

Cancer du sein de la femme âgée Y a-t-il une spécificité du traitement local en chirurgie ?

Which surgery for elderly women with early breast cancer?

Mots-clés : Cancer du sein - Femme âgée - Chirurgie - Hormonothérapie.
Keywords: Breast carcinoma - Elderly women - Surgery - Hormonal treatment.

J.-R. Garbay*

Nous ne reviendrons pas sur les difficultés de définition de la femme âgée, avec la limite arbitraire mais facile de 70 ans, alors que c'est l'âge physiologique qu'il faudrait prendre en compte, même s'il est de définition plus complexe.

Le cancer du sein de la femme âgée représente un réel problème de santé publique puisqu'aujourd'hui, 50 % des femmes atteintes ont plus de 65 ans, et 25 % ont plus de 75 ans.

Ces taux ne vont faire qu'augmenter, alors que, paradoxalement, moins de 10 % des patientes de plus de 70 ans sont incluses dans des essais cliniques.

Nous sommes donc confrontés au paradoxe d'une maladie fréquente et grave, avec peu de données spécifiques sur l'efficacité et la tolérance des traitements à cet âge. Et la chirurgie n'échappe pas à cette règle.

La place de la chirurgie chez la femme âgée

C'est assez récemment, en 1982, que pour la première fois les chirurgiens se sont mis à douter d'eux-mêmes devant les femmes âgées, en prescrivant du tamoxifène comme seul traitement [1].

* Département de chirurgie, IGR, Villejuif.

L'efficacité prouvée du tamoxifène a permis de proposer un traitement beaucoup moins agressif que la chirurgie, très tentant naturellement à cet âge. D'où un engouement rapide pour des schémas thérapeutiques avec moins, voire pas de chirurgie du tout. Malheureusement, beaucoup de traitements ont été réalisés hors essais et leurs résultats sont donc très peu exploitables.

Cette attitude est basée sur la plus grande proportion de femmes RH+ à cet âge et sur la notion que le cancer est moins agressif à cet âge. Effectivement, ces tumeurs sont souvent de grade moins élevé et leur taux de prolifération est en moyenne plus bas [2]. Mais il est faux de penser que tous les cancers du sein de la femme âgée sont obligatoirement moins évolutifs et donc de meilleur pronostic.

Même chez la femme âgée, le cancer du sein reste hétérogène et il a exactement les mêmes facteurs pronostiques que chez les femmes plus jeunes [3, 4]. On trouve ainsi encore 10 % de tumeurs agressives qui surexpriment Her2 et où le traitement hormonal n'est peut-être pas la solution optimale. Mais, souvent, en se basant sur le concept qu'un cancer est moins agressif à cet âge, on applique aveuglément une prise en charge moins rigoureuse et un traitement à minima [5, 6].

Ainsi, le pourcentage de patientes qui reçoivent un traitement adapté et complet diminue avec l'âge. Les causes réelles de ce sous-traitement sont multiples. Il a été évalué qu'aux États-Unis, un patient âgé sur deux seulement est adressé à un centre spécialisé ou même seulement à un oncologue ; il est probable qu'en Europe, le score ne soit guère meilleur. Le problème commence donc avec l'orientation initiale.

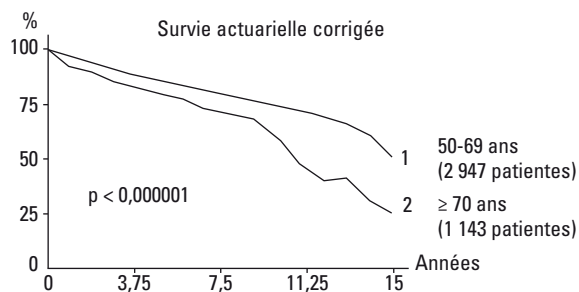
Ensuite, le bilan initial sera souvent moins poussé ; et c'est après seulement qu'apparaissent les réticences liées au traitement. Il s'agit donc d'un problème global, dans lequel la chirurgie n'a qu'une part.

Dans l'étude comparative que nous avons réalisée au centre René-Huguenin sur 1 143 patientes âgées de plus de 70 ans, nous avons mis en évidence une survie de 59 % seulement à 10 ans contre 75 % chez les femmes de 50 à 69 ans ($p < 0,000001$) [figure].

Même si la taille tumorale était plus élevée après 70 ans, le moins bon pronostic était essentiellement dû au caractère incomplet des traitements adjuvants [3].

La difficulté actuelle est donc de ne pas céder à la tendance au sous-traitement de ces patientes.

FIGURE. Survies comparées entre deux populations traitées au centre René-Huguenin.



La technique chirurgicale

Glande mammaire

Il faut noter comme seule spécificité technique la possibilité de réaliser une mastectomie subtotale sous anesthésie locale dans des indications très limitées (en se rappelant que les anesthésiques locaux ne sont pas sans danger sur certains terrains cardiaques).

La discussion porte davantage sur les indications, avec une tendance pour plusieurs à proposer moins de traitements conservateurs à cet âge (lorsque l'alternative peut se discuter entre un traitement conservateur comportant une irradiation et une mastectomie sans irradiation).

En fait, si l'on tient compte des souhaits des patientes, la demande de conservation est tout aussi forte [7]. Il faut donc leur proposer exactement les mêmes techniques que pour les femmes plus jeunes [5]. Cependant, certaines patientes peuvent préférer une mastectomie quelle que soit la taille tumorale.

Ganglions axillaires

En revanche, vis-à-vis de l'aisselle, le comportement est plus ouvert. Globalement, les femmes âgées ont nettement moins de curages [8].

Un essai randomisé a comparé, chez des femmes de plus de 65 ans, N0, une chirurgie conservatrice avec ou sans curage ; toutes les patientes ont reçu du tamoxifène pour 5 ans. Il n'y a aucune différence de survie à 5 ans et on note seulement 2 % de récidives axillaires dans le bras sans curage [9]. Il s'agit de la seule étude randomisée publiée à ce sujet. La faiblesse des effectifs (219 patientes) et le caractère isolé de cette publication ne permettent pas de conclusion, mais le taux de récidive axillaire à 5 ans est remarquablement faible.

L'alternative est la technique du ganglion sentinelle (GS). Elle n'a pas de restriction de principe en raison de l'âge ; mais il semble que le taux d'atteinte du GS diminue avec l'âge [10]. De plus, le taux de détection est souvent moins bon. Il existe souvent à cet âge une involution glandulaire qui induit une raréfaction du réseau lymphatique. Cependant, ce n'est pas un problème majeur puisqu'un curage sera alors réalisé. Il n'y a aucune raison de postuler que le taux de faux négatifs est plus élevé à cet âge, même si nous manquons d'études spécifiques.

La technique du ganglion sentinelle doit donc être proposée pour des tumeurs infiltrantes unifocales de moins de 20 mm. Cependant, cette technique induit un taux de réintervention de 15 % environ, en raison des micrométastases qui ne sont pratiquement jamais diagnostiquées en extemporané.

La nécessité de cette réintervention est un domaine très débattu actuellement, mais les recommandations, hors essai randomisé, sont de réaliser un curage complémentaire. Si les comorbidités sont lourdes, il faudra évaluer le risque général de cette réintervention et parfois réaliser un curage pour ne pas avoir à réopérer.

Enfin, les séquelles fonctionnelles du curage sont à apprécier en fonction de la patiente ; s'il existe déjà une réduction importante de l'autonomie, le curage va peu modifier la qualité de vie.

Idéalement, il ne faudrait réaliser un geste ganglionnaire chez les patientes N0 que s'il doit modifier la thérapeutique. Ainsi, le curage ou un GS pourrait n'être proposé que chez une patiente pouvant supporter une chimiothérapie. Il n'y a pas actuellement – à ma connaissance – d'étude explorant cette attitude.

La morbidité chirurgicale

Les risques de mortalité péri-opératoire et de complications postopératoires sont essentiellement liés à l'âge physiologique. La morbidité postopératoire n'est globalement pas plus élevée et autorise donc une chirurgie aussi agressive [11, 12].

En fait, les comorbidités vont jouer un rôle essentiel dans le risque opératoire. L'absence de toute comorbidité est associée à un risque chirurgical aussi faible qu'à un âge plus jeune [5, 13].

La comparaison chirurgie/hormonothérapie

Les comparaisons entre chirurgie seule et tamoxifène ont peu d'intérêt car elles ne correspondent pas à la réalité.

En pratique, l'alternative se situe entre chirurgie associée au tamoxifène versus tamoxifène seul.

Plusieurs publications montrent un bénéfice, aussi bien en termes de survie que de contrôle local et de qualité de vie en faveur de l'association [14, 15].

Hind a revu récemment à la manière d'une méta-analyse tous les essais randomisés publiés, qui ne concernent que le tamoxifène. Le bénéfice sur la survie de l'association chirurgie + tamoxifène est à la limite de la signification, avec un risque relatif à 0,86 (IC₉₅ 0,73-1,00 ; p = 0,06). Le bénéfice sur la survie sans progression est très net avec une réduction de 35 % des rechutes ou métastases (p < 0,0001) [15].

L'hormonothérapie seule n'est donc pas un traitement locorégional adéquat, en tout cas avec le tamoxifène. Elle doit être réservée aux seules patientes présentant au moins deux comorbidités sévères ou qui refusent la chirurgie. En fait, l'expérience montre qu'en commençant par l'hormonothérapie, qui est efficace et bien supportée, on met la patiente en confiance. Cela donne le temps de mieux traiter des comorbidités parfois négligées et, finalement, en quelques mois, de bien préparer la patiente à la chirurgie, autant sur le plan humain que médical. Dans ces situations, il est très rare que le refus initial de la chirurgie persiste.

Une autre piste de stratégie thérapeutique, encore peu développée, est la "vraie" hormonothérapie néoadjuvante ; pour les patientes RH+, proposition d'une hormonothérapie pendant un temps donné (4 à 6 mois), puis évaluation de la réponse clinique

et traitement local secondaire adapté à cette réponse. Cette solution permettrait aux bonnes répondeuses refusant la mastectomie totale de bénéficier d'un traitement local secondaire.

La place des anti-aromatases

Nous n'avons malheureusement que très peu de données. Elles sont issues de sous-groupes extraits d'études non réalisées spécifiquement pour les personnes âgées. Les grandes études (ARNO, MA17) ne montrent pas de diminution de l'efficacité des anti-aromatases avec l'âge. Mais la proportion de femmes de plus de 70 ans dans ces études est trop faible pour donner d'autres informations. On peut donc considérer, en attendant d'autres données, que l'efficacité des anti-aromatases n'est pas différente chez la femme âgée. Ce qui explique que beaucoup prescrivent maintenant une anti-aromatase à la place du tamoxifène.

En pratique, le choix entre tamoxifène et anti-aromatase va se faire essentiellement sur la tolérance et le statut Her2. Dès que la tolérance n'est pas bonne, ce qui est assez fréquent dans cette population, il ne faut pas hésiter à revenir au tamoxifène. La différence d'efficacité avec les anti-aromatases est statistiquement significative mais finalement assez faible et il semble logique de privilégier la qualité de vie.

La radiothérapie à la place de la chirurgie

Il y a déjà dix ans, l'équipe de Curie a montré que chez des femmes très âgées (âge moyen de 81 ans) la radiothérapie hypofractionnée avec *boost*, associée au tamoxifène, sans chirurgie, peut permettre un très bon contrôle local [16]. C'est une option qui mériterait sûrement d'être davantage explorée.

L'impact sur la survie

Il s'agit d'un sujet complexe et essentiel. À quoi bon traiter de manière agressive un vieillard très malade qui va mourir de ses comorbidités à court terme ? Il faudrait réserver les traitements agressifs, dont la chirurgie, aux seules femmes dont le risque de mourir de leur cancer reste élevé.

En l'absence de comorbidité, l'espérance de vie augmente avec l'âge : elle est de 18,8 ans à 65 ans et 6,6 ans à 85 ans, soit 83,8 ans contre 91,6 ans. Or, une tumorectomie seule s'accompagne de 40 % de rechute locale à 5 ans ; donc, même les femmes de 85 ans, en l'absence de comorbidité, doivent avoir un traitement locorégional correct.

Solin, dans une étude sur les traitements conservateurs, a trouvé que le taux de décès par cancer du sein à dix ans est identique avant et après 65 ans [12].

Nous avons déjà souligné l'importance de ne pas sous-évaluer et sous-traiter, car une chirurgie incomplète ou absente peut avoir un effet délétère sur la survie. En revan-

che, une étude multivariée montre que, après ajustement sur le stade du cancer et les traitements réalisés, le pronostic devient nettement moins bon dès la présence d'une comorbidité sérieuse [8]. Vingt-neuf pour cent (29 %) de la mortalité sont liés au cancer après 75 ans contre 75 % à un âge plus jeune. Les femmes plus âgées meurent aussi de beaucoup d'autres choses que de leur cancer [8]. Dans la série de Curie, la moitié des patientes vont mourir d'une autre cause que leur cancer [17].

On voit qu'en pratique, la frontière se situe entre l'absence de comorbidité sérieuse et la présence d'au moins un facteur de comorbidité. Toutes les femmes présentant au moins une comorbidité sérieuse ont un pronostic doublement aggravé par leur pathologie et un sous-traitement fréquent.

Le problème des femmes âgées est donc essentiellement celui de l'évaluation de leur comorbidité : patientes sans morbidité, stratégie thérapeutique classique, patientes dont l'espérance de vie à court terme est manifestement dominée par leur comorbidité ; hormonothérapie si RH+, sinon abstention. Reste le problème des cas intermédiaires : une évaluation gériatrique peut aider dans l'appréciation de la balance avantages-inconvénients du traitement spécifique.

Conclusion

Toutes ces données conduisent à un triple plaidoyer :

- pour la chirurgie, qui doit garder les mêmes indications qu'à un âge plus jeune, autant que faire se peut. On peut espérer d'études en cours qu'elles nous permettront de mieux distinguer une sous-population de femmes pour lesquelles la chirurgie serait nettement moins bénéfique et pourrait donc être omise sans danger ;
- pour la décision pluridisciplinaire, dont nombre de ces femmes âgées sont privées, ce qui devrait limiter le risque de sous-traitement ;
- pour obtenir des aides institutionnelles nous permettant de développer rapidement les études nécessaires.

Il reste encore beaucoup à faire pour mieux connaître l'histoire naturelle de ces cancers en fin de vie.

Références bibliographiques

- [1] Preece PE, Wood RA, Mackie CR et al. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284(6319):869-70.
- [2] Eppenberger-Castori S, Moore DH, Thor AD et al. Age-associated biomarker profiles of human breast cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34(11):1318-30.
- [3] Garbay JR, Bertheault-Cvitkovic F, Cohen-Solal Le Nir C et al. Le traitement du cancer du sein après 70 ans. À propos de 1 143 cas. *Chirurgie* 1998;123:379-86.
- [4] Daidone MG, Coradini D, Martelli G et al. Primary breast cancer in elderly women: Biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45(3):313-25.

- [5] Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R et al. *The surgical management of elderly cancer patients; Recommendations of the SIOG Surgical Task Force.* *Eur J Cancer* 2004;40(7):926-38.
- [6] Audisio RA, Osman N, Audisio MM et al. *How do we manage breast cancer in the elderly patients? A survey among members of the British Association of Surgical Oncologists (BASO).* *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;52(2):135-41.
- [7] Sandison AJ, Gold DM, Wright P, Jones PA. *Breast conservation or mastectomy: Treatment choice of women aged 70 years and older.* *Br J Surg* 1996;83(7):994-6.
- [8] Louwman WJ, Janssen-Heijnen ML, Houterman S et al. *Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study.* *Eur J Cancer* 2005;41(5):779-85.
- [9] Martelli G, Boracchi P, De PM et al. *A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: Results after 5 years of follow-up.* *Ann Surg* 2005;242(1):1-6.
- [10] Caywood J, Gray RJ, Hentz J, Pockaj BA. *Older age independently predicts a lower risk of sentinel lymph node metastasis in breast cancer.* *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):1061-5.
- [11] Hunt KE, Fry DE, Bland KI. *Breast carcinoma in the elderly patient: an assessment of operative risk, morbidity and mortality.* *Am J Surg* 1980;140(3):339-42.
- [12] Solin LJ, Schultz DJ, Fowble BL. *Ten-year results of the treatment of early-stage breast carcinoma in elderly women using breast-conserving surgery and definitive breast irradiation.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(1):45-51.
- [13] Audisio RA, Ramesh H, Longo WE et al. *Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients.* *Oncologist* 2005;10(4):262-8.
- [14] Maher M, Dreyfus H, Campana F et al. *Management of breast cancer in the elderly.* *Eur J Cancer Care (Engl)* 1995;4(2):75-9.
- [15] Hind D, Wyld L, Beverley CB et al. *Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus).* *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004272.
- [16] Maher M, Campana F, Mosseri V et al. *Breast cancer in elderly women: a retrospective analysis of combined treatment with tamoxifen and once-weekly irradiation.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(4):783-9.
- [17] Pierga JY, Girre V, Laurence V et al. *Characteristics and outcome of 1 755 operable breast cancers in women over 70 years of age.* *Breast* 2004;13(5):369-75.