamoxifène à une chirurgie suivie de cette hormonothérapie. Elle n'a pas montré, après un suivi de 13 ans, de différence en survie globale entre les 2 bras. Cependant, le contrôle local de l'affection est meilleur après chirurgie (meilleure survie sans récurrence) (7).

Radiothérapie

Une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de traitement chirurgical conservateur. L'intérêt de celle-ci est bien établi chez la femme âgée. Le «Cancer and Leukemia Group B» (CALGB), en association avec «l'Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG) et le «Radiation Therapy Oncology Group» (RTOG), a étudié le bénéfice de la radiothérapie après traitement conservateur chez des femmes de plus de 70 ans présentant une tumeur de stade I hormono-sensible. Il a démontré que le traitement associatif diminue le risque absolu de rechute locale de 4 à 1% (8).

Comme les risques de rechute locale sont faibles et qu'il n'y a pas de différence en survie, il est envisageable de s'en tenir au traitement chirurgical chez les patientes en mauvais état général ou dépendantes, car il faut se rappeler le caractère astreignant de l'irradiation.

Après une mastectomie, la radiothérapie est indiquée en cas de tumeur de gros volume, pT3-T4, ou en cas d'envahissement de plus de 3 ou 4 ganglions. Elle permet de diminuer le risque de rechute locale dans toutes les tranches d'âge (9).

La surimpression radiothérapeutique du lit tumoral a également un intérêt chez la femme âgée (10).

L'étude 22881-10882 de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) montre qu'elle permet une réduction du risque de rechute locale par un facteur 2 et ce, dans toutes les tranches d'âge (11).

Des schémas hypo-fractionnés (ex : 42 Gy en 16 fractions) sont envisageables afin de diminuer la longueur du traitement. De nouvelles techniques sont également à l'étude pour en diminuer les toxicités, comme l'irradiation en position déclive. Il ne semble pas y avoir plus de complications post-radiques chez la femme âgée.

TRAITEMENT NÉO-ADJUVANT

Si la chimiothérapie néo-adjuvante est rarement une option retenue chez les femmes de plus de 70 ans, l'hormonothérapie néo-adjuvante est envisageable. Dans cette situation, le traitement par inhibiteur de l'aromatase a montré une supériorité en termes de taux de réponse par rapport au tamoxifène (taux de réponse de 35-60% versus 20-35%).

TRAITEMENT ADJUVANT

Le traitement adjuvant du cancer du sein peut associer radiothérapie (cf. ci-dessus), hormonothérapie, chimiothérapie, trastuzumab dans le but de majorer les survies sans rechute et la survie globale.

Il sera fonction des caractéristiques de la tumeur (présence de récepteurs hormonaux, surexpression du HER2, extension ganglionnaire, grade histologique), de la patiente (comorbidités mais aussi souhaits) et des effets secondaires des traitements envisagés.

Hormonothérapie adjuvante

Quatre-vingts pour cent des cancers du sein de la femme âgée sont hormono-sensibles. Le traitement hormonal est la clef du traitement adjuvant pour cette population. Ce traitement apporte un avantage en survie globale dans toutes les tranches d'âges.

La méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) a démontré que la prise de tamoxifène durant 5 ans, en cas d'expression de récepteurs aux oestrogènes, permet de réduire la mortalité annuelle par cancer du sein de 31 %, indépendamment du traitement de chimiothérapie associé, de l'âge de la patiente, du statut des récepteurs à la progestérone ou d'autres caractéristiques tumorales (12).

Les inhibiteurs de l'aromatase, stéroïdiens (exémestane) et non stéroïdiens (anastrozole et létrozole), augmentent, quant à eux, la survie sans maladie par rapport au tamoxifène (réduction du risque relatif de rechute de 25%), mais n'ont quasi pas d'avantage en termes de survie globale (augmentation de la survie globale de 1% en valeur absolue) (13).

Ces molécules présentent des profils de toxicités différents.

Le tamoxifène majore les risques de cancer de l'endomètre, ainsi que ceux d'accidents thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral), complications déjà plus fréquentes dans

la population âgée. Il sera donc contre-indiqué en cas d'antécédent thrombo-embolique, d'alitement, de corticothérapie au long cours.

L'âge est associé à une diminution du métabolisme du tamoxifène, sans que cela n'ait d'implication clinique actuellement reconnue. Rappelons, par contre, le rôle du cytochrome P450 2D6 dans la métabolisation et la transformation du tamoxifène en endoxifène (molécule active) car de nombreux médicaments interfèrent avec celui-ci. On distingue 3 classes d'inhibiteurs du 2D6 (majeurs, intermédiaires et faibles) (14). Une attention particulière doit être donnée aux traitements antidépresseurs (paroxétine, fluoxétine,...), anti-arythmiques (quinidine, propafénone, amiodarone,...) et anti-histaminiques (diphénylamine, ...). Il est recommandé de remplacer le médicament s'il s'agit d'un inhibiteur majeur ou de préférer un inhibiteur de l'aromatase si l'utilisation d'un médicament inhibiteur majeur du CYP2D6 est indispensable. Aucun impact sur l'efficacité du tamoxifène n'a été démontré en cas d'association avec un inhibiteur faible ou intermédiaire, mais si une alternative existe, elle est à considérer. L'existence de patients faibles métabolisateurs est connue, mais n'a actuellement pas d'implication clinique.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont à l'origine de douleurs musculo-articulaires d'intensité variable, d'une raréfaction de la trame osseuse, de problèmes cardiaques et de dyslipémie. La prudence est de mise en cas d'hypertension artérielle sévère et/ou de problèmes coronariens.

Dans l'étude ATAC, comparant tamoxifène et anastrozole en situation adjuvante, le risque relatif de fracture était de 44% plus important dans le bras anastrozole. Les mêmes constatations ont été faites avec l'exémestane et le létrozole, deux autres inhibiteurs de l'aromatase (15). Une ostéodensitométrie doit être réalisée avant l'introduction du traitement et contrôlée régulièrement. Du calcium et de la vitamine D seront automatiquement prescrits et une activité physique vivement encouragée.

Un biphosphonate oral est indiqué en cas de T score inférieur à -2 ou en cas de tassement vertébral et est à envisager en cas de T score compris entre -1.5 et -2, de prise de corticoïdes au long cours, d'IMC inférieur à 20 kg/m², de tabagisme actif, de sédentarité ou d'antécédent de fracture du col du fémur. Notons que l'étude récente ZO-FAST avec l'acide zolédronique, un biphosphonate administré par voie intraveineuse (IV), donné à raison de 4 mg tous les 6 mois en association avec du létrozole en adjuvant, a non seulement mis en évidence une réduction

de l'ostéoporose induite, mais aussi un meilleur pronostic du cancer, avec une majoration de la survie sans maladie dans le bras associatif (effet antitumoral) (15).

Le traitement hormonal est recommandé pour une durée de 5 ans en cas de présence de récepteurs hormonaux (6). Un inhibiteur de l'aromatase doit, si possible, faire partie de la thérapeutique à un moment donné (6).

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Tout comme chez la femme plus jeune, le plus délicat reste l'indication d'une chimiothérapie adjuvante. Dans les études observationnelles, la fréquence de la prescription d'une chimiothérapie diminue avec l'augmentation de l'âge du patient. Pourtant, le bénéfice de l'adjonction d'une chimiothérapie est présent dans toutes les tranches d'âge de la population (12). Son importance varie cependant selon la nature de l'affection. L'indication théorique de la chimiothérapie adjuvante en cas de tumeur hormono-insensible ou HER2+ est claire. L'administration du traitement dépendra, dans ces cas, essentiellement de l'état général de la patiente et de son consentement.

L'intérêt de l'adjonction d'une chimiothérapie en cas de tumeur hormono-sensible HER2 - (60 à 80% des cas) est plus difficile à déterminer. Certaines caractéristiques tumorales sont associées à un haut risque de rechute : envahissement de plusieurs ganglions, grade III histologique, taille importante, dissociation des récepteurs hormonaux (16). *Adjuvant on line* est, même s'il a ses limites, un outil informatique intéressant permettant d'apprécier l'intérêt du traitement cytotoxique. L'estimation de l'espérance de vie de la patiente doit être prise en compte.

La toxicité des traitements de chimiothérapie (aplasie, neutropénie fébrile, mucite, asthénie...) est plus importante chez la personne âgée. La mortalité qui y est liée est de 1,5 % contre 0,2 à 0,7 % chez les plus jeunes (17). La toxicité des traitements est fonction de la toxicité des produits, mais est aussi liée à des facteurs propres au patient (co-morbidités polymédication, fonctions hépatique et rénale, réserve médullaire, antécédent de traitement cytotoxique).

Il existe des modèles permettant d'évaluer les risques de toxicité sévère des traitements de chimiothérapie. Ceux-ci ne sont cependant pas utilisés en routine (ex : MAX2) (18).

Peu d'études ont été menées en adjuvant chez la femme âgée. Cependant, quelques recommandations peuvent en être tirées. D'autres sont issues de celles réalisées dans la population

générale. Une association de cytotoxiques est supérieure à la monothérapie chez les patientes de plus de 70 ans. Citons, en particulier, l'étude comparant les schémas standards AC (Doxorubicine-Cyclophosphamide) et CMF (Cyclophosphamide-Méthotrexate-Fluorouracile) à la capécitabine seule, démontrant bien la supériorité d'une association (19). Une combinaison à base d'anthracycline, 4 cures, reste le traitement standard (6). Le schéma combiné CMF, même s'il permet parfois d'éviter l'alopecie, très souvent redoutée, est particulièrement toxique chez la femme âgée, en grande partie en raison de l'élimination rénale du méthotrexate. L'adjonction d'un taxane est recommandée en cas de cancer à haut risque de rechute selon l'«European Society of Medical Oncology» (ESMO) et permet de réduire la dose cumulée d'anthracycline.

Chez les patientes âgées, le risque de cardiopathie sur anthracycline est beaucoup plus important que chez la femme jeune (47% de cardiopathie 10 ans après un traitement par anthracycline chez les 66-70 ans contre 28% en l'absence de traitement). Un traitement combiné sans anthracycline est indiqué en cas d'antécédents cardiaques ou si l'on envisage de donner du trastuzumab.

L'efficacité de ces traitements a été démontrée dans l'étude US Oncology Trial 9735, comparant l'association Docétaxel-Cyclophosphamide (TC 75/600 mg/m²) au standard Doxorubicine-Cyclophosphamide (AC 60/600 mg/m²). A 7 ans de suivi, les survies sans maladie et globale sont plus importantes dans le groupe TC (81% *versus* 75% et 87% *versus* 82%, respectivement). Ces avantages en survie sont retrouvés dans les 2 sous-groupes de population, les moins de 65 ans et les 65 ans et plus (jusqu'à 77 ans). On note cependant une toxicité plus importante dans le bras TC chez la personne âgée, en particulier un taux plus important de neutropénie fébrile (20).

L'impact négatif d'un traitement mal délivré a été démontré. Dans une étude espagnole, les survies sans maladie et globale après un traitement adjuvant à base d'anthracycline sont significativement affectées par le nombre de cycles «reculés» (< 2 *versus* > 2), le nombre de jours «perdus» (< 15 *versus* > 15), et la dose de cytotoxique donnée (< 85% *versus* > 85%) (21).

L'adjonction de facteurs de croissance, limitant la durée de l'aplasie et le taux de neutropénie fébrile, est donc recommandée.

TRASTUZUMAB

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2 qui, utilisé en

situation adjuvante, en association avec de la chimiothérapie, permet de diminuer les risques de rechute des cancers du sein HER2+ de 50% et ce, quels que soient l'âge de la patiente ou les autres facteurs histo-pronostiques de la tumeur (22). Ce bénéfice est présent également en cas de tumeur inférieure au centimètre.

Le trastuzumab a cependant été peu étudié chez la personne âgée ou présentant des co-morbidités importantes. L'étude HERA n'a, en effet, inclus que 16 % de patientes de plus de 60 ans.

La cardio-toxicité du produit est bien connue et évaluée à 1%. Il semble qu'elle soit plus importante chez la personne âgée, sans que cela n'ait été démontré/confirmé statistiquement.

Le traitement se donne durant 1 an, à raison d'une fois toutes les 3 semaines. Ceci peut être un frein à la prescription du médicament dans une population âgée, souvent plus dépendante.

L'administration du produit est contre-indiquée en cas de pathologie cardiaque, ou en association avec une anthracycline. Le taux de cardiopathie associée à l'utilisation d'une anthracycline passe de 0,59% à 3,64% après adjonction du trastuzumab. La possibilité d'administrer une chimiothérapie sans anthracycline en cas d'utilisation du trastuzumab a été discutée plus haut. Un monitoring cardiaque est néanmoins indispensable (échographie cardiaque/3 mois).

L'idée d'un traitement adjuvant avec de l'herceptine seule (si tumeur hormono-négative) ou en association avec une hormonothérapie est évidemment séduisante.

Une étude japonaise, l'étude RESPECT, étudiant le trastuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie adjuvante en cas de tumeur HER2+ chez des patientes de plus de 70 ans est actuellement en cours (23).

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE

Malheureusement, 20 % des cancers du sein sont détectés à un stade avancé, métastatique. Les objectifs du traitement sont, dans ces situations palliatives, l'amélioration de la survie et la prévention et le soulagement des symptômes dans un souci de qualité de vie.

Les choix de traitement sont, ici à nouveau, conditionnés par les caractéristiques du patient et de la maladie. L'intervalle libre avant la rechute, l'extension de la maladie, la présence de métastases viscérales, les traitements déjà reçus et l'accès aux différentes drogues (recommandations nationales) s'ajoutent aux éléments de la discussion.

Les dernières publications recommandent la réalisation de nouvelles biopsies en cas de rechute. Un bilan d'extension complet est recommandé avant toute thérapeutique.

HORMONOTHÉRAPIE

L'hormonothérapie est le traitement de premier choix si la maladie exprime les récepteurs hormonaux. Sa toxicité est moindre et la réponse obtenue plus longue qu'avec un traitement par cytotoxique. La chimiothérapie n'a pas démontré d'avantage en survie globale en cas de maladie métastatique hormono-sensible (24).

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) sont recommandés en première ligne thérapeutique. Le tamoxifène, moins onéreux, est cependant une molécule efficace. En Belgique, les IA ne sont remboursés qu'après échec du tamoxifène ou en cas de contre-indication à l'utilisation de celui-ci. En cas d'échec d'un traitement par un IA stéroïdien, un IA non stéroïdien sera prescrit et vice versa.

Après progression sous tamoxifène, il existe deux possibilités, l'introduction d'un IA ou du fulvestrant.

Les toxicités et effets secondaires de ces traitements ont été bien détaillés auparavant.

Notons que la réponse au traitement endocrinien est lente. Une augmentation initiale des marqueurs sériques ne doit pas être considérée comme un signe de progression. En cas de rechute rapide (dans les 12 mois) après une hormonothérapie adjuvante, la maladie est considérée comme résistante à ce traitement.

CHIMIOTHÉRAPIE

Il existe peu de données dans la littérature concernant le traitement chimiothérapeutique de la maladie métastatique de la femme âgée. Il n'existe aucune étude comparant l'utilisation de cytotoxiques aux seuls soins de confort, encore moins d'études comparant deux médicaments.

La chimiothérapie sera envisagée en cas de maladie hormono-réfractaire ou -résistante, ou en cas de masse tumorale importante, de progression rapide ou de symptômes majeurs.

Le bénéfice des différents traitements est considéré comme identique dans toutes les tranches d'âge. Cependant, il a été bien démontré que leur toxicité se majore de façon linéaire avec les années. L'utilisation séquentielle de monothérapies est recommandée, sauf en cas de maladie très agressive, où l'objectif est, dans un premier temps, une réponse rapide et significative.

Dans la méta-analyse de la Cochrane Collaboration, les traitements combinés sont associés à un avantage significatif en termes de réponse tumorale et de survie sans progression, mais à un avantage très modeste en survie globale, au prix de toxicités nettement plus importantes (25). Un traitement par anthracycline, traitement le plus actif, sera proposé en première intention, en cas de maladie métastatique d'emblée ou en cas de rechute survenant plus d'un an après la dernière dose de chimiothérapie adjuvante. Les formes liposomiales d'anthracycline sont moins toxiques (26).

Les taxanes ont montré également une efficacité intéressante dans ces situations. Ils sont recommandés en première ligne en cas de contre-indication aux anthracyclines ou en seconde ligne (27). Lorsque la maladie est réfractaire à ces premières molécules, la capécitabine semble être le meilleur choix. D'autres cytotoxiques ont montré une efficacité relative dans ces situations: la navelbine, la gemcitabine, le cyclophosphamide, l'irinotécan. Les traitements peuvent être donnés de façon prolongée (jusqu'à progression tumorale) ou intermittente (cure d'un nombre donné de cycles).

Des contrôles cliniques et para-cliniques seront réalisés fréquemment en raison de la fragilité particulière de cette population de malades et des toxicités des produits utilisés. Les doses de cytotoxiques sont généralement librement adaptées, sans que des données scientifiques soutiennent cette approche.

TRAITEMENTS CIBLÉS

TRASTUZUMAB

Le trastuzumab a également démontré son efficacité, en association avec la chimiothérapie et l'hormonothérapie, en situation métastatique.

L'étude TANDEM, comparant l'anastrozole seul à sa combinaison avec du trastuzumab, dans le cadre de maladies HER2+ métastatiques, a inclus des femmes jusqu'à 85 ans. Nous n'avons cependant pas de données détaillées concernant l'efficacité et la toxicité de l'adjonction de l'Ac monoclonal chez les plus de 70 ans (28).

L'étude démontrant la supériorité de l'association docetaxel-trastuzumab à la chimiothérapie seule n'incluait, quant à elle, que des patientes de moins de 70 ans (29).

Rappelons ici la toxicité cardiaque potentielle du trastuzumab et donc l'indispensable monitoring de la fonction cardiaque. Notons que des études cliniques sont en cours avec de la doxorubicine liposomiale.

LAPATINIB

Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase dirigé contre les récepteurs HER1 et 2, utilisé actuellement dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 +, en association avec une chimiothérapie (capécitabine) (30) ou une hormonothérapie (31) en cas d'échappement au trastuzumab. Son ajout au traitement standard permet effectivement de majorer les survies sans progression et globale.

Les études menées incluaient des personnes jusqu'à 83 ou 87 ans. Malheureusement, il n'y a pas eu d'analyse de sous-groupes en fonction de l'âge concernant la toxicité des combinaisons.

BÉVACIZUMAB

La place des inhibiteurs de l'angiogénèse dans le traitement du cancer du sein de la femme âgée n'est pas encore définie. L'association du bévacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, à la chimiothérapie a montré un avantage en survie sans progression, mais pas en survie globale par rapport à la chimiothérapie seule (32).

Rappelons que le profil de toxicité du médicament est essentiellement cardio-vasculaire (hypertension artérielle). Une analyse rétrospective des données de plusieurs études a mis en évidence que l'âge (> 65 ans) est un facteur de risque majeur de complication artérielle (3% *versus* 1% chez les personnes de moins de 65 ans) tandis que l'étude paclitaxel-bévacizumab montre un profil de toxicité correct chez les patientes de 65 à 85 ans.

TRAITEMENTS SUPPORTIFS**ERYTHROPOÏÉTINE (EPO)**

L'anémie est régulièrement associée au cancer et à ses traitements et a un impact non négligeable sur la qualité de vie. Elle doit être prise en charge en corrigeant les carences en fer, acide folique, vitamine B12, en utilisant des facteurs de croissance hématopoïétique, EPO, et en transfusant si nécessaire. La correction de l'anémie est d'autant plus importante chez la femme âgée aux co-morbidités cardiaques et pulmonaires fréquentes.

L'utilisation des EPO en cas de chimiothérapie permet de réduire le degré d'anémie induite et de diminuer le nombre de transfusions (économie d'une denrée rare et amélioration du confort) et les risques associés (surcharge vasculaire). Le taux d'hémoglobine à maintenir se situe entre

11 et 12 g/dl. Des taux supérieurs sont associés à un risque accru d'accidents thrombo-emboliques (33).

L'utilisation concomitante de fer en administration intraveineuse (IV) en cas de traitement supportif par EPO est recommandée (34).

FACTEURS DE CROISSANCE

Le risque de neutropénie et la durée de celle-ci se majorent avec l'âge (cf supra). La neutropénie fébrile augmente les taux de mortalité et de morbidité, le nombre d'hospitalisations, l'utilisation d'antibiotiques (larges spectres), mais est aussi à l'origine de reports de cures et de réductions de doses conduisant à un traitement sous-optimal.

Les facteurs de risque de neutropénie fébrile sont bien connus; ils sont liés à la personne, au schéma de chimiothérapie, mais aussi à la maladie elle-même. Un âge supérieur à 65 ans en est un. Les facteurs de croissance de type G-CSF réduisent les risques de neutropénie fébrile de moitié.

Chez la personne âgée, l'utilisation de facteurs de croissance est donc recommandée en cas de chimiothérapie à risque intermédiaire ou élevé (35).

L'antibioprophylaxie, par contre, n'est pas indiquée dans le traitement du cancer du sein; elle ne l'est qu'en cas de neutropénie prolongée (plus de 6 semaines) attendue et est à l'origine de résistances aux antibiotiques (35).

BIPHOSPHONATES

Les métastases osseuses sont très fréquentes dans la pathologie cancéreuse mammaire. Elles sont associées à une morbidité importante: douleurs, fractures, compressions médullaires, hypercalcémie.

L'utilisation de biphosphonates a montré un intérêt en cas de lésions osseuses, en diminuant leurs morbidités (réduction de 17% du risque de développer une complication osseuse en cas de traitement par biphosphonates IV), et en augmentant de ce fait la qualité de vie des patientes.

La durée du traitement par biphosphonate n'est pas connue, les perfusions sont souvent espacées avec le temps. Les formes IV sont préférées aux formes *per os* (PO) qui restent cependant une option thérapeutique, surtout chez les patientes ayant des difficultés à se déplacer ou sans accès veineux. En cas de traitement IV, la fonction rénale doit être surveillée et la dose de biphosphonate adaptée.

Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est faible si les recommandations de soins dentaires sont respectées (15).

DÉNOSUMAB

Récemment est apparu sur le marché le dénsumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le RANK ligand inhibant ainsi l'activité ostéoclastique. Celui-ci, donné à la dose de 120 mg en sous-cutané toutes les 4 semaines, en situation de cancer du sein métastatique, a montré dans une étude randomisée, multicentrique, un avantage en termes d'efficacité (réduction du nombre de complications osseuses) par rapport à l'acide zolédronique (36). L'absence de néphrotoxicité du produit et le caractère sous-cutané de l'injection sont deux atouts pour qu'il s'inscrive dans le traitement des métastases osseuses d'une population âgée. Il devrait cependant être remboursé, dans un premier temps, uniquement dans la prévention de l'ostéoporose induite par les inhibiteurs de l'aromatase en adjuvant.

CONCLUSION

Compte tenu de l'hétérogénéité des individus regroupés sous le terme «femmes âgées», l'âge n'est pas un critère décisionnel pour le traitement du cancer du sein.

La prise en charge de celui-ci devra donc prendre en compte, d'une part, les caractéristiques de la maladie et, d'autre part, celles de la patiente.

BIBLIOGRAPHIE

- Diab SG, Elledge RM, Clark GM.— Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 550-556.
- Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al.— Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*, 2001, **285**, 885-892.
- Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al.— Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, **55**, 241-252.
- Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, et al.— Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1858-1869.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.— Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1233-1241.
- Kataja V, Castiglione M.— Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 10-14.
- Abrial C, Durando X, Mouret-Reynier MA, et al.— Role of neo-adjuvant hormonal therapy in the treatment of breast cancer : a review of clinical trials. *Int J Gen Med*, 2009, **2**, 129-140.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al.— Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 971-977.
- Clarke M, Collins R, Darby S, 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*, 2005, **366**, 2087-2106.
- Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA.— The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2011, **21**, 26-34.
- Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al.— Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment : EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*, 2007, **82**, 265-271.
- 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*, 2005, **365**, 1687-1717.
- Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al.— Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer : the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 1972-1979.
- Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al.— Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 2768-2776.
- Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al.— Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole : 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol*, 2010, **21**, 2188-2194.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al.— Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 1319-1329.
- Muss HB, Woolf S, Berry D, et al.— Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA*, 2005, **293**, 1073-1081.
- Extermann M, Bonetti M, Sledge GW, et al.— MAX2--a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in EOC trials. *Eur J Cancer*, 2004, **40**, 1193-1198.
- Kornblith AB, Lan L, Archer L, et al.— Quality of life of older patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a companion study to cancer and leukemia group B 49907. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 1022-1028.
- Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al.— Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide : 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 1177-1183.
- Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al.— Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, **114**, 479-484.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al.— Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1659-1672.

23. Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, et al.— Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a post-operative adjuvant therapy in HER2-positive elderly breast cancer patients : randomized controlled trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, **41**, 709-712.
24. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D.— Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003,CD002747.
25. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al.— Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005,CD003372.
26. Harris L, Batist G, Belt R, et al.— Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 2002, **94**, 25-36.
27. Gherzi D, Wilcken N, Simes RJ.— A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 2005, **93**, 293-301.
28. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al.— Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer : results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5529-5537.
29. Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al.— Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2004, **4**, 420-427.
30. Capri G, Chang J, Chen SC, et al.— An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2010, **21**, 474-480.
31. Johnston S, Pippen J, Pivot X, et al.— Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5538-5546.
32. Miller K, Wang M, Gralow J, et al.— Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 2666-2676.
33. Aapro MS, Link H.— September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*, 2008, **13**, 33-36.
34. Hedenus M, Birgegård G.— The role of iron supplementation during epoetin treatment for cancer-related anemia. *Med Oncol*, 2009, **26**, 105-115.
35. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al.— 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*, 2011, **47**, 8-32.
36. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al.— Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer : a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 5132-5139.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G. Jerusalem, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be