

Pathologies néoplasiques

Pathologies néoplasiques



Pathologies néoplasiques

P. Nève

A. Introduction

Alors que la prévalence de la maladie cancéreuse s'accroît avec l'âge, il paraît paradoxal que la plupart des protocoles de traitement oncologique n'inclut pas les patients âgés de plus de 65 ans.

Une très haute incidence numérique de tumeurs implique les personnes âgées. Dans la plupart des pays occidentaux où le nombre de personnes âgées ne cesse de croître, un type de cancer est certifié cause de mort chez au moins une sur quatre ou cinq d'entre elles. La malignité chez les personnes âgées est-elle moindre ou plus grande ? En quoi leur traitement peut-il être différent de celui d'adultes d'âge moyen ? Parfois, alors qu'il est clair que ni la chirurgie ni la radiothérapie ne pourront éradiquer complètement la maladie, le cancer ne semble progresser que lentement. Pour ces patients, la qualité de vie pendant de nombreux mois peut être presque aussi bonne que celle d'autres patients de même âge sans cancer. Et même, la mort quand elle survient, peut être due du moins partiellement à d'autres causes. Nous essaierons au cours des lignes qui suivent de donner une réponse à toutes ces questions.

B. Le cancer en tant que maladie du vieillissement

Il apparaît que le cancer et le vieillissement sont la résultante d'un faisceau commun d'altérations de gènes.

Plus l'âge avance, plus l'incidence des maladies associées au vieillissement augmente, notamment les maladies auto-immunes et le cancer (figures 1, 2). En ce qui concerne ce dernier, le rôle précis joué par le vieillissement dans cette augmentation d'incidence reste conjectural. Il se pourrait que cette observation résulte d'un effet d'exposition continue et prolongée à un agent carcinogénique. Contre cette hypothèse, il y a le fait que lorsque des humains sont soumis à des âges différents à une dose fixe de carcinogènes industriels, l'incidence du cancer s'avère plus élevée chez les sujets âgés, suggérant que le processus du vieillissement facilite la carcinogenèse due à l'environnement. Les profils âge-incidence des cancers de l'estomac et des bronches sont restés identiques au cours des dernières décennies, alors que l'incidence du cancer de l'estomac s'est réduite contrastant avec une augmentation de l'incidence du cancer bronchique : ceci suggère que la carcinogenèse médiée par l'environnement n'est pas un déterminant du profil âge-incidence identique de ces deux types de cancer.

Chaque espèce de mammifères a une caractéristique d'incidence de cancer dépendant de sa durée de vie : il semble exister une corrélation générale entre le taux de vieillissement des différentes espèces et leur taux de cancer collectif. Si l'on se base sur les durées maximales de vie et plus particulièrement chez les primates qui, entre sous-espèces, présentent de grandes variations de durée maximale de vie, un même type de cancer semble proportionnellement requérir un temps plus long pour se développer qu'il s'agit d'espèces à durée de vie plus longue.

Il existe des arguments indiquant que les causes de cancer et de vieillissement sont similaires, tous deux faisant suite à des mécanismes d'instabilité génétique. L'utilisation d'oxygène représente au niveau des organismes un mécanisme efficace pour générer de l'énergie; cependant, au cours de ce processus apparaissent des agents oxydants sous forme d'anions superoxydes qui peuvent endommager les cellules. Tout organisme aérobique dispose d'un vaste réseau complexe de mécanisme de défense contre ce "stress oxydatif", dont notamment des enzymes telles la superoxyde-dismutase, la glutathion peroxydase, etc. A côté de ces facteurs endogènes existent des facteurs exogènes comme l'alpha-tocophérol, l'acide ascorbique, etc. Les dommages induits par les radicaux libres au niveau du DNA, des protéines et d'autres macromolécules paraissent être des facteurs majeurs contribuant au vieillissement (théorie du vieillissement dite des radicaux libres) et à la genèse de nombreux processus dégénératifs

tels le cancer, la maladie cardio-vasculaire, la cataracte et les dysfonctionnements cognitifs. Dans ce contexte, on ne peut ignorer que l'administration d'antioxydants dans la diète ne semble pas prévenir l'apparition de cancers notamment des bronches, de l'œsophage, de l'estomac et du colon.

Les progrès récents de la recherche oncologique indiquent que le cancer est provoqué par des altérations génétiques amenant la cellule à un état de cellule improprement différenciée ou état de dysdifférenciation. Comme de telles altérations génétiques peuvent être causées par des agents oxydants, un mécanisme commun pouvant causer à la fois cancer et vieillissement pourrait bien être les radicaux libres oxydants. Une telle opinion est compatible avec la théorie de dysdifférenciation pouvant expliquer le vieillissement. Une augmentation avec l'âge de l'expression de l'oncogène c-Myc dans les tissus paraissant normaux se produit tout au long de la vie de la souris. Cette augmentation de l'expression de c-Myc pourrait être indicative d'une instabilité génétique s'accroissant avec l'âge, peut-être par hypométhylation du DNA. Ceci conduirait à une cellule dysdifférenciée qui présenterait une probabilité plus grande de transformation. Suivant ce modèle, le taux de vieillissement est déterminé par l'efficacité des mécanismes servant à stabiliser la différenciation.

C. Épidémiologie du cancer

L'épidémiologie rencontre des difficultés à se faire une idée précise car la seule source de renseignements couvrant la population entière consiste en certificats de décès qui sont souvent critiquables, bien que le cancer constitue l'affection dont l'enregistrement s'avère être probablement le plus exact. Un problème supplémentaire surgit du fait que plus l'âge avance, plus la vérification anatomopathologique du cancer diminue.

Tableau 1 Pourcentage de la morbidité totale due au cancer chez les personnes âgées, pour les 10 principaux sites (Ouest de l'Ecosse, 1983-85)

Site	Hommes			
	65+	75+	85+	Tous les âges*
Poumon	30.5	28.2	22.4	30.0
Prostate	11.1	12.5	13.4	8.1
Colon, rectum	10.9	11.8	12.6	10.2
Peau	9.8	9.9	13.8	9.5
Vessie	6.4	6.1	7.0	6.3
Estomac	6.2	6.3	5.0	5.9
Pancréas	2.9	3.1	2.5	2.7
Oesophage	2.8	2.7	2.7	2.8
Leucémie	1.9	2.2	3.4	2.2
Cancers prévenables sélectionnés ⁺	70.8	68.8	67.4	70.2
Site	Femmes			
	65+	75+	85+	Tous les âges*
Sein	15.3	14.8	16.5	20.3
Colon, rectum	14.5	16.2	16.9	11.6
Poumon	13.6	9.7	7.4	13.2
Peau	11.2	12.7	13.8	9.4
Estomac	6.6	7.9	8.4	5.1
Vessie	3.6	3.6	3.6	3.1
Ovaire	3.5	3.1	2.7	4.2
Pancréas	3.5	3.7	3.2	2.8
Oesophage	2.7	2.9	2.9	2.2
Cancers prévenables sélectionnés ⁺	73.6	73.2	74.2	74.4

* Tous les groupes d'âge de la population

⁺ Tumeurs de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx, de l'oesophage, de l'estomac, du gros intestin, du larynx, du poumon, de la peau (y compris le mélanome), du sein, du col et de l'endomètre, de la vessie.

L'examen de la distribution par site des dix cancers les plus répandus ne révèle que des différences mineures entre les différentes catégories de personnes âgées et la population prise dans son ensemble (tableau 1). Les plus grandes différences pour l'homme concernent le cancer bronchique. Au-delà de 65 ans, le cancer bronchique rend compte de 31% de la totalité des cancers masculins contre 22% après l'âge de 85 ans. Chez la femme, la

différence la plus notable consiste en une réduction progressive de la proportion des cancers bronchiques avec le vieillissement. Approximativement 60% de l'ensemble des cancers surviennent après 65 ans, 30% après 75 ans et 5% après 85 ans. Chez les hommes, plus de 85% des cancers prostatiques surviennent après 65 ans mais chez les femmes seulement 44% des cancers du sein et 27% des cancers du col utérin surviennent après 65 ans. Plus l'âge s'accroît, moins le cancer devient cause de décès.

L'incidence du cancer de l'estomac et du sein varie considérablement suivant les différentes parties du monde. L'incidence du cancer du sein est la plus élevée en Amérique du Nord, moindre en Europe et la plus basse en Extrême-Orient où c'est l'opposé qui s'avère exact avec le cancer de l'estomac. Ces gradients d'incidence se maintiennent au travers de tous les groupes d'âge indépendamment de la proportion de personnes âgées au sein des populations concernées (fig3).

Chez les personnes âgées, la proportion de mortalité totale par cancer en ce qui concerne les cancers que l'on peut prévenir ne diminue pas quand on la compare à ce qui se passe chez les individus d'âge moyen : ceci met en question la notion de dépistage de cancer chez la personne âgée.

D. Stratégie thérapeutique du cancer

La stratégie thérapeutique de la maladie cancéreuse reste fondamentalement la même chez la personne âgée par rapport aux patients plus jeunes avec pour les tumeurs solides, une primauté à la chirurgie.

Chirurgie

La chirurgie comme première arme thérapeutique en oncologie ne doit pas être écartée pour des raisons d'âge, puisque des mesures d'accompagnement peuvent rendre la chirurgie possible en cas de pathologies concomitantes.

a. Principes

Cette affirmation de primauté de la chirurgie peut nous paraître audacieuse quand nous pensons à la polypathologie si caractéristique du sujet âgé.

Nous médecins et plus particulièrement ceux qui travaillent dans les hôpitaux et autres maisons de soins avons probablement une vision quelque peu biaisée des choses. Il est bon de rappeler que parmi les sujets âgés de plus de 80 ans, 4 sur 5 sont chez eux à leur domicile et sont intacts sur le plan cognitif. Il est vrai que quand ces gens deviennent malades, on assiste à un phénomène de cascades en ce sens que toute affection sérieuse peut conduire à d'autres problèmes. Des systèmes dont la fonction est réduite par l'âge s'avèrent adéquats tant que le sujet est bien portant, mais défontent quand ils sont sujets au stress d'une maladie ailleurs dans le corps. L'effet d'une maladie systémique sur le système nerveux est remarquable et n'importe quelle maladie sérieuse peut se présenter par une manifestation neurologique de la confusion, de l'immobilité et des chutes.

Premier grand principe, l'âge indiqué sur la carte d'identité n'est absolument pas une contre-indication à la chirurgie. Une grande disparité d'état de santé de base s'observe avec l'âge : certains vieillards de plus de 85 ans apparaissent en pleine forme, alors que d'autres à 60 ans sont de véritables épaves d'une fragilité extrême.

La chirurgie à visée palliative s'avère plus répandue que la chirurgie curative chez la personne âgée par rapport aux adultes plus jeunes. Toutefois, seule la chirurgie est susceptible de guérir un sujet atteint de cancer colique ou rectal, qu'il ait 55 ans ou 87 ans. Le cancer bronchique à extension limitée et donc curable par chirurgie est plus fréquemment diagnostiqué après 70 ans qu'avant cet âge. Cette constatation devrait à tout le moins susciter en notre esprit la considération d'une éventuelle cure chirurgicale quand nous diagnostiquons un cancer bronchique chez un sujet de plus de 80 ans. Trop souvent, cette possibilité de cure chirurgicale n'est même pas envisagée en raison de l'âge !

La technique de la chirurgie chez la personne âgée n'est pas différente chez les groupes d'âge plus jeunes. Cependant, comme les tissus sont moins élastiques et comme le patient est plus susceptible d'avoir une maladie dégénérative

intercurrente, la mise au point préopératoire, la préparation, l'intervention elle-même et les soins postopératoires requièrent une attention scrupuleuse. A cet égard, il semble que les techniques chirurgicales par laparoscopie sont promises à un grand avenir chez les personnes âgées en ce sens qu'elles sont moins agressives que les techniques classiques laparotomiques; ceci est tout bénéfique chez des sujets dont l'homéostasie est physiologiquement réduite de par le simple écoulement du temps.

b. Mise au point préopératoire

En raison de la multipathologie caractéristique de la pratique gériatrique, bien souvent à côté du cancer dont on va l'opérer, le patient âgé présente une autre affection nécessitant des mesures préparatoires à l'intervention.

Si le patient hypertendu est stabilisé par des drogues antihypertensives, ces dernières ne doivent être interrompues que le jour de l'intervention.

La physiothérapie respiratoire préopératoire est très importante chez les sujets atteints de bronchopathie chronique car elle leur apprend comment tousser et aider à se débarrasser de leurs expectorations. La relation kinésiste/patient à ce stade est essentielle pour le postopératoire quand tousser et expectorer seront vitaux.

Le fumeur devrait arrêter idéalement pendant les huit semaines précédant l'intervention chirurgicale : des périodes plus courtes seraient déjà bénéfiques.

Chez les insuffisants rénaux, le contrôle électrolytique et la déshydratation doivent être corrigés en prenant soin de ne pas surhydrater.

En cas d'obstruction biliaire, il est essentiel de lever l'obstacle endéans les 3 semaines au risque d'avoir une défaillance hépatique majeure. Un "stent" placé au travers de l'obstacle permettant le drainage de la bile représentera parfois la seule technique de palliation plutôt qu'une opération. De tels patients en obstruction doivent recevoir en intramusculaire 10 mg par jour de vitamine K pendant 2 ou 3 jours. Du plasma frais congelé sera administré si les tests de coagulation sont perturbés.

Les patients anémiques devraient être transfusés quelques jours avant l'intervention plutôt que le jour même. L'administration systématique d'héparine de faible poids moléculaire devrait prévenir la survenue de thrombophlébites.

En cas de corticothérapie, il est recommandé de remplacer les corticoïdes par une injection intraveineuse ou intramusculaire de 100 mg d'hydrocortisone au moment de la prémédication, de renouveler cette injection en début et en fin d'intervention de même que 6 heures après l'intervention et de la poursuivre toutes les 12 heures au deuxième et troisième jours postopératoires.

Chez le diabétique non insulino-requérant, si l'intervention prévue est lourde, une perfusion de glucosé à 5% additionnée de 4 unités d'insuline ordinaire soluble devrait être administrée en 4 heures le jour de l'opération. S'il s'agit d'un insulino-requérant et que la dose totale d'insuline est de moins de 40 unités par jour, perfuser du glucosé 5% + 6 unités d'Actrapid®/500 ml en 4 heures; s'il requiert plus de 40 unités par jour d'insuline, perfuser du glucosé 5% avec 8 unités d'Actrapid®/500 ml en 4 heures.

c. Considérations opératoires

Le recours à l'anesthésie locale, à la rachianesthésie et surtout à la péridurale est de plus en plus fréquent chez la personne âgée particulièrement sensible à la dépression respiratoire de l'anesthésie générale. Le chirurgien et l'anesthésiste doivent être constamment attentifs à la riposte du patient à l'intervention et être préparés à réaliser une intervention moins extensive si le patient s'avère trop fragile pour supporter l'intervention initialement prévue.

d. Soins postopératoires

Le maintien d'une oxygénation adéquate est prioritaire. Le masque à oxygène durant les 4 premières heures est indispensable même la nuit pour contrecarrer l'effet dépresseur respiratoire pendant le sommeil.

La kinésithérapie respiratoire postopératoire est un “must”. En cas de ventilation artificielle par intubation se prolongeant plus de huit jours, procéder à une trachéotomie. L'incidence des ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) s'accroît avec l'âge : pour la combattre, recourir à la ventilation avec pression positive avec antibiotiques. Concernant la balance liquidienne, il est préférable de garder le patient du côté sec avec une pression veineuse centrale se situant entre 5 et 12 cm H₂O en sachant qu'il y a risque de réduction de filtration glomérulaire entraînant facilement une nécrose tubulaire aiguë.

Radiothérapie

En règle générale, les généralistes ne songent pas assez à ce moyen de traitement. Non seulement la radiothérapie est capable de guérir à elle seule un nombre important de cancers (peau, larynx, utérus, bouche) mais elle est d'un secours majeur en thérapie palliative.

Il faut rappeler qu'il n'y a pas de résistance croisée entre chimiothérapie et radiothérapie. Une irradiation modérée réduira ou abolira, sans répercussion générale, hémoptysies, hématuries, saignements utérins, ulcérations mammaires. Une irradiation modérée au niveau splénique équivalra à une splénectomie dans le traitement d'une anémie hémolytique, d'un purpura thrombopénique idiopathique; elle réduira le volume de la rate dans une leucémie prolymphocytaire etc...

Hormonothérapie

Cette dernière prend toute sa signification chez les personnes âgées : elle reste une arme thérapeutique majeure chez le cancéreux âgé.

L'administration systématique de tamoxifène chez la femme souffrant d'un cancer mammaire en période postménopausique prolonge la survie des patientes. La castration chimique réalisée par l'administration d'analogues LH-RH représente un progrès majeur dans la thérapeutique du cancer de la prostate hormonosensible. L'orchidectomie chirurgicale plus mal acceptée sur le plan psychologique garde cependant ses droits, étant entre autres plus économique.

L'administration de goseréline se défend également dans le traitement des métastases osseuses en cas de cancer mammaire à côté de l'aminogluthétimide ou du formestanon associée à l'hydrocortisone.

Le pamidronate et autres bisphosphonates trouvent également leurs places dans le traitement des douleurs osseuses d'origines métastatiques.

Chimiothérapie

La chimiothérapie avec combinaison d'antimitotiques a révolutionné la thérapeutique des patients cancéreux. Les succès avec guérison totale sont surtout le fait de l'oncologie pédiatrique ou, chez les adultes, de l'oncohématologie ou des tumeurs à croissance rapide comme les tumeurs embryonnaires. Les succès en thérapeutique des tumeurs solides sont beaucoup moins évidents. De plus, jusqu'il y a peu, les protocoles de traitement ne s'adressaient qu'à des cancéreux de moins de 65 ans, ce qui paraît aberrant puisque la plupart des cancers apparaissent après cet âge. La chimiothérapie chez les personnes âgées paraît aux yeux de beaucoup contre-indiquée : cette façon de procéder est susceptible de changement et ce, pour plusieurs raisons.

La clairance de créatinine diminuant physiologiquement et progressivement à partir de l'âge de 40 ans, il y a intérêt à éviter les antimitotiques à élimination uniquement rénale comme le cisplatine et le méthotrexate.

Le recours à des facteurs de croissance recombinants, c'est-à-dire fabriqués par génie génétique tels le GM-CSF, le G-CSF et peut-être la thrombopoïétine, constitue une voie d'avenir pour réduire la durée des aplasies induites par les antimitotiques.

Le mode d'administration des antimitotiques permet une tolérance plus grande : le cisplatine causera moins de dommages rénaux s'il est donné au cours de la journée en doses fractionnées; des doses escaladées permettent de

juger de la sensibilité individuelle à certains antimétabolites.

La sélection de certaines molécules antimétabolites relativement nouvelles permet de réduire la toxicité de grandes familles antimétabolites : la mitoxantrone paraît moins cardiotoxique que les autres anthracyclines, l'épipodophyllotoxine paraît moins neurotoxique que la vincristine, l'étoposide a l'avantage de pouvoir être administré par la bouche en ambulatoire, le carboplatine a moins de toxicité rénale que le cisplatine...

E. Soins palliatifs

Si les progrès de la recherche médicale et de l'industrie pharmaceutique permettent d'envisager des thérapies curatives du cancer à des âges de plus en plus avancés, ils ne permettent jamais d'éradiquer complètement la mort par cancer chez la personne âgée. C'est alors que la médecine et les soins palliatifs prennent toute leur importance répondant à un besoin urgent auquel la création récente en Belgique d'unités de soins palliatifs commence à remédier avec un succès certain. Cette matière fait l'objet d'un chapitre entier. Soulager le patient en fin de parcours représente un devoir hippocratique majeur auquel le généraliste est confronté dans sa pratique de tous les jours. Ce n'est que depuis peu que des cours de soins palliatifs sont inscrits au programme des cours de nos différentes facultés de médecine.

F. Cancers d'organes et de systèmes

Dans le cadre de ce livre et plus particulièrement de ce chapitre, il n'est pas question de parler systématiquement de tous les cancers d'organes et de système. Notre propos dans le cadre de ce sous-chapitre est de vous entretenir de certains cancers plus particulièrement fréquents chez la personne âgée pouvant bénéficier d'interventions thérapeutiques conséquentes, sans pour autant procéder à des descriptions exhaustives. Nous nous limiterons au cancer du colon, du sein, de la prostate, au myélome et aux lymphomes non hodgkiniens. La sélection des maladies hématologiques est inhérente au fait que c'est dans le cadre de cette oncologie particulière que les plus grands progrès thérapeutiques oncologiques ont été réalisés au cours des dernières décennies nonobstant de ce que les leucémies lymphoïdes chroniques ont une incidence élevée chez les personnes âgées.

Cancer du colon

La chirurgie reste le meilleur choix de traitement du cancer du colon, quel que soit l'âge où son diagnostic est posé. Le CEA représente un paramètre précieux d'évolution de l'affection.

Bien que le cancer du gros intestin survienne à n'importe quel âge, il faut noter que plus de la moitié de ces patients ont plus de 65 ans et qu'un nombre significatif a plus de 85 ans (figure 4). Il semble que le facteur diététique (graisse animale ?) joue un rôle majeur dans l'incidence de cette tumeur maligne.

Les tumeurs se développent principalement à partir d'adénomes préexistants (polypes).

Les carcinomes du colon droit se manifestent classiquement par une perte de poids et de l'anémie due à une perte de sang intestinale occulte. Contrairement à l'opinion répandue, un quart de ces tumeurs se traduisent par une obstruction.

Les carcinomes du colon gauche se manifestent classiquement par de l'obstruction sous forme d'urgence dans un quart des cas. Une modification du rythme intestinal avec une alternance diarrhée/constipation est également habituelle. Du ténesme avec évacuation de sang et mucus caractérise le carcinome rectal.

Quel que soit le type de tumeur, une colonoscopie totale doit être réalisée pour exclure une deuxième tumeur très fréquente.

Le diagnostic de la tumeur primitive étant posé, il convient de réaliser un bilan d'extension. L'examen du foie par ultrasons, isotopes ou CT-scan s'avère indispensable de même qu'une radiographie des poumons. Un CT-scan pelvien est requis en cas de tumeur rectale. Un taux de base d'antigène carcinoembryonnaire (CEA) sera utilisé en follow-up permettant de prévoir des rechutes avant les signes cliniques.

La chirurgie demeure la principale arme thérapeutique permettant de guérir définitivement le patient quand la tumeur reste localisée. Comme de grosses tumeurs du gros intestin peuvent avoir une histoire naturelle prolongée, la chirurgie uniquement palliative est souvent indiquée même en présence de métastases à distance. A cet égard, la radiothérapie et les résections endoscopiques partielles par laser sont d'autres modalités thérapeutiques notamment pour stopper des saignements.

Cancer du sein

Contrairement à l'opinion répandue, le cancer du sein en terme d'espérance de vie, est plus létale chez la personne âgée. Les décisions thérapeutiques doivent être guidées par l'âge biologique et pas par l'âge chronologique.

Un traitement par anti-oestrogène très peu toxique peut toujours être appliqué chez la personne âgée avec cancer du sein.

La chimiothérapie ne doit pas être systématiquement rejetée.

Le cancer du sein représente la principale cause de mort oncologique chez les femmes occidentales entre 30 et 60 ans. Toutefois, plus de 40% des cancers mammaires surviennent au-delà de 65 ans. En raison du caractère indolent, reconnu au cancer du sein chez la personne âgée, la capacité de maintenir la maladie sous contrôle localisé jusqu'à la mort, constitue le déterminant le plus significatif de la qualité de vie, prévalant dans le traitement du cancer du sein chez la femme âgée. Cette assertion est discutable depuis que des études ont pu prouver que la médiane de survie des femmes chez qui le diagnostic de cancer du sein a été posé entre 70 et 79 ans n'était approximativement que d'un tiers de celles dont le diagnostic avait été posé avant 40 ans.

Le cancer du sein tend à être diagnostiqué à un stade plus avancé à mesure que l'on avance en âge. Ceci devrait inciter à promouvoir les campagnes de "self-examination" (auto-examen) des seins à tous les âges, y compris les âges gériatriques. Par contre, le type anatomo-pathologique de cancer du sein a tendance à être moins agressif plus l'âge progresse. D'après diverses études, plus de 80 pour cent des cancers mammaires diagnostiqués après 75 ans présenteraient des récepteurs hormonaux.

L'opinion selon laquelle les traitements chirurgicaux conservateurs du sein par tumorectomie suivie d'irradiation ne sont appropriés que pour les femmes jusqu'à un certain âge est inappropriée, car elle sous-entend que les femmes âgées sont asexuées et non concernées par l'image de leur corps. Tout démontre que le contraire est vrai. Le cancer du sein en début d'évolution ne doit pas être traité différemment chez la personne âgée de ce qu'il est traité chez la femme jeune. Les facteurs limitants résultent de l'anesthésie et des risques accrus inhérents aux maladies fréquemment associées. Ici encore, l'âge biologique compte plus que l'âge chronologique.

Il n'existe aucune preuve de ce que l'irradiation est moins bien tolérée chez la personne âgée. Toutefois, une tendance se manifeste à éviter la radiothérapie chez les femmes fort âgées en raison de complications cardiaques.

Chez l'individu très âgé et particulièrement fragile, il s'avère raisonnable d'envisager une thérapeutique hormonale comme traitement de première lignée d'un cancer opérable. Ceci est d'autant plus valable qu'aucune étude n'a mis en évidence de désavantage d'un traitement anti-oestrogénique par tamoxifène comparé à une chirurgie primaire. La qualité de survie devient de plus en plus importante à mesure que la durée de survie potentielle décline.

Il semble admis que la chimiothérapie adjuvante post-chirurgie n'est pas de mise chez les patients âgés. Par contre, des études démontrent que le tamoxifène utilisé comme adjuvant à la thérapeutique primaire (chirurgie ou/et irradiation) prolonge la survie libre de maladie (*disease free survival*) chez les patientes à haut risque. Certaines

études prétendent même qu'un bénéfice existe lorsque le tamoxifène est administré à des sujets dont la tumeur ne présente pas de récepteurs aux oestrogènes. De plus, en cas de maladie métastatique, des études démontrent que le tamoxifène utilisé comme anti-oestrogénique s'avère aussi efficace que la chimiothérapie CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluoro-uracyl) lorsque cette dernière est ajustée pour les doses en fonction de la clairance de la créatinine. Des études toutes récentes suggèrent que les inhibiteurs d'aromatase (anastrozol) seraient supérieurs au tamoxifène.

Une condition clinique non exceptionnelle chez la personne âgée consiste en la découverte d'un cancer du sein très avancé in situ et donc inopérable. Le but du traitement dans ces conditions doit consister en un contrôle local puisqu'il déterminera la qualité de vie restante. Une courte irradiation locale peut souvent contrôler l'affection pendant plusieurs années et même être suivie d'une chirurgie efficace. Le tamoxifène reste une option et la chimiothérapie ne doit pas être systématiquement rejetée.

En cas de cancer du sein métastatique, un traitement par tamoxifène doit toujours être essayé. En cas d'échec de ce dernier, le recours aux agents progestatifs ou à l'aminoglutéthimide ou au formestanum restent toujours des options possibles.

Cancer de la prostate

a. Clinique

Le carcinome prostatique est une maladie de la personne âgée. L'incidence normalisée pour l'âge de maladie localisée augmente exponentiellement avec l'âge et n'atteint pas de plateau. Quarante-six pour cent des cancers prostatiques cliniquement détectables surviennent chez l'homme âgé de plus de 75 ans. Lorsque l'on pratique des autopsies systématiques, on s'aperçoit que 40 à 50% des hommes âgés de plus de 70 ans présentent un cancer prostatique. Parmi ceux-ci, 95% étaient restés asymptomatiques.

Les principales nomenclatures évaluant le "staging" du cancer prostatique sont reprises dans le tableau 2.

Tableau 2 Classification du cancer de la prostate

urologique		TNM	
A	occulte	T1a	moins de 3 foyers cancéreux microscopiques
A1	focale	T1b	plus de 3 foyers cancéreux microscopiques
A2	diffus		
B	limité à la prostate à l'examen clinique	T2a	nodule de moins de 1,5 cm présentant un tissu prostatique normal sur trois faces
B1	moins d'un lobe, nodule de 1 à 2 cm	T2b	nodule de plus de 1,5 cm ou dans les deux lobes
B2	dépassant 1-2 cm ou nodules multiples		
C	extension extra-prostatique à l'examen clinique	T3a	au-delà de la capsule prostatique, mais non fixé
		T3b	fixé aux structures adjacentes
D1	métastases des ganglions lymphatiques du bassin	N1	un seul ganglion lymphatique de moins de 2 cm
D2	extension aux os ou aux ganglions lymphatiques à distance ou à un organe à distance	N2	un seul ganglion lymphatique de 2 à 5 cm ou ganglions multiples dont aucun ne dépasse 5 cm
		M1	métastases distantes

L'examen rectal digital reste un "must" pour diagnostiquer le cancer prostatique : dès qu'une zone d'induration est détectée, il y a présomption de malignité. Une biopsie est réalisée avec l'aide d'ultrasons transrectaux pour établir le diagnostic et ensuite un bilan d'extension est entrepris. Une tomographie computerisée du pelvis permettra d'apprécier s'il y a effraction de la capsule et s'il y a métastases ganglionnaires. La scintigraphie au technétium-99 m

est l'examen de choix pour révéler les métastases osseuses et précède les détections radiologiques qui restent indispensables.

L'antigène spécifique prostatique (PSA) qui est le meilleur marqueur tumoral sérique de la prostate peut, en raison de son faible poids moléculaire (34.000 daltons), s'élever en cas d'hypertrophie bénigne prostatique, après massage prostatique et après biopsie. Généralement, le taux de PSA est proportionnel au volume tumoral. Les valeurs de PSA sont très utiles dans le monitoring du traitement et souvent leurs élévations précèdent de plusieurs mois la survenue de métastases cliniquement détectables.

Le PSA libre est une notion plus récente. Le dosage de PSA libre par rapport au PSA total aide à dissocier hypertrophie bénigne prostatique sans ou avec cancer, lorsque les taux de PSA total sont modérément élevés. Un rapport PSA libre / PSA total supérieur à 25 % tend généralement à exclure la présence de cancer.

b) Traitement

Cancer in situ

Lors d'autopsies systématiques, le cancer prostatique ayant une prévalence particulièrement élevée plus l'âge avance, il va de soi que le cancer prostatique, lors du vivant du sujet, ne doit être traité que lorsqu'il entraîne une symptomatologie ou que lorsqu'il est diagnostiqué (éventuellement par hasard) à l'occasion d'une investigation particulière réalisée à un âge pas trop avancé, surtout quand ce cancer est encore *in situ*.

Il y a une corrélation positive entre le grade histologique et la taille de la tumeur primitive. La présence de tumeur de haut grade ou de grade intermédiaire au-dedans d'une biopsie obtenue par résection transurétrale pose la question de métastases ganglionnaires ou à distance. L'évolution naturelle de la maladie est d'évoluer sur le plan anatomopathologique de tumeurs bien différenciées (hormonosensibles) vers des aspects de plus en plus indifférenciés (non hormonosensibles).

Pour autant que le carcinome soit bien localisé, que l'individu soit en bon état général et pas trop âgé, une prostatectomie radicale ou une irradiation thérapeutique ou une combinaison des deux sont proposées. La limite d'âge semble se situer entre 70 et 80 ans suivant les séries. Le risque d'incontinence postintervention est d'un peu moins de 10%. L'impuissance se réduirait à moins de 40% des cas pour autant que la technique opératoire appliquée soit celle de *Walsh* et collaborateurs.

En cas d'extension extracapsulaire sans métastase à distance, un traitement par irradiation externe est recommandé pour réduire la morbidité de cette maladie pelvienne non contrôlée.

Cancer métastatique

Dans ces conditions, la déprivation androgénique est le traitement de choix. Elle peut être obtenue par orchidectomie bilatérale, technique la moins onéreuse sur le plan économique mais très mal acceptée sur le plan psychologique.

Les oestrogènes, dont le diéthylstilboestrol, restent un traitement en vogue aux U.S.A. : ils réduisent la sécrétion par hypophyse d'hormone stimulant les gonades et augmentent le taux de globuline liant la testostérone, réduisant de la sorte le taux disponible de testostérone libre. Les oestrogènes peuvent entraîner nausées, maux de tête, rétention liquidienne, gynécomastie, perte de libido et impuissance. Les analogues LH-RH tels la goseréline et la triptoréline en injection sous-cutanée tous les 28 jours réduisent à la longue les taux de testostérone. En effet, au début du traitement peut se produire une flambée de la maladie. Pour contrecarrer cette dernière, il est recommandé de donner des antiandrogènes (acétate de cyprotérone ou flutamide) quinze jours avant et quinze jours après le début des analogues LH-RH. A 10 ans, 10% de survie sont observés après le début de l'ablation androgénique.

Toutes ces manoeuvres hormonales peuvent soulager les symptômes et entraîner une régression des lésions.

Lorsque le cancer échappe à l'hormonothérapie, c'est généralement dû au fait que la tumeur devient indifférenciée. Dans ces conditions, la chimiothérapie peut être essayée. En Belgique, on recourt depuis plusieurs années à une

combinaison d'oestrogènes et de gaz moutarde (= estramustine) qui, prise *per os*, en se combinant aux protéines associées à la tubuline, entraîne des réponses objectives dans 15 à 30% des cas.

L'adriamycine, la vinblastine, le cyclophosphamide produisent des effets favorables dans 15% des cas. Le kétoconazole seul ou en combinaison avec l'hydrocortisone peut donner jusqu'à 25% de réponses : le kétoconazole inhibe la synthèse d'androgènes surrénaliens mais manifeste également des activités antitumorales *in vitro* vis-à-vis des lignées de cancers prostatiques résistant à l'hormonothérapie. La mitomycine est une autre solution thérapeutique.

A ces stades, le recours aux bisphosphonates et à l'irradiation peut calmer remarquablement les douleurs liées aux métastases osseuses.

Myélome malin

Le myélome est une maladie due à la prolifération d'un clone malin d'une cellule mûre de la série B, à savoir le plasmacyte. Ce dernier sécrète en grande quantité une immunoglobuline biologiquement inactive, appelée paraprotéine ou protéine "M", des classes IgG, IgA, IgD ou IgE. Certains plasmacytes malins ne produisent que les chaînes légères (κ ou λ) des immunoglobulines. Le myélome fait partie et en est le composant principal de ce que l'on appelle les gammopathies monoclonales dont la répartition en fréquences de types est donnée par le tableau 3.

Tableau 3 Fréquence des gammopathies monoclonales

	Fréquence (%)
Myélome plasmocytaire:	
•myélome multiple, symptomatique	65
•myélome multiple, indolent	2
•plasmocytome localisé	5
Macroglobulinémie de Waldenström	8
Maladie des chaînes lourdes ("Heavy chain disease")	< 1
Amylose primaire (sans myélome)	< 1
Pic idiopathique	20

a) Incidence

Rare avant 40 ans, le myélome malin augmente en incidence de dix fois entre les âges de 50 et 80. Après 80 ans, son incidence générale est de 37 par 100.000. Son incidence au cours des dix dernières années, semble augmenter dans les deux sexes (*figure 5*).

b) Clinique

Soixante à 70% des patients se plaignent de douleurs osseuses avec une prédominance de douleurs au bas du dos.

L'anémie associée à des douleurs osseuses évoque la possibilité de processus malin mais le myélome doit être évoqué en premier lieu quand l'anémie normochrome est particulièrement sévère en raison de l'hémodilution produite par l'augmentation de pression osmotique médiée par la paraprotéine, qui entraîne un accroissement de volume plasmatique.

Parfois, le myélome se manifeste par de l'insuffisance rénale chronique. D'autre fois, il se manifestera par des symptômes d'hypercalcémie avec vomissements, constipation, soif, polyurie et subconscience pouvant aboutir à du coma.

En dehors de saignements, d'infections, d'insuffisance rénale et d'hypercalcémie, le myélome peut affecter le système nerveux central, soit par syndrome d'hyperviscosité, soit par un effet direct sur le système nerveux central ou par neuropathie périphérique ou par amyloïdose.

La compression de la moelle épinière représente la complication neurologique la plus fréquente du myélome.

c) Biologie clinique

Si la vitesse de sédimentation des érythrocytes est habituellement très élevée, il faut rappeler que 10% des myélomateux ont une vitesse de sédimentation normale.

L'infiltration de la moelle par plus de 10% de plasmocytes est compatible avec le diagnostic de plasmocytome.

Un des diagnostics différentiels les plus fréquents concerne les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) désignées éventuellement du vocable de bénignes.

Un abaissement du taux sérique des autres classes d'immunoglobulines non concernées par la paraprotéine, de l'anémie, une albuminémie de Bence Jones de plus d'un gramme par litre par 24 heures, un taux de plus de 10% de plasmocytes au médullogramme plaident pour le diagnostic de myélome multiple.

d) Traitement

L'urgence médicale la plus fréquente du myélome multiple est la compression de la moelle épinière avec épidurite : cette situation nécessite une irradiation locale endéans les 24 heures avec administration dès le diagnostic de 12-18 mg/jour de dexaméthasone si l'on veut éviter des paralysies résiduelles.

Les douleurs osseuses très fréquentes doivent être traitées par des analgésiques éventuellement associés à des bisphosphonates qui inhibent la croissance et la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite osseuse. Ces bisphosphonates ont aussi l'avantage de traiter l'hypercalcémie qui, en plus, requiert une diurèse abondante médiée par furosémide tout en maintenant une hydratation satisfaisante.

Le traitement spécifique du myélome est constitué par la chimiothérapie. Cette dernière ne doit pas être administrée ni dans les gammopathies dites bénignes, ni dans les myélomes dits indolents. Ces derniers sont généralement asymptomatiques sur le plan clinique, les paraprotéines peu élevées (< 300 mg/dl pour IgG; < 150 mg/dl pour IgA) et on n'observe pas de lésions osseuses.

Quand elle est administrée chez la personne âgée, la chimiothérapie n'est que palliative et ne semble amener une survie médiane que de 36 mois mais très fréquemment avec une qualité de vie améliorée. L'administration classique de melphalan et de prednisolone suivant Alexanian reste le traitement de choix. En cas d'insuffisance rénale, le cyclophosphamide est souvent mieux toléré que le melphalan. L'administration d'interféron en sous-cutané même chez la personne âgée semble efficace pour maintenir l'effet thérapeutique obtenu par chimiothérapie.

Les cas résistants au traitement ou en rechute sont affaire de spécialiste avec le recours éventuel d'association de mitoxantrone, vincristine et dexaméthasone. Dans ces conditions, la dexaméthasone semble être l'élément thérapeutique majeur.

Tout récemment, il s'est avéré que par son action anti-angiogénèse, la thalidomide (ancien Softénon® de fâcheuse réputation) produit des effets très bénéfiques chez des myélomateux arrivés en bout de traitements classiques.

Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques constituent un groupe d'hémopathies particulièrement fréquent chez la personne âgée. Ces affections sont caractérisées par de l'anémie avec hypoplaquettose et leucopénie périphériques sanguines contrastant avec des moelles osseuses de richesse normale. Des aberrations chromosomiques sont fréquentes et leur évolution habituelle vers la leucémie aiguë secondaire particulièrement résistante aux chimiothérapies fait que ces états myélodysplasiques sont souvent appelés états de préleucémie ou "smoldering leukemia".

Le traitement de ces états reste essentiellement supportif bien que de nombreux protocoles de traitement aient été essayés dans ces conditions, sans succès conséquents.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC)

C'est par excellence le type de leucémie de la personne âgée (100 par 100.000 individus) qui, bien que qualifiée du terme péjoratif de leucémie, est compatible avec des survies prolongées. Son incidence est double chez les mâles par rapport au sexe féminin.

Il s'agit dans 95% de proliférations monoclonales de lymphocytes immuno-incompétents de la lignée B. Un à 5% impliquent les lymphocytes T mais surviennent généralement à des âges plus jeunes que l'âge gériatrique.

Les classifications de Rai et de Binet distinguent différents stades de classes de leucémie lymphoïde chronique avec des pronostics de survie proportionnels (tableau 4).

Tableau 4 Classification de la leucémie lymphoïde chronique (d'après Binet et coll. 1981)

Stade	Observations ors du diagnostic	Pourcentage du nombre total de cas	Suivi moyenne après diagnostic
A	<p>Nombre de lymphocytes du sang supérieur à 4×10^9 /L</p> <p>Nombre de lymphocytes de la moelle supérieur à 40%</p> <p>Absence d'anémie ou de thrombopénie</p> <p>Moins de trois zones atteintes*</p>	55%	Similaire à celle de la population générale appariée selon l'âge et le sexe
B	Stade A, <i>plus</i> trois ou davantage de zones atteintes	30%	7 ans
C	<p>Stade A, <i>plus</i> :</p> <p>Anémie (hémoglobine inférieure à 10 g /100 ml</p> <p>Thrombopénie (plaquettes inférieures à 100×10^9 /L</p>	15%	2 ans

* Chacune des zones suivantes compte pour 1 zone:

(1) ganglions axillaires, cervicaux et inguinaux, unilatéraux ou bilatéraux; (2) rate; (3) foie

La transformation de LLC en leucémie aiguë est rarissime à l'opposé de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Les transformations de LLC en syndrome de Richter ou en leucémie prolymphocytaire sont plus habituelles et sont affaires de spécialistes.

L'abstention thérapeutique est souvent de mise dans les LLC. Les indications thérapeutiques concernent les symptômes systémiques dus à la maladie des masses ganglionnaires particulièrement volumineuses ou douloureuses, les déficiences médullaires (anémie hémolytique et/ou hypoplaquettose). Le recours au chlorambucil *per os* reste la chimiothérapie de choix avec éventuellement de la prednisone par cures de 4-5 jours/mois. Quand la maladie est contrôlée après plusieurs cures, le traitement peut être interrompu pendant plusieurs mois, voire des années jusqu'à la rechute. Le recours à la fludarabine est une option plus récente s'affirmant de plus en plus.

En résumé :

La stratégie anticancéreuse qui prévaut chez les adultes en dessous de 65 ans prévaut également chez les personnes plus âgées.

L'attitude thérapeutique doit être dictée plus par l'âge biologique que l'âge chronologique et elle n'exclut pas la chimiothérapie.

La qualité de vie après traitement représente un facteur décisionnel majeur plus que la survie.

L'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi de moyens thérapeutiques moins toxiques que la chimiothérapie et ces derniers sont dès lors applicables chez les personnes âgées.

Figure 1

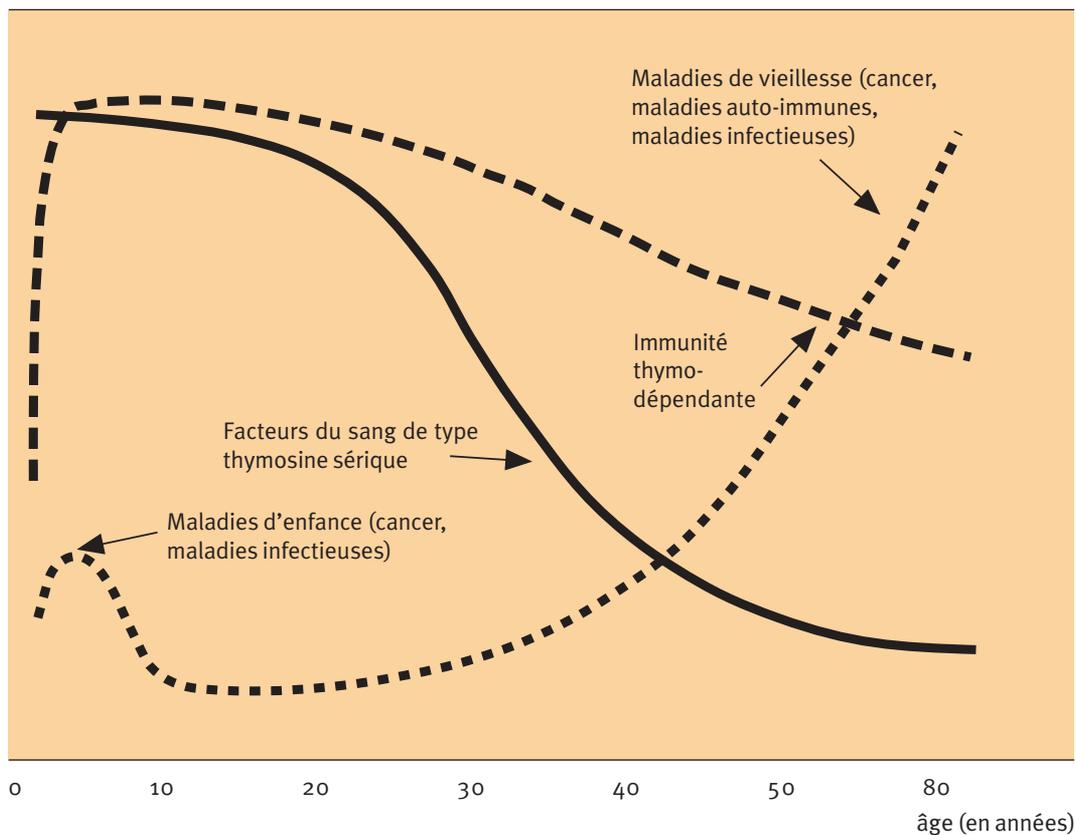
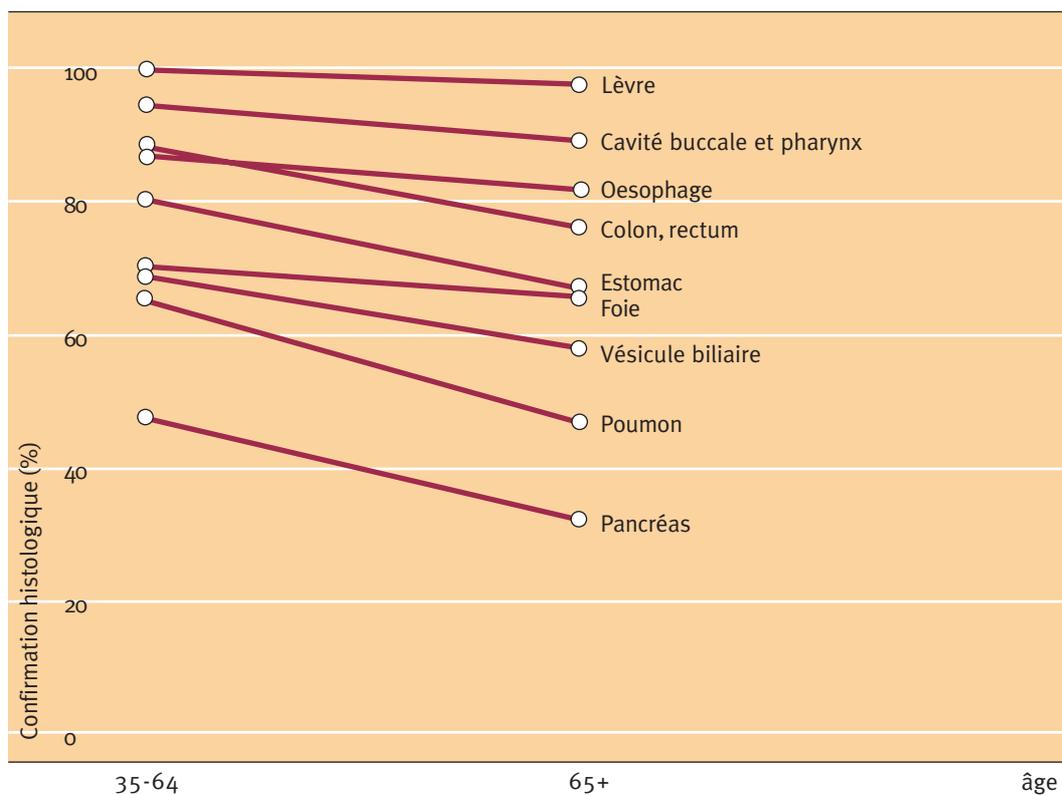
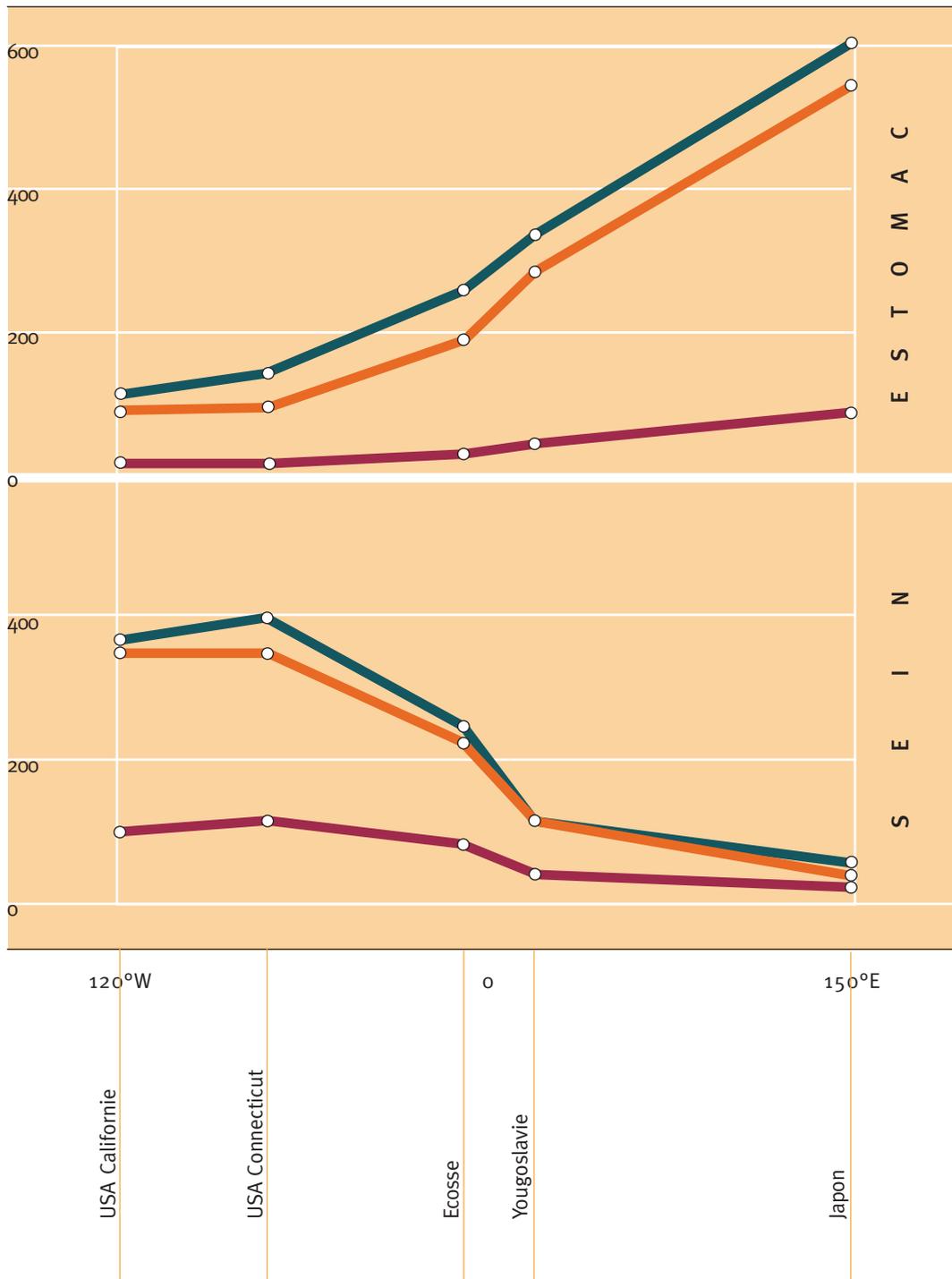


Figure 2



Pourcentage du nombre total de cas de cancer confirmés histologiquement chez les hommes, par site et par groupe d'âge
(Ouest de l'Ecosse, 1983-85) adapté de D.W. Lamont et al.

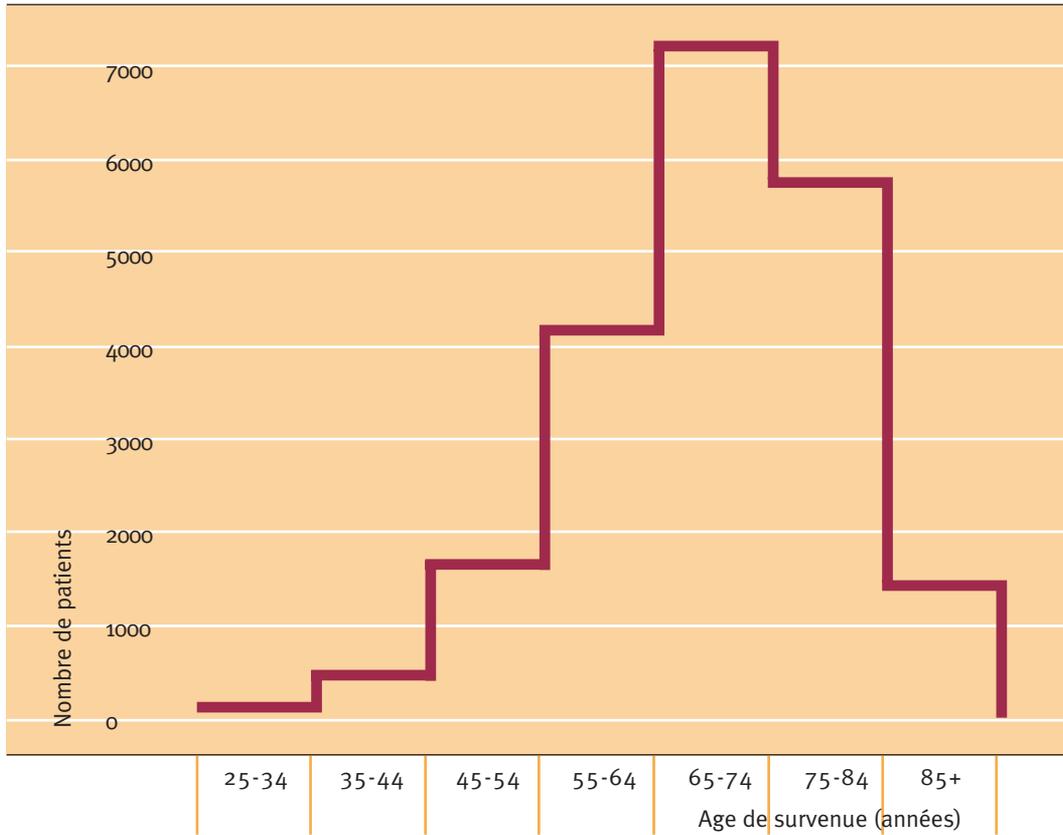
Figure 3



- — 75+
- — 65+
- — Tous les âges

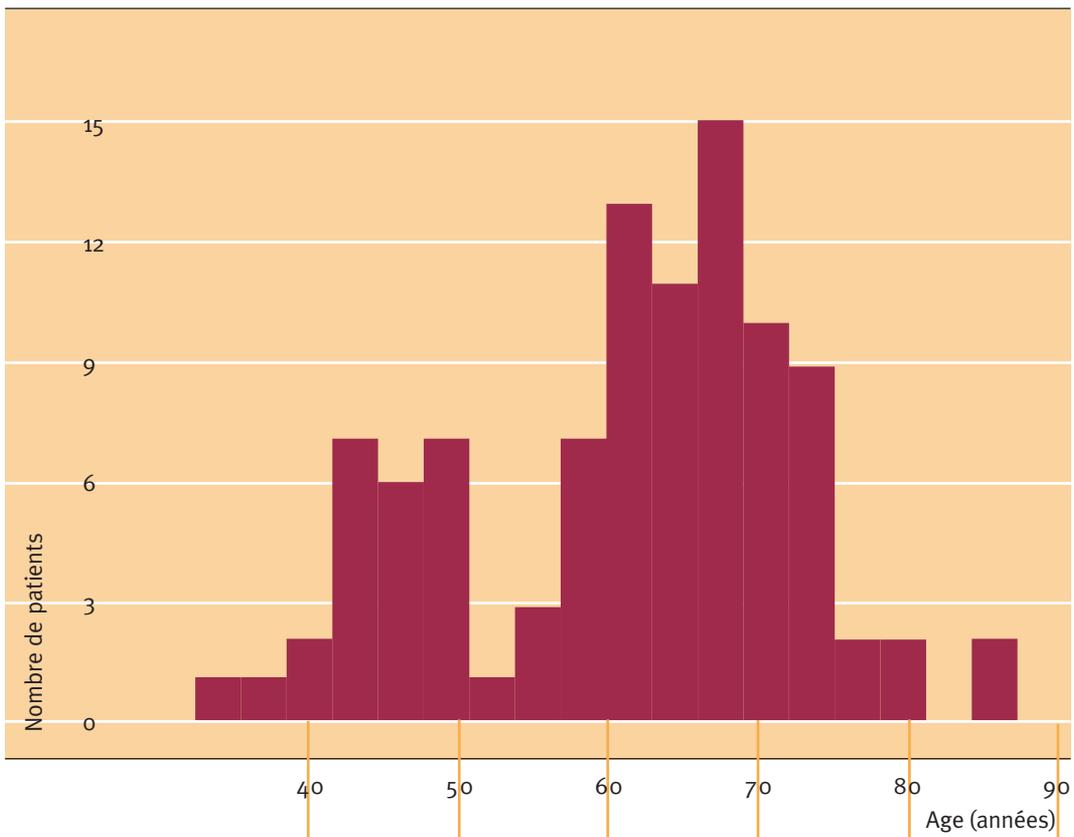
Incidence mondiale standardisée selon l'âge pour 100.000 cas (en longitude) de cancer de l'estomac (hommes) et de cancer du sein (femmes) dans des registres sélectionnés de l'hémisphère nord 1978-82 adapté de D.W. Lamont et al.

Figure 4



Age de survenue du cancer colique, basé sur des registres nationaux. 1979-1981 (Office of Population Censuses and Surveys, 1986a) adapté de P.F. Schofield

Figure 5



Répartition du myélome selon l'âge suivant J.S. Malpas