

Tolérance de la chimiothérapie orale

dans la prise en charge des cancers mammaires localement évolués et/ou métastatiques des femmes âgées (Étude multicentrique de l'Est Algérien)

A. BOUGUETTAYA,
Service d'Oncologie Médicale,
Centre de Lutte contre le Cancer,
CHU de Annaba, Algérie.

Résumé

Introduction : Chez la femme âgée, le cancer mammaire est une problématique de santé publique majeure. La présence de comorbidités et la crainte d'éventuelles toxicités fait que cette tranche d'âge est le plus souvent sous-traitée. **Objectifs :** Le but de ce travail est d'évaluer la tolérance de la chimiothérapie orale dans la prise en charge du cancer mammaire avancé et/ou métastatique chez la femme âgée. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude multicentrique prospective portant sur 74 patientes âgées de 65 ans et plus, traitées et suivies pour cancer du sein entre janvier 2016 et décembre 2018 au niveau des services d'oncologie médicale de l'Est algérien. **Résultats et discussion :** L'âge médian est de 72 ans. 21,6% des patientes sont instruites. L'indice de performance est noté à 1 chez 59,4%. L'évaluation gériatrique a distingué 03 groupes ; vieillissement harmonieux 35,2%, vulnérable 47,3% et fragile 17,5%. 549 cycles de chimiothérapie orale ont été administrés, le schéma thérapeutique a été classique 59,4%, et métronomique 40,6%. 31% des patientes ont présenté des toxicités majeures grade 3/4 « toxicité hématologique 55%, toxicité digestive 15%, syndrome main-pied 13,3%, fatigue 13,3%, insuffisance rénale 3,4%. L'étude de la variation de toxicité grade 3/4 en fonction des facteurs de risque a permis d'identifier l'âge comme significativement impliqué dans la survenue de cette dernière. Le taux de réponse tumorale chez la population générale a été de 58%. L'étude de la population comparative selon le schéma thérapeutique a démontré la supériorité de la chimiothérapie métronomique sur le plan tolérance et efficacité thérapeutique comparativement au schéma classique. La médiane de survie globale et la survie sans progression ont été respectivement de 15,8 mois et 12,6 mois. **Conclusion :** La durabilité de l'activité antitumorale et la toxicité négligeable de la chimiothérapie orale, suggèrent que ce traitement constitue une nouvelle arme thérapeutique efficace pour la prise en charge des personnes âgées porteuses d'un cancer du sein.

>>> Mots-clés :

Cancer, sein, évaluation gériatrique, chimiothérapie orale, classique, métronomique, tolérance.

Abstract

Introduction : In older women, breast cancer is a major public health problem. The presence of co-morbidities and the fear of possible toxicities mean that this age group is most often under-treated. **Objectives :** The aim of this work is to evaluate the tolerance of oral chemotherapy in the management of advanced and/or metastatic breast cancer in elderly women. **Materials and methods :** This is a prospective multicentre study of 74 patients aged 65 years and older, treated and followed for breast cancer between January 2016 and December 2018 in medical oncology services in eastern Algeria. **Results and discussion :** The median age is 72 years old. 21.6% of patients are educated. The performance index is scored at 1 in 59.4%. The geriatric assessment distinguished 03 groups; harmonious aging 35.2%, vulnerable 47.3% and fragile 17.5%. 549 cycles of oral chemotherapy were administered, the regimen was classic 59.4% and metronomic 40.6%. 31% of the patients presented major toxicities grade 3/4 haematological toxicity 55%, digestive toxicity 15%, hand-foot syndrome 13.3%, fatigue 13.3%, renal insufficiency 3.4%. The study of the grade 3/4 toxicity variation according to the risk factors made it possible to identify the age as significantly involved in the occurrence of the latter. The tumour response rate in the general population was 58%. The study of the comparative population according to the therapeutic regimen demonstrated the superiority of metronomic chemotherapy in terms of tolerance and therapeutic efficacy compared to the classical pattern. The median overall survival and progression-free survival were 15.8 months and 12.6 months, respectively. **Conclusion :** The durability of antitumor activity and the negligible toxicity of oral chemotherapy suggest that this treatment is an effective new therapeutic arm for the care of elderly people with breast cancer.

>>> Key-words :

Cancer, breast, geriatric evaluation, oral chemotherapy, classic, metronomic, tolerance.

Introduction

Dans nos jours, le cancer constitue la maladie incontestablement la plus redoutée et elle est assimilée à un véritable fléau moderne. Sa réputation de gravité et d'évolution rapide voire fatale déclenche à son annonce, un sentiment de panique chez le malade et un bouleversement de la vie familiale surtout s'il s'agit d'un sujet âgé. L'oncogériatrie est un sujet d'avenir, mais surtout immédiat ! Tout médecin s'occupant d'adultes atteints de cancers peut quasiment toujours aujourd'hui cerner au moins 30% de son activité auprès de patients âgés de 65 ans et plus. Ceci impose une collaboration étroite entre oncologues et gériatres pour partager leurs connaissances et les mettre en œuvre de façon optimale pour le patient âgé.

Il semble exister un « point de bascule » dans l'esprit des cancérologues non-initiés à la gériatrie. En particulier, oncologues et chirurgiens ont besoin d'être convaincus de l'intérêt de traiter un patient âgé. L'évaluation gériatrique en cancérologie répond à la nécessité d'adapter si besoin le traitement anticancéreux et de prendre en compte les spécificités des personnes âgées, l'impact de cette évaluation sur le choix du traitement du cancer, et le bénéfice des prises en charge gériatriques réalisées en termes de qualité de vie, de pronostic, et de tolérance du traitement anticancéreux.

Le cancer mammaire est une problématique de santé publique majeure, destinée à progresser dans les années à venir, du fait de l'augmentation de l'espérance de vie et d'un taux d'incidence croissant de ce cancer avec le vieillissement de la population. L'évolution de sa prise en charge thérapeutique fait appel à des nouvelles stratégies, dont la chimiothérapie orale fait partie. L'émergence de la voie orale est venue bouleverser chaque maillon de la chaîne des soins en oncologie.

Longtemps marginales, elles sont de plus en plus prescrites. La prise en compte grandissante de la qualité de vie des patients et les gains de temps obtenus par les soignants hospitaliers ont participé au succès de ces traitements oraux.

Le choix du traitement chez les sujets âgés dépend de l'âge physiologique, des pathologies et comorbidités associées ainsi que du niveau de vie et d'autonomie.

Or, malheureusement, à l'heure actuelle, beaucoup de médecins considèrent l'âge comme le principal facteur limitant le traitement du cancer du sein. Cette attitude est principalement expliquée par le manque d'information et de consensus thérapeutique précis.

Cette lacune est elle-même secondaire au manque d'études randomisées susceptibles de déterminer des traitements efficaces.

Afin de répondre à cette problématique, une étude a été réalisée sur les patientes âgées atteintes du cancer mammaire évolué et traitées par une chimiothérapie orale au niveau de quelques centres de lutte contre le cancer de la région de l'Est algérien.

Objectifs

L'objectif principal de ce travail était l'évaluation de la tolérance de la chimiothérapie orale dans la prise en charge du cancer mammaire localement évolué et/ou métastatique chez la femme âgée après l'évaluation gériatrique, et les objectifs secondaires étaient ; l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie orale, la comparaison des deux schémas thérapeutiques " classique et métro-nomique " et enfin l'estimation de la survie des patientes.

Matériels et méthodes

Notre enquête a été réalisée à l'Est Algérien au niveau des services d'oncologie médicale des centres de lutte contre le cancer de Constantine, Annaba et Sétif, étendue sur trois ans (36 mois) allant de Janvier 2016 jusqu'à Décembre 2018.

Notre travail consiste en une étude descriptive et analytique longitudinale multicentrique d'une cohorte prospective portant sur 74 patientes âgées de 65 ans et plus selon la classification américaine, traitées et suivies pour cancer du sein avancé.

Résultats et discussion

a. Caractéristiques de la population d'étude

L'âge médian était de 72 ans avec des extrêmes de 65 à 98 ans. 21,6% des patientes étaient instruites. L'indice de performance a été scoré à 1 chez 59,4%. La proportion des patientes présentant un cancer mammaire métastatique était plus importante que celles du stade localement évolué (75,6% versus 24,4%).

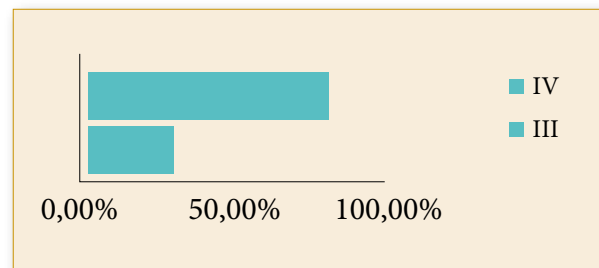


Figure 1 : Répartition de la population générale selon le stade de la maladie.

L'évaluation gériatrique de la population d'étude a distingué 03 groupes ; vieillissement harmonieux (35,2%), vulnérable (47,3%) et fragile (17,5%).

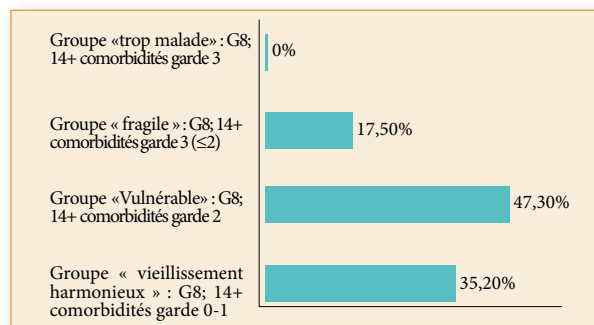


Figure 2 : Répartition de la population selon les résultats de l'évaluation gériatrique.

b. La chimiothérapie orale

Le schéma de la chimiothérapie orale des malades gériatriques porteuses de cancer mammaire avancé a été réparti en deux modalités thérapeutiques : traitement oral classique et métronomique en fonction de plusieurs paramètres dont l'évaluation gériatrique des patientes était le principal paramètre.

Tableau 01 : Répartition des malades selon le schéma thérapeutique.

Chimiothérapie classique	44	59,4%
Chimiothérapie métronomique	30	40,6%
Schéma du protocole	74	100%

Pour l'ensemble de notre population, 549 cures ont été administrées durant la période d'étude avec des extrêmes (3-30). La moyenne des cures était de 7,9.

31% des patientes ont présenté des toxicités majeures grade 3/4 : toxicité hématologique (neutropénie, anémie, thrombopénie), toxicité digestive (anorexie, diarrhée, vomissement), syndrome main-pied, fatigue et enfin une insuffisance rénale.

Tableau 02 : Type de toxicité grade 3/4.

Neutropénie	20	33,3%
Anémie	9	15%
Syndrome main-pied	8	13,3%
Fatigue	8	13,3%
Thrombopénie	4	6,6%
Anorexie	3	5%
Vomissement	3	5%
Diarrhée	3	5%
Insuffisance rénale	2	3,5%
Effets indésirables	60	100%

Le taux de réponse tumorale chez la population générale a été de 58% (réponse complète, réponse partielle et stabilisation).

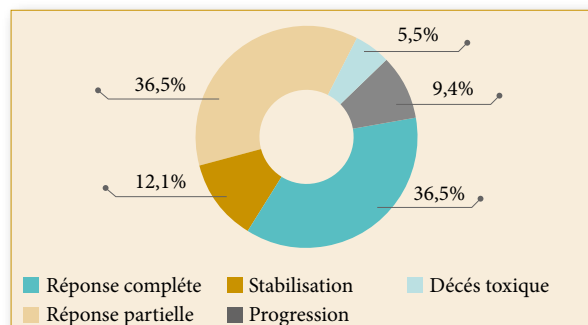


Figure 3 : Répartition des malades en fonction du type de réponse tumorale.

c. Étude comparative des deux schémas thérapeutiques

Les données épidémiologiques, diagnostiques et gériatriques des deux groupes étaient presque similaires.

Tableau 03 : Étude comparative selon les variations oncogériatriques.

Paramètres	Groupe 1 : population ayant reçu la chimiothérapie classique N=44	Groupe 2 : population ayant reçu la chimiothérapie métronomique N= 30
Age ≥ 75 ans	38,6%	50%
Age < 75ans	61,4%	50%
Niveau intellectuel élevé	22,7%	20%
Variétés histologiques :		
CCI	78%	76,6%
CLI	8%	6,6%
Autre	14%	16,8%
Grade SBR		
II	77,2%	80%
III	22,8%	20%
EIHC :		
RH positifs	61, 3%	66,6%
RH négatifs	38,7%	33,4%
Her positif	9%	7%
Her négatif	91%	93%
Stade de la maladie :		
III	20,5%	30%
IV	79,5%	70%
PS :		
0	43,2%	30%
1	50%	63,2%
2	6,8%	6,8%
Dépendance :		
ADL<6	72,7%	66,7%
IADL<4	84%	76,6%
Score G8		
≤14	61,4%	70%
>14	38,6%	30%

La tolérance à la chimiothérapie métronomique était nettement meilleure comparativement à la chimiothérapie classique, car la proportion des toxicités grade 3/4 du bras métronomique était faible voire absente.

Après la comparaison par le test Khi2 des différentes conséquences apparues suite à des toxicités grade 3/4,

nous avons constaté que ces dernières avaient un impact significatif (p significatif) sur l'hospitalisation des malades (p=0,012) et le report de la chimiothérapie (p<0,0001). Il est important de noter qu'il n'y avait pas d'adaptation de dose dans le groupe recevant de la chimiothérapie métronomique.

Tableau 04 : Répercussions de la toxicité grade 3/4 sur la prise en charge thérapeutique de la population comparative.

Répercussion de la toxicité grade 3/4	Groupe 1 : Population ayant reçu la chimiothérapie classique N=44	Groupe 2 : Population ayant reçu la chimiothérapie métronomique N=30	P-value
Hospitalisation	27,2%	13,3%	0,012
Report de chimiothérapie	63,6%	53,3%	<0,0001
Arrêt définitif de la chimiothérapie	4,5%	6%	0,564
Adaptation des doses	39,1%	0%	0,192

A l'étude de la réponse tumorale ; nous avons constaté que le groupe de patientes ayant reçu le schéma métronomique était meilleur de façon significative (p=0,003) sur le plan efficacité thérapeutique que le second groupe. Par contre la stabilisation a été plus marquée dans le groupe de malades ayant reçu la chimiothérapie classique.

Tableau 05 : Étude comparative de la réponse tumorale.

Khi ² (Valeur observée)	14,752
Valeur critique	9,318
DDL	1
p-value	0,003
Alpha	0,05

L'étude de la survie globale et survie sans progression n'a pas montré de différence significative entre les deux schémas thérapeutiques.

d. Étude de la survie dans la population générale

La médiane de survie globale et la survie sans progression de la population générale ont été respectivement de 15,8 mois et 12,6 mois.

Conclusion

Malgré les facteurs biologiques plus favorables du cancer du sein chez la femme âgée, la tumeur est souvent diagnostiquée à un stade tardif. La présence de comorbidités et la crainte d'éventuelles toxicités fait que cette tranche d'âge est le plus souvent sous-traitée. Ainsi, l'âge en lui-même ne doit pas être considéré comme un élément discriminant de l'offre de soins chez la femme âgée atteinte de cancer du sein.

La nécessité de standardiser les protocoles thérapeutiques et surtout la chimiothérapie par voie orale. La durabilité de l'activité anti-tumorale et la toxicité négligeable de ce traitement, suggèrent que cette thérapie constitue une arme thérapeutique efficace pour les sujets âgés.

L'administration chronique de la chimiothérapie métronomique a démontré une supériorité significative de réponse objective tumorale et une bonne tolérance comparativement au schéma classique sans altération de la survie ce qui représente une nouvelle arme ciblée sur l'angiogenèse.

Les données actuelles restent cependant très parcellaires et nécessitent encore une fois le développement d'essais cliniques spécifiques.

Date de soumission

17 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Plan cancer 2015- 2019 ; Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière ; http://www.santé.dz/plan_national_cancer.pdf. Octobre 2014.
2. Institut national du cancer, Épidémiologie des cancers, Les chiffres des cancers en France, www.e-cancer.fr.
3. Difi. S., Bouzid. K ; VII e AGORA ; Cancer du sein RH+, 04 septembre 2017.
4. Hamdi Cherif M. et al., J Cancer Res Ther 2015, 3(9):100-104
5. M. Corbex et al. / European Journal of Cancer xxx (2014).
6. R. Lefrançois, Les nouvelles frontières de l'âge, 2004.
7. Guérin S., La nouvelle société des seniors, Michalon, 2e édition, 2011.
8. Interrégion : Évaluation gériatrique standardisée en oncologie www.oncologik.fr/.../Interrégion: Evaluation gériatrique standardisée en oncologie 14 avr. 2016.
9. Balducci L., Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist. 2000; 5:224-37.
10. Institut National du cancer. Comprendre le cancer du sein, Janvier 2007.
11. Oncolor et Carol. Référentielle sein « principe de prise en charge » 2007, 2012.