



CANCER DU SEIN  
DE LA FEMME ÂGÉE  
FRAGILITÉ  
ACTUALITÉS



[www.sofog.org](http://www.sofog.org)

11<sup>ÈMES</sup> JOURNÉES  
NATIONALES **SoFOG**  
7, 8, & 9 OCTOBRE 2015  
TOULOUSE



SOCIÉTÉ FRANCOPHONE  
D'ONCO-GÉRIATRIE

# Session 1 : Gériatrie Fragilité

Modérateurs :

**Gilles Freyer – Gabor Abellan**

Marqueurs biologiques de la fragilité en  
situation de cancer

***Laure de Decker Gériatre, Nantes***

# Marqueurs biologiques de la fragilité en situation de cancer

Laure de Decker

Pole de g erontologie clinique



# Définition



La fragilité est le stade physiologique de l'individu âgé qui le place dans une situation de risque rapide d'altération de l'état de santé et de l'autonomie fonctionnelle.

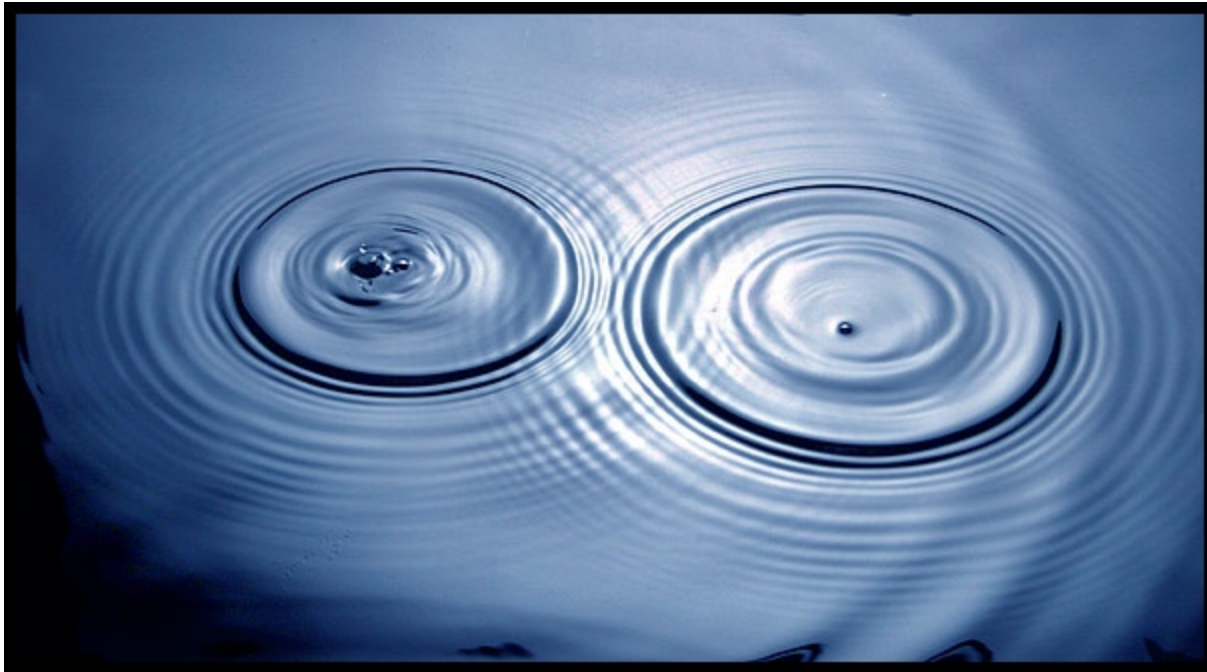
Phénotype de fragilité selon Fried : poids, épuisement, marche, force musculaire, sédentarité

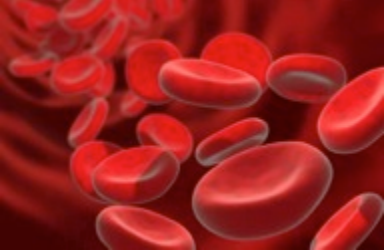
# Hypothèses



Paramètres biologiques responsable  
ou/et  
marqueurs de fragilité

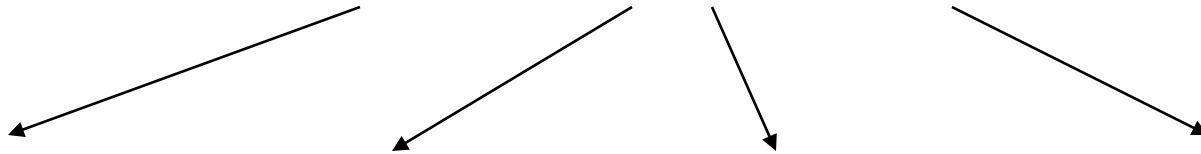
# Marqueurs de fragilité et /ou vieillissement





# Anémie

Multifactorielle

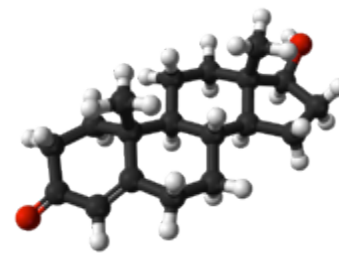


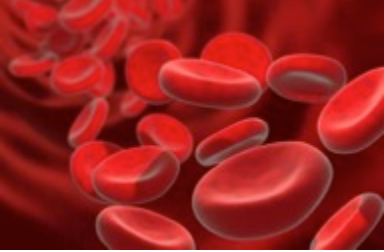
Cancer

Comorbidités

Vieillessement

Nutrition





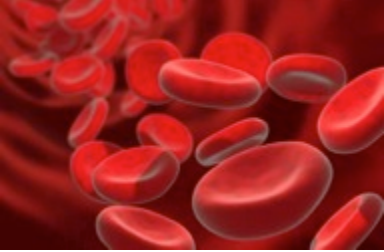
# Anémie

- Asthénie
- Déclin cognitif
- Mortalité
- Altération fonctionnelle



→ Force et densité musculaire





# Anémie

- 1666 Homme, >70 ans
- Prévalence de l'anémie : 14,6%, 16,2% à 2 ans, 19,5% à 5 ans
- Prévalence de la fragilité : 9,1 %, 9, 7% à 2 et 5 ans
- Association fragilité et anémie [OR 2,90 (95% CI 1,87, 4,51)]
- Anémie précède la fragilité chez l'homme



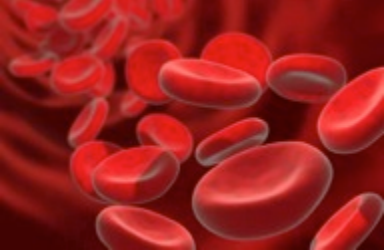
# Anémie

Comparison of red cell parameters for seniors for each frailty criterion and frailty status

Mean ± SD		Hb	Hb
		♀	♂
Weight loss	Negative	13.34 ± 1.02	14.48 ± 0.86
	Positive	12.86 ± 1.17	13.63 ± 0.77
	<i>p</i> <sup>a</sup>	0.103	0.003
Fatigue	Negative	13.23 ± 1.07	14.34 ± 0.91
	Positive	13.55 ± 0.98	14.51 ± 0.70
	<i>p</i> <sup>a</sup>	0.195	0.516
Reduced grip strength	Negative	13.36 ± 1.05	14.33 ± 0.89
	Positive	12.83 ± 1.08	14.55 ± 0.89
	<i>p</i> <sup>a</sup>	0.019	0.461
Reduced physical activity	Negative	13.34 ± 1.04	14.36 ± 0.87
	Positive	12.99 ± 1.13	14.34 ± 0.97
	<i>p</i> <sup>a</sup>	0.062	0.959
Gait speed	Negative	13.38 ± 1.03	14.30 ± 0.88
	Positive	12.89 ± 1.13	14.70 ± 0.93
	<i>p</i> <sup>a</sup>	0.012	0.131
Frailty	Robust	13.40 ± 1.00	14.38 ± 0.88
	Pre-frail	13.30 ± 1.07	14.35 ± 0.91
	Frail	12.46 ± 1.09	13.80 ± 1.13
	<i>p</i> <sup>b</sup>	0.017	0.710

Juárez-Cedillo Tet al. Ann Hematol. 2014;93(12):2057-62.

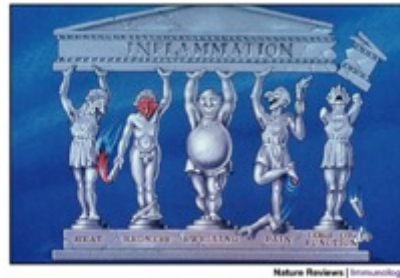
Silva JC et al. Arch Gerontol Geriatr. 2014;59(3):636-41.

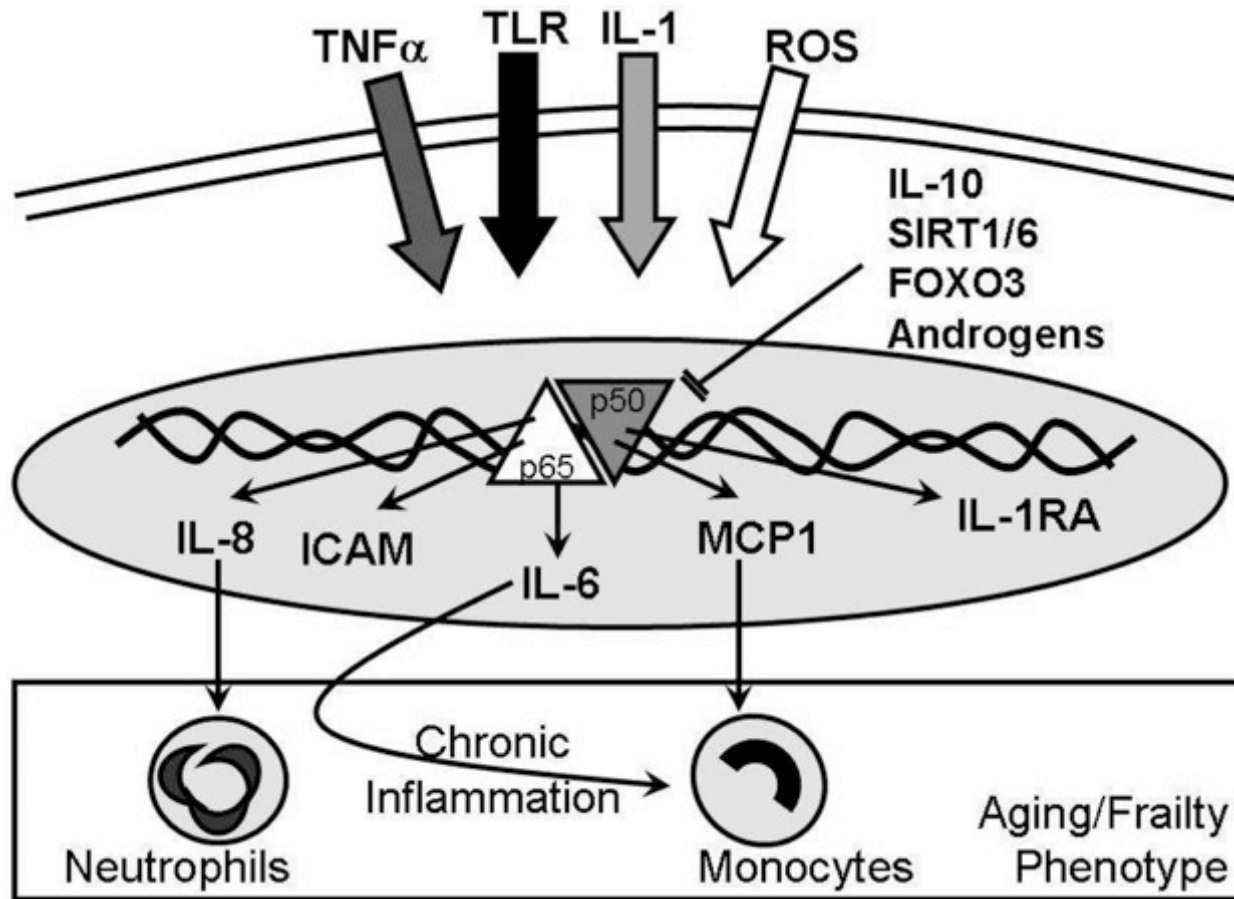


24% à 35% des anémies



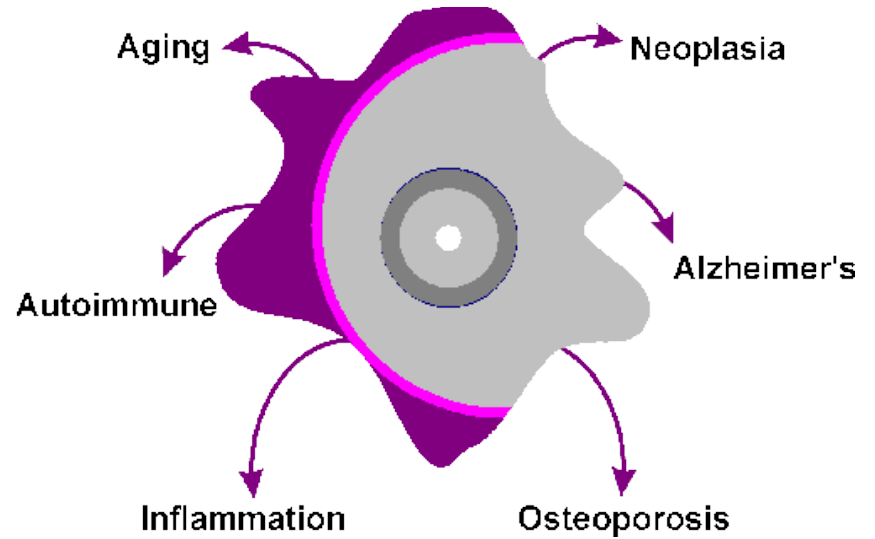
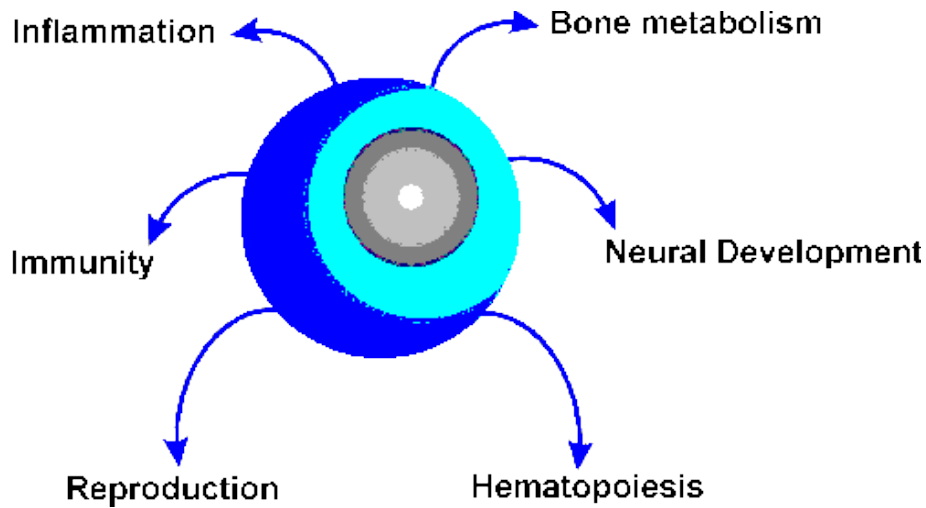
Inflammation chronique





## Overview of Nuclear Factor kappa B and Chronic Inflammation

# IL-6



Dysrégulation

# IL-6 et fragilité

Odds ratio for the relation between each single inflammatory marker and frailty (ordered as nonfrail, intermediate frail and frail) among the study population.<sup>a</sup>

	<i>n</i>	Unadjusted		Model 1b		Model 2c	
		OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value
IL-6, pg/mL							
Lower (<1.76)	106	Reference		Reference		Reference	
Middle (1.76–4.07)	107	2.25 (1.29–3.96)	0.005	2.12 (1.21–3.74)	0.009	2.28 (1.24–4.18)	0.008
Top (>4.07)	105	2.68 (1.53–4.72)	0.001	2.66 (1.51–4.69)	0.001	1.95 (1.04–3.64)	0.04
<i>P</i> for trend		0.001	0.001	0.03			

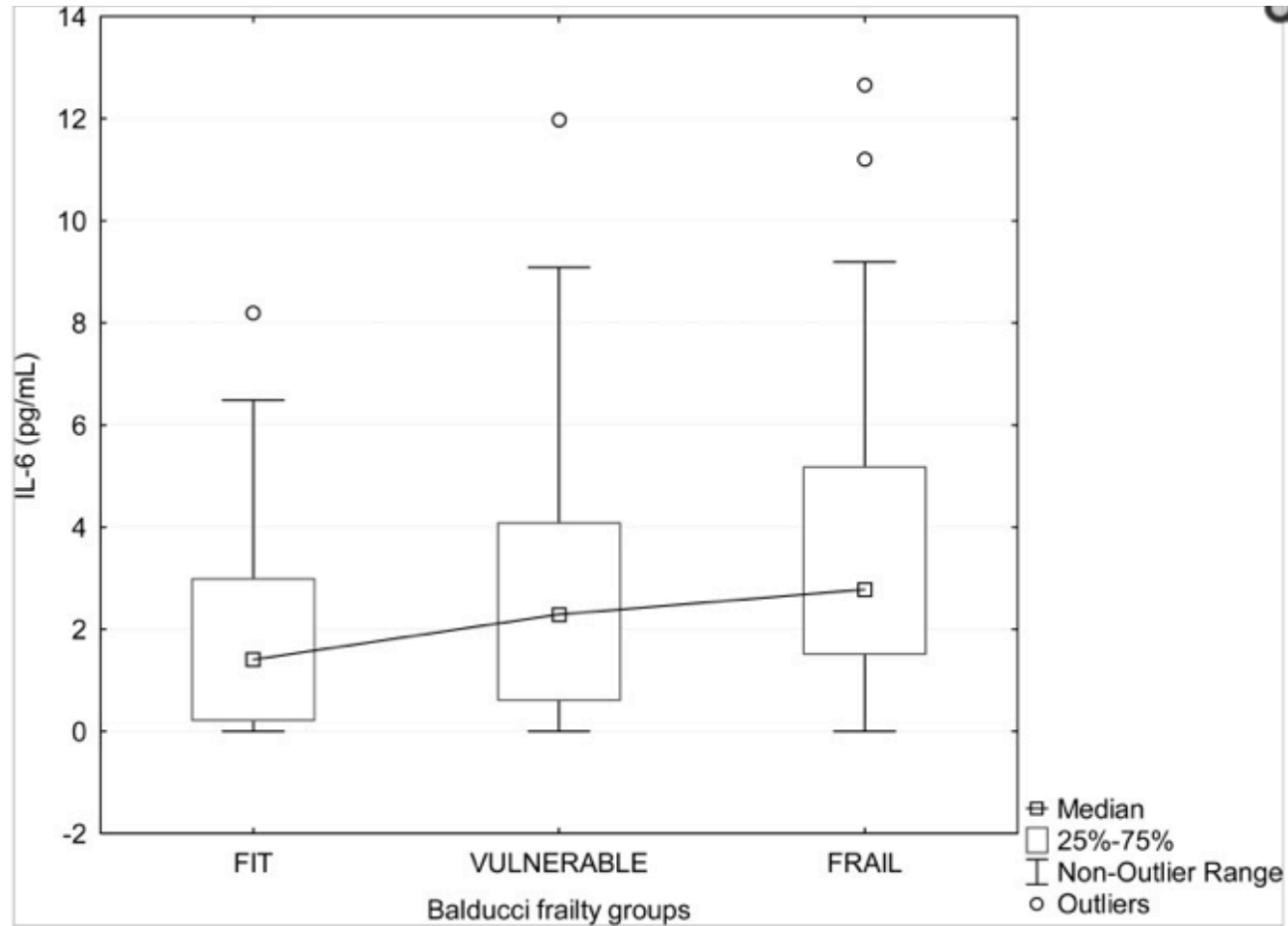
Augmentation de mauvais pronostic dans cancer sein, poumon, prostate

Lai HY et al. Maturitas. 2014 ;79(3):329-33.

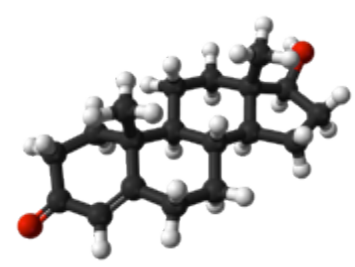
Michaud M et al. J Am Med Dir Assoc. 2013 ;14(12):877-82.

Pal SK et al. CA Cancer J Clin. 2010 ;60(2):120-32.

# Cancer du sein et IL6



Boxplot showing the relation between plasma IL-6 and frailty status determined by Balducci Frailty Score



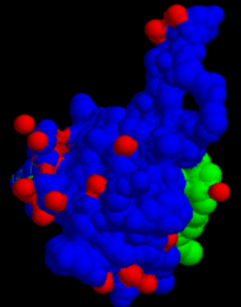
# Hormones et fragilité

- Bas taux IGF-1 : avancée en age +/- fragilité
- Cancer du sein pas corrélation fragilité et IGF-1
- Bas taux Testostérone : vieillissement +/- fragilité

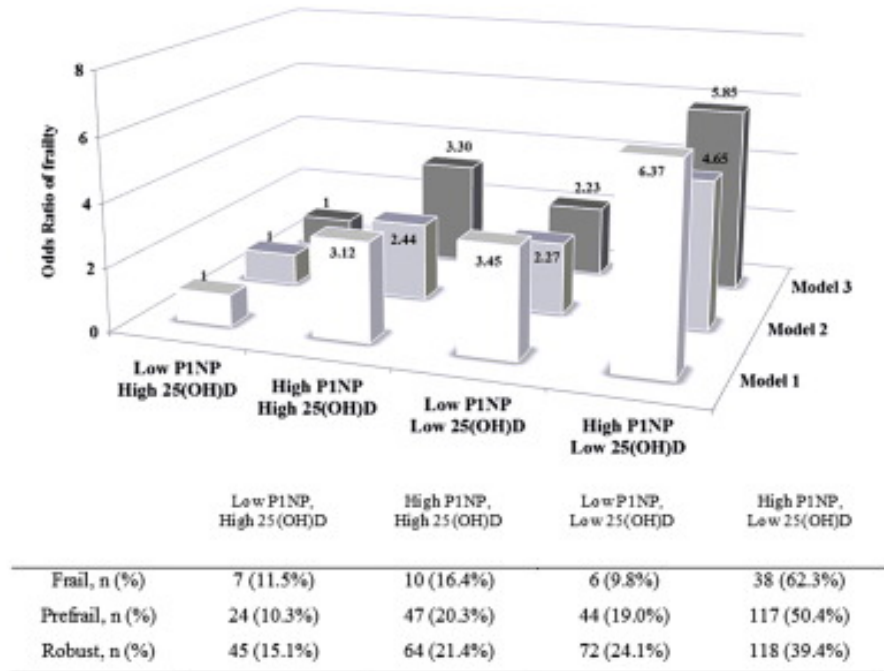
Pal SK et al. CA Cancer J Clin. 2010 ;60(2):120-32.

Brouwers B et al. Aging (Albany NY). 2015;7(5):319-33.

Heppner HJ et al. Int J Prev Med. 2010;1(3):149-57.



# Marqueurs osseux



Frailty relative excess risk for the combination of P1NP and 25(OH)D levels.

Model 1: unadjusted; Model 2: adjusted for age and medications (aspirins, antidepressants, tranquilizers, proton pump inhibitors, analgesic drugs, antihypertensive drugs, cardiovascular drugs, respiratory drugs, digestive drugs, oral anticoagulants); Model 3: adjusted for age, medications,  $\beta$ -CTx and PTH.



# Taille des télomères

- Age
- Multimorbidités



Pas association fragilité/cancer

Individual biomarkers used to compose the frailty indices (FI-B). The cut off points were defined to achieve the best separation of survival curves between people with and without the deficit and minimizing the P value of the log rank test

Biomarker	Cut off point	Direction of risk	Number of participants		P value**
			At lower risk	At higher risk	
<b>Inflammation*</b>					
Cytomegalovirus serology (IgG)	Positive		108	641	0.327
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)	>25	High	737	37	<b>&lt;0.001</b>
IL-6, basal (pg/mL)	>15	High	27	676	0.399
IL-6, post-stimulation (pg/mL)	>1100	High	176	527	0.92
TNF-alpha, basal (pg/mL)	<95	Low	55	637	0.646
TNF-alpha, post-stimulation (pg/mL)	>80	High	60	643	0.116
Leptin (ng/mL)	<40	Low	214	495	<b>0.023</b>
Adiponectin (µg/mL)	>20	High	657	83	<b>0.012</b>
Homocysteine (µmol/L)	>30	High	422	35	<b>0.006</b>
Albumin (g/L)	<40	Low	365	397	<b>&lt;0.001</b>
<b>Haematological</b>					
Haemoglobin (g/dL)	<11	Low	676	76	<b>&lt;0.001</b>
Platelets (×10 <sup>9</sup> /L)	<170	Low	675	73	<b>0.003</b>
White blood cells (×10 <sup>9</sup> /L)	>7	High	470	274	<b>0.035</b>
Neutrophils (×10 <sup>9</sup> /L)	>7	High	715	29	<b>0.007</b>
Lymphocytes (×10 <sup>9</sup> /L)	<1.5	Low	530	214	<b>0.028</b>
Monocytes (×10 <sup>9</sup> /L)	>0.75	High	639	105	0.14
Basophils (×10 <sup>9</sup> /L)	<0.06	Low	156	588	0.156
Eosinophils (×10 <sup>9</sup> /L)	>0.5	High	688	56	0.15
<b>Immunosenescence</b>					
CD4 T cells (% T cells)	<44	Low	345	367	<b>0.029</b>
CD8 T cells (% T cells)	>35	High	579	128	<b>0.015</b>
CD8 TEMRA T cells (% CD8 T cells)	>0.6	High	672	36	<b>0.014</b>
Senescent Memory CD4 T cells (% Memory CD4 T cells)	>70	High	618	93	0.079
Memory CD4 T cells (% CD4 T cells)	>35	High	672	43	0.057
CD4/CD8 T cell ratio	<0.6	Low	662	31	<b>0.005</b>

## Echelle de fragilité basée sur les biomarqueurs

Memory/naïve CD4 T cell ratio	>3.3	High	692	20	<b>0.034</b>
Memory/naïve CD8 T cell ratio	>15	High	677	20	0.352
Memory/naïve B cell ratio	>2.5	High	652	36	<b>0.026</b>
<b>Cellular ageing/Oxidative stress</b>					
Telomere length (bp)	<3000	Low	634	66	0.118
DNA repair (%)	<20	Low	589	156	0.078
DNA damage/DNA repair ratio	>6.5	High	688	44	0.063
TGF beta, transforming growth factor beta (ng/mL)	<20	Low	102	644	<b>0.003</b>
IGFBP1, insulin-like growth factor-binding protein 1 (ng/mL)	>150	High	574	162	<b>0.001</b>
IGFBP3, insulin-like growth factor-binding protein 3 (ng/mL)	<800	Low	92	652	0.357
iPF2alpha-III (LC/MS/MS) (ng/mL)	<4.5	Low	85	629	<b>0.053</b>
iPF2alpha-VI (LC/MS/MS) (ng/mL)	<4	Low	423	291	0.1
iPF2alpha-III (AutoDELFI) (ng/mL)	<0.6	Low	512	103	0.258
<b>Genetic/Epigenetic</b>					
Mitochondrial DNA haplogroup	X, I, heteroplasmic		675	30	<b>0.031</b>
APOE genotype	E4		454	167	<b>0.024</b>
CPG island DNA methylation (%)	>7	High	28	451	0.67
Line1 DNA methylation, surrogate for genome-wide DNA methylation (%)	>80	High	73	197	0.63

# Echelle de fragilité basée sur les biomarqueurs

- Echelle associée à la mortalité
- Non corrélée à l'échelle de FRIED
- FI-B : mesure pré-clinique pour identifier les personnes à risque avant les altérations cliniques
- FI-B, lien entre les mécaniques de la fragilité et la biologie du vieillissement

# The FRAILOMIC initiative (2013-2017)

- Biomarqueurs génomiques ou transcriptomiques (SNPs, expression de gènes candidats, longueur des télomères, marqueurs de la fonction musculaire et du métabolisme énergétique, ...);
- Biomarqueurs protéomiques, comme les marqueurs de l'inflammation
- Biomarqueurs métabolomiques (approche exploratoire),
- Biomarqueurs classiques (hormonaux, marqueurs de statut nutritionnel, de santé osseuse,...).

# Take Home messages

- Biomarqueurs : des outils intéressants
- Interaction vieillissement /fragilité

