

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude de la tolérance de la chimiothérapie séquentielle à base
d'anthracycline taxane versus taxane cyclophosphamide chez les
patients de plus de 70 ans atteints d'un cancer du sein au stade
précoce**

Étude descriptive, rétrospective, monocentrique

Présentée et soutenue publiquement le 04 octobre 2024 à 16 heures
au Pôle Formation de la faculté de médecine Henri Warembourg.

Par Virginie SEMAH

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseur :

Monsieur le Docteur Cédric GAXATTE

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie BECOURT

Monsieur le Docteur Antonin BROUELLE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

AC+T	Anthracycline-Cyclophosphamide et Taxane
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
EBCTGT	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
EOG	Évaluation Onco-Gériatrique
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
INCa	Institut National du Cancer
IQR	Interquartile
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OS	<i>Overall Survival</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
RH	Récepteur hormonaux (<i>HR</i>)
RO	Récepteurs aux œstrogènes
RP	Récepteurs à la progestérone
TC	Taxane cyclophosphamide
TN	Triple négative
SIOG	Société internationale d'Onco-Gériatrie

Sommaire

Avertissement	2
Remerciements	3
Sigles	8
Sommaire	9
Introduction	12
I. Le cancer du sein.....	12
1. Épidémiologie	12
2. Dépistage et diagnostic.....	13
3. Profil anatomopathologique	14
3.1 La classification histologique	14
3.2 La classification moléculaire [9].....	15
4. Facteurs de risque de cancer du sein.....	16
II. Le cancer du sein de la personne âgée.....	17
1. Généralités.....	17
2. Spécificités anatomopathologiques	18
3. Survie	19
III. Prise en charge gériatrique	19
1. Le patient âgé	19
2. L'évaluation onco-gériatrique	21
3. Intérêt de l'évaluation onco-gériatrique	23
IV. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein.....	24
1. Prise en charge du cancer du sein localisé	24
2. La chirurgie	24
3. La radiothérapie	25
4. Les traitements systémiques	26
4.1 La chimiothérapie	26
4.2 L'hormonothérapie et les thérapies ciblées anti-HER2.....	30
V. Toxicité des traitements	31
1. Vieillesse et toxicité	31
2. Scores de prédiction	32
3. Toxicité et conséquences	32
VI. Rationnel du travail et objectifs principaux.....	33

ARTICLE EN ANGLAIS	35
I. Introduction	35
II. Material and methods	36
1. Study design	36
2. Patients and data	37
3. Data Analysis	38
4. Statistical analysis	39
4.1 Analysis	39
4.2 Propensity score	40
4.3 Significance	42
5. Regulatory framework	42
III. Results	43
1. Flowchart	43
2. Description of patients at inclusion	44
2.1 Patient Characteristics	44
2.2 Initial Tumor Characteristics	44
3. Oncological treatment	45
3.1 Surgery and radiotherapy	45
3.2 Systemic treatments	45
4. Safety analysis	46
4.1 Toxicity	46
4.2 Treatment Received	48
4.3 Hospitalization	48
5. Tumoral response	49
5.1 Overall survival	49
5.2 Progression Free Survival	50
IV. Discussion	51
1. Discussion of main results	52
2. Discussion of the Method	55
3. Literature data	55
4. Perspectives	56
V. Conclusion	57
List of tables	58
Supplementary Table	64
Discussion générale	66

I.	Discussion des résultats principaux.....	66
1.	Population.....	66
2.	Tolérance.....	68
3.	Survie.....	69
II.	Discussion de la méthode.....	71
III.	Extrapolation des résultats.....	71
IV.	Perspectives / significativité clinique.....	73
	Conclusion.....	75
	Liste des tables.....	76
	Liste des figures.....	77
	Références.....	78
	Annexes.....	85

Introduction

I. Le cancer du sein

Nous nous intéresserons dans ce travail uniquement au cancer du sein localisé ou localement avancé.

1. Épidémiologie

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

Selon l'INCa, il y a eu 61 234 nouveaux cas en 2023 en France avec un âge médian au diagnostic de 64 ans dont environ 30% chez les patients âgés de plus de 70 ans (soit environ 17 000 patients/an).[1] La prévalence du cancer du sein est d'environ 913 000 patientes en 2019. [2]

Le taux d'incidence entre 1990 et 2018 a presque doublé en passant de 29 970 à 58 400 nouveaux cas/an, soit une augmentation de 1.1% par an en moyenne, mais ce taux est en diminution depuis 2010 et donc estimé plutôt à une augmentation de 0.3% par an. Il y a eu 12 146 décès par cancer du sein en 2018. Ce taux est en diminution de 1.6% par an entre 2010 et 2018. L'âge médian au moment du décès est de 74 ans. Ainsi, on constate une augmentation de l'incidence du cancer du sein et une diminution de la mortalité qui s'expliquent en partie par un dépistage plus précoce et plus personnalisé au niveau de risque de chaque femme et à l'amélioration des thérapeutiques.

Il reste cependant un cancer de bon pronostic avec une survie nette standardisée de 97% à 1 an et 88% à 5 ans. [3] La mortalité est cependant augmentée avec l'avancée en âge. (*Fig. 1*) Cette surmortalité peut être expliquée par un diagnostic souvent plus tardif (arrêt du dépistage organisé après 74 ans), l'existence de comorbidités et l'hétérogénéité de la prise en charge.

Age (years)	Incidence/100,000	Mortality/100,000
60-64	299.8	61.3
65-69	386.1	73.4
70-74	341.8	84.6
75-79	295.8	101.2
80-84	304.4	132.6
85-89	338	183
90-94	283.6	273.9
>95	255.3	309.9

Figure 1. Incidence et mortalité par cancer du sein en France par classe d'âge [1]

2. Dépistage et diagnostic

Il existe en France un dépistage organisé du cancer du sein depuis 1994 pour toutes les femmes de 50 à 74 ans. Il consiste en un examen clinique et une mammographie tous les 2 ans (2 incidences avec double lecture en cas de cliché bénin). Les femmes « à risque » en sont exclues. [4]

Certaines études suggèrent que la poursuite d'un dépistage par mammographie chez les femmes âgées de plus de 70 ans ayant une espérance de vie de plus de 10 ans diminuerait la mortalité également dans cette population. [5]

Le bilan initial d'un cancer du sein est basé sur une mammographie bilatérale, ainsi qu'une échographie mammaire et axillaire bilatérale. Une IRM complémentaire est réalisée en cas de discordance radio-clinique, de sein inflammatoire sans lésion visible, ou d'une adénopathie sans lésion mammaire primitive. L'IRM peut également être réalisée dans le cadre du bilan pré-thérapeutique pour rechercher une multifocalité, chez les femmes de moins de 40 ans, ou porteuses d'une prothèse mammaire. [6] Le diagnostic est confirmé histologiquement par une biopsie échoguidée.

Le bilan d'extension locorégional et l'examen clinique permettent de définir le stade (*annexe 1*) de la maladie en fonction de la classification cTNM (*annexe 2*) établie en fonction :

- De la taille tumorale (T : *tumor*)
- De l'atteinte ganglionnaire (N : *node*)
- De la présence de métastases (M : *metastasis*)

Un bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse ou TEP au 18 FDG est réalisé systématiquement pour les tumeurs T3, T4, N+, triple négative et HER2 positive.

3. Profil anatomopathologique

Il existe plusieurs classifications pour différencier les sous types de cancer du sein : une classification histologique et une classification moléculaire.

3.1 La classification histologique

La classification histologique, publiée par l'OMS en 2003 et réactualisée en 2012, est basée sur des critères morphologiques [7]. L'adénocarcinome est le sous type le plus fréquent, retrouvé dans environ 95% des cas. Il se développe à partir des cellules mammaires épithéliales des canaux (carcinome canalaire) et des lobules (carcinome lobulaire).

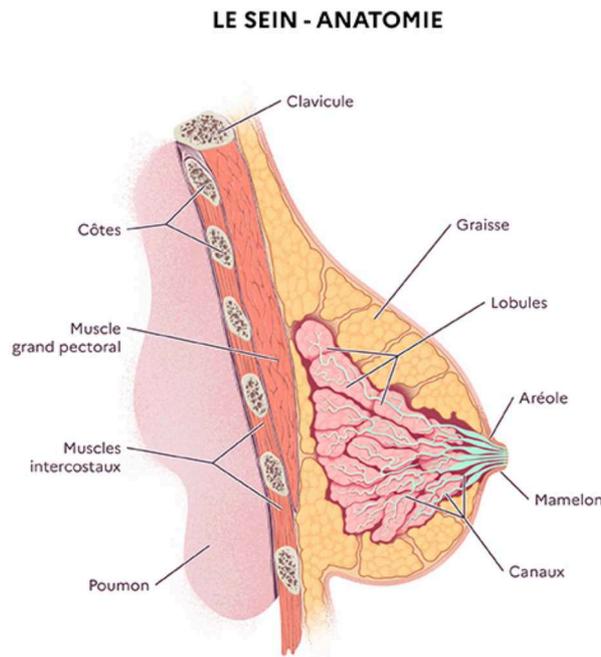


Figure 2. Schéma simplifié de la glande mammaire selon [8]

Les principaux sous types sont :

- **Le carcinome canalaire in situ** : il se développe à partir des cellules épithéliales dans les canaux galactophores sans franchir la membrane basale. C'est un précurseur de carcinome infiltrant.
- **Le carcinome canalaire infiltrant** ou **carcinome infiltrant de type non spécifique (NOS/NST)** : le plus fréquent (environ 80% des cas). Il se développe au niveau des canaux galactophores et franchit la membrane basale. Il a un

potentiel de diffusion ganglionnaire ou métastatique en entrant en contact avec les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

- **Le carcinome lobulaire infiltrant** : Il se développe à partir des lobules mammaires, situés autour des canaux galactophores et représente environ 10 à 15% des tumeurs mammaires.

Il existe d'autres sous types histologiques plus rares tels que les carcinomes tubuleux, mucineux, médullaires, micropapillaires, etc. Plus rarement, on retrouve des sarcomes qui se développent à partir du tissu de soutien. Les tumeurs phyllodes et les lymphomes sont exceptionnels.

3.2 La classification moléculaire [9]

- **Le sous type « luminal »** :

Le sous type « luminal » est caractérisé par des **récepteurs hormonaux positifs** (RH+) avec récepteurs aux œstrogènes (RO) et/ou à la progestérone (RP) positifs. On parle alors d'hormono-sensibilité. Celle-ci est définie par un marquage en immunohistochimie sur tissu fixé et inclus en paraffine supérieur ou égal à 10%. L'œstrogène et la progestérone sont sécrétés physiologiquement chez la femme de la puberté à la ménopause, permettant le développement des organes sexuels secondaires et les cycles menstruels.

Ce sous type est le plus fréquent, retrouvé dans environ 80% des cas, également de meilleur pronostic et sensible aux traitements hormonaux. La rechute est le plus souvent tardive, supérieure à 5 ans.

Il est subdivisé en 2 parties :

- **Luminal A** : avec forte surexpression de RO et RP, sans surexpression de HER2 avec un index de prolifération Ki-67 < 20% et un index mitotique faible.
- **Luminal B** : avec surexpression de RO et soit expression de RP faible ou un Ki-67 \geq 20 % ou un index mitotique élevé, avec une surexpression de HER2 plus variable, de moins bon pronostic.

- **Le sous type « human epidermal growth factor receptor-2 » positif ou HER2+**

HER2 est un facteur de croissance épidermique, qui activé, joue un rôle dans la croissance cellulaire, la différenciation, le développement tissulaire, et l'angiogénèse. L'amplification du gène codant cette protéine (ERBB2) ou la modification de son activité transcriptionnelle entraîne la surexpression et l'activation du récepteur HER2 aboutissant à une prolifération non contrôlée. HER2 est surexprimé dans de nombreux cancers.

Cette surexpression est mise en évidence en immunohistochimie (pourcentage de cellules marquées) :

- Score 0 à 1 : considéré comme négatif
- Score 2+ : statut équivoque, une confirmation par hybridation in situ est nécessaire avec analyse du nombre de copie du gène ERBB2
- Score 3+ : considéré comme positif avec un marquage membranaire complet et fort dans > 10% des cellules.

L'arrivée des traitements anti-HER2 comme le *trastuzumab* a nettement amélioré la survie de ce type de cancer. Cependant la rechute est le plus souvent précoce dans les 5 premières années.

- **Le sous type « basal-like »**

Il s'agit d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux négatifs (RO et RP) et HER2 négatif (soit HER2 0+, HER2 1+ ou HER2+ sans amplification en hybridation in situ), également appelé « **triple négatif** ». Il est plus agressif et non éligible à l'hormonothérapie et aux thérapies ciblées. Il est souvent associé à une prolifération élevée. Ce sous type est plus fréquent chez les sujets jeunes. La rechute survient également dans les 5 premières années.

4. Facteurs de risque de cancer du sein

Il existe de multiples facteurs de risque de cancer du sein, certains sont dits « évitables », accessible à des démarches de prévention primaire et d'autres dits « non évitables ».

L'âge, les antécédents familiaux et les mutations génétiques héréditaires constituent des facteurs de risque non évitables. Environ 5 à 10% des cancers du sein sont liés à des mutations génétiques. Les mutations les plus fréquentes touchent les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. D'autres gènes de prédisposition existent tels que *TP53*, *PALB2*, *CDH1*, *ATM*, *CHEK2*, *STK11* et *PTEN*. Les patientes porteuses de ces mutations font l'objet d'une prévention individuelle avec dépistage personnalisé. Ces prédispositions génétiques sont rarement recherchées chez les patients âgés.

L'exposition prolongée aux œstrogènes constitue un autre facteur de risque, incluant des éléments tels qu'une ménarche précoce (avant 12 ans), une ménopause tardive, l'absence de grossesse ou une longue période d'exposition à un traitement hormonal substitutif.

Par ailleurs, notre mode de vie peut influencer le risque avec notamment l'obésité (pouvant également être en lien avec l'exposition aux œstrogènes produit par le tissu adipeux), la consommation d'alcool et de tabac.

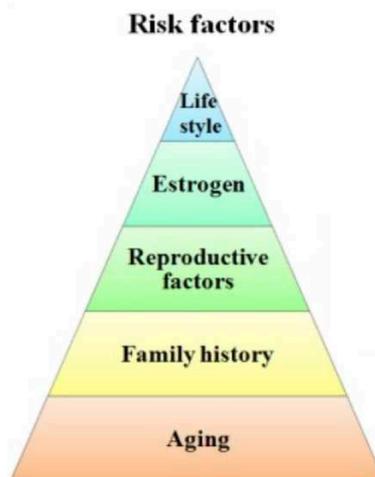


Figure 3. Diagramme des facteurs de risque du cancer du sein [10]

II. Le cancer du sein de la personne âgée

1. Généralités

Le cancer du sein chez le sujet âgé a ses propres spécificités.

Avec le vieillissement de la population, la prise en charge des cancers du sujet âgé est un défi de santé publique majeur. On considère que la proportion de femmes de

plus de 80 ans aura triplé en 2050 par rapport au début des années 2000. [11] Le vieillissement implique un déclin fonctionnel des fonctions de l'organisme, cependant son évaluation est complexe, non médié uniquement par l'âge biologique. Le sujet âgé nécessite une évaluation spécifique permettant de dépister ces fragilités afin de proposer la prise en charge la plus adaptée.

2. Spécificités anatomopathologiques

Chez les patients de plus de 70 ans, le cancer du sein est le plus souvent de sous type histologique moins agressif.

Sur le plan anatomopathologique, comme chez la femme jeune, le sous type le plus fréquent reste le carcinome infiltrant de type non spécifique dans environ 70 à 80% des cas. Le sous type lobulaire et le sous type mucineux sont cependant plus fréquemment retrouvés que chez les femmes jeunes. [12] Ce sous type est associé à un pronostic relativement bon du fait de sa croissance lente et son faible caractère métastatique. Le plus souvent, on retrouve un grade histologique bas (grade I ou II) avec un Ki-67 plus faible indiquant une prolifération cellulaire plus lente et une moindre atypie nucléaire.

Les récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) sont exprimés chez 70 à 80% des patients [12]. Pourtant, nous savons que le vieillissement s'accompagne d'une diminution du taux d'œstrogène circulant, notamment de l'œstradiol, mais il s'accompagne également de l'augmentation d'enzymes comme les aromatasés, les sulfatases et la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, enzyme responsable de la synthèse de l'œstradiol, permettant la prolifération des cellules épithéliales mammaires.[13] La glande mammaire s'atrophie avec l'âge avec une diminution du tissu mammaire, une atrophie du tissu ducto-lobulaire, une augmentation du stroma adipeux et du tissu conjonctif. Le tissu lobulaire bien différencié diminue, modifié par les carcinogènes et les altérations de l'ADN, pouvant majorer le risque de transformation potentiel.

On retrouve une moindre surexpression de HER2 (15% des cas) et les cancers dits « triple négatifs » sont plus rares dans cette population.

En revanche, malgré une histologie plus favorable, ils sont généralement de taille plus avancée du fait de l'arrêt du dépistage organisé et d'un diagnostic plus tardif avec une

tendance à être plus souvent multifocal et bilatéral. L'atteinte ganglionnaire est en revanche moins fréquente.

3. Survie

Le cancer du sein est souvent perçu comme indolent et moins agressif chez les patients âgés avec une histologie moins agressive et moins de présentation d'emblée métastatique. Pourtant, comme énoncé précédemment, le risque de décès par cancer du sein augmente avec l'âge, notamment au-dessus de 80 ans. [14]

Certaines études suggèrent une survie similaire à la population générale du même âge chez les patients ayant une petite tumeur inférieure à 2 cm (soit de stade T1) sans envahissement ganglionnaire (N0), notamment du fait de l'histologie favorable. En revanche, les patients avec une atteinte ganglionnaire (N+) ou de taille supérieure à 2 cm ont une espérance de vie diminuée par rapport à la population du même âge.[12]

III. Prise en charge gériatrique

1. Le patient âgé

L'évaluation onco-gériatrique (EOG) fait partie aujourd'hui de notre pratique quotidienne afin de proposer la prise en charge la plus adaptée à chaque patient. Elle a pour but d'évaluer l'impact de l'âge chronologique, mais aussi physiologique, afin de déterminer la faisabilité, la tolérance du traitement, mais aussi d'optimiser la prise en charge oncologique du patient âgé et d'intervenir en amont.

L'évaluation de la personne âgée n'est pas simple avec de multiples facettes à explorer, de nombreux facteurs à prendre en compte dans la décision d'un éventuel traitement. L'importance de la prise en compte de l'espérance de vie individuelle est également cruciale avant d'introduire un traitement, notamment dans le cadre des traitements adjuvants pour limiter un risque de récurrence.

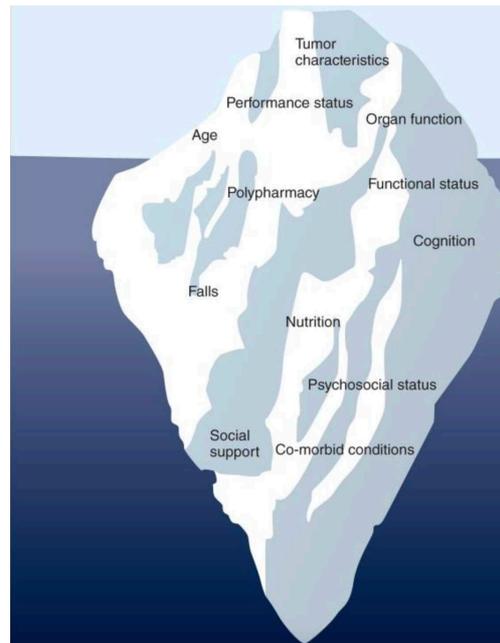


Figure 4. « Geriatric Oncology Iceberg » [9] : Déficiences méconnues chez les patients âgés

On retrouve 3 catégories individualisées selon la classification de *Balducci* :

- « Patient **robuste** » : en très bon état général. L'utilisation des « traitements standards » similaires aux sujets jeunes est possible.
- « Patient **vulnérable** » : il présente des fragilités réversibles, une intervention préalable peut être nécessaire avant d'introduire un traitement.
- « Patient **fragile** » défini par au moins 3 comorbidités significatives ou une seule majeure, associées à une dépendance. Le traitement contre le cancer peut être envisagé uniquement après mise en place d'intervention gériatrique spécifique, une adaptation de traitement est souvent proposée, l'abstention est possible. A noter qu'il existe des patients « **très altérés** » en grande perte d'autonomie ou avec une altération très importante de l'état général pour lesquels des soins de support exclusifs sont proposés afin de préserver la qualité de vie.

L'âge chronologique n'est donc pas suffisant pour définir à lui seul l'état de santé du patient. En effet, la population âgée est une population très hétérogène, expliquant à la fois les variations importantes d'espérance de vie à un âge donné et la difficulté d'établir des recommandations pour cette population.

De plus, dans la majorité des cas, les patients âgés sont exclus des essais cliniques évaluant les traitements oncologiques, notamment la chimiothérapie. Celle-ci est donc

peu évaluée chez ces patients qui présentent des modifications physiologiques liées à l'âge comme la diminution de la masse musculaire, l'apparition d'une sarcopénie, la diminution de la fonction rénale ou hépatique et les multiples comorbidités augmentant ainsi le risque de toxicité mais aussi le risque de mortalité. [15]

2. L'évaluation onco-gériatrique

L'EOG est une procédure diagnostique, interventionnelle, pluridisciplinaire permettant d'évaluer l'état de santé « global » du patient. Elle est réalisée par un médecin spécialisé en onco-gériatrie, accompagné d'une infirmière et si possible d'un kinésithérapeute, d'un diététicien, d'un pharmacien, d'un psychologue dans l'objectif de proposer une prise en charge adaptée et personnalisée.

Cette évaluation nécessite du temps et des ressources. Il est donc nécessaire de pouvoir identifier les patients présentant une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique. Le score G8, recommandé par la *Société Internationale d'Onco-Gériatrie* (SIOG) est un outil de dépistage gériatrique permettant d'identifier les patients pouvant bénéficier de l'EOG. Il comprend 7 questions (perte de poids dans les 3 mois, apports alimentaires, indice de masse corporelle, motricité, troubles neuropsychologiques, polymédications, auto-perception de sa propre santé) et l'âge (*annexe 3*).

Un score G8 inférieur ou égal à 14 indique une fragilité gériatrique et doit conduire à une consultation adaptée. [16]

L'EOG repose sur un ensemble d'outils permettant d'évaluer : [17]

- 1) **L'autonomie** avec l'évaluation des capacités fonctionnelles du patient comprenant (*annexe 4*) :
 - Les activités de la vie quotidienne (ADL) telles que la toilette, l'habillement, la continence, etc.
 - Les activités instrumentales (IADL) telles que les courses, la prise des médicaments, le ménage, les repas, etc.

Ces échelles sont des indicateurs de dépendance, cette dernière étant associée à la toxicité et à la diminution de survie chez les patients atteints de cancer. [18]

- 2) **La mobilité** avec l'évaluation de l'équilibre, de la vitesse de marche avec le *get up and go test*, consistant à se lever d'une chaise, marcher sur 3 mètres puis de retourner s'asseoir. Le score est donné par un temps en seconde. Un score

de plus de 30 secondes équivaut à une réduction de la mobilité [19] et l'évaluation du risque de chute.

- 3) **L'état nutritionnel** avec la perte de poids, les marqueurs biologiques (albumine, pré-albumine), les outils de dépistage du risque de malnutrition avec le *Mini Nutritional Assessment* (MNA) pouvant amener à la sarcopénie et au déclin fonctionnel. [20]
- 4) **Les fonctions cognitives** : dépistées grâce au test de l'horloge, au rappel des 3 mots, ou au *Mini Mental State Examination* (MMSE) évaluant l'orientation, l'attention, le calcul, le rappel et le langage. Le MMSE, couramment utilisé, permet le plus souvent de dépister un déclin cognitif avancé et est moins sensible au déclin léger. L'étude de *Salis* proposait un seuil de 26/30 comme plus sensible (au lieu de 24/30). [21] L'altération des fonctions cognitives est un facteur de risque de majoration de non-compliance et non adhérence au traitement.
- 5) Les **troubles de l'humeur** dépistés grâce au *Geriatric Depression Scale* (GDS). On estime que 5 à 20% de la population âgée présente des symptômes dépressifs.
- 6) **L'évaluation de la continence**
- 7) Les **comorbidités et les syndromes gériatriques**, fréquents dans cette population. Le *Charlson Comorbidity Index* ([annexe 5](#)) permet de classer les comorbidités aboutissant à un score permettant de prédire le risque de mortalité. [22] Il est important d'identifier les syndromes gériatriques (démence, dépression, ostéoporose, chute ...) au vu de leur effet délétère sur la maladie et la tolérance des traitements. Ces syndromes peuvent bénéficier d'actions préventives voire d'une thérapeutique.
- 8) La **polymédication**, souvent définie par la prise de plus de 5 médicaments, est fréquente dans cette population, que ce soit par multiples prescriptions ou automédications. Elle majore le risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses, et est également associée à un *performans status* (PS) plus élevé, un risque de fracture et de surmortalité. [23]
- 9) **Les troubles sensorielles** : notamment l'évaluation de la capacité visuelle et auditive, réalisée de façon moins systématique, pouvant également être un obstacle au traitement oncologique. [24]

10) **L'environnement social, financier et familial** avec la recherche en particulier de l'isolement social et des interactions sociales.

3. Intérêt de l'évaluation onco-gériatrique

Le but de l'EOG est d'évaluer les conséquences de l'âge chronologique mais aussi physiologique afin d'optimiser le traitement oncologique et d'intervenir en amont sur les potentielles fragilités identifiées. [25] Les études montrent que l'évaluation onco-gériatrique modifie dans 20 à 30% des cas les décisions initiales de traitement du cancer, permettant une prise en charge plus adaptée avec une meilleure tolérance, [26] y compris face à des cliniciens expérimentés. [27]

Dans le cancer du sein, la faisabilité de la chirurgie, de la radiothérapie et de l'hormonothérapie reste moins débattue en pratique courante chez la personne âgée que celle de la chimiothérapie.

La principale raison d'interruption de traitement est la toxicité. L'étude de *Laurent et al* démontre qu'un *performans status* < 2, un *ADL* > 5, une fonction rénale préservée, ne pas présenter de trouble de la marche, ni de risque de chute identifié sont des facteurs individuels de faisabilité de la chimiothérapie. [28]

Au total, L'EOG permet de dépister les syndromes gériatriques, estimer l'espérance de vie en prenant en compte les comorbidités et les hiérarchiser afin de mettre en place des actions correctives et d'optimiser la prise en charge du patient atteint de cancer tout en préservant sa qualité de vie et limitant les toxicités des traitements.

L'EOG a montré son bénéfice dans la détermination du traitement adjuvant dans le cancer du sein et dans sa tolérance. [29]

Sans évaluation, il est fréquent que les patients âgés soient sous-traités par crainte de toxicité ou sur-traités malgré les différentes fragilités. La décision thérapeutique dans cette population doit se baser sur le patient atteint d'un cancer et non sur les caractéristiques tumorales uniquement.

IV. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

Nous nous intéressons spécifiquement à la prise en charge du cancer du sein localisé ou localement avancé chez la personne âgée. La prise en charge des patients métastatiques ne sera pas traitée.

1. Prise en charge du cancer du sein localisé

Le traitement du cancer du sein localisé repose sur une association de chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie en cas de positivité des récepteurs hormonaux, et thérapie ciblée en cas de surexpression de HER2.

Toutefois les recommandations existantes sur la prise en charge du cancer du sein sont basées sur des études réalisées chez des sujets jeunes en bonne santé, les patients âgés étant majoritairement exclus des essais cliniques et ceux inclus étant souvent peu représentatifs de cette population avec des seuils de définition de la personne âgée différents selon les études allant de 65 à 75 ans. Leur prise en charge est donc souvent laissée libre au praticien devant l'absence de donnée suffisante et l'hétérogénéité clinique.

Le *Breast International Group (BIG)* a réalisé une étude multicentrique sur la prise en charge du cancer du sein chez les patientes âgées auprès de 227 oncologues, retrouvant que les 2 critères les plus utilisés dans le choix de la chimiothérapie adjuvante étaient l'âge biologique et les caractéristiques tumorales. L'âge chronologique était pris en compte dans seulement 23% des cas pour la décision de chimiothérapie adjuvante. [30]

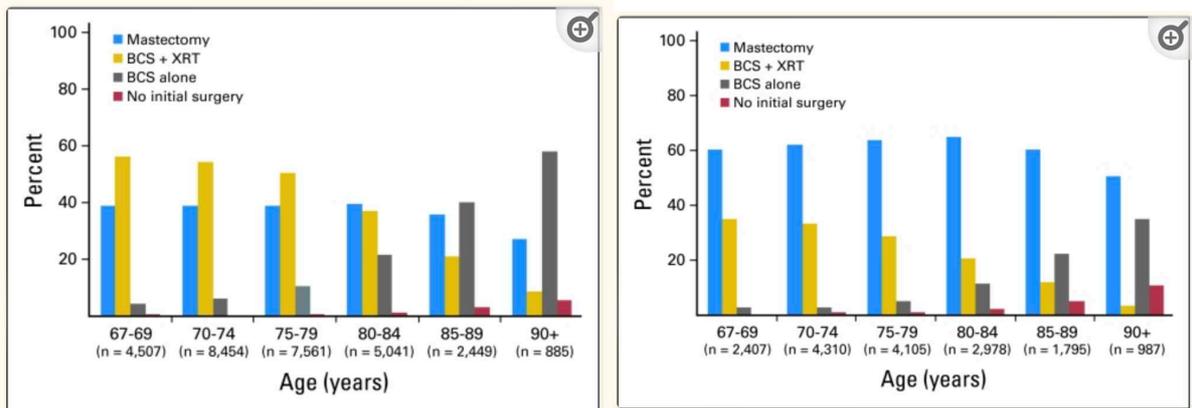
Les études retrouvent que les patients âgés bénéficient de moins de traitements chirurgicaux et d'accès aux traitements adjuvants que les patients de moins de 70 ans. L'utilisation de la chimiothérapie décroît avec l'avancée en âge. [31] En revanche, le recours à l'hormonothérapie reste similaire. [12][32]

2. La chirurgie

Selon les recommandations de la SIOG, la chirurgie reste le traitement standard de la maladie localisée. Il peut s'agir d'une mastectomie totale ou partielle aussi appelée conservatrice. Le traitement conservateur doit être privilégié lorsqu'il est possible, suivi

le plus souvent d'une radiothérapie. La mastectomie totale est réalisée en cas de tumeur volumineuse (non accessible à un traitement néoadjuvant), plurifocale ou en cas de non-faisabilité de la radiothérapie.

Au niveau axillaire, le repérage isotopique du ganglion sentinelle, consistant à repérer le 1er relai ganglionnaire impliqué dans le drainage lymphatique de la glande mammaire, doit être privilégié. S'il est sain, les ganglions en avals sont considérés comme sains. En cas de ganglion sentinelle positif, ou d'atteinte ganglionnaire, le curage axillaire est discuté. Ce dernier n'est pas dépourvu de morbidité (lymphœdème, paresthésie, infection, capsulite...) pouvant être aggravée en cas d'invalidité pré-existante et est évité quand cela est possible. La radiothérapie axillaire lui est préférée. Une hormonothérapie seule peut être envisagée en cas cancer très hormono-dépendant ou d'espérance de vie inférieure à 5 ans. [33]



BCS : breast-conserving surgery; XRT : radiation therapy

Figure 5. Différence de traitement initial par âge au diagnostic des stades I (à gauche) et II (à droite) [34]

3. La radiothérapie

La radiothérapie externe reste le traitement standard après chirurgie conservatrice pour diminuer le risque de récurrence locale. Le bénéfice reste pourtant discuté dans les petites tumeurs de bas grade, hormono-dépendantes. Plusieurs essais se sont intéressés à la radiothérapie chez le patient âgé et retrouvent une diminution du risque de récurrence sans incidence sur la survie globale. [35,36]

La radiothérapie après mastectomie totale reste indiquée pour les patients avec ≥ 4 ganglions atteints. Ces données sont extrapolées des études basées sur des sujets plus jeunes.

Chez le sujet âgé, des schémas hypofractionnés, type FAST-forward [37] existent en cas d'éloignement géographique, pour limiter les déplacements ou chez les patients fragiles.

4. Les traitements systémiques

4.1 La chimiothérapie

La chimiothérapie dans le cancer du sein peut être réalisée en adjuvant ou en néoadjuvant, c'est-à-dire avant le geste chirurgical. Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein sur le risque de récurrence et de mortalité a été publié pour la première fois en 1976.

L'EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) a initialement montré qu'un traitement par CMF (*cyclophosphamide, méthotrexate, fluoro-uracile*) ou AC (à base d'*anthracycline de type doxorubicine et cyclophosphamide*) diminuait le risque de mortalité de 20-25% versus l'absence de chimiothérapie [38][39]. L'ajout d'un taxane (Paclitaxel ou Docetaxel) à un régime à base d'anthracycline permettait d'améliorer le risque de 10 à 15% supplémentaire [40], soit au total une diminution de près de 40% du risque de mortalité (*versus* pas de chimiothérapie). Plus récemment, l'augmentation de la dose intensité avec l'augmentation de la dose cumulée des anthracyclines a permis une nouvelle amélioration de ce risque d'où l'apparition des schémas dose-dense ces dernières années [41]. Le risque était réduit proportionnellement quelles que soient les caractéristiques tumorales incluant la taille, le grade, le statut ganglionnaire, les récepteurs hormonaux, l'expression de HER2 et l'âge (avec un *cut-off* choisi à 55 ans, incluant cependant très peu de patients âgés de plus de 70 ans). La chimiothérapie par anthracycline associée à un taxane est donc devenue le schéma standard en comparaison aux autres schémas de chimiothérapie.

Selon les recommandations de l'ESMO [42][43] :

- La chimiothérapie est indiquée dans les tumeurs à haut risque, définies en fonction des caractéristiques tumorales (T3/T4 et si \geq T1c : grade III, N2/N3 et N1 chez les femmes non ménopausées et à partir de T1b pour les TN et les HER2+)
- Des signatures génomiques (*OncotypeDx*® et *Prosigna*®) sont actuellement utilisées dans les risques intermédiaires pour guider le bénéfice du traitement.

Celles-ci ne sont pas recommandées par la HAS chez les patients de plus de 70 ans en l'absence de données spécifiques. [44]

- Les tumeurs à bas risque (pT1 et N0 et grade I avec RO et RP positifs, un Ki67 faible sans embolies) ne bénéficient pas de l'ajout d'une chimiothérapie.

Actuellement, la chimiothérapie est majoritairement utilisée en néoadjuvant pour les tumeurs triples négatives ou HER2, afin d'orienter les traitements adjuvants en fonction de la réponse tumorale.

4.1.1 Chimiothérapie séquentielle par anthracycline et taxane (AC+T)

Le traitement le plus couramment utilisé dans le cancer du sein localisé chez le sujet jeune est un schéma à base d'anthracycline, puis de taxane de façon séquentielle comportant :

- 3 ou 4 cycles d'Epirubicine 100 mg/m² avec du Cyclophosphamide 600 mg/m²
- Suivis de 3 ou 4 cycles de Docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines ou 9 à 12 cycles de Paclitaxel hebdomadaire à 80 mg/m² [45]

En pratique courante, chez le sujet âgé, il est usuel de débiter à 75 mg/m² le Docetaxel, la dose pouvant être majorée à 100 mg/m² en fonction de la tolérance.

L'activité anticancéreuse des anthracyclines a été découverte en 1963, isolée à partir d'une bactérie, *Actinomycetales*. La daunorubicine a été la première molécule utilisée, suivie de la doxorubicine, puis par la suite de nombreuses molécules ont été développées pour limiter les effets secondaires comme l'idarubicine et l'épirubicine. L'épirubicine est une molécule de seconde génération, qui peut être utilisée jusqu'à une dose cumulative maximale de 900 mg/m².

Ces dernières agissent en interférant avec l'ADN des cellules cancéreuses. Elles se lient aux brins d'ADN et inhibent l'action d'une enzyme, la topoisomérase II, ce qui empêche la transcription et donc la réplication de l'ADN conduisant à la mort cellulaire. Elles génèrent également des radicaux libres qui endommagent l'ADN et les membranes cellulaires. Ce sont ces radicaux libres qui sont responsables de la cardiotoxicité aiguë de ces médicaments.

Les toxicités principales de cette classe sont les toxicités hématologiques, digestives et la toxicité cardiaque cumulative, limitant leur utilisation à long terme.

- La toxicité cardiaque aiguë des anthracyclines est rare (< 1% des patients), se manifestant par une altération de la fraction d'éjection, souvent résolutive, voire des troubles du rythme cardiaque.
- Une toxicité subaiguë (2% des patients) peut survenir quelques mois après la fin du traitement avec le développement d'une cardiomyopathie dilatée.
- La toxicité cardiaque chronique est un problème majeur (jusqu'à 5% des patients), souvent irréversible, dépendante de la dose et de l'âge du patient. Cette toxicité peut être majorée en cas d'administration sous forme de bolus ou de dose unique élevée, d'antécédent d'irradiation thoracique, de facteurs de risque cardiovasculaires préexistants et de l'utilisation concomitante d'agents cardiotoxiques. Les femmes semblent y être plus sensibles. Cette toxicité se traduit par une cardiomyopathie pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque congestive avec dysfonction ventriculaire. [46,47] La toxicité cardiaque, bien que reliée à la dose, est décrite également avant le dépassement de la dose maximale. Les mécanismes de cette toxicité sont complexes, pouvant être expliqués par le stress oxydatif des radicaux libres dans les cellules myocardiques, conduisant à l'apoptose des cellules, mais aussi par la perturbation du métabolisme des mitochondries et du calcium.

Le docetaxel (commercialisé sous le nom de Taxotère®) appartient à la classe des taxanes. Il agit comme un stabilisateur du microtubule en se liant à ce dernier, il empêche leur dépolymérisation et bloque la progression du cycle cellulaire en phase G2/M. Il empêche alors la formation du fuseau mitotique lors de la mitose induisant l'arrêt du cycle cellulaire et conduisant à l'apoptose de la cellule.

Le cyclophosphamide est quant à lui un agent alkylant. C'est une pro-drogue qui nécessite un premier passage hépatique avec activation par le cytochrome P450 pour la production de métabolites actifs, la phosphoramidate moutarde et l'acroléine. Une fois activés, les métabolites forment des liaisons covalentes avec les bases de l'ADN empêchant la réplication de cette dernière, induisant l'arrêt de la division cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales. [48]

4.1.2 Chimiothérapie concomitante par Docetaxel Cyclophosphamide (TC)

Ce schéma est une option thérapeutique, largement utilisée chez la personne âgée, et recommandée par la SIOG dans le cancer du sein au stade précoce.

Le schéma utilisé dans le cancer du sein comprend :

- Docetaxel 75 mg/m² en perfusion intraveineuse
- Cyclophosphamide 600 mg/m²

Il est administré tous les 21 jours pendant 4 cycles. Il peut être poursuivi jusqu'à 6 cycles chez les jeunes patients chez qui les schémas standards sont évités, notamment en raison de comorbidités cardiaques.

Certains schémas utilisent le Paclitaxel, en remplacement du Docetaxel, souvent mieux toléré, mais peu documenté dans la littérature.

La toxicité la plus fréquente dans les différents essais est la neutropénie, plus fréquente que dans la population plus jeune mais on retrouve également les troubles gastro-intestinaux, et la neuropathie périphérique. Le cyclophosphamide peut également entraîner des cystites hémorragiques (en lien avec l'acroléine). [49]

4.1.3 Spécificité chez le patient âgé

Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, en termes de diminution du risque de récurrence et d'amélioration de la survie globale, reste positif chez les patients âgés, notamment pour les tumeurs « triple négatives », HER2 surexprimées, sans expression des récepteurs hormonaux ou avec atteinte ganglionnaire. [50] Cependant la décision d'un traitement adjuvant n'est pas évidente chez le sujet âgé devant tenir compte de l'espérance de vie, des comorbidités, du *performans status* mais aussi des caractéristiques tumorales et des éventuelles toxicités du traitement. De plus, l'utilisation du traitement adjuvant dans l'objectif de diminuer un risque de récurrence à 10 ans, n'a pas le même bénéfice chez un patient de 40 ans ou de 70 ans. Les schémas de chimiothérapie recommandés par la SIOG sont :

- AC : Adriamycine 60 mg/m² et Cyclophosphamide 600 mg/m² (x4 cycles)
- CMF : Cyclophosphamide 600 mg/m², Méthotrexate 40 mg/m² et 5-FU 600 mg/m² (x6 cycles)
- TC : Taxotère® Cyclophosphamide (x4 cycles)

Un schéma à base de Taxol hebdomadaire (12 cycles) est possible dans les tumeurs de petite taille (< T2). Le schéma par anthracyclines taxanes reste peu étudié dans cette population, les patients âgés ayant été majoritairement exclus ou très sélectionnés des études validant ce schéma. Selon les recommandations de la SIOG,

il ne devrait être utilisé que chez certains patients très sélectionnés avec des tumeurs agressives (TN, N+, T4). [51] Dans le cas des tumeurs avec surexpression de HER2, le schéma par Taxol hebdomadaire ou TC est recommandé en association avec le trastuzumab.

Cependant, en pratique courante, les schémas à base d'anthracycline et taxane restent majoritaires, avec en alternative les schémas par TC ou taxol hebdomadaire. On retrouve tout de même une diminution de l'utilisation de la chimiothérapie dans cette population en fonction de l'âge (Fig.6) avec une diminution de l'utilisation des anthracyclines avec l'avancée en âge [29][52] de crainte des toxicités, notamment cardiaques. Certaines études suggèrent que l'avancée en âge entraîne une augmentation significative de l'incidence de l'insuffisance cardiaque à 10 ans. [53] Il n'existe pas de données robustes sur les schémas « dose dense » apparus ces dernières années pour incrémenter la chimiothérapie et ceux-ci ne devrait pas être utilisés chez la personne âgée.

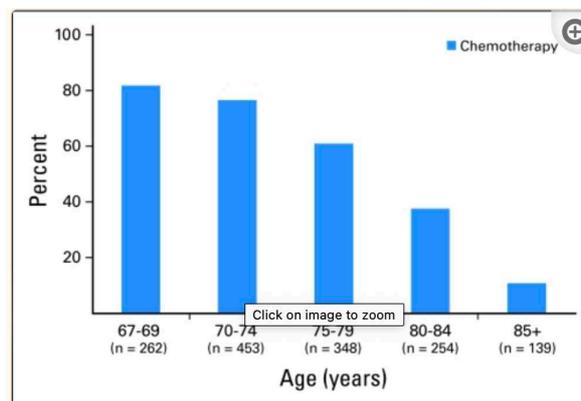


Figure 6. Utilisation de la chimiothérapie dans le cancer du sein de stade I/II, RH-, N+ [34]

4.2 L'hormonothérapie et les thérapies ciblées anti-HER2

L'hormonothérapie est indiquée dans les tumeurs hormono-sensibles, soit avec RO ou RP supérieurs à 10% pendant 5 à 10 ans. Les thérapies ciblées anti-HER2 sont utilisées en cas de surexpression de HER2. Le trastuzumab est le plus souvent initié en néoadjuvant (3 à 4 cures), et est poursuivi pour une durée d'un an au total en cas de réponse complète. En l'absence de réponse anatomopathologique complète, un traitement par TDM-1 remplace le trastuzumab en adjuvant pour 14 cycles au total, soit une durée d'un an.

V. Toxicité des traitements

1. Vieillesse et toxicité

Le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques [54], telles que :

- la diminution de réserve des cellules souches,
- la diminution de la capacité de réparation cellulaire,
- la perte de force musculaire entraînant une sarcopénie et une hypoprotidémie liée à la dénutrition, entraînant une augmentation de la fraction libre active des thérapeutiques
- l'appauvrissement de la moelle osseuse
- le changement de la composition corporelle avec l'augmentation de la masse grasse
- le déclin fonctionnel des organes avec l'altération de la fonction rénale (avec une perte néphronique) et/ou hépatique modifiant la pharmacocinétique et l'élimination des traitements.

De plus, le vieillissement peut s'accompagner de multiples comorbidités et d'une polymédication, majorant le risque d'interactions médicamenteuses.

Les études suggèrent donc que l'âge est un facteur de risque de toxicité avec un risque de retentissement sur la qualité de vie et l'autonomie.

La décision de traitement oncologique dans cette population est complexe, nécessitant une évaluation approfondie de la personne âgée en prenant en compte son espérance de vie, son âge chronologique mais aussi physiologique.

Nous savons que l'administration complète de la chimiothérapie est associée à une amélioration de la survie [55] mais au prix de l'augmentation des toxicités. Une discussion sur les souhaits du patient est donc primordiale car le vécu des toxicités peut être très différent d'un patient à l'autre, avec pour certains une préservation de la qualité de vie au premier plan, parfois préférée à l'allongement de la durée de vie.

De plus, du fait de la sous-représentation dans les essais cliniques des patients âgés et notamment des patients âgés comorbides, la connaissance du bénéfice et des toxicités est moins évaluée dans cette population.

2. Scores de prédiction

Il existe des scores de prédiction de toxicité pouvant aider à la décision thérapeutique chez les patients âgés, par exemple le score CRASH ou le CARG-BC score. [51][56]

Le CARG-BC score, par exemple a été développé dans le cancer du sein à partir de 8 variables indépendantes pour prédire le risque de toxicités sévères (grade 3-5) chez les patients de plus de 65 ans et comprend :

- L'utilisation d'anthracycline (1 point),
- Le stade II-III (3 points),
- La durée de traitement supérieure à 3 mois (4 points),
- La fonction hépatique anormale (3 points),
- L'anémie (3 points),
- La chute (4 points),
- La limitation du périmètre de marche (3 points),
- La diminution des interactions sociales (3 points)

Il prédit un risque faible (\leq à 5), intermédiaire ou fort (\geq à 12), avec une probabilité de toxicité sévère respectivement de 19%, 54% et 87% ($p < 0.01$). Ce score est également associé à la réduction de la dose et de la dose intensité, au report de cure et au risque d'hospitalisation.

Un schéma de traitement inférieur à 3 mois est recommandé par la SIOG, considéré comme un facteur de risque important de l'apparition de toxicité.

3. Toxicité et conséquences

Dans la plupart des études, on retrouve entre 40 et 50% d'effets indésirables de grade 3 à 5 chez les patients âgés. Les plus fréquentes sont sur le plan hématologique : l'anémie et la neutropénie et sur le plan non hématologique : la fatigue, les infections sans neutropénie et la déshydratation. [56][57]

Les toxicités sont le plus souvent considérées comme sévères lorsqu'elles sont de grade supérieur ou égal à 3, cependant des toxicités de grade 2 peuvent avoir des conséquences importantes chez des patients fragiles ou comorbides, pouvant entraîner un déclin fonctionnel, une défaillance d'organe plus précoce, ou à risque de décompenser des comorbidités déjà pré-existantes, augmentant le risque

d'hospitalisation. [58][59]. Ainsi, par exemple, des épisodes de diarrhées ou de vomissements de grade 2 peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë chez un patient fragile.

De plus, l'étude de *Roy* suggère que le développement d'une toxicité majeure chez les patients de plus de 75 ans a une répercussion sur la survie globale plus prononcée que chez les patients plus jeunes qui développaient une toxicité majeure. [60]

Plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation des anthracyclines chez les patients âgés, et retrouvent une majoration de la toxicité en fonction de l'âge, notamment hématologique [58] mais également plus d'arrêt du protocole et de décès liés au traitement. Il existe un risque de leucémie aiguë myéloïde qui se majore avec l'âge : par exemple dans l'étude de *Muss*, on retrouvait un risque de 0,3% avant 50 ans [IC95% : 0,2-0,6] versus 1,8% après 70 ans [IC95% : 0,8-3,4 ; $p < 0,001$] avec une corrélation significative avec l'âge et la dose d'anthracycline reçue ($p = 0,008$). Par ailleurs, la toxicité cardiaque à long terme est connue pour être associée à l'âge, à l'association à un traitement par trastuzumab et aux comorbidités de type diabète, hypertension et coronaropathie. [61]

VI. Rationnel du travail et objectifs principaux

La prise en charge du sujet âgé en oncologie est un véritable défi, notamment dans le cancer du sein, où 30 % des diagnostics sont posés après l'âge de 70 ans du fait de l'augmentation de l'incidence, de l'espérance de vie et du vieillissement de la population.

La prise en charge du cancer du sein localisé repose sur la chirurgie et les traitements adjuvants ou néoadjuvants tels que la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées, en fonction des caractéristiques tumorales. Les traitements adjuvants et néoadjuvants permettent de diminuer un risque de récurrence et de mortalité par cancer.

Cependant, la prise en charge du patient âgé est difficile à standardiser du fait de l'hétérogénéité de cette population avec la nécessité d'une évaluation de la personne âgée, en utilisant des scores de dépistage de fragilité comme le score G8 et une consultation spécialisée d'oncogériatrie si cela est nécessaire afin de proposer le

traitement optimal en fonction des caractéristiques tumorales mais aussi en prenant en compte le patient dans sa globalité avec ses comorbidités, son âge chronologique mais surtout physiologique. Les traitements adjuvants ou néoadjuvant sont souvent sous utilisés dans cette population, en particulier la chimiothérapie par crainte des toxicités, mais également car la préservation de la qualité de vie à un certain âge est primordiale, notamment avec des traitements ayant pour but de diminuer un potentiel risque de récurrence.

Les recommandations dans cette population ne sont pas clairement établies, les patients âgés étant majoritairement exclus ou très sélectionnés des études validant ces traitements. [62]

Les recommandations de la SIOG recommandent des schémas de durée inférieure à 3 mois, comme le Taxotère® Cyclophosphamide (TC).

Les schémas à base d'anthracycline et de taxane (AC+T), considérés comme un standard chez le sujet jeune, peuvent être considérés dans cette population chez des patients en très bon état général avec des tumeurs agressives. Ce schéma semble avoir démontré dans les dernières méta-analyses sa supériorité par rapport au schéma sans anthracycline, mais là encore les patients âgés étaient sous représentés. [63] Ces deux schémas restent les plus utilisés en pratique courante.

Notre étude s'intéresse donc à la prise en charge des patients de plus de 70 ans atteints d'un cancer du sein localisé ou localement avancé ayant reçu un traitement de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante par l'un de ces deux schémas (TC ou AC+T).

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la tolérance chez tous les patients de plus de 70 ans ayant bénéficié de ces schémas au Centre Oscar Lambret avec des données de vie réelle dans une population non sélectionnée.

Les objectifs secondaires sont de décrire la population recevant ces schémas en termes de caractéristiques personnelles, gériatriques et tumorales, de décrire leur prise en charge oncologique et le traitement réellement reçu, mais aussi leur devenir oncologique en recueillant les données de survie globale et sans progression.

ARTICLE EN ANGLAIS

Toxicity of anthracycline-taxane vs. taxane cyclophosphamide chemotherapy in older patients with early breast cancer

A single-center, retrospective, descriptive study

I. Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women and the leading cause of cancer-related mortality in this population. According to INCa, there were 61,234 new cases in France in 2023, with a median age at diagnosis of 64 years and approximately 30% of diagnoses occurring after the age of 70.

With increasing life expectancy and an ageing population, the management of elderly patients in oncology is a major public health challenge. Ageing is associated with physiological changes such as reduced muscle mass leading to sarcopenia, reduced renal and hepatic function, bone marrow depletion and reduced cellular repair capacity.

The management of elderly patients is challenging due to the heterogeneity of this population and requires a comprehensive assessment using frailty screening tools such as the G8 score and onco-geriatric assessment when appropriate. This approach aims to provide optimal treatment based on tumor characteristics, taking into account the patient's comorbidities, chronological age, age-related physiological changes, and also physiological age. [26][27]

Treatment for early breast cancer consists primarily of surgery, along with adjuvant or neoadjuvant therapies such as chemotherapy, radiotherapy, hormonotherapy, and targeted therapies, depending on the characteristics of the tumor. Adjuvant and neoadjuvant treatments help to reduce the risk of recurrence and cancer-related mortality, even in older patients; however, these treatments are often underused in this population due to concerns about toxicity.

Guidelines for treatment in this population are not well established, as elderly patients are often excluded or highly selected in trials validating these treatments. The *International Society of Geriatric Oncology* recommends regimens duration of less than

3 months, such as Taxotere-cyclophosphamide (TC) or doxorubicin-cyclophosphamide (AC). Weekly Taxol remains an option. Anthracycline plus taxane-based regimens, often considered the standard treatment in younger patients, may be appropriate in older patients with good health and aggressive tumor. However, despite being the standard of care for younger patients and showing superiority over non-anthracycline regimens in recent meta-analyses, older patients were under-represented or highly selected in these trials. Data from the literature remain insufficient for this population. [63]

Our study focuses on the management of patients older than 70 years old with early breast cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy with taxane-cyclophosphamide (TC) or epirubicin-cyclophosphamide followed by taxane (AC+T) regimens.

The primary objective of our study is to describe the main toxicities experienced by patients treated with either a sequential anthracycline and cyclophosphamide regimen followed by a taxane, or a concurrent taxane and cyclophosphamide regimen, using real-world data in an unselected population.

Secondary objectives include describing the characteristics of the population receiving these regimens in terms of personal, geriatric, and tumor characteristics; describing their oncological management and the treatment actually received, and their oncological outcomes by collecting data on overall survival and progression-free survival.

Our study is a retrospective, descriptive, single-center study conducted at Oscar Lambret Center in Lille.

II. Material and methods

1. Study design

Our study is a descriptive, retrospective, single-center investigation conducted at the Oscar Lambret Center, focusing on patients over 70 years old with localized or locally advanced breast cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy using

either a sequential anthracycline-taxane based regimen or a non-sequential taxane-cyclophosphamide regimen.

The sequential chemotherapy regimen (AC+T) comprised the following agents:

- EC 100 : epirubicin 100 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² administered for three cycles, with a 21-day interval between each cycle.
- Docetaxel 100 mg/m² was administered for three cycles, with each cycle lasting 21 days. In routine practice at the Oscar Lambret Center, we can start typically at 75 mg/m², with the potential for an increase to 100 mg/m² from the second cycle, depending on tolerance. Alternatively, weekly paclitaxel 80 mg/m² was administered for nine cycles to improve tolerance.

The non-sequential chemotherapy regimen comprised :

- Docetaxel 75 mg/m² combined with cyclophosphamide 600 mg/m² over 4 to 6 cycles. Weekly paclitaxel 80 mg/m² was an alternative option.

The primary objective of our study was to compare the main toxicities associated with these two chemotherapy regimens in real-world settings.

The secondary objectives were to describe the key characteristics of this population within these two treatment groups in terms of tumor characteristics and geriatric factors, as well as to detail the chemotherapy protocols received. Finally, we aimed to assess oncological outcomes, including overall survival and progression-free survival.

2. Patients and data

The patients enrolled in the study were selected using the Chimio® software, with all relevant chemotherapy protocols identified.

The patients included in the study were born before 1952 and aged over 70 years at the time of their first chemotherapy administration, had been diagnosed with primitive early breast cancer (T0-T4, N0-N3, M0), and had received at least one cycle of adjuvant or neoadjuvant chemotherapy with either an AC+T or TC regimen.

Patients with metastatic disease at diagnosis, those with non-primary breast tumors, those who had previously undergone chemotherapy (locally breast cancer relapse was tolerated if they were treated with surgery only) or those who opposed the use of their data were excluded from the study.

Patients were enrolled in the study between January 2010 and August 2022.

For each patient, data were collected in the Redcap® software including :

- Personal characteristics : sex, age, weight, height, ECOG performance status
- Geriatric factors : *Charlson Comorbidity Index*, G8 score, malnutrition, polymedications, and whether an onco-geriatric evaluation was performed

Malnutrition was defined according to the HAS by the presence of at least one etiological criterion and one phenotypic criterion, which includes weight loss $\geq 5\%$ in one month or $\geq 10\%$ in six months or compared to usual weight, or a BMI $<22 \text{ kg/m}^2$, as well as sarcopenia.

- Tumor characteristics : location, histology, grade, TNM staging, Ki67, hormone receptor status, HER2 status, BRCA status
- Details of oncological management, including chemotherapy, genomic signature, type of surgery (conservative or total with axillary procedure), radiotherapy, targeted therapy, and hormone therapy
- Actual therapeutic regimen received
- Toxicities.

3. Data Analysis

The collected data were described considering the two subgroups: sequential chemotherapy (AC+T) vs. non-sequential chemotherapy (TC).

Toxicities were classified according to the System Organ Class (SOC) and Preferred Terms, and graded in accordance with the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5. [64] This information was extracted from medical letters, pre-treatment biological assessments, hospitalization's report, and emergency room visits. Weight loss during treatment was determined by comparing the pre-chemotherapy weight with the weight at the last treatment cycle.

Overall survival and progression-free survival data were collected from medical records and the official death registry (INSEE) via the online resource <https://deces.matchid.io/search>. This study described the incidence of local-regional recurrence (without associated metastatic recurrence) and metastatic recurrence (with or without associated local-regional recurrence).

The assessment of the actual treatment received (including protocol interruption, treatment delays, and dose reduction) was based on data extracted from the Chimio® software. Patients who received at least one cycle of treatment were included in the initial treatment group, even if a change in treatment group occurred during the protocol.

A further update of the survival data is planned for the end of 2024, with the aim of achieving at least two-year follow-up for each patient.

4. Statistical analysis

4.1 Analysis

Descriptive analysis

All data collected were analyzed using classic descriptive statistical methods, (frequency and percentages for categorical variables, mean, standard deviation, median and range for quantitative variables) in each group separately (AC+T vs. TC)

The number of missing data were specified for each variable.

Patient characteristics were described overall and by considering the two subgroups: sequential chemotherapy (AC+T) vs non-sequential chemotherapy (TC). Groups were compared using appropriate tests (Chi-square or Fisher's exact test for qualitative variables, Student's t-test and/or Wilcoxon test for quantitative variables).

Toxicity analysis

A butterfly plot was used to illustrate the difference in the proportion of patients who experienced adverse events (any grade) and severe toxicity (grade ≥ 3) between the treatment groups for each type of toxicity (SOC).

Relative risks of severe toxicity in the non-sequential chemotherapy group compared with the sequential chemotherapy group were estimated with confidence intervals.

Assessment of treatment received

The assessment of treatment received (protocol completeness, dose reductions, treatment delays) was described. Groups were compared using appropriate tests (chi-squared or Fisher's exact test).

Survival analysis

Median follow-up of patients was estimated using the Kaplan-Meier inverse method (Schemper method).

Overall survival was calculated as the time from the start of treatment to death. For patients who were alive at the last follow-up, the time was censored at the date of the last follow-up. Overall survival was estimated for the entire population.

Progression-free survival was calculated as the time from the start of treatment to the first of the following events :

- Locoregional relapse (without associated metastatic relapse)
- Metastatic relapse (with or without associated locoregional relapse)
- Possible combined recurrence
- Death without prior progression

For patients who were alive without recurrence or death at the last follow-up, time was censored at the date of the last follow-up.

Overall survival and progression-free survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method. OS rates, PFS rates along with their 95% confidence intervals, and their medians, was provided at 2, 5, and 8 years.

4.2 Propensity score

A propensity score was created with the biostatistics team at the Centre Oscar Lambret to reduce potential indication bias related to confounding factors of baseline characteristics when comparing types of chemotherapy (sequential vs. non-sequential).

The variables used in the score corresponded to known factors that could influence the choice of chemotherapy type :

- Age (continuous, as a monotonic factor),
- Stage (1/2 vs. 3),
- WHO performance status (0 vs. ≥ 1),
- Polymedications (binary variable),
- Triple negative or HER2+ status vs. hormone receptor positive (HR+) and HER2 negative,

- Charlson comorbidity score (2 vs. 3 vs. 4+).

These covariates were selected prior to analysis in consultation with an expert medical oncologist and an expert oncogeriatrician.

Table 1 shows the distribution of these 6 factors according to chemotherapy type.

Table 1. Propensity score Factors

Factor used for propensity score	Chemotherapy type						P-value
	Sequential Chemotherapy		Non-sequential Chemotherapy		Total		
Age class							<0.0001 ⁽¹⁾
Mean - SD	73.4	2.9	76.4	4.2	74.2	3.5	
Stade class							0.42 ⁽²⁾
Stade 1/2	186	76.2%	64	71.9%	250	75.1%	
Stade 3	58	23.8%	25	28.1%	83	24.9%	
Charlson score, in 3 categories							<0.001 ⁽²⁾
2	140	57.4%	27	30.3%	167	50.2%	
3	77	31.6%	33	37.1%	110	33.0%	
4+	27	11.1%	29	32.6%	56	16.8%	
Performance status							0.002 ⁽²⁾
0	160	65.6%	42	47.2%	202	60.7%	
≥1	84	34.4%	47	52.8%	131	39.3%	
Polymedication							0.002 ⁽²⁾
< 5 treatments	164	67.2%	43	48.3%	207	62.2%	
≥5 treatments	80	32.8%	46	51.7%	126	37.8%	
Receptor status							0.044 ⁽²⁾
HER2 positive / Triple negative	118	48.4%	32	36.0%	150	45.0%	
RH+(and HER2Neg)	126	51.6%	57	64.0%	183	55.0%	

(1) Student's t-test

(2) Chi-square test

A multivariate logistic regression model on these 6 factors was used to construct this propensity score. The result is a probability score for each patient to receive the treatment, and then patients were stratified based on this propensity score. This score is a continuous variable divided into quintiles in our study.

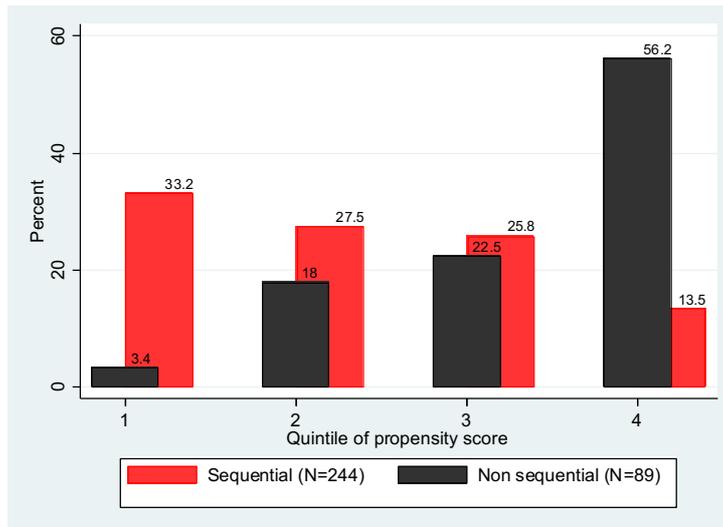


Figure 7. Quintile Representation of the Propensity Score

4.3 Significance

Statistical tests were performed using STATA version 17.0, and all tests were two-tailed. P-values are considered significant at an alpha level of 5%. Confidence intervals were calculated at 95%.

5. Regulatory framework

Data were collected from hospital patient records without any direct interaction with patients as part of the research. Therefore, ethical approval is not required. It was verified that the patients enrolled did not object to the use of their clinical data for research purposes. The study complied with the "reference methodology" MR004 adopted by the *National Commission on Informatics and Liberty (CNIL)*.

III. Results

1. Flowchart

In order to identify patients who met the inclusion criteria, all chemotherapy protocols from the Chimio® software, starting from 2010, were analyzed. We selected the protocols including regimen of anthracycline, cyclophosphamide followed by taxane (AC+T) or taxane and cyclophosphamide (TC).

We reviewed 1229 patient's records, from the Chimio® software of individuals born in or before 1952 who received at least one course of chemotherapy, with either a sequential regimen (AC+T) or a non-sequential regimen (TC).

On the 887 cases not eligible for inclusion :

- 865 patients were under the age of 70 at the beginning of their initial chemotherapy cycle.
- 20 patients were treated prior to 2010.
- One patient had a non-breast primary tumor.
- One patient was undergoing second-line metastatic treatment.

The initial cohort comprised 342 patients. These patients had early breast cancer, were over 70 years old at the start of their first chemotherapy cycle and had undergone at least one course of chemotherapy with either AC+T or TC.

However, among the 342 eligible patients, 9 cases were excluded for the following reasons:

- 1 patient was included despite being 69.11 years old at the time of their first cycle.
- 2 patients were included twice, as they had previously been treated for breast cancer; they were retained in the analysis for their first cancer treatment.
- 6 patients had metastatic disease at the time of diagnosis.

A total of 333 patients were identified, aged 70 or above at the beginning of chemotherapy, who initiated treatment for early breast cancer between January 2010 and August 2022 at the Oscar Lambret Center. 244 patients (73.3%) had a sequential treatment, and 89 patients (26.7%) had a TC regimen.

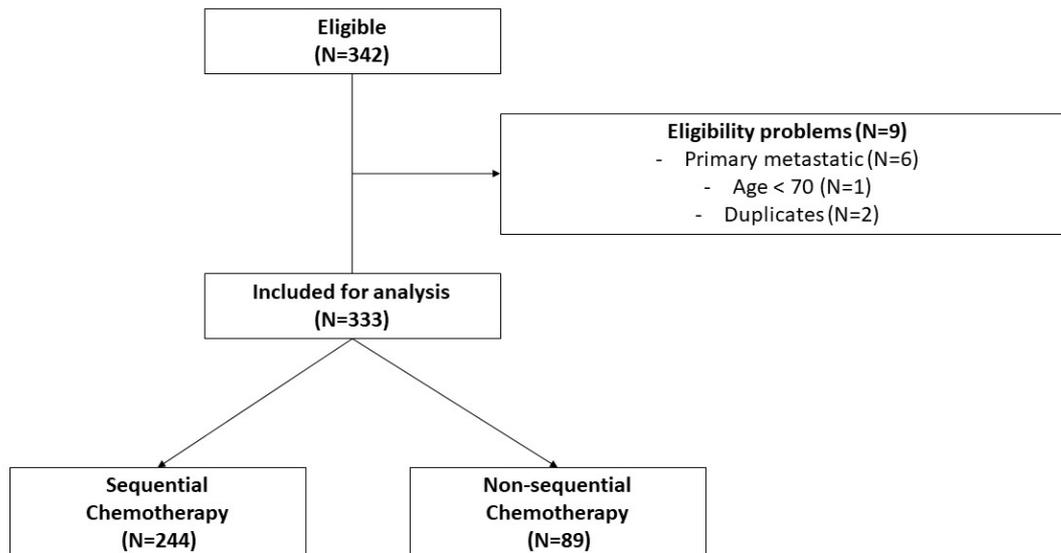


Figure 8 : Flow chart

2. Description of patients at inclusion

2.1 Patient Characteristics

The initial characteristics of population who received sequential vs. non-sequential chemotherapy are reported in Table 2.

Patients who received the AC+T regimen were, on average, in better overall health than those who received TC. They were younger, with an average age of 73,4 years vs. 76,4 years (p -value < 0.0001), had a lower WHO performance score (p = 0.004), and had fewer instances of polymedications (p = 0.002) and comorbidities, as represented by the Charlson score (median 2 (2; 6) vs. 3 (2; 11), p < 0.001).

In terms of oncogeriatric assessment, a greater proportion of patients in the TC group underwent a geriatric oncology evaluation (37.1% vs. 13.9%) and G8 score calculation (29.2% vs. 13.1%).

2.2 Initial Tumor Characteristics

The tumor characteristics are summarized in Table 3.

No significant differences were observed between the two groups in terms of grade, stage (including T and N), multifocality, Ki67, or estrogen and progesterone receptors positivity.

However, there were fewer HER2-positive tumors in the TC group (13,5% vs. 25,8%, p-value = 0.02). Among the hormone-sensitive population, HER2 negative, the TC regimen was more prevalent (64% vs. 51.6%) and the triple-negative status was similar between the two groups.

There was no histological difference between the two groups, with approximately 80% having invasive ductal carcinoma and 13.5% lobular carcinoma.

3. Oncological treatment

Table 4 shows the initial management of the patients.

3.1 Surgery and radiotherapy

Most patients underwent breast surgery. In the AC+T group, 2 patients in the sequential group did not undergo surgery due to disease progression during neoadjuvant treatment, and 3 patients had T0 tumors at diagnosis.

More patients in the AC+T group (52.5%) underwent partial mastectomy, whereas in the TC group, 60.7% of patients underwent total mastectomy ($p = 0.02$). Axillary procedures were similar between the two groups.

The average time between biopsy diagnosis and breast surgery was significantly longer in the TC group, with a mean of 60.6 days (7 - 126) vs. 45.6 days (8 - 292 ; $p = 0.008$) among patients receiving adjuvant treatment. However, this time was longer in the AC+T group when used in a neoadjuvant setting due to a longer chemotherapy protocol.

A smaller proportion of patients in the TC group received radiotherapy, which could be explained by the higher proportion of non-conservative surgeries.

3.2 Systemic treatments

Chemotherapy for early breast cancer was mostly used as adjuvant therapy in patients over 70 years old (74.2% across all groups). However, there was a higher use of neoadjuvant therapy in the AC+T group (31.9% vs. 11.2%, p-value = 0.01), which can be partially explained by a higher proportion of HER2-positive patients in this group.

Primary prophylaxis with Granulocyte-Colony Stimulating Factor (GCSF) was used in 80.1% of all patients.

Most patients in the TC group who received a complete protocol underwent 4 treatment cycles (82%).

The mean duration of chemotherapy in the AC+T group was 107.6 days, (approximately 3.5 months), compared to 67.2 days in the TC group (approximately 2 months).

No significant differences were identified regarding the use of hormonotherapy. More patients received anti-HER2 treatment in the AC+T group, reflecting the higher proportion of HER2-overexpressing patients. Two HER2-positive patients in the sequential group did not receive anti-HER2 treatment, one due to toxic death and the other due to patient refusal.

4. Safety analysis

4.1 Toxicity

Half of the patients experienced a maximum toxicity of grade 2 (50.4% in the AC+T group vs. 49.4% in the TC group). A total of 134 patients (40.2%) experienced grade 3 or higher toxicity, with 41.7% in the AC+T group and 36% in the TC group. Overall, 90.4% of patients exhibited at least grade 2 toxicity, with no significant difference in the proportion of grade 2 or 3 toxicities between the two groups.

All reported toxicities are detailed in the *Supplementary Appendix. (Table 9)*

In the sequential anthracycline-based group (AC+T), the most frequently observed hematologic adverse effects were anemia (68%) and neutropenia (30%). The most common non-hematological toxicities were asthenia (87%) and gastrointestinal toxicities (86%) with 62% experiencing nausea and vomiting, 50% mucositis, and 38% diarrhea. Additionally, 43% of patients developed anorexia with 39% of weight loss (ranging from 5% to 20% of body weight). Furthermore, 43% of patients experienced neuropathy, 31% developed infections, 26% presented hand-foot syndrome, and 24% exhibited nail toxicities.

The most common severe toxicities were neutropenia (20%), febrile neutropenia (10%), and anemia (7%). Among patients with febrile neutropenia, 68% had received G-CSF. 28 patients exhibited cardiac toxicity (11%), with 4 patients demonstrating grade ≥ 3 toxicity, among them, 16 patients were treated with Trastuzumab. One

patient developed an interstitial pneumonia and another developed pulmonary fibrosis. There was also a toxic death due to septic shock in the context of febrile neutropenia. In the TC group, 47% of patients developed hematological toxicities, the most common was anemia (40%). The most frequently observed non-hematological toxicities were asthenia (92%), gastrointestinal toxicities (81%), with 44% experiencing diarrhea, 42% mucositis, and 40% nausea and vomiting. A total of 40% of patients presented neuropathy, 26% nail toxicity, 25% hand-foot syndrome and 24% of patients experienced a weight loss (between 5% and 20%, equivalent to a grade 1 or 2 weight decrease).

The most common severe toxicity was neutropenia, occurring in 12% of patients. 6% presented febrile neutropenia, among them, 60% had received G-CSF. 7 patients exhibited cardiac toxicity, among them only one was treated with trastuzumab. Two patients developed interstitial pneumonia.

The proportion of patients experiencing any grade adverse events (light blue for AC+T and pink for TC), and severe adverse events, grade ≥ 3 (dark blue for AC+T and red for TC group) is illustrated in the following butterfly plot. (*Fig. 9*)

The comparison between the two chemotherapy regimens (Table 5), considering all grades, shows a reduction in hematological toxicity in the TC group, with a 38% lower risk of anemia (RR = 0.62 [0.46–0.82], $p = 0.001$) and a 57% lower risk of neutropenia (RR = 0.43 [0.24–0.77], $p = 0.004$), with no significant difference found for febrile neutropenia. There was also a reduction in digestive toxicities in the TC group, such as nausea/vomiting (RR = 0.69 [0.51–0.92], $p = 0.01$), fewer infectious complications (RR = 0.46 [0.27–0.80], $p = 0.006$) and a lower risk of anorexia and weight loss (RR = 0.59 [0.42–0.84], $p = 0.003$).

No significant difference was found regarding cardiac toxicity.

Concerning severe adverse events (grade ≥ 3), there was a 48% reduction in the risk of neutropenia in the TC group (RR = 0.52 [0.27–0.98], $p = 0.045$), with no significant difference observed for febrile neutropenia.

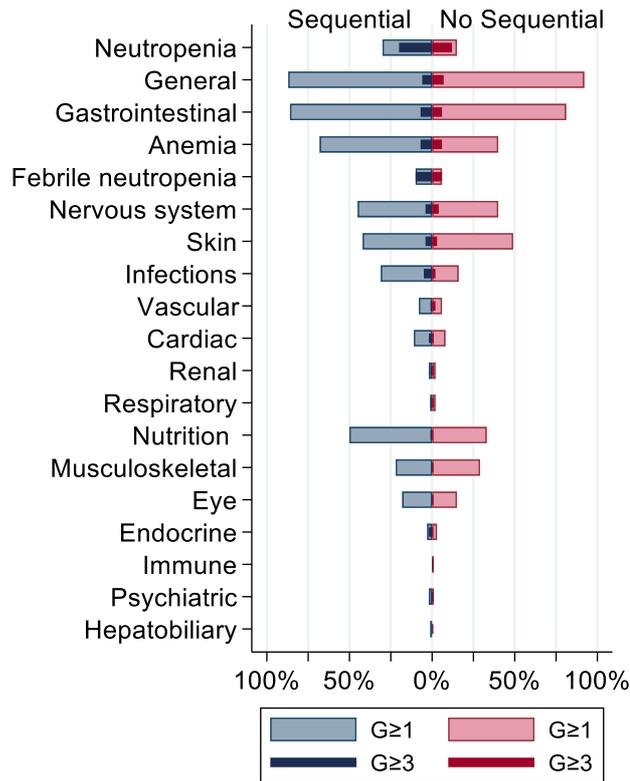


Figure 9. Butterfly plot of AEs by SOC

4.2 Treatment Received

The complete protocol was administered similarly in both groups (83.6% in the AC+T group vs. 83.1% in the TC group, with an adjusted p-value = 0.24). The protocol was considered complete in the TC group when patients received at least 4 cycles. Furthermore, 18% of patients received more than four cycles, which also indicates favorable treatment tolerance in these patients.

No significant difference was observed in the number of dose reductions (36.5% in the AT+C group vs. 31.5% in the TC group, $p = 0.29$). Nevertheless, the AC+T group exhibited a higher incidence of delays in treatment cycles (29.5% vs. 18%, adjusted p-value = 0.0001). (Table 6)

4.3 Hospitalization

The hospitalization rate was 20.9% in the AC+T group and 16.9% in the TC group, with no significant difference between the two groups ($p = 0.41$).

5. Tumoral response

5.1 Overall survival

The median follow-up for patients was 49.7 months [IQR: 30.5 – 71.0].

The median overall survival was 144.7 months [95%CI: 112.2 – 148.7]. The overall survival rates in the total population at 2, 5, and 8 years were 95.3% [95%CI: 92.3 – 97.1%], 85.0% [95%CI: 79.7 – 89.1%], and 72.7% [95%CI: 62.7 – 80.4%], respectively.

A total of 56 patients (16.8%) died during the study, as detailed in Table 7.

- In the AC+T group, there were 38 deaths (15.6%), of which 25 were attributed to disease progression that had been previously documented. One death was related to treatment, involving septic shock in the context of febrile aplasia. Three patients died from their comorbidities.
We found 21 deaths (17.8%) among the 118 HER2+ and TN patients and 17 deaths (13.4%) among the 126 HR+ patients.
- In the TC group, 18 patients died (20.2%), of which 5 were attributable to disease recurrence. Three patients died from their comorbidities.
We found 9 deaths (28.1%) among the 32 HER2+ and TN patients and 9 deaths (15.7%) among the 57 HR+ patients.

5 patients died from causes unrelated to breast cancer (4 in the AC+T group, 1 in the TC group). 4 of these deaths were due to second primary cancer (gynecological, pancreatic, colon and cerebral origin). One patient in the AC+T group died from breast angiosarcoma in an irradiated area. Additionally, 15 patients died from unknown causes.

In the Cox model stratified by the propensity score, the type of chemotherapy was not associated with a reduction in overall survival (HR = 1.28 [95%CI 0.65–2.54], p = 0.48).

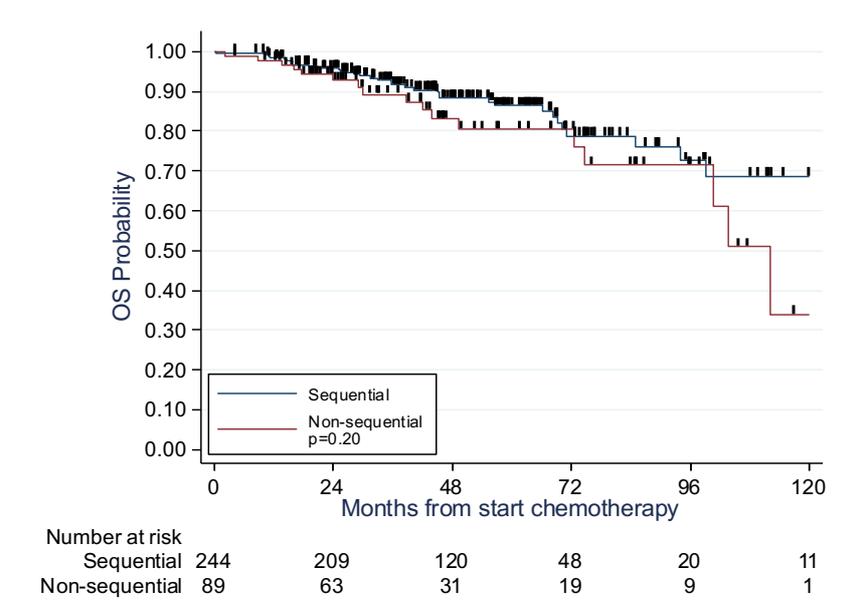


Figure 10. Overall survival according to chemotherapy regimen

In subgroup analyses using univariate analysis, a trend in favor of AC+T was observed, with an HR of 2.05 [95%CI 0.92–4.57], $p = 0.25$ for TN and HER2+ patients, indicating a trend of increased mortality in the TC group. No significant difference was found for HR+ patients.

5.2 Progression Free Survival

In the total population, 73 patients (21.9%) experienced a relapse or died. Among these patients, 22 died without a previously documented relapse and 51 patients experienced disease progression. In the AC+T group, 38 patients relapsed, 73% of which were metastatic (28 patients). In the TC group, 13 patients relapsed, with 62% of them being metastatic (8 patients). (Table 8)

The median progression-free survival was 112.2 months [95%CI: 100.6-144.7], or just over 9 years.

The progression-free survival rates at 2, 5, and 8 years were 90.1% [95%CI: 86.3-93], 79.3% [95%CI: 73.4–84.0], and 63.9% [95%CI: 52.8–73.0], respectively.

There is a trend in favor of AC+T at 5 and 8 years, with progression free survival rates of 81.7% [95%CI: 75.3-86.5] compared to 71.6% [95%CI: 56.3-82.3] in the TC group at 5 years and 70.3% [95% CI: 58.7-79.2] compared to 48.7% [95%CI: 26.8-67.5] in the TC group at 8 years.

However, in the Cox model stratified by propensity score, the type of chemotherapy was not associated with a reduced risk of event (progression and/or death): HR = 1.27 [95% CI: 0.70-2.27], p = 0.43.

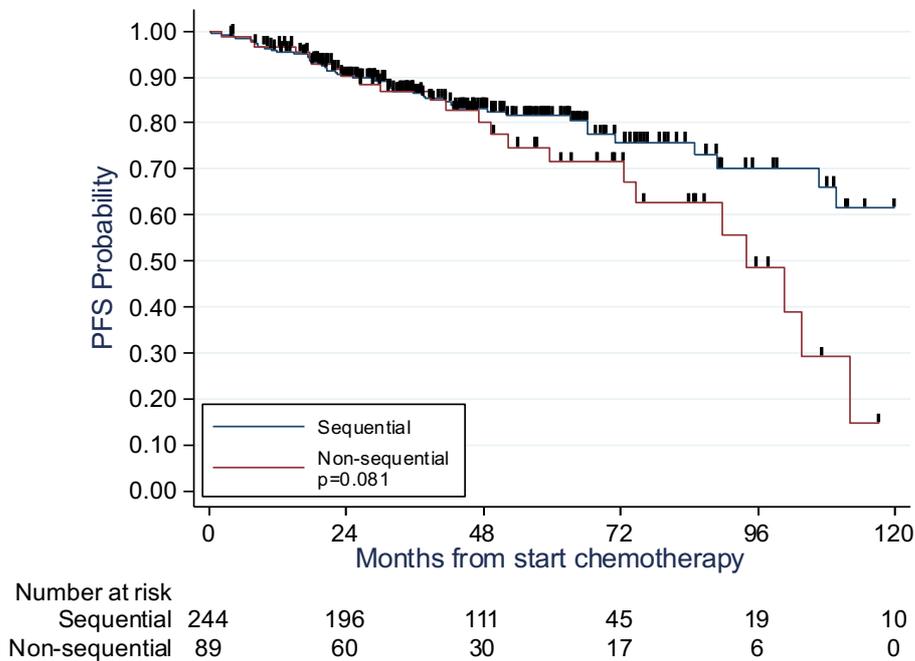


Figure 11. Progression free survival according to chemotherapy regimen

in the AC+T groups, 24 events (20.3%) occurred among the 118 HER2+ and TN patients and 26 events (20.6%) among the 126 HR+ patients. In the TC group, 10 events out of 32 (31.2%) occurred in the HER2 and TN population, and 13 out of 57 in the HR+ population (22.8%).

In subgroup analyses using univariate analysis, a trend in favor of AC+T was observed, with an HR of 2.05 [95%CI: 0.95–4.41], (p = 0.25) for TN and HER2+ patients. No significant difference was found for HR+ patients.

IV. Discussion

The management of elderly patients with early breast cancer is a critical issue in our healthcare system due to the increasing incidence of the disease and the ageing population. Standardizing this management is challenging because of the heterogeneity within this population, which is influenced not only by chronological age with physiological changes, but also by physiological age, which requires a

comprehensive assessment of the elderly person. There are also limited data in the literature to validate these treatments, older patients are still often excluded from clinical trials and their management is often extrapolated from younger patient cohorts. [62]

Early breast cancer management is centered on surgery, often combined with neoadjuvant or adjuvant therapies. The objective of adjuvant treatments is to reduce the risk of recurrence. In breast cancer, which is generally considered to have a favorable prognosis, the reduction of late recurrence risk must consider not only the patient's life expectancy but also the toxicities induced by these treatments.

Our study focused on the two main chemotherapy regimens (AC+T vs TC) commonly used in clinical practice for all patients over 70 years old treated at the Centre Oscar Lambret between 2010 and August 2022.

1. Discussion of main results

Population

Patients who received AC+T treatment were, on average, younger and in better overall health (lower performance status, fewer comorbidities and less poly medication), which is expected for a regimen considered more aggressive. There were no significant differences in tumor characteristics between the two groups, except for a higher proportion of patients with HER2 overexpression in the AC+T group (25.8% vs. 13.5%). Consequently, the oncologist's treatment choice is primarily based on individual characteristics rather than tumor characteristics.

The oncological management was consistent across both groups, although a higher proportion of total mastectomies was observed in the TC group. Moreover, the AC+T group exhibited a higher prevalence of neoadjuvant chemotherapy, which can be attributed, at least in part, to the greater proportion of patients with HER2-positive disease. However, according to SIOG recommendations, it is typically advised for HER2+ elderly patients to use TC or weekly Taxol in combination with Trastuzumab. [65–67] While adding a potentially cardiotoxic treatment to anthracyclines is known to increase the risk of cardiac toxicity [47],

In terms of geriatric oncology, only 17% of patients had a G8 score calculated, more commonly performed in the TC group. This suggests that this population appeared

“more vulnerable” by clinicians. A geriatric assessment was conducted for 20% of patients, leading in 50% of cases to the use of TC. The literature shows that geriatric assessments have led to protocol adjustments in 30% of cases [68], with therapeutic de-escalation occurring two-thirds of the time. [69]

Safety

Regarding the tolerance in our study, 90% of patients experienced grade ≥ 2 toxicity, with 40% exhibiting grade ≥ 3 toxicity (42% in the AC+T group vs. 36%), with no significant difference in the proportion of grade 2 or 3 toxicities between the two groups. In comparison, the literature reports a higher incidence of grade ≥ 3 toxicity, with approximately 50% of severe adverse events. [56,57] The most common adverse effects observed in both groups, were asthenia, gastrointestinal disorders, hematological toxicities and neuropathies. Additionally, 50% of patients in the AC+T group experienced weight loss and 31% had infections. In both groups, the most serious toxicities were hematological, which is consistent with data from the literature. [49,71]

In our study, TC chemotherapy was associated with a reduced risk of hematological adverse effects, including a 38% reduction in anemia and a 57% reduction in neutropenia (including 48% grade ≥ 3), with no significant difference in febrile neutropenia. There was also a 31% reduction in nausea and vomiting, a 41% reduction in weight loss, and more than a 50% reduction in infection risk. The higher toxicity of the AC+T regimen remains significant in univariate analysis, despite the relatively healthier population in this cohort. This highlights the impact of the treatment on toxicity and reinforces the need for cautious management of elderly patients.

Our results are consistent with *Caparica* and *Brouwers* trials showing similar tolerance. [57,70] No significant difference was found for severe neutropenia in the *Caparica* study, which was conducted in a general population, whereas the *Brouwers* trial reported a higher rate of febrile neutropenia in the TC group, although the use of G-CSFs was not documented.

No differences were identified in protocol completion or dose adjustments. However, a higher rate of treatment delays was observed in the anthracycline-based regimen, which is consistent with a higher incidence of neutropenia. No significant difference in hospitalization rate was observed, although the hospitalization rate in the AC+T group

was 21%, aligning with the findings of the *Barcenas* trial. The incidence of hospitalization rate between the two groups increased with age in this trial, which can be attributed to a lower hospitalization rate in the TC group, 12% vs. 17% in our study. The lower rate in the TC group may be attributed to the inclusion of a younger population starting at age 65. [59]

Regarding cardiac toxicity, which is often feared with the use of anthracyclines, particularly in elderly patients, no significant difference was observed. This may be explained by the fact that anthracycline cardiac toxicity is generally delayed and was not investigated due to the retrospective nature of the data collection. Patients treated with anti-HER2 agents underwent cardiac echography or scintigraphy every 3 months for one year, which facilitated the detection of any potential impairment in ejection fraction in these patients. However, this monitoring was not continued beyond this period at the Oscar Lambret Center.

Similarly, due to the retrospective nature of the data collection, late-onset neuropathy could not be assessed, although it may cause functional discomfort and potentially increase the risk of falls in these patients, for whom maintaining independence is a priority. [71]

One patient in the AC+T group died from septic shock related to febrile neutropenia. A review of the literature suggests that anthracycline-based regimens are associated with a higher risk of life-threatening toxicity compared to TC regimens, although such incidents remain fortunately rare. [72]

Survival

The median overall survival in our study was 145 months, with overall survival rates in the total population at 2 years, 5 years and 8 years of 95%, 85% and 73%, respectively. We did not find a significant difference in overall survival based on the type of chemotherapy, although there was a trend in favor of the AC+T regimen in HER2+ / TN tumors (with approximately 18% mortality in the AC+T group versus 28% in the TC group), with no significant difference in the HR+ population.

The median progression-free survival was 112 months, with rates at 2, 5 and 8 years of 90%, 79% and 64%, respectively. There was also a trend in favor of the anthracycline-based regimen, with 82% at 5 years (vs. 72% in the TC group) and 70% at 8 years (vs. 48% in the TC group). However, after propensity score stratification,

type of chemotherapy was not associated with a reduction in event rates. In the TN and HER2 subgroups, there were 20% events versus 31% in the TC group, with no difference in the HR+ population.

The findings of our study suggest that there is no significant difference in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) between the two treatment regimens. This suggests that, for most patients, there is no benefit from a sequential regimen. These data are consistent with the *Plan B / Success C* trial [75], which also found no difference in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). In contrast, the *ABC trials* [76], which included very few elderly patients (only 29% \geq 60 years) found an improvement in PFS with the AC+T regimen, particularly in the N+ subgroups. Some studies also suggest a benefit from N2, which refers to the involvement of 4 or more lymph nodes. [70,77]

2. Discussion of the method

The strength of our study lies in the real-world follow-up of a cohort of over 300 unselected patients, regardless of their comorbidities, as understanding the tolerability of these treatments helps guide therapeutic choices and allows personalized care, particularly for more vulnerable patients.

However, our study has some limitations, mainly due to the retrospective nature of the data collection and its monocentric nature, which introduces inherent biases that are difficult to control. The median follow-up may also limit the interpretation of progression-free survival (PFS) data, especially in hormone-sensitive patients where relapse may occur later. In addition, the retrospective collection of toxicity data may vary among investigators. Furthermore, the use of a "de-escalation therapy" regimen introduces a potential indication bias, as oncologists may choose to treat patients with more pronounced vulnerabilities with the TC regimen. A propensity score was used to reduce these biases and improve comparability of the baseline groups, but not all confounding factors can be measured.

3. Literature data

The comparison of these two regimens in the general population has been the focus of several studies. *Caparica's* meta-analysis found no significant difference in OS and PFS, although there was a benefit for AC+T in high-risk patients, particularly those

without hormonal receptor and N2 patients [70]. This was also observed in the *Janni* trial, which showed a trend in favor of anthracycline regimen in high-risk patients, particularly N2/N3 disease [75]. Updated data from the *ABC trials* meta-analysis suggest an improvement in PFS, particularly among N+ patients [76]. Furthermore, the EBCTCG meta-analysis, which included 100,000 patients, published in *The Lancet* in 2023 showed an improvement in both overall survival and relapse-free survival with the AC+T regimen compared with TC [63]. This study reported a 14% reduction in the risk of recurrence with anthracycline-based regimens and a proportional reduction in all subgroups (hormone receptor-positive or negative, age, nodal involvement, tumor size and grade), resulting in an overall reduced risk of recurrence and mortality of 2.6% and 1.6%, respectively, at 10 years. Additionally, a greater reduction in recurrence rates was found with increasing cumulative doses of anthracyclines, leading to the development of dose-dense regimens in recent years.

Literature data suggest that adding anthracyclines to taxane appears beneficial for relapse-free and overall survival, even at the cost of increased toxicity. However, these studies were conducted in the general population, with very few elderly patients. For example, in the EBCTCG meta-analysis, less than 2% of patients included were over 70 years old, raising concerns about the applicability of these results to older populations. [79] Moreover, these findings challenge the benefits for the elderly population, who may have a shorter life expectancy than the expected benefit of these treatments, potentially leading to a deterioration in quality of life and increased treatment morbidity.

Therapeutic de-escalation trials are becoming more common in this population, such as the *ASTER 70* trial, which enrolled over 2,000 patients and found no benefit of chemotherapy compared to hormone therapy alone in patients with high genomic grade, hormone-dependent breast cancer [80]. The 4-year overall survival rate was 90.5%, slightly higher than in our study, which may be explained by the absence of TN and HER2+ cancers in their cohort.

4. Perspectives

Our study shows that a taxane-cyclophosphamide (TC) chemotherapy regimen appears to be better tolerated in an unselected elderly population, in line with SIOG

recommendations. However, no significant differences were found in serious adverse events (grade ≥ 3), except for neutropenia.

A better understanding of treatment tolerance not only optimizes the selection of appropriate treatments but also facilitates the tailoring of supportive care for these patients. For example, the systematic use of G-CSF reduces the risk of febrile neutropenia [81], organizing specialized consultations with a dietitian to implement early nutritional support, such as oral nutritional supplements, may help to reduce weight loss and sarcopenia, factors that affect autonomy in this population [82]. While our findings indicate no significant difference in overall survival and progression-free survival across the population, there is a trend suggesting potential benefits in specific subgroups, particularly triple negative/HER2 positive tumors. Further research is needed, particularly in these subgroups, to assess the impact of therapeutic de-escalation on OS and PFS. Age should not be seen as a barrier to chemotherapy, but the expected benefit must be balanced against the overall assessment of the elderly patient and their life expectancy in the context of adjuvant treatment, which could be optimized by more systematic oncogeriatric assessments.

V. Conclusion

Our study suggests that a taxane-cyclophosphamide regimen is associated with better tolerability in an unselected elderly population, with a significant reduction in hematological, gastrointestinal and infectious toxicities with no difference in overall survival and progression-free survival across the cohort.

List of tables

Table 2. Population characteristics

Characteristics (N = 333)	Sequential Chemotherapy N = 244		Non-sequential Chemotherapy N = 89		Total N = 333		p-value
Sex							
Man	4	1.6%	2	2.2%	6	1.8%	
Woman	240	98.4%	87	97.8%	327	98.2%	
Age							
Median - (Range)	72.6	(70.0 ; 83.9)	75.8	(70.1 ; 86.1)	73.2	(70.0 ; 86.1)	
Mean - SD	73.4	2.9	76.4	4.2	74.2	3.5	<0.0001 ⁽¹⁾
<75	187	76.6%	36	40.4%	223	67.0%	
≥ 75 and < 80	47	19.3%	33	37.1%	80	24.0%	
≥ 80	10	4.1%	20	22.5%	30	9.0%	
BMI, in 4 categories (DM = 1)							
Underweight	3	1.2%	1	1.1%	4	1.2%	
Normal	71	29.1%	20	22.7%	91	27.4%	
Overweight	109	44.7%	37	42.0%	146	44.0%	
Obese	61	25.0%	30	34.1%	91	27.4%	
BMI, in 2 categories (DM = 1)							
Underweight / Normal	74	30.3%	21	23.9%	95	28.6%	0.25 ⁽²⁾
Overweight / Obese	170	69.7%	67	76.1%	237	71.4%	
Performance status							0.004 ⁽³⁾
0	160	65.6%	42	47.2%	202	60.7%	
1	81	33.2%	43	48.3%	124	37.2%	
2/3	3	1.2%	4	4.5%	7	2.1%	
Polymedication							0.002 ⁽²⁾
< 5 treatments	164	67.2%	43	48.3%	207	62.2%	
≥5 treatments	80	32.8%	46	51.7%	126	37.8%	
Oncogeriatric assessment							<0.0001 ⁽²⁾
No	210	86.1%	56	62.9%	266	79.9%	
Yes	34	13.9%	33	37.1%	67	20.1%	
Malnutrition							
Yes	12	4.9%	9	10.1%	21	6.3%	
Comorbidity - Charlson score							<0.0001 ⁽¹⁾
Median - (Range)	2	(2 ; 6)	3.0	(2 ; 11)	2.0	(2.0 ; 11.0)	
Mean - SD	2.6	0.8	3.3	1.4	2.8	1.0	
Charlson score, in 3 categories							
2	140	57.4%	27	30.3%	167	50.2%	
3	77	31.6%	33	37.1%	110	33.0%	
4+	27	11.1%	29	32.6%	56	16.8%	
G8_score							0.001 ⁽²⁾
Done	32	13.1%	26	29.2%	58	17.4%	
Median - (Range)	16	(2 ; 17)	15.5	(3 ; 17)	16	(2 ; 17)	
Mean - SD	14.8	3.1	14.6	2.8	14.7	2.9	
<14	4	12.5%	6	23.1%	10	17.2%	0.32 ⁽³⁾
≥14	28	87.5%	20	76.9%	48	82.8%	

(1) Student's test, (2) Chi² test, (3) Fisher's exact test, DM = Missing data

Table 3. Tumoral characteristics

Characteristics (N = 333)	Sequential Chemotherapy N = 244		Non-sequential Chemotherapy N = 89		Total N = 333		pvalue
Tumor location							0.28 ⁽²⁾
Unilateral	225	92.2%	85	95.5%	310	93.1%	
Bilateral	19	7.8%	4	4.5%	23	6.9%	
Grade (DM=3)							
I	3	1.2%	3	3.4%	6	1.8%	
II	107	44.4%	34	38.2%	141	42.7%	
III	131	54.4%	52	58.4%	183	55.5%	
Class							0.51 ⁽²⁾
I / II	110	45.6%	37	41.6%	147	44.5%	
III	131	54.4%	52	58.4%	183	55.5%	
Clinical T stage							0.51 ⁽³⁾
T0	3	1.2%	0	0.0%	3	0.9%	
T1	70	28.7%	22	24.7%	92	27.6%	
T2	135	55.3%	57	64.1%	192	57.7%	
T3	27	11.1%	9	10.1%	36	10.8%	
T4	9	3.7%	1	1.1%	10	3.0%	
Multifocal							0.23 ⁽²⁾
No	188	77.0%	74	83.1%	262	78.7%	
Yes	56	23.0%	15	16.9%	71	21.3%	
Clinical N stage							0.60 ⁽²⁾
N0	118	48.3%	39	43.4%	157	47.1%	
N1	80	32.8%	27	30.3%	107	32.0%	
N2	29	11.9%	13	14.6%	42	12.5%	
N3	16	6.6%	9	10.1%	26	7.8%	
Nx	1	0.4%	1	1.1%	2	0.6%	
Stade							0.42 (2) (4)
Stade 1/2	186	76.2%	64	71.9%	250	75.1%	
Stade 1: T1N0	45	18.4%	12	13.5%	57	17.1%	
Stade 2A: T0N1, T1N1, T2N0	80	32.8%	31	34.8%	111	33.3%	
Stade 2B: T2N1, T3N0	61	25.0%	21	23.6%	82	24.6%	
Stade 3	58	23.8%	25	28.1%	83	24.9%	
Stade 3A: T0 at T3 & N2 or T3N1	37	15.2%	15	16.9%	52	15.6%	
Stade 3B: T4	9	3.7%	1	1.1%	10	3.0%	
Stade 3c: N3	12	4.9%	9	10.1%	21	6.3%	
Ki67 (DM=3)							
Low (<20%)	46	19.1%	25	28.1%	71	21.5%	
High (≥20%)	195	80.9%	64	71.9%	259	78.5%	
Median - (Range)	30	(2; 100)	30	(1; 98)	30	(1 ; 100)	
Mean - SD	36.4	22.9	32.7	24.3	35.4	23.3	0.20 ⁽¹⁾
RP status							0.30 ⁽²⁾
Positive	128	52.5%	41	46.1%	169	50.8%	
Negative	116	47.5%	48	53.9%	164	49.2%	

Characteristics (N = 333)	Sequential Chemotherapy N = 244		Non-sequential Chemotherapy N = 89		Total N = 333		P value
RO status							0.97 ⁽²⁾
Positive	165	67.6%	60	67.4%	225	67.6%	
Negative	79	32.4%	29	32.6%	108	32.4%	
HER2 status							0.02 ⁽²⁾
Negative (including HER2 low)	181	74.2%	77	86.5%	258	77.5%	
Positive	63	25.8%	12	13.5%	75	22.5%	
Receptor status							0.04 ⁽²⁾
RE+ or RP+, and HER2-neg	126	51.7%	57	64.0%	183	55.0%	
HER2 positive	63	25.8%	12	13.5%	75	22.5%	
Triple negative: RE, RP, HER2-neg	55	22.5%	20	22.5%	75	22.5%	
BRCA mutation status							
Positive	8	3.3%	2	2.2%	10	3.0%	
Negative	10	4.1%	3	3.3%	13	3.9%	
Unknown	226	92.6%	85	94.5%	311	93.1%	
Histology							0.98 ⁽³⁾
Invasive ductal carcinoma (IDC)	196	80.4%	72	80.9%	268	80.5%	
Invasive lobular carcinoma (ILC)	33	13.5%	12	13.5%	45	13.5%	
Mixt (IDL + ILC) / other	15	6.1%	5	5.6%	20	6.0%	
Signature génomique réalisée							
Yes	18	7.4%	8	9.0%	26	7.8%	

(1) Student's test, (2) Chi² test, (3) Fisher's exact test, (4) Comparison of stage 1/2 versus stage 3
DM = Missing data

Table 4. Oncological treatment

Characteristics (N = 333)	Sequential Chemotherapy N = 244		Non-sequential Chemotherapy N = 89		Total N = 333		p-value
Breast surgery							
Type of breast surgery							0.03 ⁽²⁾
No breast surgery	5	2.0%	0	0.0%	5	1.5%	
Total mastectomy	111	45.5%	54	60.7%	165	49.6%	
Partial mastectomy	128	52.5%	35	39.3%	163	48.9%	
Axillary surgery							0.09 ⁽³⁾
No	6	2.5%	6	6.7%	12	3.6%	
Yes	238	97.5%	83	93.3%	321	96.4%	
Axillary surgery type							0.58 ⁽²⁾
Lymph node dissection (including After sentinel node dissection)	126	52.9%	41	49.4%	167	52.0%	
Sentinel node alone	112	47.1%	42	50.6%	154	48.0%	
Time from biopsy to surgery (days)							
> Adjuvant chemotherapy (DM = 6)	N=163		N=78		N=241		
Median - (Range)	44 (7 ; 126)		47.5 (8 ; 292)		44 (7 ; 292)		
Mean - SD	45.6 19.4		60.6 49.2		50.4 32.9		0.0008 ⁽¹⁾
> Neo-adjuvant chemotherapy (DM=2)	N=76		N=10		N=86		
Median - (Range)	191 (119; 315)		137.5 (114; 209)		191 (114; 315)		
Mean - SD	195.9 27.9		150.3 32.8		190.6 31.9		0.0005 ⁽⁴⁾

Systemic treatment						
GCSF used as primary prevention? (DM = 2)						
No	51	21.1%	15	16.9%	66	19.9%
Yes	191	78.9%	74	83.1%	265	80.1%
Type of chemotherapy						<0.001 ⁽²⁾
Adjuvant chemotherapy	166	68.1%	79	88.8%	245	73.6%
Neo adjuvant chemotherapy	78	31.9%	10	11.2%	88	26.4%
Histological response to neo- adjuvant						
No/partial response	58	74.3%	8	80%	66	75%
Complete response	20	25.7%	2	20%	22	25%
Number of courses (if non-sequential chemotherapy)						
4			73	82.0%		
5/6			16	18%		
Hormonotherapy						0.75 ⁽²⁾
No	75	30.7%	29	32.6%	104	31.2%
Yes	169	69.3%	60	67.4%	229	68.8%
TTT HER2						0.03 ⁽²⁾
No	183	75.0%	77	86.5%	260	78.1%
Yes	61	25.0%	12	13.5%	73	21.9%
Chemotherapy duration	N=244		N=89		N=333	<0.001 ⁽¹⁾
Median - (Range)	106	(1; 178)	63	(1; 112)	105	(1 ; 178)
Mean - SD	107.6	25.3	67.2	23.8	96.8	30.6
Time from biopsy to CT (days)	N=163		N=78		N=241	<0.001 ⁽¹⁾
> Adjuvant chemotherapy (DM = 6)						
Median - (Range)	101	(60 ; 275)	111	(70 ; 343)	105	(60 ; 343)
Mean - SD	105.8	29.5	123.8	50.1	111.7	38.3
> Neoadjuvant CT (DM=2)	N=76		N=10		N=86	0.98 ⁽⁴⁾
Median - (Range)	51.5	(26 ; 126)	50.5	(13 ; 76)	51.5	(13 ;126)
Mean - SD	55.2	21.2	51.6	18.3	54.8	20.8
Radiotherapy						0.03 ⁽²⁾
No	25	10.2%	17	19.1%	42	12.6%
Yes	219	89.8%	72	80.9%	291	87.4%

(1) Student's t-test

(2) Chi-square test

(3) Fisher's exact test

(4) Wilcoxon test

DM = Missing data

Table 5. Relative risk of AEs of any grade and severe grade AEs

Category AEs term or SOC	Sequential Chemotherapy N = 244			Non-sequential Chemotherapy N = 89			Adjusted Relative Risk Of any grade Non seq vs Seq (95%CI) ⁽¹⁾	p-value	Relative risk not adjusted Of any grade Non seq vs Seq (95%CI) ⁽¹⁾	p-value	Adjusted Relative Risk of Gr3+ Non seq vs Seq (95%CI) ⁽¹⁾	p-value
	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3	Grade 1	Grade 2	Grade ≥ 3						
Anemia	85 (35%)	64 (26%)	17 (7%)	17 (19%)	14 (16%)	5 (6%)	0.62 (0.46-0.82)	0.001	0.59 (0.46-0.78)	<0.001	0.63 (0.22-1.80)	0.39
Febrile neutropenia	- ⁽²⁾	-	25 (10%)	-	-	5 (6%)	0.44 (0.16-1.21)	0.11	0.55 (0.22-1.39)	0.21	0.47 (0.17-1.26)	0.13
Neutropenia	-	26 (11%)	48 (19%)	-	2 (2%)	11 (13%)	0.43 (0.24-0.77)	0.004	0.48 (0.28-0.82)	0.008	0.52 (0.27-0.98)	0.045
Cardiac disorders	6 (2%)	18 (7%)	4 (2%)	2 (2%)	4 (4%)	1 (1%)	0.70 (0.29-1.68)	0.43	0.69 (0.31-1.51)	0.35	NE	
Endocrine disorders	-	3 (1%)	4 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	-	0.83 (0.20-3.46)	0.80	1.17 (0.31-4.45)	0.81	NE	
Eye disorders	38 (16%)	6 (2%)	-	9 (10%)	4 (4%)	-	0.80 (0.43-1.50)	0.49	0.81 (0.46-1.43)	0.47	NE	
Diarrhea	61 (25%)	26 (11%)	6 (2%)	25 (28%)	11 (12%)	3 (3%)	1.24 (0.90-1.69)	0.19	1.15 (0.87-1.53)	0.34	Gastrointestinal disorders :	
Mucite	87 (36%)	29 (12%)	5 (2%)	26 (29%)	10 (11%)	1 (1%)	0.93 (0.69-1.26)	0.64	0.84 (0.64-1.11)	0.21	0.68 (0.24-1.98)	0.48
Nausea, vomiting	98 (40%)	48 (20%)	5 (2%)	29 (33%)	6 (7%)	1 (1%)	0.69 (0.51-0.92)	0.01	0.65 (0.5-0.86)	0.002		
General disorders	96 (39%)	102 (42%)	15 (6%)	37 (42%)	39 (44%)	7%	1.02 (0.94-1.11)	0.66	1.06 (0.98-1.14)	0.17	0.79 (0.29-2.14)	0.64
Infections	20 (8%)	43 (18%)	12 (5%)	7 (8%)	5 (6%)	2 (2%)	0.46 (0.27-0.80)	0.006	0.51 (0.31-0.86)	0.01	0.25 (0.05-1.15)	0.08
Musculoskeletal and connective tissue disorders	39 (16%)	13 (5%)	1 (0%)	20 (22%)	6 (7%)	-	1.17 (0.74-1.83)	0.50	1.31 (0.90-2.01)	0.15	NE	
Nervous system disorders	65 (27%)	37 (15%)	9 (4%)	22 (25%)	10 (11%)	4 (4%)	0.77 (0.57-1.06)	0.11	0.89 (0.67-1.18)	0.42	0.93 (0.26-3.35)	0.92
Nutrition disorders	43 (18%)	76 (31%)	3 (1%)	18 (20%)	11 (12%)	-	0.59 (0.42-0.84)	0.003	0.65 (0.47-0.90)	0.01	NE	
Skin and subcutaneous tissue disorders	54 (22%)	38 (16%)	10 (4%)	28 (31%)	13 (15%)	3 (3%)	1.26 (0.94-1.68)	0.12	1.18 (0.91-1.53)	0.20	0.55 (0.14-2.14)	0.39
Vascular disorders	7 (3%)	10 (4%)	3 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	0.51 (0.18-1.42)	0.20	0.69 (0.27-1.77)	0.44	NE	

(1) Relative risk estimated in a multivariable generalized linear model for the binomial family, adjusted on the quintile of the propensity score

(2) : no event

NE: Relative risks not estimated (no severe AE in at least one treatment group or < 10 events)

Table 6. Treatment received

Characteristics (N = 333)	Sequential Chemotherapy N = 244		Non-sequential Chemotherapy N = 89		OR Univariate analysis (IC95%) ¹	p-value
Complete chemotherapy						0.92 ⁽¹⁾ 0.24 ⁽²⁾
No	40	16.4%	15	16.9%	1 (ref)	
Yes	204	83.6%	74	83.1%	1.56 (0.74-3.29)	
Dose reduction (at least one dose reduction)						0.40 ⁽¹⁾ 0.29 ⁽²⁾
No	155	63.5%	61	68.5%	1 (ref)	
Yes	89	36.5%	28	31.5%	0.72 (0.40-1.31)	
Cure reported (at least one dose reduction)						0.035 ⁽¹⁾ <0.0001 ⁽²⁾
No	172	70.5%	73	82.0%	1 (ref)	
Yes	72	29.5%	16	18.0%	0.29 (0.14-0.58)	

(1) Univariate Analysis - Chi-square Test ; (2) Logistic Regression Model Adjusted for Propensity Score Quintiles

Table 7. Overall survival

Characteristics (N = 333)	Sequential Chemotherapy N = 244	Non-sequential Chemotherapy N = 89	Total N = 333
Events	38	18	56
Cause of death			
Related to cancer with prior progression	25	5	30
Comorbidities without progression	2	3	5
Toxic death	1	-	1
Other cause	4	1	5
Unknown cause	6	9	15
OS estimation			
Months (median, 95%CI)	144.7 (133.6 – 148.7)	112.2m (100.6 – NA)	144.7m (112.2 – 148.7)
- At 2 years (95%CI)	95.7% (92.2 – 97.7)	94.1% (86.5 – 97.5)	95.3% (92.3 – 97.1)
- At 5 years (95%CI)	86.5% (80.4 – 90.8)	80.4% (67.1 – 88.7)	85.0% (79.7 – 89.1)
- At 8 years (95%CI)	72.6% (59.7 – 81.9)	71.5% (53.4 – 83.5)	72.7% (62.7 – 80.4).
Effect of type chemotherapy			
Univariate Cox model	1 (ref)	1.44 (0.82– 2.55)	0.21

Table 8. Progression Free Survival

Characteristics (N = 333)	Sequential Chemotherapy N = 244	Non-sequential Chemotherapy N = 89	Total N = 333
Events (progression or death)	50	23	73
Progression	38 (15.5%)	13 (14.6%)	51
Local	10	4	
Metastatic	26	8	
Local + Metastatic	2	1	
Death without progression	12	10	22
PFS estimation			
Median (months) (IC95%)	133.6m (109.8 – 148.7)	93.9.m (72.7 – 112.2)	112.2m (100.6 – 144.7)
At 2 years (95%CI)	90.1% (85.5 – 93.3)	90.1% (81.1 – 95.0)	90.1% (86.3 – 93.0)
At 5 years (95%CI)	81.7% (75.3 – 86.5)	71.6% (56.3 – 82.3)	79.3% (73.4 – 84.0)
At 8 years (95%CI)	70.3% (58.7 – 79.2)	48.7% (26.8 – 67.5)	63.9% (52.8 – 73.0)
Effect of type chemotherapy (AC+T vs TC)			
Univariate Cox model	1 (ref)	1.57 (0.95 – 2.59)	0.081

Supplementary Table

Table 9. Details of toxicity by grade

Category AE term or SOC	Sequential Chemotherapy N = 244				Non-sequential Chemotherapy N = 89			
	Grade ≥ 1		Grade ≥ 3		Grade ≥ 1		Grade ≥ 3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Blood disorders	190	78%	67	27%	42	47%	17	19%
Anemia	166	68%	17	7%	36	40%	5	6%
Febrile neutropenia	25	10%	25	10%	5	6%	5	6%
Neutropenia	74	30%	48	20%	13	15%	11	12%
Thrombopenia	11	5%	2	1%	- ⁽¹⁾		-	
Cardiac disorders	28	11%	4	2%	7	8%	1	1%
Endocrine disorders	7	3%	4	2%	3	3%	-	
Hyperglycemia	7		4		3		-	
Eye disorders	44	18%	0	0%	13	15%	-	
Gastrointestinal disorders	209	86%	16	7%	72	81%	5	6%
Constipation	8	3%	-		-		-	
Diarrhea	93	38%	6	2%	39	44%	3	3%
Mucite	121	50%	5	2%	37	42%	1	1%
Nausea, vomiting	151	62%	5	2%	36	40%	1	1%
Gastrointestinal disorders - other	27	11%	-		1	1%	1	1%
General disorders	213	87%	15	6%	82	92%	6	7%
Asthenia	212	87%	12	5%	82	92%	5	6%
Fall	7	3%	2	1%	-		-	
Malaise	4	2%	1	0%	3	3%	1	1%
Hepatobiliary disorders : Hepatic cytolysis	2	1%	1	0%	-		-	
Immune system disorders : allergic reaction	1	0%	-		1	0%	-	
Infections	75	31%	12	5%	14	16%	2	2%
Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia/myalgia	53	22%	1	0%	26	29%	-	
Nervous system disorders	111	45%	9	4%	36	40%	4	4%
Headache	11	5%	-		-		-	
Memory impairment	1	0%	-		-		-	
Neuropathy	105	43%	9	4%	36	40%	4	4%
Vertigo	3	1%	-		-		-	
Nutrition disorders	122	50%	3	1%	29	33%	-	
Anorexia	112	46%	3	1%	21	24%	-	
Weight decreased	96	39%	-		21	24%	-	
Psychiatric disorders :	4	2%	1	0%	1	1%	-	
Depression								
Renal and urinary disorders	4	2%	3	1%	2	2%	1	1%
Acute kidney injury	3	1%	3	1%	1	1%	1	1%
Urinary disorders - other	1	0%	-		1	1%	-	

Category AE term or SOC	Sequential Chemotherapy N = 244				Non-sequential Chemotherapy N = 89			
	Grade ≥ 1		Grade ≥ 3		Grade ≥ 1		Grade ≥ 3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	1%	2	1%	2	2%	1	1%
Interstitial lung disease	1	0%	-		2	2%	1	1%
Pulmonary fibrosis	1	0%	1	0%	-		-	
Respiratory failure	1	0%	1	0%	-		-	
Skin and subcutaneous tissue disorders	102	42%	10	4%	44	49%	3	3%
Edema limbs	5	2%	-		9	10%	-	
Hand-foot syndrom	63	26%	8	3%	22	25%	2	2%
Skin toxicity	18	7%	-		10	11%	-	
Ungueal toxicity	58	24%	3	1%	23	26%	1	1%
Vascular disorders	20	8%	3	1%	5	6%	2	2%
Blood pressure disorders (hypertension/hypotension)	6	2%	-		1	1%	-	
Epistaxis	6	2%	-		2	2%	-	
Gastrointestinal hemorrhage	1	0%	-		1	1%	-	
Thromboembolic event	7	3%	3	1%	2	2%	2	2%

(1) : no event

Discussion générale

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence du cancer du sein, plus de 30% des diagnostics sont réalisés après 70 ans. La prise en charge des patients âgés est complexe à standardiser en raison de l'hétérogénéité de cette population, dépendant non seulement de l'âge chronologique mais aussi de l'âge physiologique. Le traitement du cancer du sein au stade précoce repose principalement sur la chirurgie, souvent associée à des traitements néoadjuvants ou adjuvants. Il existe peu de données disponibles dans la littérature sur la validation de ces traitements dans cette population, les patients âgés étant encore trop souvent exclus des essais thérapeutiques, [62] et leur prise en charge étant souvent extrapolée de la prise en charge du sujet jeune. Le cancer du sein est un cancer généralement dit de « bon » pronostic. La diminution d'un risque de récurrence tardive entre 5 à 10 ans doit donc prendre en compte l'espérance de vie des patients mais aussi les toxicités induites par ces traitements, pouvant compromettre le bénéfice recherché avec une altération de la qualité de vie et des capacités fonctionnelles sans retour à l'état antérieur. L'hétérogénéité de la population âgée est difficile à évaluer et le recours à des spécialistes avec notamment l'EOG peut être nécessaire pour décider du traitement optimal.

Notre étude s'est intéressée à la tolérance des deux principaux schémas de chimiothérapie utilisés en pratique courante : anthracycline-cyclophosphamide puis taxane (AC+T) versus taxane-cyclophosphamide (TC), chez tous les patients de plus de 70 ans traités au Centre Oscar Lambret entre 2010 et 2022.

I. Discussion des résultats principaux

1. Population

Notre étude a inclus 333 patients, 244 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie séquentielle par anthracycline-taxane et 89 patients d'un schéma par taxane cyclophosphamide. Les patients ayant bénéficié d'un traitement par AC+T étaient globalement plus jeunes et en meilleur état général (score OMS plus bas, moins de comorbidités et de polymédications), ce qui était attendu dans la prescription d'un

schéma considéré comme plus agressif. Les caractéristiques tumorales étaient similaires entre les deux groupes en dehors d'une plus grande proportion de patients avec une surexpression de HER2 dans le groupe AC+T (25.8% versus 13.5%). La prise en charge oncologique était homogène. La quasi-totalité des patients a bénéficié d'une chirurgie mammaire avec une répartition homogène entre chirurgie conservatrice et mastectomie totale dans le groupe AC+T, alors que dans le groupe TC, 60.7% des patients ont bénéficié d'une mastectomie totale, expliquant la moindre proportion de radiothérapie post-opératoire dans ce groupe. Il n'y avait pas de différence en termes de geste axillaire.

Le choix de l'oncologue dans la décision de traitement a donc principalement reposé sur les caractéristiques individuelles plutôt que sur les caractéristiques tumorales.

La plus grande proportion de patients HER2 dans le groupe AC+T explique en partie que la chimiothérapie était plus fréquemment utilisée de façon néoadjuvante dans ce groupe (31,9% versus 11.2%). Selon la SIOG, il est plutôt recommandé en première intention un traitement par TC ou Taxol hebdomadaire associé au Trastuzumab chez les patients âgés HER2 surexprimé. [65][66][67] Nous savons que l'ajout d'un traitement potentiellement cardiotoxique aux anthracyclines est un facteur de risque de majoration de la toxicité cardiaque [47], cependant non retrouvée dans notre étude. Celle-ci pourrait également s'expliquer par une approche cherchant à maximiser la réduction tumorale à l'aide d'un schéma considéré comme « plus agressif », par les oncologues médicaux.

Sur le plan oncogériatrique, seulement 17% des patients ont bénéficié du calcul d'un score G8, plus largement effectué dans le groupe TC, favorisant l'idée que cette population semblait « plus fragile » aux yeux du clinicien. Ce dernier est sous utilisé en pratique clinique, mais son utilisation augmente depuis quelques années. Par ailleurs, 20.1% des patients ont bénéficié d'une EOG (13.9% dans le groupe AC+T versus 37.1% dans le groupe TC) aboutissant dans 50% des cas à l'utilisation d'un schéma adapté par Taxane Cyclophosphamide. La littérature démontrant que l'EOG aboutissait dans 30% des cas à une adaptation de protocole [68] dont 2 fois sur 3 à une désescalade thérapeutique. [69] L'EOG permet également la réduction des effets indésirables de grade 3-5 et favorise le maintien de l'autonomie en réduisant, par exemple, le risque de chute. [73]

2. Tolérance

Concernant la tolérance des traitements, près de 90% des patients ont présenté une toxicité de grade ≥ 2 dans les deux groupes, dont 40% de grade ≥ 3 (41.7% dans le groupe AC+T et 36% dans le groupe TC). En comparaison, la littérature rapporte environ 50% d'événements indésirables de grade ≥ 3 . [56][57] Dans le groupe AC+T, les toxicités les plus fréquentes étaient l'asthénie (87%), les troubles gastro-intestinaux (86%), les toxicités hématologiques (78%), la perte de poids (50%), les neuropathies (43%) et les infections (31%). On retrouve également dans le groupe TC, parmi les toxicités les plus fréquentes l'asthénie (92%) les toxicités gastro-intestinales (81%), les troubles hématologiques (47%) et la neuropathie (40%). Les toxicités sévères les plus fréquentes était hématologiques dans les deux groupes, ce qui semble concordant avec les données de la littérature. [49][74]

Dans notre étude, la chimiothérapie par TC semble moins toxique, associée à une réduction du risque d'anémie de 38%, de neutropénie de 57% (dont 48% de grade ≥ 3) sans pour autant retrouver de différence significative en termes de neutropénie fébrile. On retrouve également une diminution de 31% des nausées/vomissements, de 41% de perte de poids et de plus de 50% du risque infectieux.

La toxicité plus élevée du schéma par AC+T reste significative en analyse univariée, sans stratification sur le score de propension, malgré une population en meilleur état général dans ce groupe. Cela souligne l'impact du traitement sur la toxicité et renforce la nécessité d'une grande prudence dans la prise en charge des patients âgés.

Ces données sont cohérentes avec la littérature, en effet dans l'étude de *Caparica*, réalisée cependant en population générale, on retrouve une diminution du risque en termes de toxicité digestive, d'anorexie et de toxicité hématologique, sans différence significative en revanche sur les neutropénies de grade ≥ 3 . Il ne retrouvait également pas de différence en termes de toxicité cardiaque (0.1% dans TC et 0.2% dans AC+T). [70]. L'étude de *Brouwers* retrouve une tolérance similaire et acceptable du TC chez les patients ≥ 70 ans avec cependant 13% de neutropénie fébrile, versus 6% dans notre étude, mais sans précision sur le pourcentage de patients ayant bénéficié de GCSF. [57]

Nous n'avons pas retrouvé de différence concernant la complétude du protocole et les adaptations de dose, en revanche, on retrouve plus de reports de cure dans le schéma

à base d'anthracycline, concordant avec un plus grand nombre de neutropénies. Aucune différence significative en termes d'hospitalisation n'a été observée, bien qu'on retrouve un taux d'hospitalisation de 16.9% dans le groupe TC contre 20.9% dans le groupe AC+T. L'étude de *Barcenas*, a toutefois démontré que les schémas à base d'anthracycline étaient significativement plus à risque d'hospitalisations, avec 19.4% d'hospitalisations dans le groupe AC+T, en accord avec nos résultats, et 12.7% dans le groupe TC. Le moindre taux dans le groupe TC pouvant être expliqué par une population plus jeune, inclus à partir de 65 ans. Ce risque augmentait avec l'avancée en âge. [59]

Concernant la toxicité cardiaque, souvent redoutée lors de l'utilisation des anthracyclines, notamment chez les sujets âgés, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée. Cela peut être expliqué par le fait que la toxicité cardiaque des anthracyclines est généralement tardive, et n'a pas été explorée en raison de la nature rétrospective du recueil. En effet, seuls les patients traités par anti-HER ont bénéficié d'un suivi par échographie cardiaque ou scintigraphie cardiaque tous les trois mois, facilitant ainsi la détection d'une éventuelle altération de la fraction d'éjection chez ces patients, mais ce suivi n'était pas poursuivi au-delà de cette période. De même, du fait de la nature rétrospective du recueil, la neuropathie tardive séquellaire n'a pas pu être évaluée, bien qu'elle puisse entraîner une gêne fonctionnelle, pouvant aller jusqu'à majorer le risque de chute chez ces patients pour lesquels la préservation de l'autonomie est une priorité. [71]

Un patient est décédé dans notre étude d'un choc septique dans un contexte de neutropénie fébrile dans le groupe AC+T. Les données de la littérature suggèrent également que les schémas à base d'anthracycline sont plus pourvoyeurs de toxicité à risque vital qu'un schéma par TC, bien que de tels incidents restent heureusement rares. [72]

3. Survie

Le suivi médian dans notre étude est légèrement supérieur à 4 ans (49 mois), comparable à la littérature sur cette population [31] permettant une mesure de l'efficacité de ces traitements à moyen terme.

Les données de survie ont été obtenues à partir du registre officiel des décès de l'INSEE. La survie globale médiane dans notre étude est de 145 mois avec un taux de

survie globale en population totale à 2 ans, 5 ans et 8 ans respectivement de 95%, 85% et 73%. Nous n'avons pas retrouvé de différence en termes de survie globale en fonction du type de chimiothérapie avec cependant une tendance en faveur du schéma par AC+T dans les cancers HER2+ / TN (avec environ 18% de décès dans le groupe AC+T vs. 28% dans le groupe TC), sans grande différence dans la population RH+ (environ 13% vs. 15%, dans le groupe TC).

La survie sans progression médiane était de 112 mois avec un taux à 2, 5 et 8 ans respectivement de 90%, 79% and 64% avec une tendance en faveur du schéma à base anthracycline à 5 ans à 82% (versus 72% dans le groupe TC) et 70% (versus 48% dans le groupe TC) à 8 ans. Cependant, après stratification sur le score de propension, le type de chimiothérapie n'était pas associé à une réduction du taux d'évènement. Là encore on retrouve également une tendance en faveur du schéma par AC+T dans le sous-groupe TN et HER2 (20% d'évènements vs. 31% dans le groupe TC) sans différence dans la population hormono-sensible.

Ces données sont concordantes avec la littérature, notamment avec le *Plan B / Success C trial* [75] qui n'avait pas retrouvé de différence en OS et PFS. En revanche, *l'ABC trials* [76], qui incluait cependant très peu de patient âgés avec seulement 29% de patients ≥ 60 ans, a retrouvé une amélioration de la PFS dans le groupe AC+T, notamment dans les sous-groupes N+, certaines études le suggérant plutôt à partir d'un stade N2. [77]

Concernant les cancers du sein triples négatifs, l'étude de phase III KEYNOTE-522 a montré une amélioration de la survie avec l'ajout du Pembrolizumab et des sels de platine au schéma séquentiel, cependant ce schéma n'a pas été étudié et n'est pas recommandé chez le patient âgé (plus de 88% des patients inclus avaient moins de 65 ans). [78]

Le schéma par TC semble donc pouvoir être utilisé sans perte de chance pour ces patients avec une meilleure tolérance permettant de limiter le risque d'altération de la qualité de vie et de préserver l'autonomie tout en permettant l'administration d'un traitement pour limiter le risque de récurrence.

II. Discussion de la méthode

L'apport de notre étude réside dans le suivi en vie réelle de patients non sélectionnés, indépendamment de leurs comorbidités, ayant bénéficié de ces 2 schémas. Cette étude est, à notre connaissance, la plus grande cohorte rétrospective comparant la tolérance de ces deux options thérapeutiques chez les patients âgés.

Nous avons utilisé une approche exhaustive en nous basant sur les comptes rendus des passages en hôpital de jour, mais aussi sur les bilans biologiques, les comptes rendus d'hospitalisation et du logiciel Chimio® pour les adaptations de dose et reports de cures. La connaissance approfondie de la tolérance de ces traitements permet de guider le choix thérapeutique et d'adapter les soins en amont chez ces patients plus fragiles pour permettre une gestion personnalisée des traitements.

Cependant, notre étude a quelques limites, en premier lieu par la nature rétrospective de la collecte de données et son caractère monocentrique induisant des biais inhérents à ce type de recueil difficile à contrôler. De plus, la durée du suivi médian peut limiter l'interprétation des données de PFS, notamment chez les patients hormono-sensibles dont les rechutes peuvent se manifester plus tardivement. Enfin, le recueil des toxicités peut différer d'un clinicien à l'autre.

Il existe par ailleurs, du fait de l'utilisation d'un schéma de « désescalade thérapeutique », un biais d'indication inhérent aux choix des oncologues de traiter les patients les plus fragiles avec le schéma par TC. Un score de propension a été mis en place pour limiter ces biais et améliorer la comparabilité initiale des groupes, cependant tous les facteurs confondants ne peuvent être mesurés.

III. Extrapolation des résultats

Plusieurs études se sont intéressées à la comparaison de ces 2 schémas avec notamment la méta-analyse de *l'ABC trials* qui retrouvait une amélioration de la survie sans progression dans le groupe AC+T notamment chez les patients à haut risque et N+, mais dans cette étude la majorité des patients inclus avaient moins de 66 ans. [76]

La méta-analyse de *Caparica*, réalisée en population générale, n'a pas retrouvé de différence significative en survie globale (OS) et en survie sans progression (PFS) avec cependant un bénéfice à l'AC+T chez les patients à haut risque notamment sans

surexpression des récepteurs hormonaux et les N2 [70] également retrouvé dans l'étude de *Janni* qui ne retrouvait pas de différence significative en PFS mais une tendance au bénéfice des anthracyclines chez les patients à haut risque, notamment N2/N3.

Enfin la méta-analyse de l'EBCTCG sur 100 000 patientes, publiée en 2023 dans le *Lancet* retrouve une amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence du schéma par AC+T versus TC [63] avec une diminution du risque de récurrence de 14% (RR 0,86, [95% CI 0,79–0,93], ; p=0,0004) avec les schémas à base d'anthracycline et une réduction de risque proportionnelle dans tous les sous-groupes (RH positif ou négatif, l'âge, l'atteinte ganglionnaire, la taille et le grade), soit au total un risque diminué de 2,6 % et 1,6% à 10 ans de récurrence et de mortalité respectivement. Une diminution plus importante du taux de récurrence, a également été démontrée, avec l'augmentation de la dose cumulée d'anthracycline, favorisant l'apparition de schémas dose-dense depuis plusieurs années.

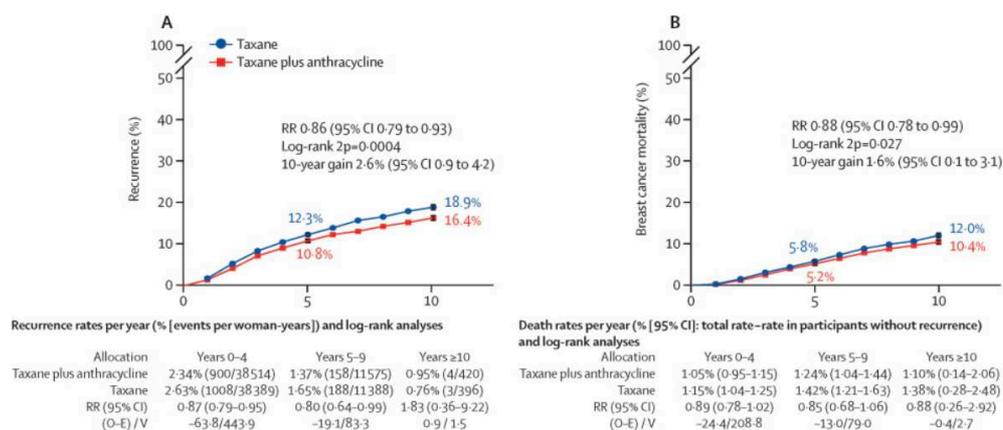


Figure 12. Risque cumulé de récurrence (à gauche) et décès (à droite) à 10 ans avec un schéma à base d'anthracycline plus taxane versus taxane. [63]

Les auteurs rapportent cependant que très peu de patients inclus avaient plus de 65 ans avec un âge médian de 53 ans (IQR : 46-60) et moins de 2% des patients avaient plus de 70 ans, la question de l'extrapolation de ces résultats à la population âgée reste donc débattue. [79]

Ainsi, les données de la littérature suggèrent que dans la population générale l'ajout des anthracyclines aux taxanes semble bénéfique en termes de survie sans récurrence et de survie globale, au prix d'une toxicité plus marquée mais le bénéfice chez la personne âgée reste incertain, du fait du manque de données dans la littérature.

De plus, la réduction d'un risque de récurrence de 2,6% et de mortalité de 1,6% à 10 ans d'un schéma à base d'anthracycline par rapport à un schéma par TC soulève des interrogations quant à son bénéfice dans une population âgée, dont l'espérance de vie est parfois inférieure au bénéfice attendu et cela au prix d'une potentielle altération de la qualité de vie et d'une morbidité accrue liée aux traitements.

Des études de désescalade thérapeutique sont de plus en plus fréquentes dans cette population, avec notamment les résultats préliminaires de l'étude française *ASTER 70*, présentée au congrès de l'ASCO en 2022 sur plus de 2000 patientes. Elle s'est intéressée à l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein hormono-dépendant de grade génomique élevé chez les patients de plus de 70 ans et ne semblait pas retrouver de bénéfice à la chimiothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule dans une population bien sélectionnée. [80] Cette étude utilisait comme schéma de chimiothérapie 4 cycles de TC ou AC (sans utiliser de schéma séquentiel). La survie globale à 4 ans était de 90,5%, soit légèrement plus élevée que dans notre étude, pouvant être expliquée par l'absence de cancer TN et HER2+.

Le rôle de la chimiothérapie reste donc à définir en prenant en compte les toxicités potentielles et la qualité de vie avec la nécessité d'études de sous-groupes notamment dans la population TN et HER2+ pour définir le bénéfice d'un schéma « plus agressif ».

IV. Perspectives / significativité clinique

Notre étude démontre qu'un schéma de chimiothérapie par Taxane Cyclophosphamide semble mieux toléré et peut être utilisé en sécurité dans une population âgée non sélectionnée, en accord avec les recommandations de la SIOG. Cependant nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur les effets indésirables graves de grade ≥ 3 , en dehors de la neutropénie, sans par ailleurs augmenter le nombre d'hospitalisations et de passages aux urgences. Néanmoins, il a été observé un décès toxique dans le groupe AC+T.

Notre étude ne permet pas d'évaluer la toxicité cardiaque des anthracyclines, celle-ci étant majoritairement tardive et le recueil rétrospectif limitant cette évaluation.

Une meilleure connaissance de la tolérance de ces traitements permet non seulement d'optimiser le choix thérapeutique, mais également d'adapter les soins de support et de personnaliser d'avantage les pratiques pour ces patients plus vulnérables. Par

exemple, avec le recours à une utilisation systématique des G-CSF pour limiter le risque de neutropénie fébrile [81], le dépistage avant le début des traitements d'éventuelles carences martiale ou vitaminique, ou bien même l'organisation de consultations spécialisées à l'aide d'un diététicien avant l'initiation du traitement avec la mise en place de conseils ou supports nutritionnels pour limiter la perte de poids et la sarcopénie, facteur de risque de perte d'autonomie dans cette population. [82]

Notre étude ne retrouve pas de différence significative en termes de survie globale et de survie sans progression avec cependant une tendance à un bénéfice plus significatif dans certains sous-groupes, notamment pour les tumeurs triples négatives et HER2 surexprimées. Des études complémentaires sont nécessaires, notamment dans ces sous-groupes pour évaluer l'impact d'une désescalade thérapeutique sur l'OS et la PFS. L'âge n'est donc pas une barrière à l'utilisation de la chimiothérapie mais le bénéfice escompté doit être pesé en fonction de l'évaluation globale du sujet âgé et de son espérance vie, notamment dans un contexte adjuvant.

Conclusion

Notre étude suggère qu'un schéma de chimiothérapie par taxane cyclophosphamide dans le cancer du sein au stade précoce est associé à une meilleure tolérance par rapport au schéma séquentiel à base d'anthracyclines, avec une réduction significative des toxicités hématologiques, digestives et infectieuses. Le questionnement autour de la désescalade thérapeutique chez les patients âgés, et le recours par défaut aux standards appliqués chez les sujets jeunes doit être évalué en fonction du bénéfice attendu par rapport aux risques de toxicité potentiels au sein de cette population.

Notre étude n'a pas démontré de différence significative en OS et en PFS mais des études complémentaires, en particulier dans les tumeurs considérées comme plus agressives (TN et HER2) semblent nécessaires, sous réserve de l'adaptation des mesures visant à améliorer la tolérance des traitements.

Liste des tables

Table 1. Propensity score Factors	41
Table 2. Population characteristics	58
Table 3. Tumoral characteristics	59
Table 4. Oncological treatment	60
Table 5. Relative risk of AEs of any grade and severe grade AEs	62
Table 6. Treatment received	63
Table 7. Overall survival.....	63
Table 8. Progression Free Survival.....	63
Table 9. Details of toxicity by grade	64

Liste des figures

Figure 1. Incidence et mortalité par cancer du sein en France par classe d'âge [1]..	13
Figure 2. Schéma simplifié de la glande mammaire selon [8].....	14
Figure 3. Diagramme des facteurs de risque du cancer du sein [10].....	17
Figure 4. « Geriatric Oncology Iceberg » [9] : Déficits méconnus chez les patients âgés	20
Figure 5. Différence de traitement initial par âge au diagnostic des stades I (à gauche) et II (à droite) [34].....	25
Figure 6. Utilisation de la chimiothérapie dans le cancer du sein de stade I/II, RH-, N+ [34]	30
Figure 7. Quintile Representation of the Propensity Score	42
Figure 8 : Flow chart	44
Figure 9. Butterfly plot of AEs by SOC	48
Figure 10. Overall survival according to chemotherapy regimen	50
Figure 11. Progression free survival according to chemotherapy regimen	51
Figure 12. Risque cumulé de récurrence (à gauche) et décès (à droite) à 10 ans avec un schéma à base d'anthracycline plus taxane versus taxane. [63]	72

Références

- [1] Elomrani F, Zine M, Afif M, L'annaz S, Ouziane I, Mrabti H, et al. Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment. *Breast Cancer Dove Med Press* 2015;7:165–71. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S87125>.
- [2] Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents n.d. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein> (accessed August 28, 2024).
- [3] Tumeurs solides - Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine n.d. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides> (accessed August 28, 2024).
- [4] Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage (accessed August 26, 2024).
- [5] Lc W, Ma S. Screening mammography in older women: a review. *JAMA* 2014;311. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2834>.
- [6] referentiel-seniorif-2021-2022.pdf n.d.
- [7] Vajpeyi R. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *J Clin Pathol* 2005;58:671–2.
- [8] Anatomie du sein - Cancer du sein n.d. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein> (accessed September 4, 2024).
- [9] Jolly TA, Williams GR, Bushan S, Pergolotti M, Nyrop KA, Jones EL, et al. Adjuvant Treatment for Older Women with Invasive Breast Cancer. *Womens Health* 2016;12:129–46. <https://doi.org/10.2217/whe.15.92>.
- [10] Risk Factors and Preventions of Breast Cancer - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/> (accessed August 28, 2024).
- [11] WPA2015_Report.pdf n.d. - United Nations Department of Economic and Social Affairs—Population Division (2015) World Population Ageing 2015.
- [12] Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2000;92:550–6. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.7.550>.
- [13] Savolainen-Peltonen H, Vihma V, Leidenius M, Wang F, Turpeinen U, Hämäläinen E, et al. Breast adipose tissue estrogen metabolism in postmenopausal women with or without breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E2661-2667. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2550>.
- [14] Freedman RA, Keating NL, Lin NU, Winer EP, Vaz-Luis I, Lii J, et al. Breast cancer-specific survival by age: Worse outcomes for the oldest patients. *Cancer* 2018;124:2184–91. <https://doi.org/10.1002/cncr.31308>.
- [15] Klepin HD, Pitcher BN, Ballman KV, Kornblith AB, Hurria A, Winer EP, et al.

Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance). *J Oncol Pract* 2014;10:e285-292. <https://doi.org/10.1200/JOP.2014.001388>.

[16] Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012;23:2166–72. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr587>.

[17] Owusu C, Berger NA. Comprehensive geriatric assessment in the older cancer patient: coming of age in clinical cancer care. *Clin Pract Lond Engl* 2014;11:749–62. <https://doi.org/10.2217/cpr.14.72>.

[18] Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012;118:3377–86. <https://doi.org/10.1002/cncr.26646>.

[19] Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142–8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>.

[20] Guigoz Y, Vellas B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 1999;1:3–11; discussion 11-12. <https://doi.org/10.1159/000062967>.

[21] Salis F, Costaggu D, Mandas A. Mini-Mental State Examination: Optimal Cut-Off Levels for Mild and Severe Cognitive Impairment. *Geriatrics* 2023;8:12. <https://doi.org/10.3390/geriatrics8010012>.

[22] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

[23] Lai S-W, Liao K-F, Liao C-C, Muo C-H, Liu C-S, Sung F-C. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:295–9. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181f15efc>.

[24] Owusu C, Koroukian SM, Schluchter M, Bakaki P, Berger NA. Screening older cancer patients for a Comprehensive Geriatric Assessment: A comparison of three instruments. *J Geriatr Oncol* 2011;2:121–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2010.12.002>.

[25] Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet Lond Engl* 2019;394:1365–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31786-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31786-6).

[26] Livre du Frog. Le JOG n.d. <https://www.le-jog.com/livre-du-frog/> (accessed August 28, 2024).

[27] Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, Borlenghi E, Drera M, Rossi G. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer* 2009;115:4547–53. <https://doi.org/10.1002/cncr.24490>.

[28] Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Thuaut AL, Lagrange J-L, et al. Assessment of Solid Cancer Treatment Feasibility in Older Patients: A Prospective Cohort Study. *The Oncologist* 2014;19:275. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0351>.

- [29] Hurria A, Naeim A, Elkin E, Limaye S, Grover A, Hudis C, et al. Adjuvant treatment recommendations in older women with breast cancer—A survey of oncologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:255–60. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.09.002>.
- [30] Biganzoli L, Goldhirsch A, Straehle C, Castiglione-Gertsch M, Therasse P, Aapro M, et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with breast cancer: a survey of the Breast International Group (BIG). *Ann Oncol* 2004;15:207–10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh062>.
- [31] Houvenaeghel G, Cohen M, Gonçalves A, Berthelot A, Chauvet MP, Faure C, et al. Triple-negative and Her2-positive breast cancer in women aged 70 and over: prognostic impact of age according to treatment. *Front Oncol* 2023;13:1287253. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1287253>.
- [32] Ali AMG, Greenberg D, Wishart GC, Pharoah P. Patient and tumour characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England. *Br J Cancer* 2011;104:564–70. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.14>.
- [33] Morgan JL, Reed MW, Wyld L. Primary endocrine therapy as a treatment for older women with operable breast cancer - a comparison of randomised controlled trial and cohort study findings. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2014;40:676–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.02.224>.
- [34] Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast Cancer Among the Oldest Old: Tumor Characteristics, Treatment Choices, and Survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2038–45. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9796>.
- [35] Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:2382–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2615>.
- [36] Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266–73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5).
- [37] Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1613–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
- [38] Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405–10. <https://doi.org/10.1056/NEJM197602192940801>.
- [39] Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 1998;352:930–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03301-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03301-7).
- [40] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* 2012;379:432–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5).
- [41] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-

level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2019;393:1440–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4).

[42] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26 Suppl 5:v8-30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>.

[43] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1194–220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.

[44] Cancer du sein : la HAS actualise la population éligible à l'utilisation des signatures génomiques. *Haute Aut Santé* n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3474155/fr/cancer-du-sein-la-has-actualise-la-population-eligibile-a-l-utilisation-des-signatures-genomiques (accessed September 4, 2024).

[45] Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707056>.

[46] ARCAGY-GINECO DBP-. Les inhibiteurs des topoisomérases II - anthracyclines. *Infocancer* 2024. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-modificateurs-de-l-adn/les-inhibiteurs-des-topoisomeres-ii.html/> (accessed September 1, 2024).

[47] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185–229. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>.

[48] Gershwin ME, Goetzl EJ, Steinberg AD. Cyclophosphamide: use in practice. *Ann Intern Med* 1974;80:531–40. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-80-4-531>.

[49] Freyer G, Campone M, Peron J, Facchini T, Terret C, Berdah J-F, et al. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:466–73. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.04.001>.

[50] Giordano SH, Duan Z, Kuo Y-F, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:2750–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.3028>.

[51] Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2021;22:e327–40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30741-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30741-5).

[52] Giordano SH, Lin Y-L, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:2232–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1273>.

[53] Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer | *Journal of Clinical Oncology* n.d. https://ascopubs-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1200/JCO.2006.10.4976?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (accessed July 8, 2024).

[54] Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J*

Support Oncol 2003;1:18–24.

- [55] O'Connor TL, Edge SB, Kossoff EB, Groman A, Wilding GE, Ademuyiwa FO, et al. Factors affecting the delivery of adjuvant/neoadjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Geriatr Oncol* 2012;3:320–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2012.06.006>.
- [56] Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2021;39:608–18. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02063>.
- [57] Brouwers B, Hatse S, Dal Lago L, Neven P, Vuylsteke P, Dalmasso B, et al. The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters. *Oncotarget* 2016;7:29977–88. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8796>.
- [58] Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:3699–704. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.9710>.
- [59] Barcnas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, et al. Risk of Hospitalization According to Chemotherapy Regimen in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2010–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3676>.
- [60] Roy S, Lakritz S, Schreiber AR, Kuna EM, Bradley CJ, Kondapalli L, et al. Major cardiovascular adverse events in older adults with early-stage triple-negative breast cancer treated with adjuvant taxane + anthracycline versus taxane-based chemotherapy regimens: A SEER-medicare study. *Eur J Cancer* 2024;196. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113426>.
- [61] Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:3808–15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4976>.
- [62] Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:2036–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6727>.
- [63] Braybrooke J, Bradley R, Gray R, Hills RK, Pan H, Peto R, et al. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *The Lancet* 2023;401:1277–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00285-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00285-4).
- [64] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017.
- [65] Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Lago LD, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol* 2019;10:1003–13. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.06.004>.
- [66] Sawaki M, Taira N, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, et al. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38:3743–52. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00184>.
- [67] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J*

Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2014;32:3744–52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>.

[68] Okonji DO, Sinha R, Phillips I, Fatz D, Ring A. Comprehensive geriatric assessment in 326 older women with early breast cancer. *Br J Cancer* 2017;117:925–31. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.257>.

[69] Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2018;9:430–40. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.03.014>.

[70] Caparica R, Bruzzone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. Anthracycline and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174:27–37. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5055-9>.

[71] Ward PR, Wong MD, Moore R, Naeim A. Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: a retrospective cohort study. *J Geriatr Oncol* 2014;5:57–64. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2013.10.002>.

[72] Brain EGC, Bachelot T, Serin D, Kirscher S, Graic Y, Eymard J-C, et al. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer. *JAMA* 2005;293:2367–71. <https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2367>.

[73] Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet Lond Engl* 2021;398:1894–904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01789-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01789-X).

[74] Freedman RA, Li T, Sedrak MS, Hopkins JO, Tayob N, Faggen MG, et al. ‘ADVANCE’ (a pilot trial) ADjuVANt chemotherapy in the elderly: Developing and evaluating lower-toxicity chemotherapy options for older patients with breast cancer. *J Geriatr Oncol* 2023;14:101377. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2022.09.006>.

[75] Janni W, Nitz U, Rack BK, Gluz O, Schneeweiss A, Kates RE, et al. Pooled analysis of two randomized phase III trials (PlanB/SuccessC) comparing six cycles of docetaxel and cyclophosphamide to sequential anthracycline taxane chemotherapy in patients with intermediate and high risk HER2-negative early breast cancer (n=5,923). *J Clin Oncol* 2018. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.522.

[76] Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 2017;35:2647–55. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.4147>.

[77] Roy S, Lakritz S, Schreiber AR, Molina E, Kabos P, Wood M, et al. Clinical outcomes of adjuvant taxane plus anthracycline versus taxane-based chemotherapy regimens in older adults with node-positive, triple-negative breast cancer: A SEER–Medicare study. *Eur J Cancer* 2023;185:69–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.014>.

[78] Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.

[79] Brain EGC. Systemic Therapy in Older Patients With High-Risk Disease. *Am Soc Clin*

Oncol Educ Book 2023. https://doi.org/10.1200/EDBK_390456.

[80] Brain E, Viansone AA, Bourbouloux E, Rigal O, Ferrero J-M, Kirscher S, et al. Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. *J Clin Oncol* 2022. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.500.

[81] Chan A, Fu WH, Shih V, Coyuco JC, Tan SH, Ng R. Impact of colony-stimulating factors to reduce febrile neutropenic events in breast cancer patients receiving docetaxel plus cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2011;19:497–504. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0843-8>.

[82] Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2020;22:457–67. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02167-y>.

[83] ARCAGY-GINECO DBP-. La stadification TNM des cancers du sein. *Infocancer* 2024. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/> (accessed September 15, 2024).

[84] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *J Clin Oncol* 2011;29:9001–9001. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9001.

[85] Gériatrie. www.elsevier.com n.d. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/geriatrie> (accessed September 15, 2024).

[86] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676–82. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq433>.

Annexes

Annexe 1 – Stadification selon le TNM clinique du cancer du sein d'après la 8^{ème} édition de l'AJCC [83]

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	METASTASES (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	
IIB	T2 T3	N1 N0	
IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	
IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 2 – Classification cTNM (clinique) d'après la 8^{ème} édition de l'AJCC du cancer du sein

T – Tumeur primitive	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Tumeur in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande proportion
	T1mic : Micro invasion ≤ 10 mm
	T1a : 0.1 cm < T ≤ 0.5 cm
	T1b : 0.5 cm < T ≤ 1 cm T1c : 1 cm < T ≤ 2 cm
T2	Tumeur 2 cm < T ≤ 5 cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe
	T4a : à la paroi thoracique T4b : à la peau T4c : à la fois 4a et 4b T4d : Carcinome inflammatoire
N - Ganglion	
Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles

N2	N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés / confluent N2b : Ganglions mammaires internes sans adénopathie axillaire
N3	N3a : Ganglions sous claviculaires homolatéraux N3b : Ganglions mammaires internes et axillaires N3c : Ganglions sus-claviculaires
M- Métastase	
M0	Absence de métastases
M1	Présence de métastases à distance

Annexe 3 – Questionnaire G8 [84]

Questionnaire G8

Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
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?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) ²	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Score total		/17
Interprétation	> 14 = Prise en charge standard ≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée	

D'après Soubeyran P. *Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project.* JCO 2011;29:Abs9001.

Annexe 4 – Score ADL et IADL selon [85]

Tableau 110.1 Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL).

1. Hygiène corporelle	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
2. Habillage	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
3. Aller aux toilettes	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
4. Transfert	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
5. Continence	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
6. Repas	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
Total des points	
Meilleur score = 6. Score < 3 = dépendance majeure ; score = 0 : dépendance totale pour toutes ces activités. Source : Katz S, et al. <i>Progress in the development of the index of ADL.</i> <i>Gerontologist.</i> 1970; 10 : 20-30.	

Tableau 110.2 Les 14 items des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL).

	Score
I. Activités courantes	
1. Aptitude à utiliser le téléphone	
Se sert normalement du téléphone	1
Compose quelques numéros très connus	1
Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1
N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0
Incapable d'utiliser le téléphone	0
2. Courses	
Fait des courses normalement	1
Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats : trois au moins)	0
Doit être accompagné pour faire des courses	0
Complètement incapable de faire des courses	0
3. Préparation des aliments	
Non applicable : n'a jamais préparé des repas	
Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1
Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de façon plus ou moins adéquate	0
Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir	0
4. Entretien ménager	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	
Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1
Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits	1
A besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménagers	1
Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0
5. Blanchisserie	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	
Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1
Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas, etc.	1
Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0
6. Moyens de transport	
Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
Organise ses déplacements en taxi, mais autrement n'utilise aucun transport public	1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné	1
Déplacement limité, en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0
7. Responsable à l'égard de son traitement	
Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance	0
Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées	0
8. Aptitude à manipuler l'argent	
Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent	
Gère ses finances de façon autonome (rédaction de chèques, budget, loyer, factures, opérations à la banque), recueille et ordonne ses revenus	1
Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants	1
Incapable de manipuler l'argent	0
Total des points « Activités courantes »	.../8

Tableau 110.2 Suite.

II. Entretien quotidien	
1. Propreté	
Se débrouille seul aux toilettes, pas d'incontinence	1
On doit rappeler au patient qu'il doit aller aux toilettes, ou il a besoin d'aide, ou il a quelques accidents (au plus une fois par semaine)	0
Se souille en dormant plus d'une fois par semaine	0
Se souille éveillé plus d'une fois par semaine	0
Aucun contrôle sphinctérien	0
2. Alimentation	
Mange sans aide	1
Mange avec aide mineure aux heures de repas et/ou avec une préparation spéciale de la nourriture ou une aide pour se nettoyer après les repas	0
S'alimente seul avec une aide modérée et est « négligé »	0
Nécessite une aide importante pour les repas	0
Ne s'alimente pas seul du tout et résiste aux efforts des autres pour s'alimenter	0
3. Habillage	
S'habille, se débrouille et sélectionne ses vêtements de sa propre garde-robe	1
S'habille, se déshabille seul si les vêtements sont présélectionnés	0
A besoin d'une aide pour s'habiller même lorsque les vêtements sont présélectionnés	0
A besoin d'une aide importante pour s'habiller mais coopère à l'habillage	0
Complètement incapable de s'habiller seul et/ou résiste à l'aide des autres	0
4. Soins personnels (propreté, cheveux, ongles, mains, visage, vêtements)	
Toujours proprement vêtu, bien tenu sans aide	1
Prend soin de lui de façon appropriée, avec une aide mineure occasionnellement (p. ex. pour se raser)	0
Nécessite une aide modérée et régulière ou une supervision	0
Nécessite une aide totale mais peut rester bien net après l'aide de l'entourage	0
Refuse toute aide de l'entourage pour rester net	0
5. Déplacements	
Se déplace dans les étages ou en ville	1
Se déplace dans le quartier, dans les environs proches	0
Se déplace avec l'aide de quelqu'un ou utilise une aide (clôture, rampe), une canne, un fauteuil roulant	0
S'assoit sur un siège ou dans un fauteuil roulant, ne peut se mouvoir seul, sans aide	0
Alité la plupart du temps	0
6. Bains	
Se lave seul (baignoire, douche, etc.) sans aide	1
Se lave seul avec une aide pour entrer dans la baignoire ou pour en sortir	0
Se lave le visage et les mains facilement mais ne peut se laver le reste du corps	0
Ne se lave pas seul mais coopère lorsqu'on le lave	0
N'essaie pas de se laver seul et/ou résiste à l'aide de l'entourage	0
Total des points « Entretien quotidien »	.../6
Total IADL = points « Activités courantes » + « Entretien quotidien »	.../14

Source : Lawton M, Brody EM. Assessment of older people : self-maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. Gerontologist. 1969; 9 : 179-86.

Annexe 5 – Score de Charlson selon [86]

Charlson comorbidity	
Congestive heart failure	2
Dementia	2
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Mild liver disease	2
Diabetes with chronic complications	1
Hemiplegia or paraplegia	2
Renal disease	1
Any malignancy, including leukemia and lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	4
Metastatic solid tumor	6
AIDS/HIV	4
Maximum comorbidity score	24

AUTEUR : Nom : SEMAH **Prénom :** Virginie

Date de Soutenance : 04/10/2024

Titre de la Thèse : Étude de la tolérance de la chimiothérapie séquentielle à base d'anthracycline taxane versus taxane cyclophosphamide chez les patients de plus de 70 ans atteints d'un cancer du sein au stade précoce.

Étude descriptive, rétrospective, monocentrique au Centre Oscar Lambret

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Oncologie

DES : Option oncologie médicale

Mots-clés : cancer du sein ; stade précoce ; patient âgé ; oncogériatrie ; toxicité ; chimiothérapie ; adjuvante ; néoadjuvante ; anthracycline ; taxane ; cyclophosphamide

Résumé :

Contexte : Plus de 30% des diagnostics de cancer du sein surviennent après 70 ans. Le traitement du cancer du sein localisé repose sur la chirurgie, souvent complétée par des traitements néoadjuvants et adjuvants. Bien qu'un schéma de chimiothérapie à base de taxane cyclophosphamide (TC) soit recommandé par les sociétés d'oncogériatrie, le schéma à base d'anthracycline taxane (AC+T) reste couramment utilisé, par extrapolation de la prise en charge du sujet jeune, les données étant limitées dans cette population en raison de leur sous-représentation dans les essais cliniques. Cette étude vise à évaluer la tolérance des deux chimiothérapies les plus couramment utilisées chez les patients de plus de 70 ans.

Matériel et Méthodes : Étude rétrospective, descriptive, monocentrique incluant des patients atteints d'un cancer du sein localisé ou localement avancé, traités par AC+T ou TC au Centre Oscar Lambret entre 2010 et 2022. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance de ces schémas. Les critères de jugement secondaires incluaient la description des caractéristiques de la population, l'évaluation du traitement reçu, ainsi que les données de survie globale (SG) et de survie sans progression (PFS). Les analyses ont été réalisées selon les méthodes classiques de statistique descriptive.

Résultats : Un total de 333 patients a été inclus (244 dans le groupe AC+T et 89 dans le groupe TC). Dans chaque groupe, 90% des patients ont présenté une toxicité de grade ≥ 2 , dont environ 40% de grade ≥ 3 . Cependant, la tolérance du schéma par TC était meilleure avec une réduction de 38% du risque d'anémie, de 57% du risque de neutropénie (dont 48% de grade ≥ 3), sans différence pour la neutropénie fébrile. On retrouve également une réduction significative de 31% du risque émétisant, de 41% d'anorexie, et de 54% du risque infectieux. Le suivi médian était de 49.7 mois. Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie globale (HR = 1.28 [95%CI 0.65–2.54], p = 0.48), ni de survie sans progression (HR = 1.27 [95%CI 0.70-2.27], p = 0.43) entre les 2 groupes, bien qu'une tendance en faveur du schéma par AC+T ait été observée dans certains sous-groupes (HER2+/TN).

Conclusion : Nos données suggèrent que le schéma par TC est mieux toléré, notamment au niveau hématologique, digestif et infectieux chez le patient âgé, ce qui en fait une option de traitement privilégiée dans le cancer du sein au stade précoce.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseur : Monsieur le Docteur Cédric GAXATTE

Directeurs : Madame le Docteur Stéphanie BECOURT

Monsieur le Docteur Antonin BROUELLE