

HORMONOTHÉRAPIE CANCER DU SEIN DE LA FEMME ÂGÉE

Danièle AVENIN
HUEP, Hôpital Tenon, Paris
DUI 2012



Cancer du sein épidémiologie en France

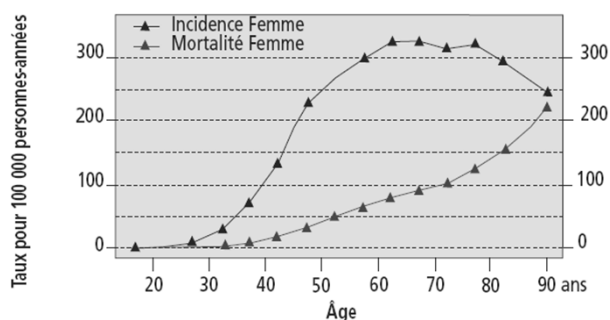
- Premier cancer chez la femme
 - Fréquence
 - 2.3x celle du colon ou du rectum
 - 2.3x celle de l'utérus (col et corps)
 - 7x celle de l'ovaire
 - 25 000 à 30 000 nx cas par an en France
 - 50 % des cancers de la femme <50 ans
 - 20% ces cancers de la femme > 75 ans
- Considéré comme un des cancers de meilleur pronostic
- Première cause de décès par cancer chez la femme
 - >10 000 décès par an
 - 18% des décès par cancer

Epidémiologie cancer sein de la femme de plus de 70 ans

- Plus de 25000 cas par an en France
- Incidence pour 100000 femmes:
 - de 35 à 39 ans: 63
 - de 40 à 44 ans: 119
 - de 45 à 49 ans: 187
 - de 50 à 54 ans: 177
 - de 55 à 59 ans: 182
 - de 60 à 64 ans: 211
 - de 65 à 69 ans: 220
 - de 70 à 74 ans: **232**
 - de 75 et plus: **220**

CANCER DU SEIN – INCIDENCE

L'incidence du cancer du Sein augmente avec l'âge dans la C.E



INSERM FRACIM 1996, IVS 2003

Cancer du sein

Mortalité

LA MORTALITE PAR CANCER DU SEIN CROIT AVEC L'AGE

- Cancer du sein est responsable (mortalité spécifique) de
 - 73% des décès des patientes atteintes entre 50 et 54 ans,
 - mais de seulement 29% des décès chez les patientes atteintes après 85 ans (*Diab, JNCI 2000*)
- Taux de mortalité non spécifique :
 - 20 fois plus élevé en cas de comorbidités ≥ 3
 (*Satariano, Ann Intern med, 1994*)

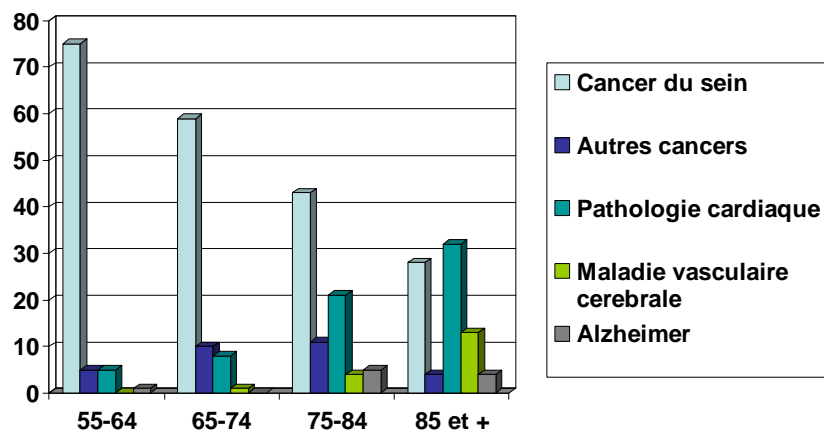
LE CANCER DU SEIN RESTE LA PRINCIPALE CAUSE DE DECES CHEZ LA FEMME

Mortalité liée au cancer du sein et comorbidités

comorbidité	Risque relatif de décès du au cancer du sein
aucune	4.8
faible	1.7
modéré	0.8
sévère	0.4

Satariano, 1994

Causes de mortalités chez les patientes atteintes de cancer du sein en fonction de l'âge au diagnostic



Yannick R et al. JAMA 2001

Survie à 5 ans des patients cancéreux en fonction de l'âge au diagnostic et de la localisation primitive

Localisation primitive	55-64	65-74	75-84	85 et +	
Cancer bronchique	18%		11%	5%	
Mélanome	81%	80%	76%	73%	64%
Cancer colique	57%	53%	49%	48%	42%
Cancer rectal	49%	48%	45%	44%	37%
Cancer du sein	76%	78%	77%	78%	79%
Cancers ovariens	65%	45%	34%	20%	18%
Cancers de la prostate			58%	60%	51%
Maladie de Hodgkin	84%	77%	58%	39%	32%
LNH	63%	59%	53%	42%	31%

Facteurs de risque

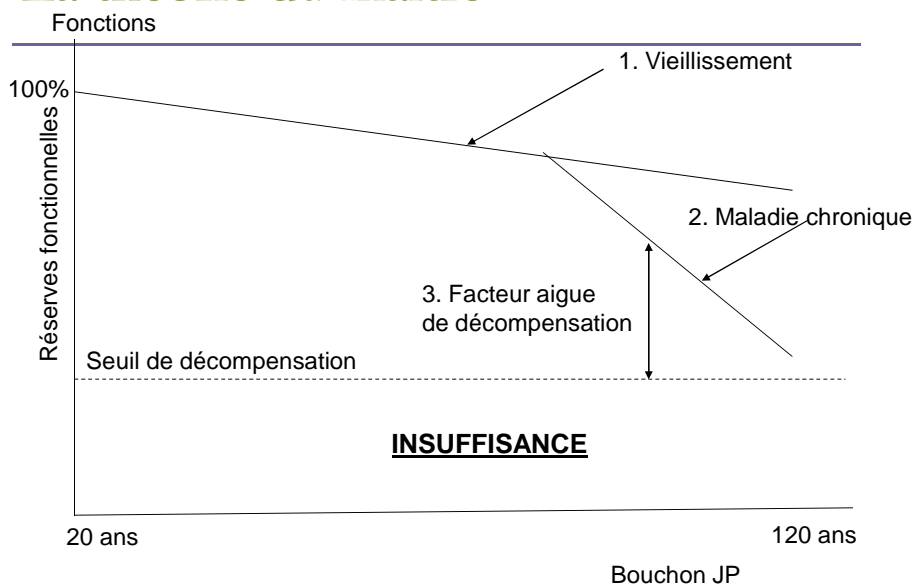
□ Facteurs prédominants

- L'âge
- Atcd familiaux
- Gènes de prédisposition: Mutation BRCA1, BRCA2
- Atcd personnels d'hyperplasie atypique
- Expositions aux radiations ionisantes

□ Facteurs moindres

- Ménarche précoce
- Ménopause tardive
- Alcool, tabac, alimentation riche en graisses

La théorie du maître



Cancer du sein de la femme âgée

Généralités

- Pas de différence d'indication thérapeutique liée à l'âge
- Bonne connaissance des traitements et effets secondaires chez patientes < 65 ans
- Sous traitement des femmes âgées,
- sous représentation des femmes âgées dans les essais cliniques
- Importance de ne pas sous ou sur traiter
 - Tenir compte de l'état physiologique de la patiente (EGS)

Cancer du sein de la femme âgée

facteurs pronostics

- Considéré comme étant de meilleurs pronostic en raison des facteurs anatomopathologiques

Une réalité?

CANCER DU SEIN: GENERALITES

- Le diagnostic est souvent fait a un stade + avancé que chez la femme jeune (+ de formes métastatiques, + d'atteintes ganglionnaires)
- Diagnostic fréquent par auto- palpation (> 80%) :
 - modification du mamelon, rétraction cutanée,
 - nodule avec infiltration cutanée

.....





CARACTERISTIQUES DU CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGEE

• TYPE HISTOLOGIQUE

- FREQUENCE DES FORMES MUCINEUSES (9%) ET DES FORMES PAPILLAIRES
- MOINDRE FREQUENCE DES MEDULLAIRES (forme proliférante) ET DES INFLAMMATOIRES
- 14% DE FORME LOBULAIRE vs 10% CHEZ LA FJ
- PEU DE CIS

Yancik,cancer 1989

CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGEE CARACTERISTIQUES

- **PROLIFERATION**
 - FREQUENCE DES BAS GRADE
 - TUMEUR PEU PROLIFERANTE
- **STATUT GANGLIONNAIRE**
 - MOINS DE N+ CHEZ FA > 70 ANS
- **STATUT HORMONAL**
 - LA POSITIVITE DES RH AUGMENTE AVEC L'AGE (91% CHEZ LES PLUS DE 85 ANS)
 - 20 A 30% DE RE- même facteur pronostics que la FJ
- **STATUT HER2**
 - LES FA EXPRIMENT PEU HER2
- **ANALYSE MOLECULAIRE**
 - PIC DE FREQUENCE A 74 ANS DES LUMINAUX A ET B, (BASAL -LIKE HER2 ET RE- PIC A 51 ANS)

Envahissement ganglionnaire

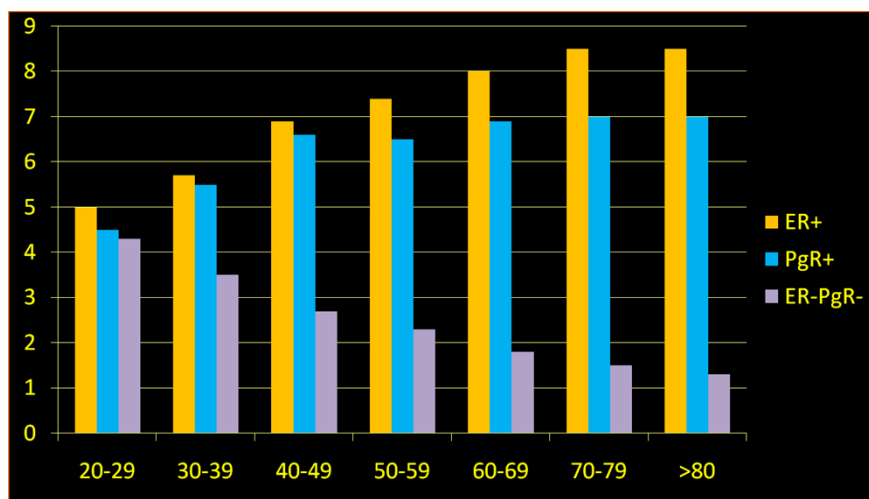
- Moins d'atteinte ganglionnaire

Moins de 70 ans	Plus de 70 ans
50.8%	41.9%

Fischer Br J Cancer 1997

- Études rétrospectives
- Etudes discordantes
- Curages souvent non faits chez FA

SEER 1990-2000 cancer du sein >20 ans



PLUS DE POSITIVITE DES RECEPTEURS HORMONAUX Grann Cancer 2005

Récepteurs Hormonaux selon Age chez N-

	RE+(%)	RP+(%)
□ < 30 ans	44	42
□ 31-40 ans	57	41
□ 41-50 ans	61	54
□ > 50 ans	82	55
□ p stat <0.001	<0.001	

Albain K.S Mono NCI 1994

Taille tumorale

	Moins de 70 ans	Plus de 70 ans	Plus de 80 ans
Tumeur T3,T4	10%	24%	34%

Gollogo, cancer 2000


Tumeur de plus grosse taille

mais

- Prise en charge plus tardive
- Arrêt du dépistage à 75 ans

EVOLUTION ET PRONOSTIC

- UN TIERS DES N0 RECIDIVERIONT
- DEUX TIERS DES N+
- 6% SONT D'EMBLEE METASTATIQUES
- 50% DE MORTALITE LIE AU CANCER
- 64% DE SSR A 10 ANS



CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGEE

TRAITEMENTS



CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGEE

CHIRURGIE

~~La chirurgie guérit près d'une patiente sur deux~~



William S HALSTED

1894:

LA MASTECTOMIE RADICALE POUR TOUTES

1940-43:

MEMORIAL SLOAN KETTERING

- **1458 mastectomies radicales**
- **57% des patientes décédées du cancer**
- **13% de survivantes à 30 ans**

Halsted W. The results of operations for cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital. Johns Hopkins Hosp Bull 1894;4:497.
Adair F, Berg J, Joubert L, et al. Long term follow-up of breast cancer patients: the 30-year report. Cancer 1974;33:1145.

Traitement chirurgical cancer du sein de la femme âgée

- **L'âge n'est pas une contre-indication chirurgicale**
- **Peu de complications anesthésiques lors des interventions de cancers du sein**
- **Impact des comorbidités sur la morbi-mortalité**
- **Apport du « ganglion sentinelle » limitant les curages**

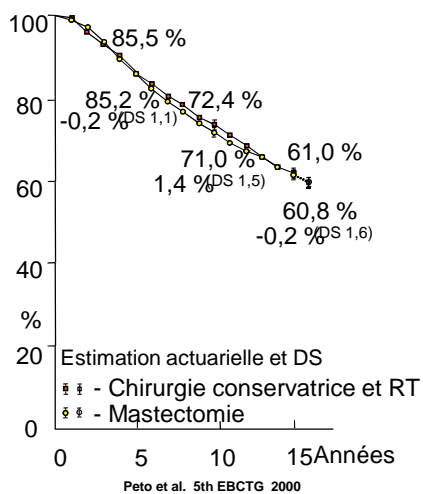
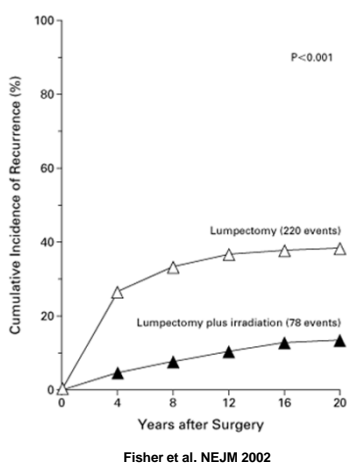
2003

Samain et al. Crit Rev Oncol Hematol

Ramesh, Cancer 2005

CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGEE
RADIOThERAPIE

**La radiothérapie
 une optimisation du traitement locorégional**



La Radiothérapie

- **Réduction de la récurrence locale tout âge confondu**
 - 27% en cas de tumorectomie seule
 - 6% avec RTE)
- **Etude de Truong :**
 - N = 4836 patientes de 50 à 89 ans
 - T1 T2 N0 N1 M0
 - Suivi de 7,5 ans
- **L'absence de RTE augmente avec l'âge:**
 - 7% pour les 50-64 ans
 - 9% 65-74 ans
 - 26% pour les ≥ 75 ans

Radiothérapie hypofractionnée

- -Contrôle local identique au schéma conventionnel, mais toxicité cutanée tardive
- -Réserver cette technique au patients fragiles, avec une espérance de vie limitée du fait des comorbidités ou du statut fonctionnel.

CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGÉE

HORMONOTHERAPIE

HORMONOTHERAPIE

première thérapie ciblée

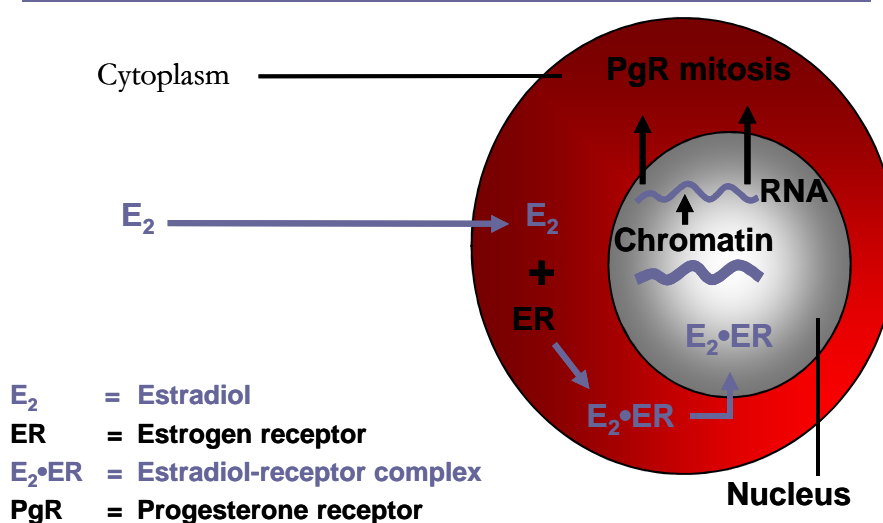
- 1896: BEATSON
- CASTRATION CHIRURGICALE
- 1905: DE COURMELLES
- CASTRATION RADIOTHERAPIQUE
- 1960:
- SURRENALECTOMIES ET HYPOPHYSECTOMIES
- 1967:
- TAMOXIFENE
- 2001:
- ANTI-AROMATASES

QUEL EST LE MODE D'ACTION?

TAMOXIFENE

- anti-estrogène qui inhibe la croissance des tumeurs hormono-dépendantes
- Il agit principalement par blocage des récepteurs à l'estradiol, entraînant l'inhibition de la synthèse des facteurs de croissance, induisant une apoptose cellulaire

Cancer du sein: hormonodépendant

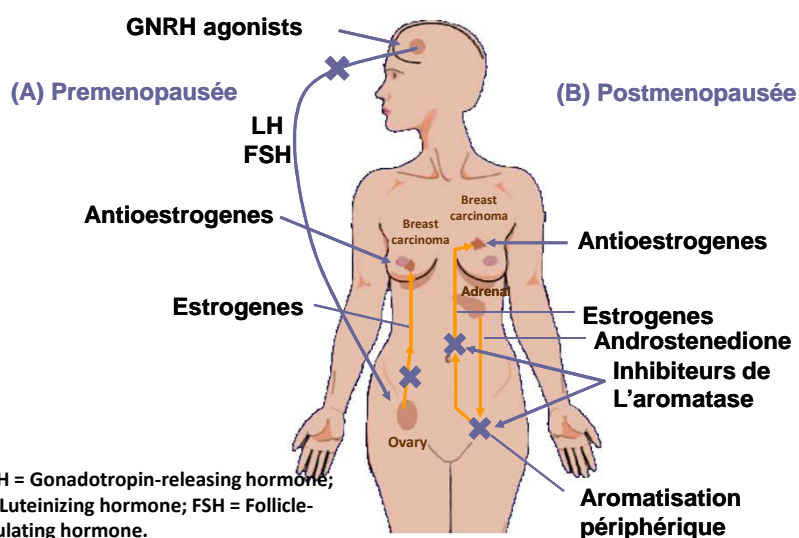


QUEL EST LE MODE D'ACTION?

ANTIAROMATASES

- A l'état normal, les androgènes surrénaliens (hormones mâles, fabriquées également chez la femme au niveau des glandes surrénales) sont transformés au niveau de la graisse périphérique, du foie et des muscles en œstrogènes circulants.
- Les anti-aromatases inhibent ce processus de transformation et permettent d'obtenir des taux d'œstrogènes indosables lorsque par ailleurs les ovaires sont au repos, ce qui est le cas chez la femme ménopausée.

Traitements anti hormonaux du cancer du sein



Mécanisme d'action des AA

- Type 1 : les inhibiteurs stéroïdiens se fixent de façon irréversible sur le site récepteur de l'androstenedione. Ce sont des inactivateurs de l'aromatase.
(exémestane)
- Type 2 : les inhibiteurs non stéroïdiens se fixent par compétition sur le site hème du cytochrome P450 de façon réversible
(anastrozole et létrozole)

Hormonothérapie

Indication thérapeutique

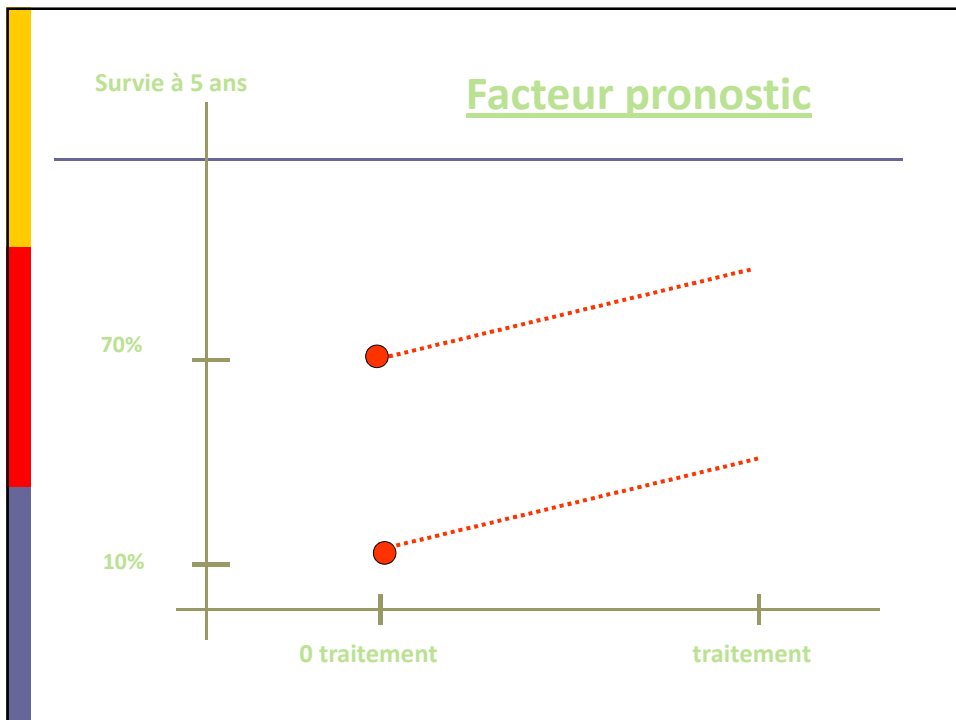
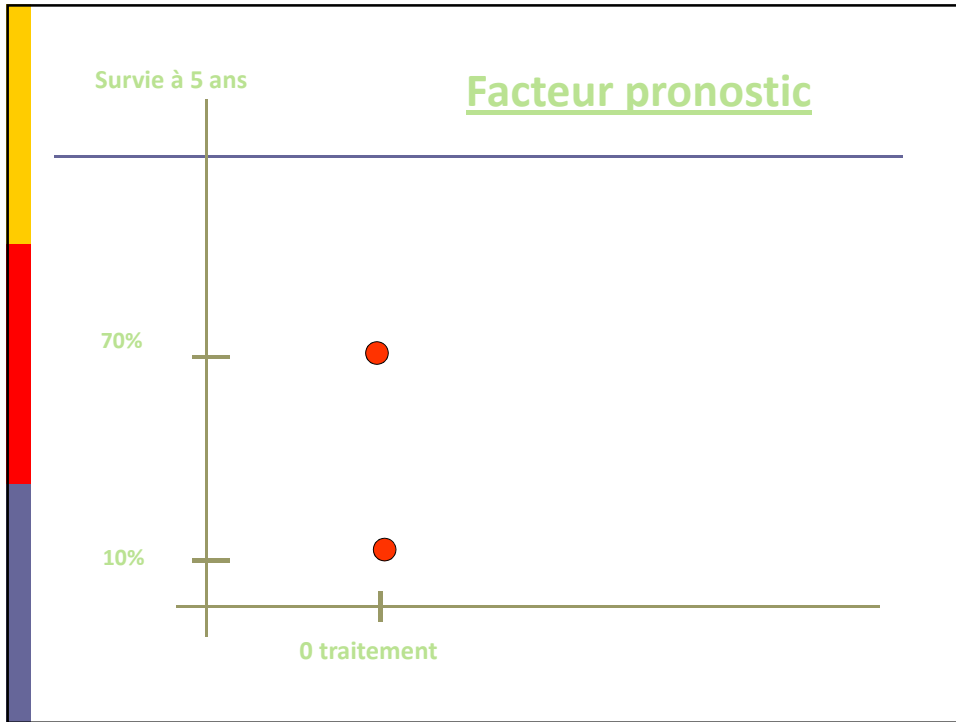
- Présence de récepteurs hormonaux dans les cellules tumorales →
Hormonothérapie
- Pas de récepteurs →
pas d'hormonothérapie

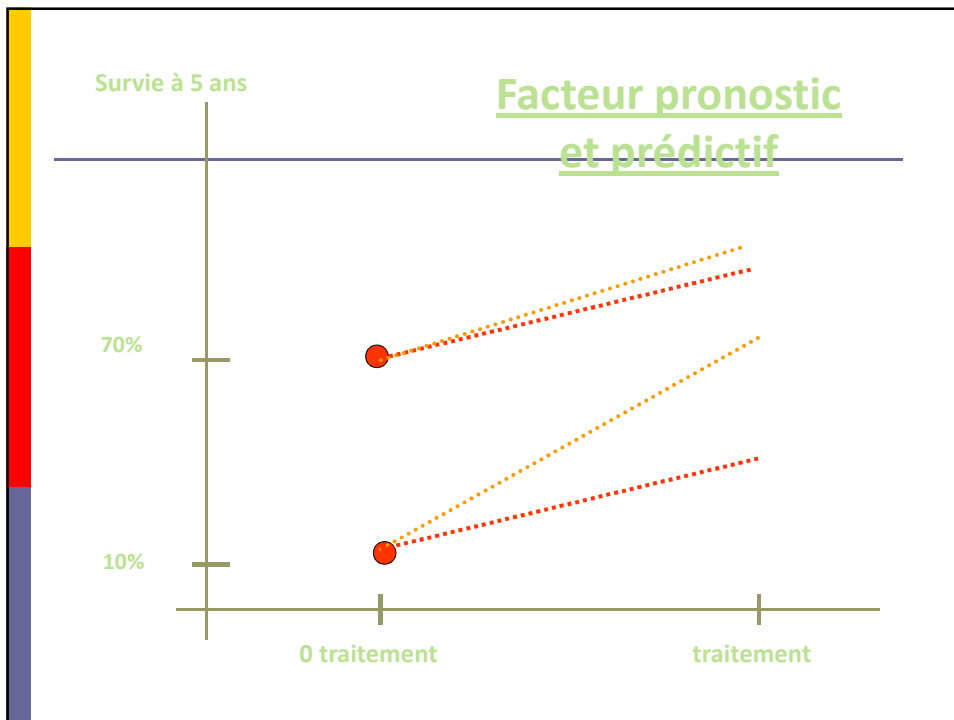
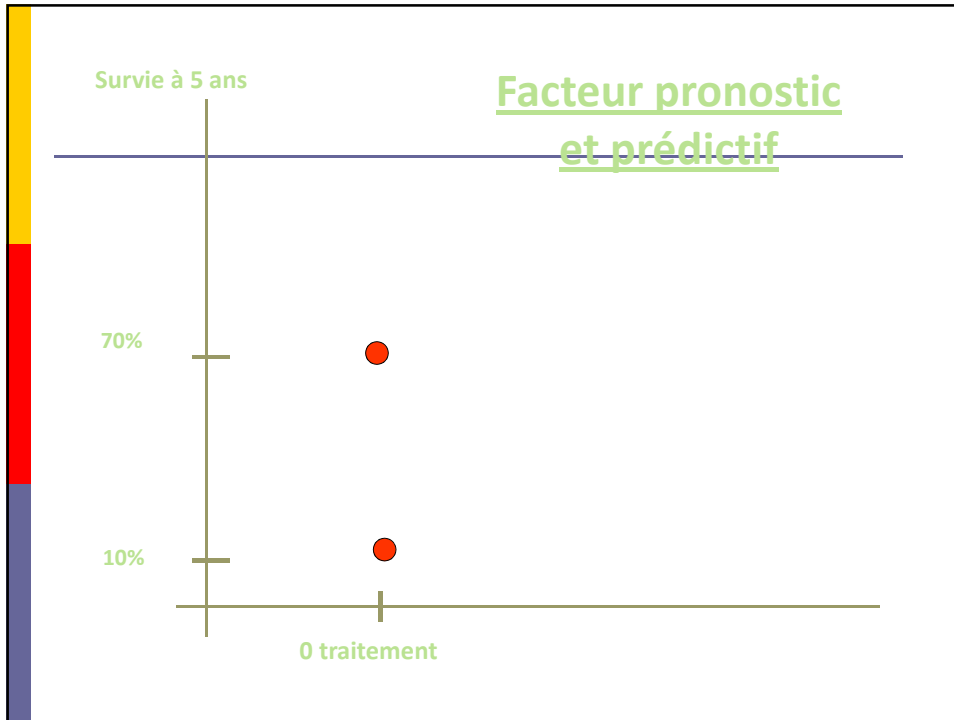
Taux de RH
facteur prédictif de l'hormonosensibilité


- En phase métastatique
(conférence de consensus
Washington 1980)
 - RH 10 fmol/mg TR 6%
 - RH > 100 fmol/mg TR 80%

Taux de RH facteur prédictif de
l'hormonosensibilité

- En situation adjuvante
 - Données cliniques embryonnaires
 - Résultats indirects (différence d'effet de la chimio selon le taux des récepteurs)








Bénéfices du traitement par tamoxifène

- Tumeurs RE+
- Tamoxifène 5 ans vs contrôle

- *Survie sans rechute*

	5 ans	10 ans	15 ans
Groupe contrôle (%)	73,7	62,7	54,9
Patientes traitées (%)	85,2	76,1	68,2
Bénéfice absolu (%)	11,5	13,4 ↑	14,3 ↑



- Tumeurs RE+
- Tamoxifène 5

- *Survie globale*

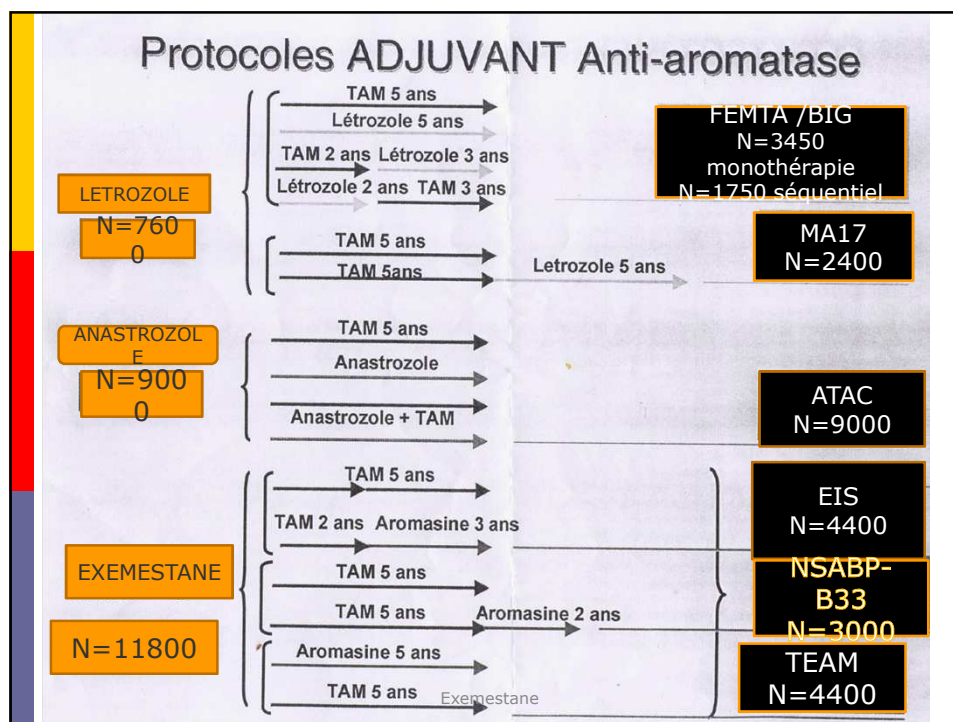
	5 ans	10 ans	15 ans
Groupe contrôle (%)	86,3	69,4	57
Patientes traitées (%)	89,9	76,8	64,9
Bénéfice absolu (%)	3,6	7,4 ↑	7,9 ↑

HORMONOTHERAPIE: EFFICACITE

- **Tamoxifene adjuvant 5 ans:**
 - ↓ risque de recidive de 41%
 - ↓ mortalite par cancer du sein de 41%
(*Lancet 2005 365:1687-1717*)
- **Antiaromatases:**
 - a supplanté le tamoxifene
 - Bénéfice 3% environ
(*Forbes JF, Lancet Oncol 2008*)

Hormonothérapie ajuvante chez la personne âgée

- **Métanalyse Oxford 2000 :**
Hormonothérapie adjuvante par
Tamoxifène chez la personne âgée de plus
de 70 ans
- Diminution de 42% et 54% du risque de
rechute locale(41% tous âges confondus)
- Diminution de 36% et 34% du risque de
décès(24% tous âges confondus)



HORMONOTHERAPIE ANTIAROMATASES CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE

Le traitement complémentaire par les anti-aromatases en cas de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée a démontré :

- une augmentation de la survie sans récurrence
- un effet bénéfique possible sur la survie globale
- un bénéfice clinique et de temps sans progression en situation métastatique.

QUELLES SONT LES INDICATIONS THERAPEUTQUES?

- TRAITEMENT ADJUVANT
traitement préventif des récives du
carcinome mammaire.
- TRAITEMENT DES FORMES EVOLUEES
traitement des carcinomes mammaires
avec progression locale et/ou
métastatique.

Hormonothérapie en post ménopause

1. Inhibiteurs de l'aromatase: option
préférentiel
 1. Anti-aromatase de type 1 de type
stéroïdien: Exemestane
 2. Anti-aromatase de type 2 non
stéroïdien: Anastrozole et Letrozole
2. Tamoxifène: alternative possible
dans certaines situations

QUELLE EST LA DUREE OPTIMALE DU TRAITEMENT?

- Durée optimale du traitement en adjuvant 5 ANS

QUELLE EST LA REALITE DE LA TOXICITE?

- TAMOXIFENE
- les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont bénins: bouffées de chaleur, rares nausées
- A noter une augmentation de la fréquence des accidents thromboemboliques et des anomalies endométriales
- A surveiller: foie et oeil

HORMONOTHERAPIE

EFFETS SECONDAIRES

- **OSTEOPOROSE ET ANTI-AROMATASES:**
 - risque fracturaire ↑(ATAC ASCO 2006)
- **Bilan avant traitement:**
 - ostéodensitométrie,
 - Dosage vitamine D
- **Si T-score < -2.5 DS et/ou ATCD fracture: biphosphonate**
- **Si T- score [-1;-2.5 DS]: ostéopénie**
 - T-score < -2 DS sans fracture: biphosphonates conseilles
 - T-score entre -1 et -2 : réflexion selon les autres facteurs de risque: ATCD familiaux de fracture, tabac, BMI<19, age,troubles visuels...
- **Supplémentation calcium-vitamine D+++**
(Khalifa P Oncologie 2007).

HORMONOTHERAPIE

EFFETS SECONDAIRES

- **Se méfier des interactions médicamenteuses potentielles des traitements anti-hormonaux (AVK en particulier)**
- **Interactions tamoxifène et anti-dépresseurs (fluoxetine,venlafaxine, paroxetine) : baisse d'activité du tamoxifène?=> données contradictoires**

QUELS SONT LES MECANISMES DE RESISTANCES?

La résistance au tamoxifène est un phénomène complexe, multifactoriel et parfois réversible.

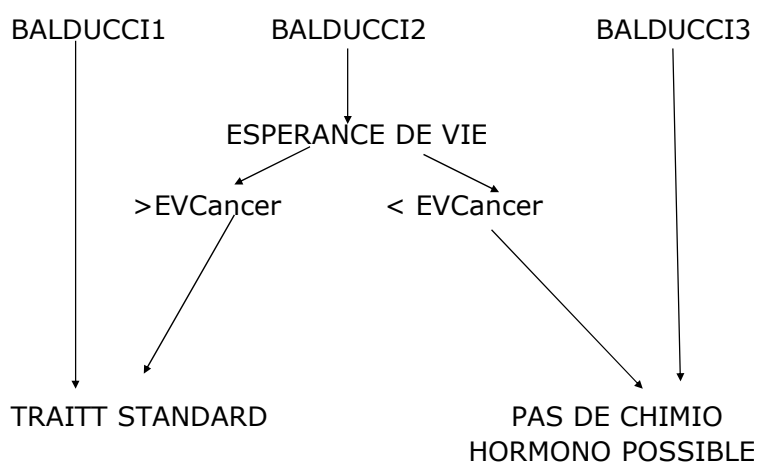
Differents types d'hormonorésistances

- ***L'augmentation de la synthèse intra-tumorale d'hormone*** (augmentation de l'expression de la 5-alpha reductase dans les cancers de la prostate, de l'aromatase dans les cancers du sein), l'acquisition d'une sensibilité accrue à de faibles doses d'hormones permettant aux cellules de proliférer en situation de castration (amplification et/ou sur-expression des récepteurs stéroïdiens),
- ***Le développement de voies de soutien de la survie et de la prolifération cellulaire alternatives*** (phosphorylations et activation du récepteur stéroïdien par la voie de récepteurs membranaires) qui à l'extrême peut se traduire par la perte de l'expression des RH, la sur-expression de gènes anti-apoptotiques ou l'inactivation de gènes proapoptotiques,
- ***une modification du métabolisme intra-cellulaire des anti-hormones*** entraînant la production de métabolites moins actifs (par exemple diminution de la synthèse du 4-OH-tamoxifène, principal métabolite actif de la molécule),
- ***l'expression de variants d'épissage non fonctionnels des RH,***
- ***l'expression de récepteurs mutants*** sensibles à des doses liminaires d'estrogènes ou d'androgènes, ou à l'action de ligands stéroïdes endogènes ou exogènes.

En pratique comment fait-on?

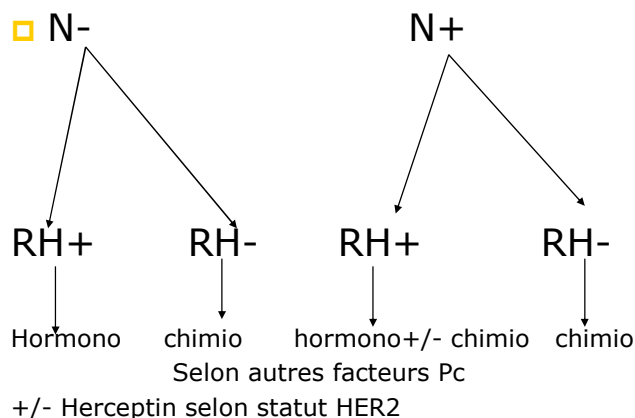
- Bilan cardiaque (en privilégiant l'échographie)
- Bilan biologique (FR)
- Bilan gériatrique EGS (Protocole ONCODAGE pour faciliter la « sélection » des patientes à adresser à l'équipe de gériatrie)
- En fonction de ce bilan et du bilan carcinologique

EGS



En pratique comment fait-on ?

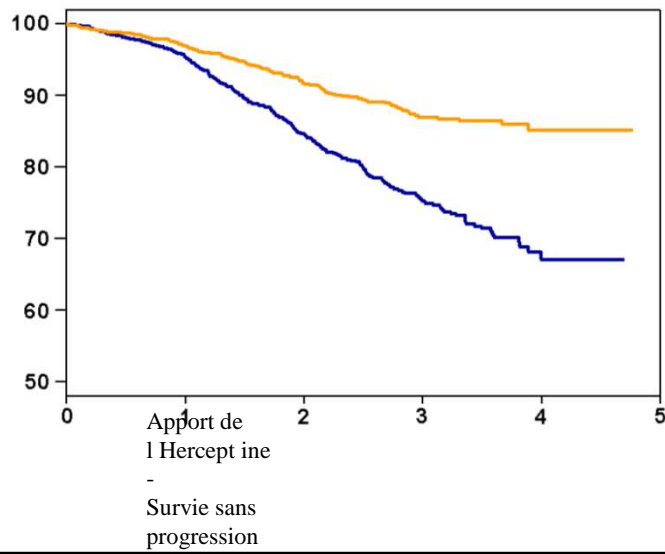
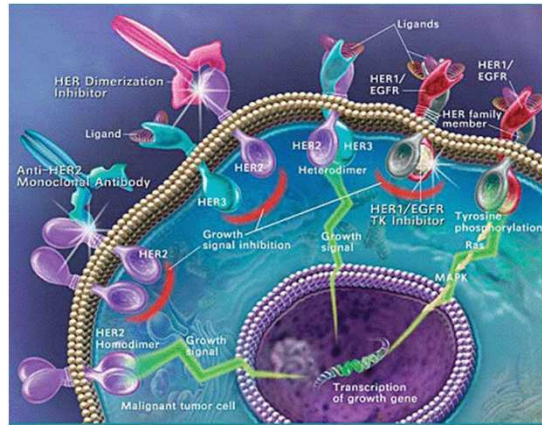
- Recommandations : chez les femmes de plus de 70 ans

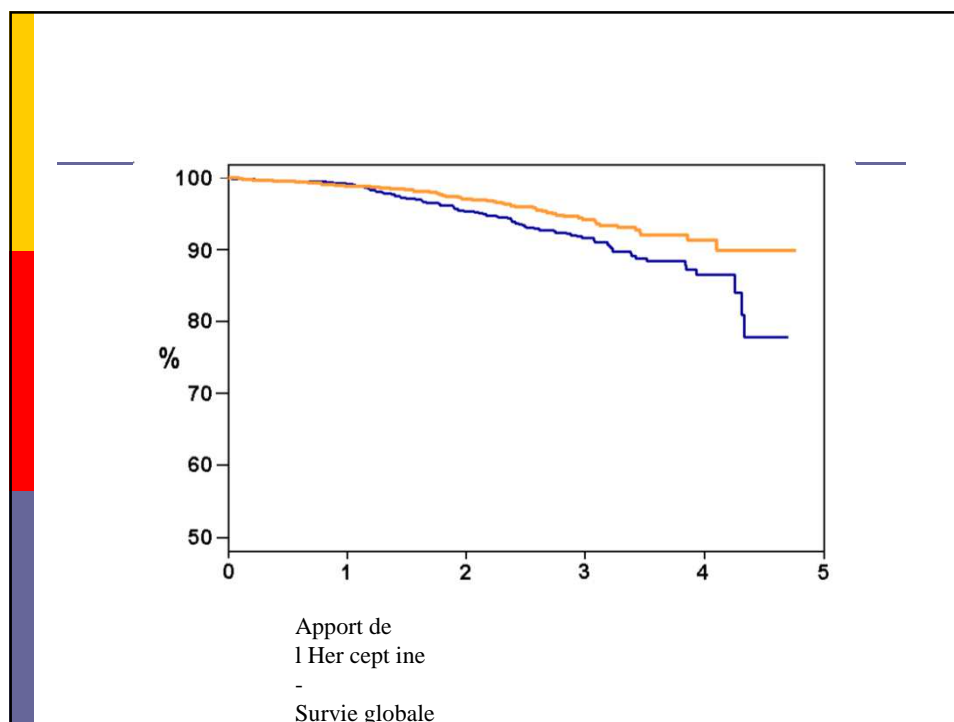


HERCEPTIN

- Anticorps monoclonal anti-cerbB2 (ou anti-HER2)
- Utilisable chez environ 15% des patientes dont la tumeur surexprime cerbB2
- Traitement débuté en concomitance avec les taxanes
- Durée totale : un an
- Injection toutes les trois semaines
- Effets secondaires rares :
- surveillance de la fonction cardiaque**

HERCEPTIN





Chimiothérapie adjuvante

- **Base SEER** (Surveillance Epidemiology and End Results)
 - Patientes âgées de plus de 65 ans, stades I-III, traitées de 91 à 99 : 4500 Chimios sur 41390 patientes (10,9%)
 - ↑ de l'utilisation de la Chimio x 2 de 91 à 99
 - Si tumeur RE-, N+ : ↑ survie avec la Chimio : \ risque de Décès 15-25%
 - - ... Mais, si tumeur RE+, N+ ou N-: pas d'↑ de la survie avec la Chimio. J Clin

Oncol 24:2757-2764 2006.

- **Base SEER**
 - 1711 patientes RE-, stades I-III : risque de décès de 15% avec la chimiothérapie

CONCLUSIONS

- **LE CANCER DU SEIN DE LA FEMME AGEE PEUT-ETRE AUSSI AGRESSIF QUE CHEZ LA FEMME JEUNE**
- **LE TRAITEMENT DE LA FEMME > 70 ANS NE DOIT PAS ETRE ENVISAGE DIFFEREMENT**
- **TENIR COMPTE DES CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES PRONOSTIQUES, DE L'ETAT FONCTIONNEL ET DES COMORBIDITES**

CONCLUSION

- **HORMONOTHERAPIE RESERVE AUX PATIENTES RH+**
- **TAMOXIFENE ADJUVANT 5 ANS BENEFICE PROUVE EN TERME DE SURVIE SANS RECIDIVE ET SURVIE GLOBALE PERDURANT A 15 ANS**
- **BENEFICE INDEPENDANT DE L'AGE**

CONCLUSION

- ANTIAROMATASES 5 ANS OU EN SEQUENTIEL 3 ANS AVANT OU APRES APRES 2 ANS DE TAM
- BENEFICE EN SURVIE SANS RECIDIVE CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE
- PAS DE BENEFICE PROUVE EN SG
- PEU OU PAS D'ETUDES APRES 65 ANS

CONCLUSION

- TRAITEMENT NEOADJUVANT PERMET DE PROPOSER UN TRAITEMENT CHIRURGICAL CONSERVATEUR EN CAS DE TUMEUR RE+ LOCALEMENT EVOLUEE
- UNE HORMONOTHERAPIE SEULE NE SERA PROPOSEE QU'EN CAS DE GRANDE FRAGILITE