

Le dépistage gériatrique pré-thérapeutique des patientes de 75 ans et plus, atteintes d'un cancer du sein, améliore t'il le suivi des recommandations ?

Dr Anne LE GOURRIEREC

CHRU Brest-CH Morlaix

Dr Dupré-Dr Estivin



Plan

- **Introduction**
- Matériel et méthode
- Résultats
- Discussion
- Conclusion

Introduction

- Augmentation de l'espérance de vie et vieillissement de la population.
- 20 à 30 % des cancers du sein surviennent chez des patientes de 75 ans et plus.
- Démarche oncogériatrique :
 - L'âge seul ne conditionne pas la prise en charge.
 - Mieux adapter les traitements.
 - Décisions conjointes : chirurgiens-oncologues-gériatres.

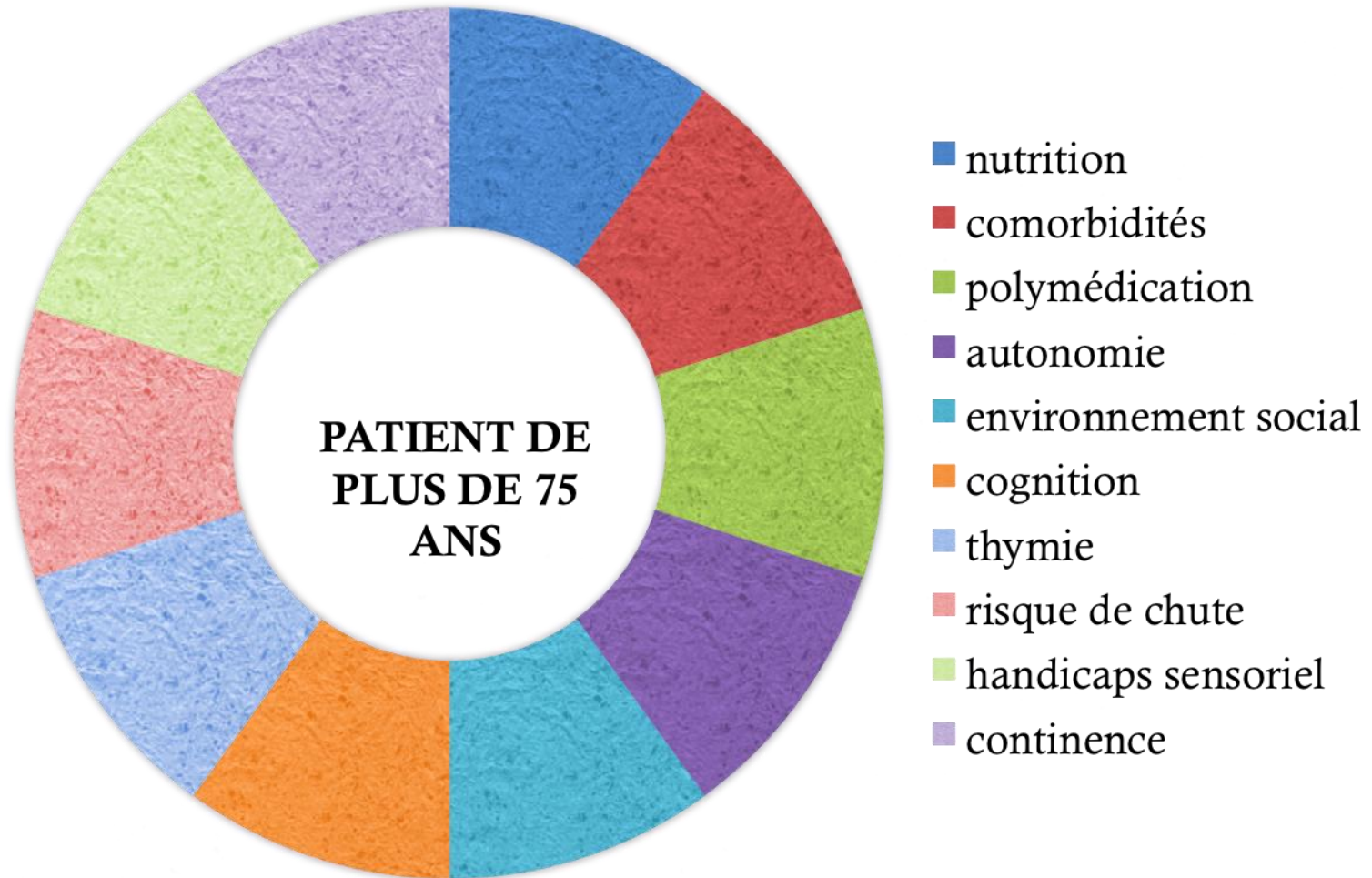
Introduction

- Score ONCODAGE G8
 - Test de dépistage de mise en œuvre rapide et simple.
 - Dépistage de la fragilité des personnes âgées de 75 ans et plus.
 - En cas de score ≤ 14 :
 - Evaluation Gériatrique Standardisé (EGS recommandée).

Items	Score
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
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
Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
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

Un score \leq à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

Evaluation Gériatrique standardisée



Objectifs de l'étude

- **Objectif principal :**
 - Déterminer si le dépistage gériatrique pré-chirurgical des patientes âgées de 75 ans et plus, présentant un cancer du sein, améliore le **respect des recommandations** pour la pratique clinique.

Objectifs de l'étude

- **Objectifs secondaires :**
 - déterminer s'il existe des critères d'évaluation **gériatrique** et **anesthésique** (score de l'American Society of Anaesthesiology : score **ASA**) prédictifs du respect des recommandations.
 - évaluer la survie globale, la survie spécifique et la survie sans récurrence.

Plan

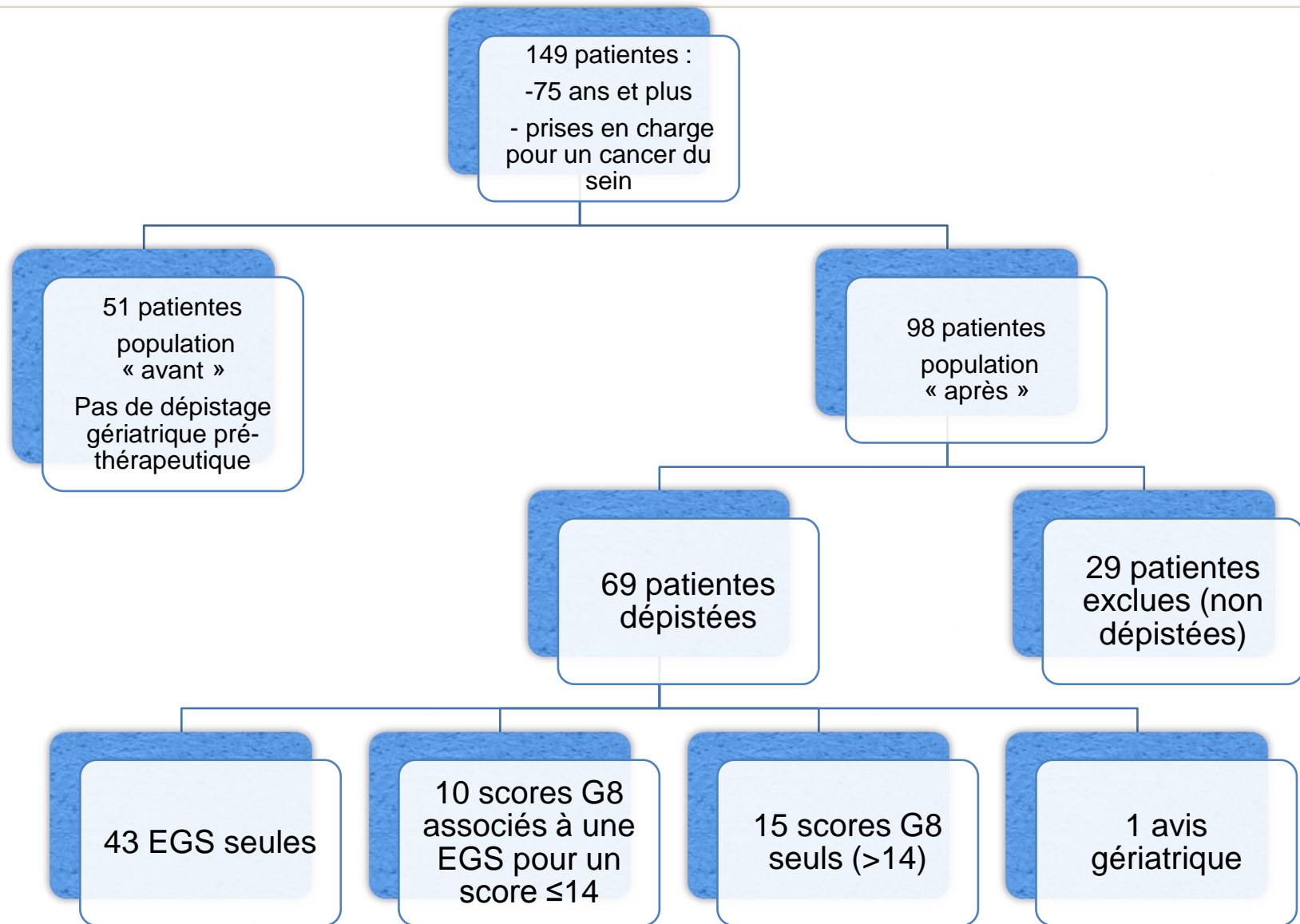
- Introduction
- **Matériel et méthode**
- Résultats
- Discussion
- Conclusion

Matériel et Méthode

- Etude de soin courant, interventionnelle de type **avant-après**.
- Comparaison de deux populations successives de patientes de 75 ans et plus :
 - Première population non exposée à un dépistage gériatrique (janvier 2003 à septembre 2008)
 - Deuxième population exposée à un dépistage gériatrique de septembre 2008 au 30 septembre 2015.

Matériel et méthode

- Le respect ou non des recommandations a été évalué en aveugle des objectifs de l'étude par un expert extérieur sur fichier informatique anonymisé.



Description de la population source

Plan

- Introduction
- Matériel et méthode
- **Résultats**
- Discussion
- Conclusion

Caractéristiques des populations et mode de découverte de leur cancer du sein

	«POPULATION AVANT »	« POPULATION APRES »	p
Nombre de patientes total	51	69	
Age moyen au diagnostic	80,74 (75-96)	81,89 (75-97)	0,23*
Nombre de patientes par classe d'âge			0,13**
75-79	28 (55%)	26 (38%)	
80-84	14 (27%)	22 (32%)	
85 et +	9 (18%)	21 (30%)	
Mode de découverte			0,15 ***
Non renseigné (NR)	2 (4%)	1 (1%)	
Fortuite	6 (12%)	7 (10%)	
Autopalpation	22 (43%)	37 (54%)	
Examen clinique	13 (25%)	18 (26%)	
Mammographie (dépistage individuel)	4 (8%)	6 (9%)	
Bilan sénologique demandé pour mastodynies	4 (8%)	0	

POPULATION AVANT

POPULATION APRES

p ****

	51	69	
Nombre de patientes			
Histologie			0,88****
CCI	41 (80%)	59 (85%)	
CLI	6 (12%)	6 (9%)	
CCIS	2 (4%)	2 (3%)	
Autre	2 (4%)	2 (3%)	
Chirurgie du sein			0,42****
Traitement conservateur	29 (57%)	37 (54%)	
Mastectomie	22 (43%)	30 (43%)	
Aucune	0	2 (3%)	
Chirurgie du creux axillaire			0,2****
Aucune	12 (23%)	9 (13%)	
GAS	8 (16%)	22 (32%)	
Curage axillaire (CA)	26 (51%)	29 (42%)	
Exérèse adénopathies palpables	1 (2%)	2 (3%)	
GAS + CA	4 (8%)	7 (10%)	
Stade pTNM			
pT			0,73**
pTis T1 T2	40	53	
pT 3 T4	9	14	
NR	0	2 (3%)	
pN			0,57****
N0	17 (33%)	28 (41%)	
N1	12 (23%)	21 (30,5%)	
N2	6 (12%)	9 (13%)	
N3	3 (6%)	1 (1,5%)	
NR	13 (26%)	10 (14%)	
CCIS associé			0,12**
Oui	24 (47%)	22 (32%)	
Non	27 (53%)	45 (65%)	
NR	0	2 (3%)	
Emboles			0,017**
Oui	15 (29%)	8 (12%)	
Non	36 (61%)	59 (85%)	
NR	0	2 (3%)	
Récepteurs hormonaux			0,97**
RE+ (seuil de 10%)	39 (76%)	54 (78%)	
RP+ (seuil de 10%)	30 (58%)	42 (61%)	
Hormonothérapie			0,83**
Oui	40 (78%)	53 (76%)	
Non	11 (22%)	16 (24%)	
Statut HER2			1***
Surexprimé	4 (8%)	6 (9%)	
Non surexprimé	36 (71%)	60 (87%)	
NR	11 (21%)	3 (4%)	
Traitement par Herceptine			0,4**
Radiothérapie			0,4**
Oui	39 (76%)	48 (69,5%)	
Non	12 (34%)	21 (30,5%)	
Chimiothérapie			0,21***
Aucune	45 (88%)	60 (87%)	
Néoadjuvante	0	3 (4%)	
Adjuvante	4 (8%)	6 (9%)	
Néo puis adjuvante	2 (4%)	0	

Caractéristiques tumorales

Comparaison du respect des recommandations entre les deux populations

	POPULATION AVANT n = 51		POPULATION APRES n = 69		OR, IC 95 %	p***
Respect des recommandations	OUI	NON	OUI	NON		
Population globale	28 (55%)	23 (45%)	52 (75%)	17 (25%)	0,40 (0,16-0,92)	p=0,03
75-79 ans	16 (57%)	12 (43%)	22 (85%)	4 (15%)	0,25 (0,04-1,02)	p=0,038
80-84 ans	8 (57%)	6 (43%)	17 (77%)	5 (23%)	0,4 (0,07-2,12)	p=0,27
85 ans et +	4 (44%)	5 (56%)	13 (62%)	8 (38%)	0,5 (0,07-3,15)	p=0,44

Respect des recommandations : analyse multivariée

variables	Respect des recommandations		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Oui (n=80)	Non (n=40)	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Groupe avant	28 (54,9%)	23 (45,1%)	1.00		1.00	
Groupe après	52 (75,4%)	17 (24,6%)	2.51 (1,16-5,47)	0,020	2,89 (1,16-7,18)	0,022
Age						
75-79 ans	38 (70,4%)	16 (29,6%)	1,93 (0,76-4,92)	0,169	3,53 (1,12-7,18)	0,031
80-84 ans	26 (70,3%)	11 (29,7%)	1,92 (0,70-5,31)	0,208	2,22 (0,70-7,03)	0,173
85 ans et plus	16 (55,2%)	13 (44,8%)	1,0		1,0	

Motifs du non respect des recommandations

	Population « avant »	Population « après »	p***
Non respect des recommandations	23	17	
Sur traitement	0	0	
Sous traitement	21 (93%)	15 (88%)	0,18
- chirurgical	5 (24%)	1 (6%)	
- médical (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie)	9 (43%)	10 (59%)	
- les deux	7 (33%)	4 (23%)	
Traitement inadapté (protocole de chimiothérapie non standard)	2 (7%)	2 (12%)	

Scores ASA dans les deux populations

Score ASA	POPULATION AVANT n = 51			POPULATION APRES n = 69			OR, IC 95 %	p***
	ASA≤2	ASA>2	NR	ASA≤2	ASA>2	NR		
Population globale	29 (57%)	12 (23%)	10 (20%)	54 (79%)	10 (14%)	5 (7%)	0,45 (0,15-1,29)	0,13
75-79 ans	18 (64%)	4 (14%)	6 (22%)	21 (80%)	3 (12%)	2 (8%)	0,65 (0,08-4,40)	0,69
80-84 ans	9 (64%)	3 (22%)	2 (14%)	20 (91%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	0,16 (0,003-2,29)	0,12
85 ans et +	2 (25%)	5 (50%)	2 (25%)	13 (62%)	6 (29%)	2 (9%)	5,04 (0,6-67,7)	0,09

Impact du score ASA, toutes populations confondues sur le respect des recommandations.

	Respect des recommandations		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Oui (n = 80)	Non (n =40)	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Score ASA						
ASA≤2	57 (71,3%)	23 (28,7%)	2,68 (1,07-6,75)	0,036	1.36 (0.52-3.53)	0.196
ASA>2	12 (48%)	13 (52%)		1,0	1,0	

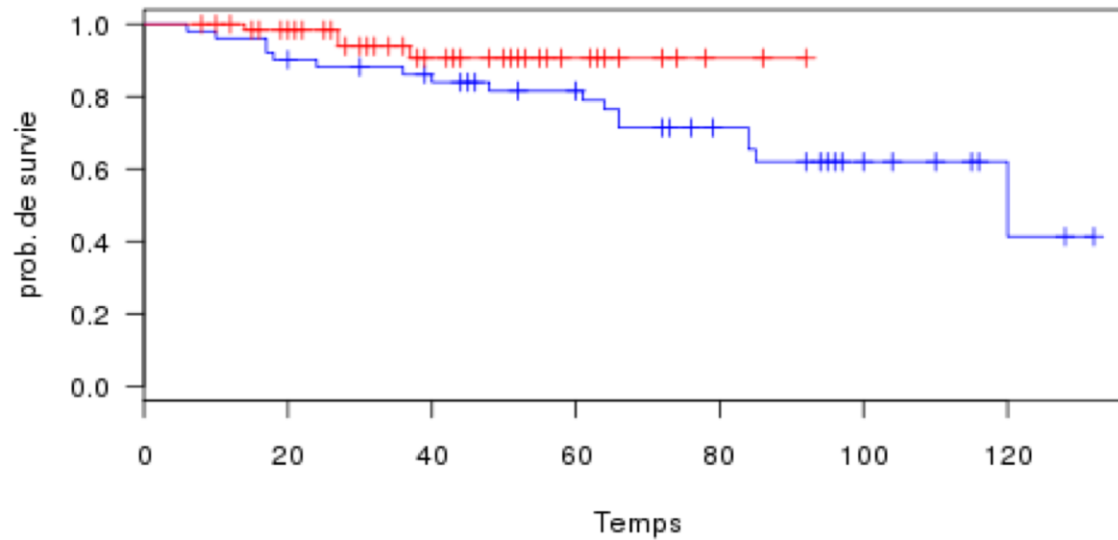
Résultats : critères de l'évaluation gériatrique

- 53 patientes ont bénéficié de l'EGS :
 - 43 d'emblée
 - 10 pour obtention d'un score G8 ≤ 14
- Aucun élément de l'EGS n'est associé significativement à une modification du respect des recommandations.

Population après évaluée (53 EGS)	Suivi des recommandations n = 53		OR, IC 95%	p***
	OUI	NON		
Population globale	36 (68%)	17 (32%)		0,66
75-79 ans	12 (33,3%)	4 (24%)		
80-84 ans	12 (33,3%)	5 (29%)		
85 et +	12 (33,3%)	8 (47%)		
Score ASA			1,19 (0,24-5,29)	1
≤2	23 (64%)	12 (70%)		
>2	8 (22%)	5 (30%)		
NR	5 (14%)	0		
Isolement social			0,9 (0,09-10,4)	1
Oui	3 (8%)	2 (12%)		
Non	33 (92%)	15 (88%)		
IMC			1 (0,12-12,2)	1
≤ 21	4 (11,5%)	2 (12%)		
> 21	30 (83%)	15 (88%)		
NR	2 (5,5%)	0		
Perte de poids				0,9
Aucune	30 (83,5%)	15 (88%)		
< 5 %	2 (5,5%)	0		
≥ 5 %	3 (8%)	2 (12%)		
NR	1 (3%)	0		
Nombre de médicaments			0,44 (0,03-6,73)	0,58
≤ 3	2 (5,5%)	2 (12%)		
> 3	34 (94,5%)	15 (88%)		
Thymie				0,19
Normale	13 (36%)	6 (35%)		
Anxiété	14 (39%)	3 (18%)		
dépression	9 (25%)	8 (47%)		
MMSE				1
26 à 30	18 (36%)	7 (41%)		
< à 26	5 (14%)	2 (12%)		
NR	13 (36%)	8 (47%)		
ADL			0,40 (0,07-2,12)	0,26
≤ 4	5 (14%)	5 (30%)		
> 4	30 (83%)	12 (70%)		
NR	1 (3%)	0		
IADL			0,47 (0,12-1,76)	0,2
< 4	14 (39%)	10 (59%)		
4	21 (58%)	7 (41%)		
NR	1 (3%)	0		
Instabilité posturale			0,67 (0,1-3,33)	0,73
Oui	26 (72%)	13 (76%)		
Non	9 (25%)	3 (18%)		
NR	1 (3%)	1 (6%)		
Handicaps sensoriels (vue/ouïe)			0,71 (0,19-2,63)	0,77
Oui	16 (44%)	9 (53%)		
Non	20 (56%)	8 (47%)		
Continence			1,3 (0,30-5,2)	0,75
normale	24 (67%)	10 (59%)		
Incontinence urinaire	11 (30%)	6 (35%)		
NR	1 (3%)	1 (6%)		

Impact des critères de l'EGS sur le suivi des recommandations.

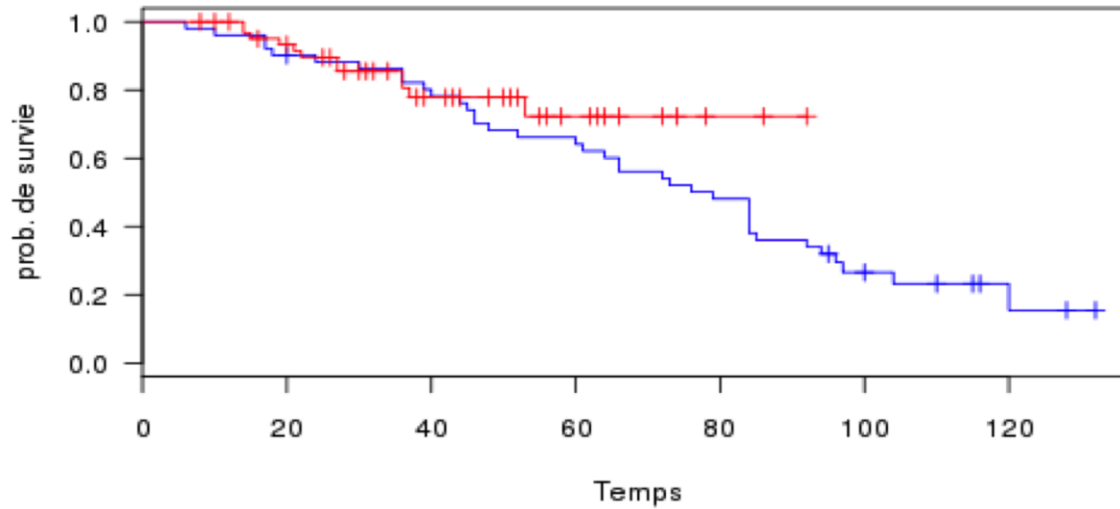
Survie Spécifique



$p=0,08$

- Population après
- Population avant

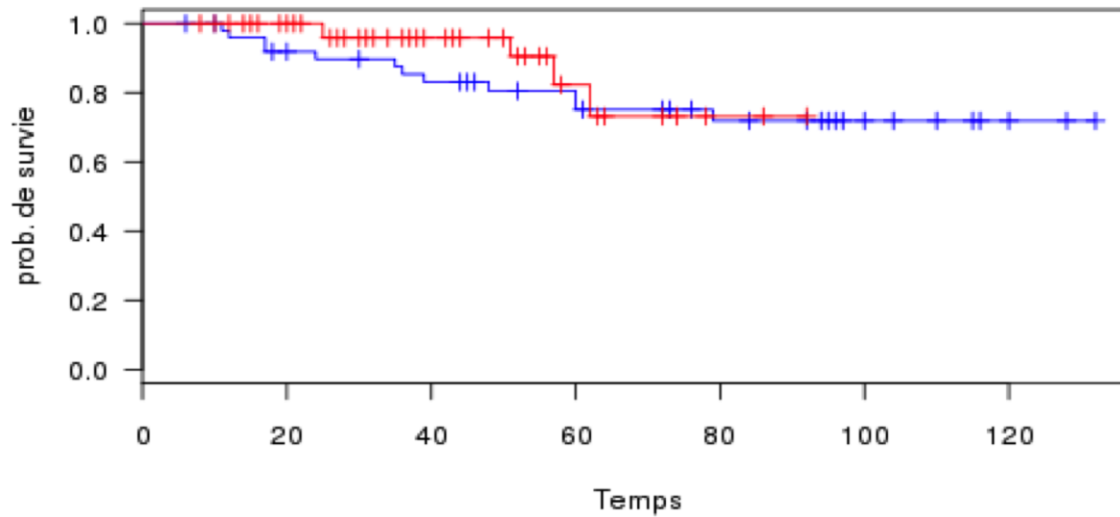
Survie globale



$p=0,24$

- Population après
- Population avant

Survie sans récidive



$p=0,3$

- Population après
- Population avant

Plan

- Introduction
- Matériel et méthode
- Résultats
- **Discussion**
- Conclusion

Discussion

- Recommandations de prise en charge du cancer du sein :
 - Représentent sur des études de niveau de preuve élevé.
 - Exclusion des patientes de plus de 70 ans.

*Recommandations HAS ALD 30
National Cancer Institute guidelines*

Discussion

- Mortalité spécifique :
 - Majorée par rapport aux patientes plus jeunes
 - Hypothèses :
 - Diagnostic tardif
 - Traitement sub-optimal
 - Difficultés socio économiques et d'accès aux soins

Rosso et al., Eur. J. Cancer, 2010

Freyer et al., Ann. Oncol., 2006

Fentiman et al., Ann. Oncol, 1996

Biganzoli et al., Lancet Oncol, 2012

Quels sont les objectifs thérapeutiques ?

- **Double chez ces patientes :**
 - Améliorer la survie spécifique.
 - Pondérer les options thérapeutiques par un dépistage adapté des fragilités.

Dépistage gériatrique

- Depuis 2008 :
 - La prise en charge des caractéristiques gériatriques chez les patients de plus de 75 ans est recommandée

Plan cancer 2003-2007 InCa

Biganzoli et al., Lancet Oncol, 2012

Giordano et al., J Clin Oncol., 2005

- EGS : évaluation longue et complexe
- Mise en place d'un dépistage gériatrique pour simplifier sa mise en œuvre :
 - Score Oncodage G8

Soubeyran et al., Plos one, 2014

Bellera et al., Ann. Oncol, 2011

Objectif principal

- A notre connaissance, seule étude retrouvant :
 - Association entre la réalisation d'un dépistage gériatrique et une augmentation du respect des recommandations
 - Tendance à la significativité en survie spécifique
- Usage du dépistage non systématique

Ghigone et al., Eur. J. Surg. Oncol., 2016

Objectif principal

- Absence d'association significative entre le dépistage et le respect des recommandations chez les patientes de plus de 79 ans :
 - Augmentation des comorbidités
 - Proéminence des complications vasculaires (cardiaque et cérébrale)

Yancik et al., JAMA, 2001

Yancik et al., Ann Epidemiol., 1996

Discussion

- Etude de soin courant de type « avant-après »
 - Pas de randomisation pour raisons éthiques

Sedwick P., BMJ, 2014

- Limites :
 - Permet de montrer une association mais non un lien de causalité :
 - Entre le dépistage gériatrique et le respect des recommandations
 - Difficultés à isoler les effets du dépistage gériatrique de l'évolution spontanée

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- Chirurgie :
 - Socle du traitement
 - Faible morbidité

Verkooijen et al., Ann. Surg, 2005

- Stratégie de réhabilitation précoce en post opératoire :
 - Ambulatoire
 - Protocole HELP (Hospital Elder life program) :
 - Diminuer le risque de syndrome confusionnel

Gentric et al., Rev médecine interne, 2007

Inouye et al., N Engl J Med, 1999

Inouye et al., J Am Geriatr Soc., 2000

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- Traitements adjuvants :
 - Bénéfice démontré en survie globale et sans récidence

Du XL et al., J Am Geriatr Soc., 2015

Muss et al., N Eng J Med., 2009

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- Chimiothérapie :
 - Traitements moins toxiques
 - **Cibler les indications de chimiothérapie**
 - Signature génique tumorale prédictive d'une chimiothérapie adjuvante

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- **Endopredict®**
 - **Seul test de signature génique validé sans limites d'âge :**
 - Identification des patientes qui dans 95 % des cas ne présenteront pas de récurrence à distance
 - Tumeurs RH +, Her 2 -, pN- associées à des paramètres (grade, KI 67) ne permettant pas seuls de prendre clairement une décision sur la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante.

Dubsky et al., Br J Cancer., 2013

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- Radiothérapie :
 - Stratégie adaptée à ces patientes :
 - Schémas hypo-fractionnés
 - Radiothérapie per opératoire
 - Limiter les contraintes du traitement

Manyam et al., J Clin Oncol., 2016

Neumaier et al, BMC Cancer, 2012

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- Thérapies ciblées :
 - **Hormonothérapie** : voie pertinente dans cette population d'âge pour les cancers de type luminal
 - Pas d'utilisation abusive
 - Néoadjuvante :
 - réservée aux patientes avec une contre-indication à la chirurgie malgré une prise en charge gériatrique adaptée
 - refus de la patiente

Chlebowski et al., Breast Cancer Res. Treat., 2015

Hind et al. Cochrane Database Syst Review, 2006

Morgan et al., Eur. J Surg Oncol., 2014

Mustacchi et al., Ann Oncol., 2003

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- Herceptine® (trastuzumab) :
 - Associé à une chimiothérapie adjuvante
 - Traitement de référence pour les tumeurs HER2 positives
 - Patientes âgées :
 - Efficacité du traitement en cas de tumeurs de petites taille (< 2 cm) et pN-

Cadoo et al., Clin. Breast Cancer, 2016

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- Thérapie endocrinienne :
 - Femmes ménopausées avec cancer du sein avancé :
 - RH +, HER2 –
 - En progression ou récurrence précoce
 - Malgré traitement anti aromatase et chimiothérapie adjuvante
 - Résistance aux anti-aromatase
 - Activation de mTOR

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes

- Inhibiteur mTor
 - Everolimus (Afinitor®) associé à Exémestase (Aromasine®)
- Amélioration de la survie sans progression
- Etude sans limite d'âge

Baselga et al., N Engl J Med., 2012

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes

- Patientes ménopausées
 - Cancer du sein localement avancé ou métastatique
 - RH +, HER 2-
 - Progression sous hormonothérapie
 - Association Palbociclib (inhibiteur CDK4 et 6) et Fulvestrant (antagoniste compétitif des récepteurs aux oestrogènes).
 - Amélioration survie sans progression

Christofanilli et al., Lancet Oncol., 2016

Comment améliorer la prise en charge de ces patientes ?

- Inclusion dans des protocoles de recherche clinique

Scher et al., J Clin Oncol., 2012

Hurria et al., J Clin Oncol., 2014

Plan

- Introduction
- Matériel et méthode
- Résultats
- Discussion
- **Conclusion**

Conclusion

- L'âge n'est pas tout !
- Le dépistage oncogériatrique G8, doit être utilisé de façon systématique :
 - Outil simple et rapide
 - Bénéfice majeur sur la qualité de la prise en charge
- Nécessaire de promouvoir son utilisation et de l'intégrer dans les protocoles de recherche clinique

MERCI