

Femmes âgées et cancer du sein: Traitement chirurgical



"Wildiers, Lancet Oncol 2007"

Emmanuel BARRANGER

Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris

"Une femme n'a que l'âge qu'elle paraît avoir"
H de Balzac

Introduction

- Les femmes âgées (FA) représentent une part non négligeable des cancers du sein (CS)
- En 2009 aux USA: 19 2370 nouveaux cas (*Jemal et al, CA Cancer J Clin 2009*)
- Incidence chez les FA ↗ avec ↗ Espérance de vie: 1 femme sur 16 est âgée de plus de 70 ans contre 1 sur 29 entre 60-69 ans (*Jemal et al, CA Cancer J Clin 2009*)

Caractéristiques clinico-pathologiques des CS chez les FA

- Types histologiques: ↗ CTI, papillaire, plus de CLI après la ménopause
 - Profil biologique souvent moins agressif: ↗ RE (91% FA > 80 ans); grade faible; ↘ sur-expression Cerb-B2; ↘ embols LV; ↘ N+
 - Mais tumeurs plus avancées localement (hors dépistage)
- ➡ Diagnostic à un stade plus avancé avec moins de pN+, phénotype moins agressif

Fisher et al, Br J Cancer 1997
Gennari et al, Cancer 2004
Pappo et al, The Breast 2007

Traitement encore bien souvent inadéquat

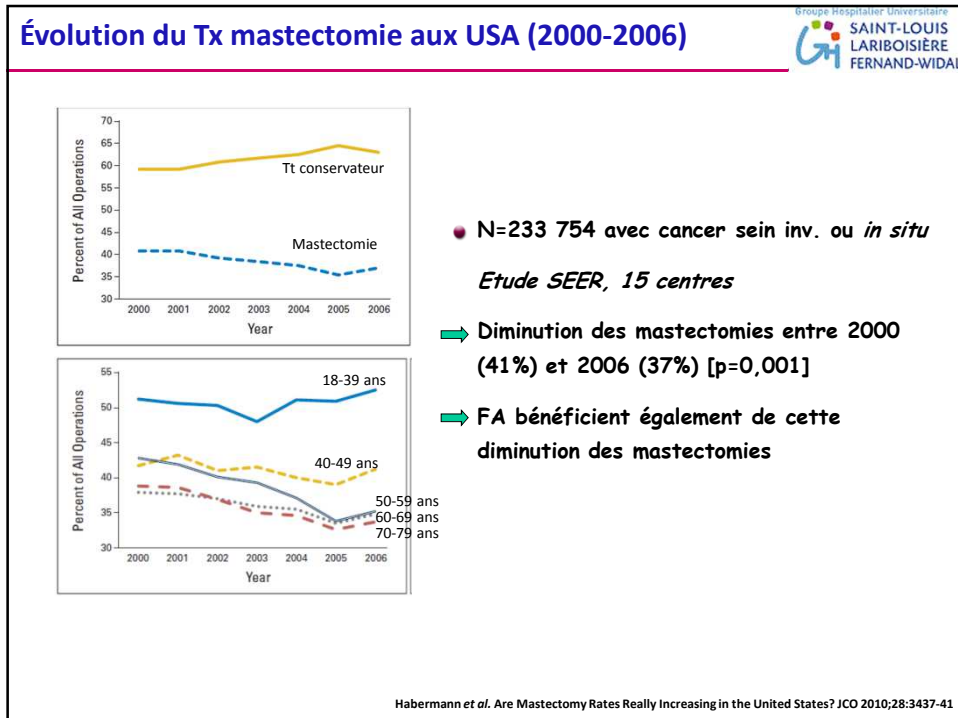
- ↗ traitements chirurgicaux insuffisants (*Martin et al, Cancer 1994*)
- ↘ CA et Tt conservateurs (BCS)

TABLEAU 2 Traitement en fonction de l'âge.

Âge	< 70 ans	≥ 70 ans
Tumorectomie	599 : 35,9%	80 : 14,0%
Curage		
TT incorrect	109 : 6,5%	66 : 11,6%
T sans RX	61	47
N+ sans chimio ou TAM	48	19

- Tt standard: la moitié des cas (*Velanovich et al, J Am Coll Surg 2002*)
- Tt modifiés à cause de l'âge

➡ Moins d'exams complémentaires et de Tt adapté chez la FA vs femme plus jeune (*Bernardi et al, Acta Oncol 2008*)



Traitement chirurgical: que souhaitent les patientes âgées?

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOSIÈRE FERNAND-WIDAL

- Nécessité d'information et de liberté de choix
- Souhait d'une décision partagée pour le type de chirurgie du sein: Mastectomie (M) ou chirurgie conservatrice (BCS) si carcinologiquement possible
- Le désir de conservation mammaire reste élevé (*Grube, Am J Surg 2001*): 70% souhaitaient une BCS, lorsque le choix leur était donné
- Qualité de vie (QDV) meilleure chez les patientes > 70 ans avec BCS vs M (*de Haes et al, Eur J Cancer 2003; Reimer et al, Drugs Aging 2010*)

"l'âge physiologique doit guider les options thérapeutiques et non l'âge chronologique" (*Singletary et al, Ann Surg 1993*)

La chirurgie

- Constitue le premier Tt du CS
- « Sous-Tt » chirurgical justifié souvent par les co-morbidités lourdes et multiples parfois associées et risques opératoires

- Espérance de vie: 15,5 ans à 70 ans
 8,6 ans à 80 ans

- Les CI absolues anesthésiques sont exceptionnelles
- Alternatives possible à la chirurgie conventionnelle: ambulatoire, anesthésie locale

➡ Objectif du Tt chirurgical: éviter un sur-traitement mais aussi un sous traitement qui impacte sur les DC spécifiques au cancer

La chirurgie: morbi-mortalité faible

129 ptes > 80 ans (80-95 ans) opérées entre 1990 et 2005 (16 ans)

Chirurgie: M: 70%; BCT: 24%; CA: 6%

TABLE 5 Complications in the women ≥80 years old, divided into the four surgical groups

Complications	MRM (53)	Significance (χ^2)	ME (34)	Significance (χ^2)	BCT (45)	Significance (χ^2)	ALND (8)	Significance (χ^2)	Total (140)	Significance (χ^2)
Intraoperative										
Yes	6 (11.3)	$P < 0.001$	14 (41.2)	n.s.	4 (8.9)	$P < 0.001$	2 (25.0)	n.s.	26 (18.6)	$P < 0.001$
No	47 (88.7)		20 (58.8)		41 (91.1)		6 (75.0)		114 (81.4)	
Postoperative										
Yes	11 (20.8)	$P < 0.001$	5 (14.7)	$P < 0.001$	11 (24.4)	$P < 0.001$	1 (12.5)	$P = 0.034$	28 (20)	$P < 0.001$
No	42 (79.2)		29 (85.3)		34 (75.6)		7 (87.5)		112 (80)	
Late complications										
Yes	3 (5.7)	$P < 0.001$	1 (2.9)	$P < 0.001$	3 (6.7)	$P < 0.001$	0	n.c.	7 (5)	$P < 0.001$
No	50 (94.3)		33 (97.1)		42 (93.3)		8 (100)		133 (95)	
Overall complications										
Major	5 (31.3)	n.s.	2 (11.1)	$P < 0.001$	1 (6.7)	$P < 0.001$	0 (0)	n.c.	8 (15.4)	$P < 0.001$
Minor	11 (68.7)		16 (88.9)		14 (93.3)		3 (100)		44 (84.6)	
Total										
Yes	16 (30.2)	$P = 0.004$	18 (52.9)	n.s.	15 (33.3)	$P = 0.025$	3 (37.5)	n.s.	52 (37.1)	$P = 0.002$
No	37 (69.8)		16 (47.1)		30 (66.7)		5 (62.5)		88 (62.9)	

ALND axillary lymph node dissection, BCT breast-conserving therapy, ME simple mastectomy, MRM modified radical mastectomy,

➡ Morbidité per et post opératoire faible. Complication la plus fréquente: infection du site opératoire. Mortalité nulle

Chirurgie sein seule vs Tamoxifene

Essais randomisés évaluant la chirurgie

Trial	Follow-up	Surgery arm	Tamoxifen arm
St George's Hospital	6 years	n = 100	n = 100
Local relapse/progression		44%	56%
Breast cancer deaths		15%	17%
Other deaths		13%	16%
Nottingham City Hospital	12 years	n = 65	n = 66
Local relapse/progression		38%	81%
Breast cancer deaths		22	20
Other deaths		24	25
CRC Elderly Trial	12.3 years	n = 225	n = 230
Local relapse/progression		21%	46%
Breast cancer deaths		19%	30%
Other deaths		51%	52%
GRETA	6.75 years	n = 239	n = 235
Local relapse/progression		11%	40%
Breast cancer deaths		23%	24%
Other deaths		21%	37%
EORTC 10851	10 years	82	82
Local relapse/progression		9%	57%
Breast cancer deaths		23%	28%
Other deaths		50%	33%

La chirurgie réduit nettement le risque de RL en comparaison avec le Tam seul
Meilleur contrôle local par la chirurgie
Effet plus nuancé sur la SG mais chirurgie sans Tam

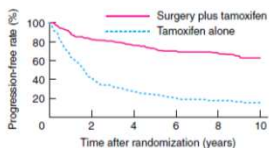
Chirurgie sein + Tam vs Tam seul

Randomized trial *British Journal of Surgery* 2004; 91: 699-704

Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer

M. Fennessy¹, T. Bates¹, the late K. MacRae⁴, D. Riley⁵, J. Houghton¹ and M. Baum², on behalf of the Closed Trials Working Party of the Cancer Research UK Breast Cancer Trials Group

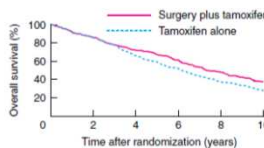
Surgery plus tamoxifen (n = 225) Tamoxifen alone (n = 230)



No. at risk

Surgery plus tamoxifen	225	162	133	110	91	58
Tamoxifen alone	230	82	40	26	19	9

Fig. 2 Progression-free interval in trial of 455 women aged over 75 years with breast cancer



No. at risk

Surgery plus tamoxifen	225	192	162	135	107	71
Tamoxifen alone	230	199	152	120	87	57

Fig. 3 Overall mortality in trial of 455 women aged over 75 years with breast cancer

➔ Réduction significative (suivi médian de 12 ans) du risque de RL, mortalité liée au CS dans le groupe sans chirurgie

Tt hormonal seul ne se justifie que chez la FA RH+ refusant la chirurgie (*Hind et al, Cochrane review 2006*)

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

Choix de la technique chirurgicale

LE SEIN: traitement conservateur (BCS)

- Consiste: tumorectomie, zonectomie ou quadrantectomie
- BCS + RTX: tt standard qq soit âge: équivalent à Mastectomie (M) sur la SG, sur-risque de RL surtout chez F jeune
- Peu d'études comparant le type de chirurgie chez les FA
 - *Gori et al, 2000*. T1-2N0: M+Tam vs Q+Tam / 121 FA
 - ➡ SG 5 ans: 69%/71%
 - SSR 5ans: 93%/95%
 - *Fentiman et al (Eur J Cancer 2003: EORTC 10850)*
T1-2N0-1: M vs T+Tam / 236 FA / 50% RE+, 15% R- et 35% R inconnu
 - ➡ RL10: 13%/24% (p: 0,06)
 - SG et SSR : NS
- ➡ Ptes RH+: BCS+ HT: Contrôle local acceptable/M

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

Marges et mastectomie de rattrapage

- ➡ Importante moindre quant à la qualité des marges d'exérèse: moindre valeur pronostique chez la FA/femme jeune
- Atteinte focale = marge négative. Impact Tt systémique (*Park et al, JCO 2000*)
- Etat des marges ayant moins de valeur pronostique chez les > 50 ans (*Jones et al, JCO 2009*)
- Marges ponctuellement + chez RE+ => M non indispensable (*Geiger et al, Cancer 2007*). 1837 femmes > 65 ans

Park CC et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. J Clin Oncol 2000;18:1668-75
Jones HA et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol 2009;27:4939-47
Geiger AM et al. Recurrences and second primary breast cancers in older women with initial early-stage disease. Cancer 2007;109:966-74

Curage axillaire

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

- Bénéfice sur la SG controversé chez les N0 (*Orr et al, Ann Surg Oncol 1999*)
- Bénéfice encore plus discutable chez la FA qui était exclue de la plupart des études randomisées
- Rôle de stadification et critère décisionnel de Tt complémentaire probablement moins utile chez la FA
- Morbidité non négligeable: lymphoedème, lymphorrhée, réduction de la mobilité, trouble de la sensibilité... (*Fisher et al, NEJM 1985*)...même chez la FA

→ Constat: sa réalisation décroît avec l'âge (*Al-Hilay et al, Eur J Surg Oncol 1997*)

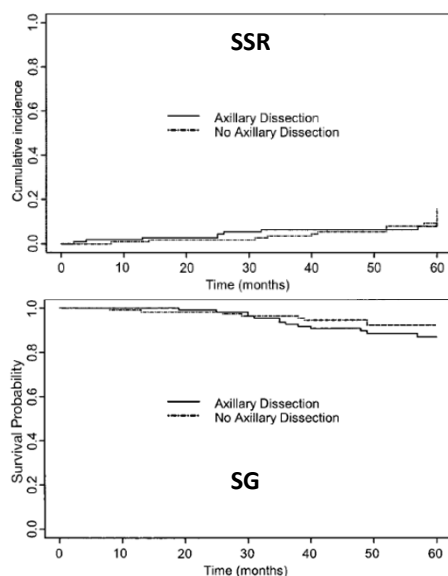
Chirurgie axillaire: l'abstention axillaire

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

→ L'absence de curage axillaire (CA) aurait moins d'impact négatif sur la SG et SSR chez la FA N0 vs femme plus jeune

- IBCSG 10-93 (*Rudenstam et al, JCO 2006*)
473 FA / T1N0RH+. TCA-Tam vs T-Tam. Suivi 6,6 ans
SG et SSR: NS
- *Martelli et al, Cancer 2003*
216 FA / T1N0RH+. T vs TCA
RA à 5 ans: 4,4% dans groupe CA vs 5,9%
SG et DFS : NS

Abstention axillaire



219 ptes (65 à 80 ans), T1N0 RH+ (90%)
 Tum + RTX, Tamoxifène
 Randomisation: CA (23% N+) vs pas CA

Recul médian de 60 mois:
 RA 1,8% (groupe sans CA) vs 0
 R sein: 1,6% vs 1,7%
 SSR et SG non statistiquement différente

➤ Chirurgie du creux axillaire peut être évitée chez la FA ayant une lésion T1N0RH+

Martelli G *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;242:1-6


Prélèvement du ganglion sentinelle (GS)

- Depuis le milieu des années 90
- Alternative au CA pour les tumeurs T1T2 N0
- Réduction de la morbidité / CA
- Méthode fiable d'analyse de qq ganglions représentant le territoire axillaire
- GS: indication de choix pour la FA en cas d'indication d'exploration chirurgicale axillaire

Rappel sur le développement de la BGS

- « Importation » du GS en France au début des années 2000

- Indications limitées à partir de 2005 (RCP Saint Paul de Vence):

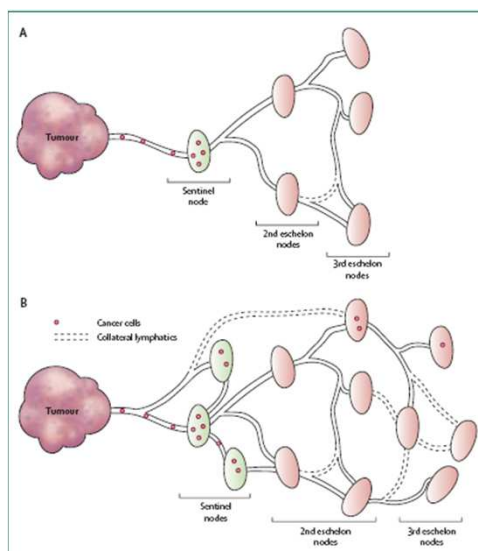

 « T1N0 (cancer invasif inférieur à 2 cm), sans traitement médical premier, sans chirurgie (aisselle ou sein) préalable, ni RTX, par un chirurgien entraîné, pratiquant une méthode de détection combinée »

- Prudence des « experts » dans l'élargissement des indications du GS en France en raisonnant sur le Tx de FN (< 5%)

- NSABP-B32 (Krag et al, Lancet Oncol 2007): → FN: 10%

- Constatant un faible taux de RA (<1%) (Krag et al, Lancet Oncol 2010): les obstacles à l'extension des indications du GS reculent peu à peu en France

Voie d'identification du GS



Principe physiopathologique de la BGS

- Injection d'un traceur lymphophile (isotope et/ou colorant) au contact de la tumeur
- La diffusion du traceur dans les lymphatiques du sein permet l'identification du ou des GS
- Les traceurs stagnent dans les ganglions lymphatiques (GS)
- Le produit isotopique est capté par les macrophages situés dans les nœuds lymphatiques
- Le colorant bleu a une période de passage plus courte dans le ganglion

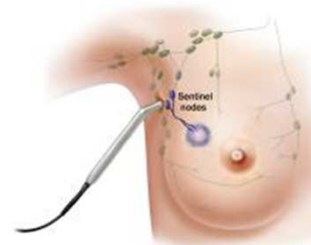
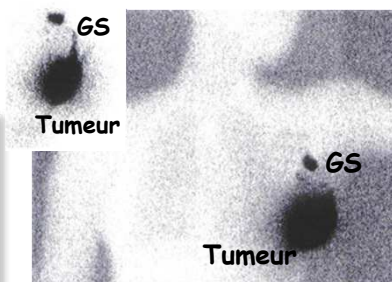
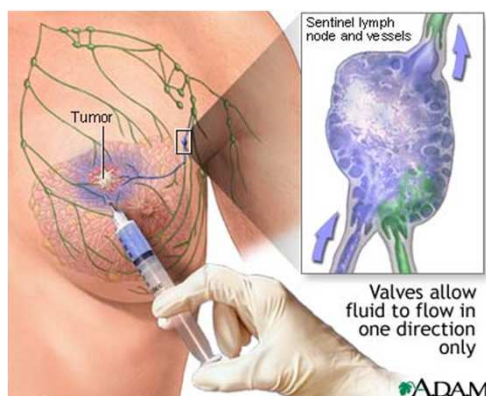
Technique d'identification

- L'identification du GS : Colorants vital (Bleu Patenté) et/ou colloïde radioactif (Technétium 99m).
- Bleu Patenté:
 - injection: intradermique, sous-cutanée, péri-tumorale (superficielle ou profonde), péri-aréolaire
 - pur ou dilué: 2 cc
 - 15 mn avant intervention

Technique d'identification

- Colloïde radioactif (Sulfure de rhénium marqué au Tc 99m):
 - injection: idem
 - 4 sites d'injection (0,1 ml chacun)
 - La veille de l'intervention
 - Scintigraphie préopératoire: repérage et localisation du GS

Technique de la BGS



Sites d'injection

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS LARIBOSIÈRE FERNAND-WIDAL

Type of tracer
 Blue dye-eg, patent blue dye, isosulphan blue, methylene blue
 Isotope-eg, sulphur colloid, nanocolloid

Site of injection
 Peritumoral
 Intratumoral
 Subdermal
 Intradermal
 Subareolar

Timing of injection
 Blue dye: intraoperative
 Isotope: 1-2 h presurgery or 24 h presurgery
 Postinjection massage of breast
 Preoperative lymphoscintigraphy

Technique de la BGS

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS LARIBOSIÈRE FERNAND-WIDAL



Prélèvement du GS

Validation de la technique dépend: (associée au curage axillaire)

- Taux d'identification: Pourcentage de patientes ayant au moins un GS identifié (>85%)

- Taux de faux négatif(TFN) : constituait l'inconvénient de cette technique

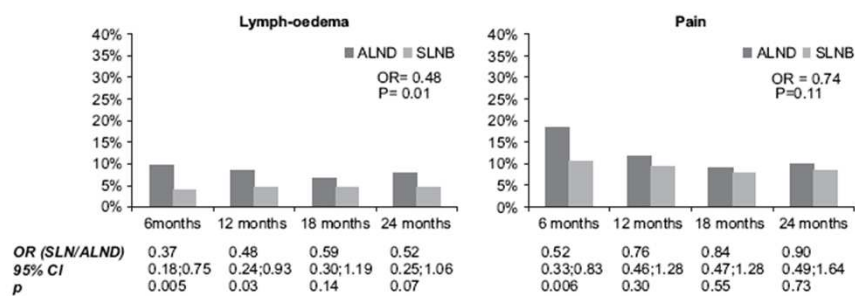
$$\frac{\text{Nbre de patientes ayant un GS sans métastase avec reste du curage métastatique}}{\text{Nbre total de patientes N+}}$$

- Devait être <5% pour diffuser la technique
- En fait TFN 10-12%
- Récidive axillaire (GS négatif sans CA):<1%

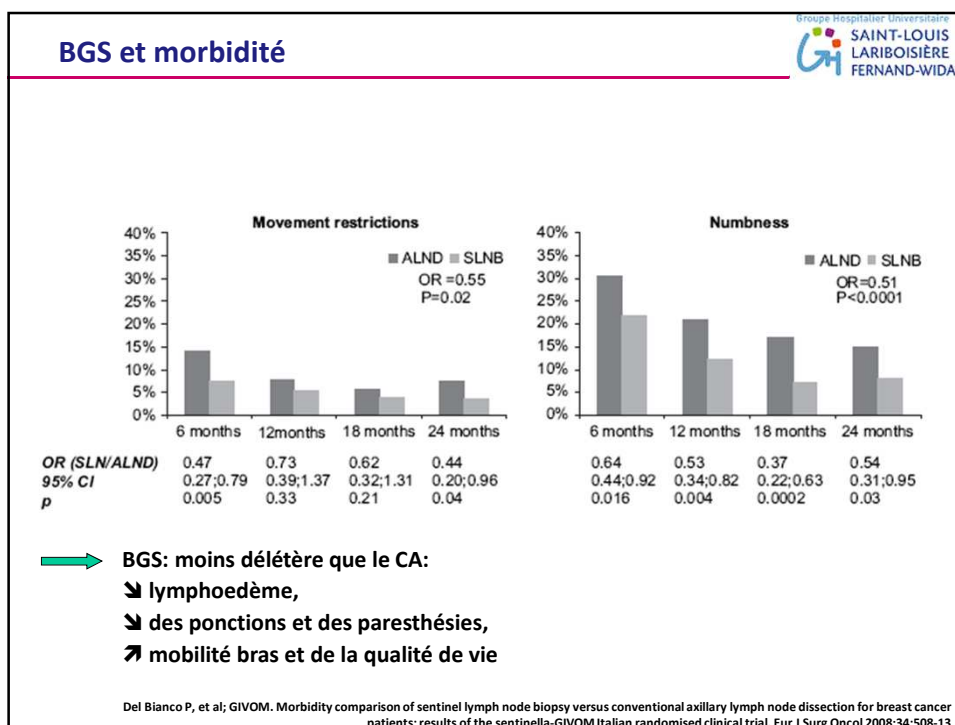
BGS et morbidité

677 patientes T < 3 cm, N0

Evaluation morbidité GS vs CA à 6, 12, 18, 24 mois



Del Bianco P, et al; GIVOM. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. Eur J Surg Oncol 2008;34:508-13



BGS et morbidité

Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

Suivi: 30 mois

TABLE 3. Intermediate-term Morbidity and Mortality in 635 Patients

Parameter	SLN Only (n = 431) [no. %]	SN and Completion ALND (n = 204) [no. (%)]	Odds Ratio	95% Confidence Interval	P
Follow-up (mo)					
Median	31.0	29.5	—	—	0.040
Range	11-62	0-60			
No morbidity	263 (61.0)	64 (31.4)	0.29	0.21-0.42	<0.0001
Morbidity	168 (39.0)	140 (68.6)	0.29	0.21-0.42	<0.0001
Keloid scars	7 (1.6)	2 (1.0)	1.67	0.34-8.10	0.726
Painful scars	16 (3.7)	28 (13.7)	0.24	0.13-0.46	<0.0001
Winged scapula	0 (0)	1 (0.5)	0.16	0.01-3.88	0.323
Impaired shoulder range of motion	15 (3.5)	23 (11.3)	0.28	0.15-0.56	0.0002
No pain	365 (84.7)	148 (72.5)	0.48	0.32-0.72	0.0005
Shoulder/arm pain	35 (8.1)	43 (21.1)	0.33	0.20-0.54	<0.0001
Breast pain	33 (7.7)	13 (6.4)	1.22	0.63-2.37	0.626
Thoracic pain	24 (5.6)	19 (9.3)	0.57	0.31-1.07	0.091
Numbness	47 (10.9)	77 (37.7)	0.20	0.13-0.31	<0.0001
Lymphedema	15 (3.5)	39 (19.1)	0.15	0.08-0.28	<0.0001
Breast recurrence	4 (0.9)	5 (2.5)	0.37	0.10-1.40	0.155
Axillary recurrence	5 (1.2)	3 (1.5)	0.79	0.19-3.32	0.716
Distant metastases	13 (3.0)	14 (6.9)	0.42	0.19-0.92	0.034
Mortality	9 (2.1)	10 (4.9)	0.41	0.17-1.04	0.077

Langer I, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. Ann Surg 2007;245:452-61

Prélèvement du GS

- **Le Taux d'identification du GS varie t il avec l'age ?**

DiFronzo (*Ann Surg Oncol 2000*): FA > 70 ans. TI: 85%

Stralmaan (08); Chapagar (05): TI: 95% < 55 ans / 85% > 65 ans

McMahon (*Am J 2005*); Gennari (*Surg Oncol 2004*): TI > 97%

Valero (*Clin Breast Cancer 2010*): TI=97% dans les 2 groupes (>70 ans, n=589 vs <70 ans, n=3406)

Straver (*Ann Sur Oncol 2010, AMAROS Trial*): >70 ans (n=239): 93% vs 98% <70 ans (n=1649)

- **TFN non lié à l'âge. Plutôt corrélé au respect des bonnes pratiques (prélèvement de plus de 1 GS, double détection)**

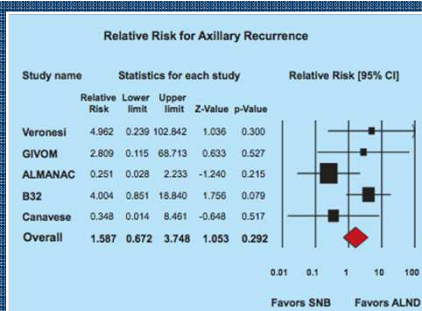
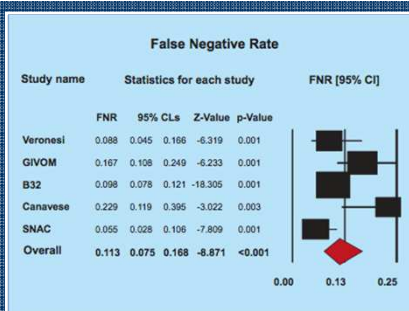
➔ Technique adaptée aux FA ayant un cancer du sein opérable T1-2N0

Récidive axillaire

- **Méta-analyse de Lyman *et al.***

- ➔ 6 études randomisées (n=9 389)
- ➔ Principalement T<3cm, N0
- ➔ Recul médian : 5,5 ans

Tx Id	Tx FN	RA
97 %	11,3% [5,5-22,9]	<1%



Conclusions

- CS de la FA: moins agressif
- La chirurgie reste le traitement de choix: CI exceptionnelles à la chirurgie
- Conservation du sein fait aussi bien que la mastectomie sur la SG et mieux sur la QDV
- Qualité des berges d'exérèse moins importante que pour les femmes plus jeunes
- Recommandations de la Société Internationale des Oncogériatres: « la FA sans comorbidité majeure doit être traitée de façon optimale, tant pour la chirurgie que les tt complémentaires » (*Wildiers, Lancet Oncol 2007*)
- Les « cas particuliers » doivent toujours être discutés en RCP avec Oncogériatres