

# QUELLES INNOVATIONS THERAPEUTIQUES EN ONCOGERIATRIE?



**XXXVIIIÈME SESSION DE TRAVAIL DE L'ORPHEM**  
**22 – 23 MARS 2012**  
**ANCELLE**

**FLORENCE PEYRON**  
**PHARMACIEN HÔPITAL NORD**



**Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille**

# PLAN



- CONTEXTE DE L'ONCOGERIATRIE
- EPIDEMIOLOGIE
- DIAGNOSTIC
- TRAITEMENTS :
  - GENERALITES
  - CANCERS BRONCHIQUES
  - CANCERS GYNECOLOGIQUES
    - ✦ Cancer du sein
    - ✦ Cancer de la prostate
  - CANCERS DIGESTIFS
  - CANCERS HEMATOLOGIQUES: exemple du myélome



# CONTEXTE DE L'ONCOGERIATRIE



- **Mesure 23.4 du plan cancer 2009-2013**  
« Améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer »
  - ✦ Evaluer les 15 Unités Pilotes de Coordination en OncoGériatrie (UPCOG) → UCOG
  - ✦ Etude Oncodage : outil d'évaluation gériatrique
  - ✦ Elaborer des recommandations de stratégies de prise en charge adaptées aux personnes âgées pour les cancers ayant la plus grande incidence.
- **Rapport « Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie » Mai 2009**

# EPIDEMIOLOGIE (1/3)



- 1/3 des cancers surviennent chez des personnes de plus de 75 ans ➡ 50 % en 2050

Tableau 28 Estimation de l'incidence des cancers en fonction de l'âge, année 2008

Tous cancers	65-74 ans	75-84 ans	85 ans
Hommes	31,5 %	24,4 %	6,1 %
Femmes	20,7 %	21,5 %	9,9 %

Source : INVS, Rapport INCa « État des lieux et perspectives en oncogériatrie », chapitre 2.

Tableau 29 Nombre de malades relevant de l'oncogériatrie pris en charge en milieu hospitalier en 2009

	Hommes		Femmes		Total	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
75-79 ans	54 551	47,0 %	38 909	39,3 %	93 460	43,5 %
80-84 ans	37 156	32,0 %	31 916	32,3 %	69 072	32,1 %
85-89 ans	19 775	17,0 %	20 945	21,2 %	40 720	18,9 %
90 ans et +	4 688	4,0 %	7 117	7,2 %	11 805	5,5 %
<b>Total tous âges confondus (+ de 75 ans)</b>	<b>116 170</b>	<b>100,0 %</b>	<b>98 887</b>	<b>100,0 %</b>	<b>215 057</b>	<b>100,0 %</b>

\* hors patients traités par séances de radiothérapie dans le secteur privé

Source : Bases PMSI MCO 2009. Traitement : INCa 2010

# EPIDEMIOLOGIE (2/3)

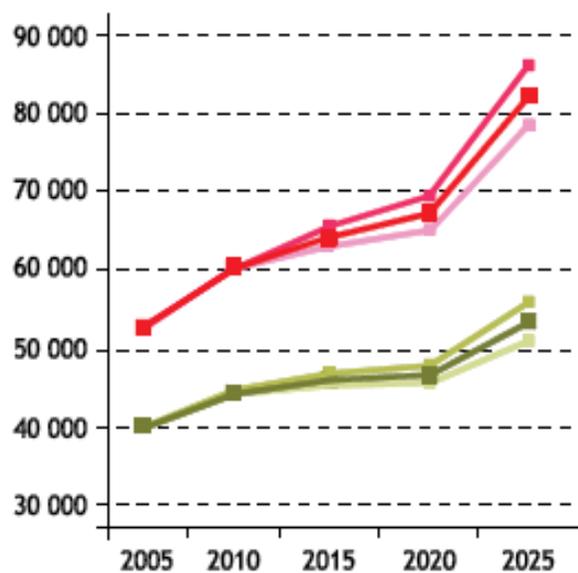


Figure 79 Prédiction des incidences des cancers jusqu'en 2025

De 75 ans et plus

**Hommes**  
■ Central  
■ Esp vie basse  
■ Esp vie haute

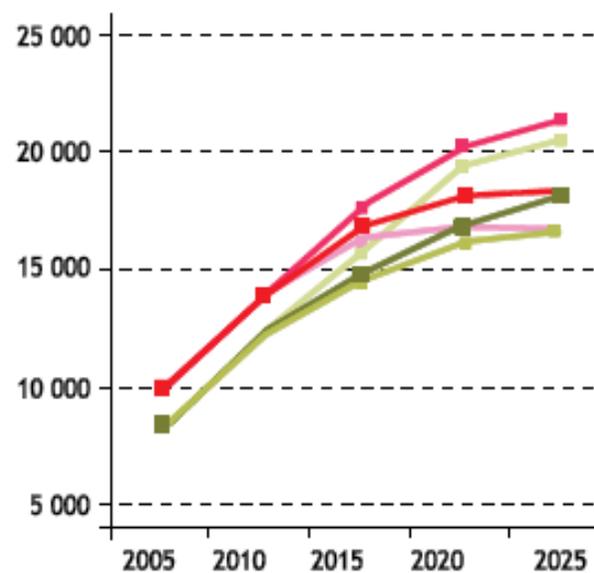
**Femmes**  
■ Central  
■ Esp vie basse  
■ Esp vie haute



De 85 ans et plus

**Hommes**  
■ Central  
■ Esp vie basse  
■ Esp vie haute

**Femmes**  
■ Central  
■ Esp vie basse  
■ Esp vie haute



Source : INVS, Rapport INCa « État des lieux et perspectives en oncogériatrie »

# EPIDEMIOLOGIE (3/3)

Tableau 2 / Estimation de l'incidence des cancers par localisation en fonction de l'âge et du sexe en France, année 2008 [2]

FEMMES	Tous	< 75 ans	75-84 ans	85 ans et +
Côlon-rectum	12,6 %	8,7 %	19,5 %	24,1 %
Digestif autre	5,9 %	4,1 %	9,1 %	10,9 %
Poumon	5,6 %	6,1 %	5,1 %	3,3 %
ORL	2,4 %	2,6 %	1,9 %	2,4 %
Sein	36,9 %	42,8 %	26,1 %	19,9 %
Gynécologique	9,2 %	9,7 %	8,8 %	6,9 %
Urinaire	2,9 %	2,2 %	4,4 %	4,4 %
Hématologique	7,4 %	6,6 %	9,3 %	8,9 %
Autres cancers	17,1 %	17,2 %	15,8 %	19,3 %
HOMMES	Tous	< 75 ans	75-84 ans	85 ans et +
Côlon-rectum	10,0 %	8,6 %	12,5 %	15,4 %
Digestif autre	8,6 %	8,2 %	9,2 %	10,1 %
Poumon	11,8 %	12,8 %	9,9 %	7,4 %
ORL	5,4 %	6,6 %	2,9 %	2,5 %
Prostate	40,5 %	40,1 %	42,9 %	35,3 %
Urinaire autre	6,4 %	5,8 %	7,5 %	9,5 %
Hématologique	6,2 %	6,1 %	6,1 %	8,1 %
Autres cancers	11,2 %	11,9 %	9,0 %	11,7 %

← 1

← 2

← 3

← 2

← 5

← 1

← 3

← 4

# DIAGNOSTIC



## **Diagnostic souvent + tardif que dans population générale**

- Accès de la personne âgée aux soins
- Degré d'information du patient et environnement social
- Absence de dépistage ou mauvaise compliance à celui-ci
- Atypies de présentation ou absence de symptômes (symptômes pris pour des phénomènes normaux liés au vieillissement : douleurs, asthénie, perte de poids)
- Interactions fréquentes et multiples entre maladies chroniques

# TRAITEMENT / GENERALITES (1/10)



- **Prise en charge souvent non optimale à cause de :**
  - Age
  - Comorbidités
  - Modification des paramètres pharmacocinétiques
  - Inclusion limitée dans essais cliniques
  - Autonomie
  - Environnement social du patient



# TRAITEMENT / GENERALITES (2/10)

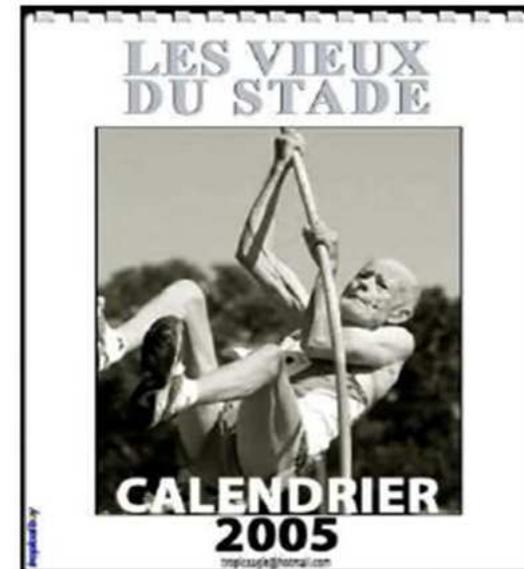
## Influence de l'âge



Patient âgé ?

- 65 ans pour les épidémiologistes
- égal ou  $>$  à 70 ans dans les essais cliniques

**L'AGE N'EST PAS LE CRITERE ESSENTIEL DE L'APPROCHE DECISIONNELLE**



# TRAITEMENT / GENERALITES (3/10)

## Influence de l'âge



- Oncogériatrie ≠ de la simple application des protocoles de chimiothérapie à des patients âgés
  - Fragilités plus systématiques et différentes des adultes
    - ✦ Patrimoine génétique
    - ✦ Exposition à un environnement hostile
    - ✦ Connaissance imparfaite du vieillissement
    - ✦ Fragilité



**Importance d'une prise en charge globale  
incluant l'évaluation gériatrique**

# TRAITEMENT / GENERALITES (4/10)

## Influence des co-morbidités



### Co-morbidités

- Peuvent avoir un retentissement sur la **SURVIE**
- Aggraver le risque de **toxicité** des traitements
- La connaissance des co-morbidités permet d'établir les **bénéfices et les risques** des traitements anticancéreux

**TRAITEMENT / GENERALITES (5/10)**  
Influence des co-morbidités

Tableau 8 / Prévalence des comorbidités par classe d'âge chez des patients atteints de cancer [11]

	Comorbidités	54-64 ans N (%)	65-73 N (%)	74-et plus N (%)
3	Infarctus du myocarde	346 (4,7)	524 (7,8)	673 (10,6)
	Angor/artérite	560 (7,6)	924 (13,8)	1129 (17,8)
	Insuffisance cardiaque	150 (2,0)	200 (3,0)	487 (7,7)
1	Hypertension	2588 (35,2)	2959 (44,3)	2946 (46,4)
	Arythmie	204 (2,8)	363 (5,4)	760 (12,0)
	Maladie veineuse	75 (1,0)	65 (1,0)	82 (1,3)
	Maladie artérielle périphérique	93 (1,3)	164 (2,5)	212 (3,3)
4	Maladie respiratoire	758 (10,3)	996 (14,9)	1075 (16,9)
	Maladie hépatique	122 (1,7)	85 (1,3)	65 (1,0)
	Maladie gastro-intestinale	256 (3,5)	299 (4,5)	348 (5,5)
	Maladie pancréatique	13 (0,2)	13 (0,2)	10 (0,2)
	Maladie rénale	77 (1,0)	115 (1,7)	169 (2,7)
5	Diabète	824 (11,2)	1033 (15,5)	958 (15,1)
	AVC	162 (2,2)	277 (4,1)	502 (7,9)
	Démence	3 (0,0)	29 (0,4)	268 (4,2)
	Paralysie	10 (0,1)	3 (0,0)	3 (0,0)
	Maladie neuromusculaire	45 (0,6)	60 (0,9)	81 (1,3)
	Troubles psychiatriques	324 (4,4)	207 (3,1)	256 (4,0)
	Maladie rhumatologique	127 (1,7)	145 (2,2)	147 (2,3)
	HIV/AIDS	29 (0,4)	11 (0,2)	1 (0,0)
2	Antécédent de tumeur solide	659 (9,0)	939 (14,1)	1284 (20,2)
	Leucémie et myélome	14 (0,2)	27 (0,4)	16 (0,3)
	Lymphome	17 (0,2)	21 (0,3)	27 (0,4)
	Abus d'alcool	197 (2,7)	122 (1,8)	65 (1,0)
	Abus de drogues illicites	31 (0,4)	16 (0,2)	2 (0,0)
	Obésité (BMI > 38)	246 (3,3)	157 (2,4)	102 (1,6)

# TRAITEMENT / GENERALITES (6/10)

## Influence des paramètres pharmacocinétiques



### Modifications physiologiques - PK

Mécanisme		Conséquences
<b>Absorption</b>	Vidange et sécrétions gastriques : ⚡	Absorption de protéines, vitamines et drogues : ⚡
<b>Métabolisme</b>	Hépatocytes, circulation, activité CYP P450 : ⚡ <i>Interactions (CYP P450)</i>	Synthèse protéique, activation/désactivation des drogues et carcinogènes : ⚡
<b>Distribution</b>	H <sub>2</sub> O, albumine, Hb : ⚡	Vd drogues hydrosolubles : ⚡ Vd drogues liposolubles : ↗
<b>Excrétion</b>	GFR, filtration tubulaire : ⚡ Excrétion biliaire : →	Élimination des drogues excrétées par le rein : ⚡ Élimination biliaire : →

DIJ Oncogériatrie  
15/02/2008

**Balducci Oncologist 2000, Wildiers Clin Pharmacokinet 2003**

Interactions médicamenteuses : anti H<sub>2</sub>, anti-acides, IPP, médicaments agissant sur cytochrome P450

# TRAITEMENT / GENERALITES (7/10)

## Influence des paramètres pharmacocinétiques



- Modification de **l'absorption**

- ➔ Impact sur l'administration des anticancéreux **par voie orale**

- Modification de **la distribution**

- ➔ Impact sur la toxicité des anticancéreux dont fixation > 60% :

- Taxanes (paclitaxel- docetaxel) : augmentation du grade de la neutropénie
- Dérivés du platine (cisplatine- oxaliplatine) : augmentation des complications hématologiques et néphrologiques
- Irinotecan : toxicité gastro-intestinale
- Anthracyclines : toxicité cardiaque augmentée et diminution de la dose cumulée?
- Etoposide : hématotoxicité?

- Modification de **l'élimination**

- ➔ Adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine

- ➔ Formule adaptée pour évaluer la filtration glomérulaire chez le sujet âgé : MDRD (modification of diet in renal disease)

# TRAITEMENT / GENERALITES (8/10)

## Influence des paramètres pharmacocinétiques



### Quels médicaments choisir?

**Mêmes médicaments** que chez le sujet jeune : aucune CI

Surveillance accrue au plan clinique (nutrition, hydratation, poids, température, état cutané, bilan neurologique central et périphérique, bilan cardiovasculaire) et au plan biologique (fonctions vitales, notamment rénale) + thérapeutiques de support.

### Toxicités spécifiques à surveiller

- toxicité cardiaque: anthracyclines
- hypertension artérielle : inhibiteurs de l'angiogénèse
- toxicité neurologique
- toxicité rénale : anthracyclines, platines (Cisplatine® Oxaliplatine ®), taxanes)

### Formes orales

Avantages	Inconvénients
Préférence des patients Limite les séjours hospitaliers Moindre coût	Compliance (pb + aigu que chez sujets jeunes) Absorption Co-médications (3 fois plus que sujets jeunes)

# TRAITEMENT / GENERALITES (9/10)

## Inclusion limitée dans essais cliniques



- **Difficulté du traitement anticancéreux en gériatrie = le manque de données scientifiques :**
  - Peu ou pas d'inclusion dans les essais cliniques
  - Données souvent inexploitées du sous-groupe des patients âgés
  - Peu d'essais spécifiquement dédiés aux personnes âgées
- **Objectifs du plan cancer 2009-2013**
  - Inclusion d'au moins 5 % des patients dans des essais cliniques
  - Actuellement seulement 1,5% des 75-85 ans
  - Essais dédiés doivent être conçus

# TRAITEMENT / GENERALITES (10/10)

## Synthèse des paramètres à prendre en compte



Paramètres	Outils	Impact
Autonomie	PS, Activity of Daily Living Scale (ADL), Instrumental Activity of Daily Living Scale (IADL)	Espérance de vie, dépendance, stress
Comorbidités	Nombre, sévérité (Index de comorbidités)	Espérance de vie, stress (pronostic ?)
Socio-économique	Conditions de vie, aidants, soignants	
Cognition	Folstein Mini-mental status (MMS)	Espérance de vie, dépendance
Emotion	Echelle de dépression gériatrique (GDS)	Survie (motivation au traitement ?)
Médicaments	N, indications, interactions	Interactions
Nutrition	Mini Nutritional Assessment Scale (MNA)	Réversible (survie ?)
Syndromes gériatriques	Démence, délire, chutes	Survie, dépendance

**Balducci. Oncology 2006**

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES



## ETAT DES LIEUX

Etude rétrospective sur 111 patients de plus de 80 ans (Oxnard 2007)

- 11% recevaient des soins de support uniquement
- 84% recevaient un traitement spécifique du cancer mais 1/3 seulement recevaient le traitement des recommandations

● Etude rétrospective américaine sur 21 285 patients de plus de 80 ans (Davidoff 2010)

- 25,8% chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne dont 2/3 doublet avec sel de platine et 1/3 monothérapie.
- Chimiothérapie avec sel de platine :
  - ✦ Réduction du risque de décès de 44%
  - ✦ Hausse de la survie à 1 an 11,6% à 27% avec Chimiothérapie

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES



- **Avant 2011**

- Monothérapie telle que Navelbine supérieure en terme de qualité de vie aux soins de support
- Associations sans sels de platine pas de bénéfices sur la survie
- Possibilité utilisation gemcitabine/cisplatine ou vinorelbine /cisplatine en réduisant les doses de cisplatine (Etude MILES 2P) : mais difficulté d'utilisation du cisplatine.
- Intérêt évaluation des inhibiteurs de TKI (voie orale)

➡ Guidelines : Utilisation préférentielle de traitements en monothérapie chez les sujets âgés

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES



Author	Regimen	Age (years)	No.pts	OR (%)	MST (months)	Grade $\geq$ 4 toxicity (%)
ELVIS, 1999	Vinorelbine	$\geq 70$	76	20	6.5	6.5
	vs Best Supportive Care		78	NA	4.8	NA
Frasci, 2000	Vinorelbine	$\geq 70$	60	15	4.2	6.6
	vs Vinorelbine + Gemcitabine		60	22	6.7	13.3
Gridelli, 2003	Vinorelbine	$\geq 70$	233	18	8.3	6.5
	or Gemcitabine		233	16	6.5	2.2
	vs Vinorelbine + Gemcitabine		232	21	6.9	4.8
Kudoh, 2006	Vinorelbine	$\geq 70$	91	9.9	9.9	60.5*
	vs Docetaxel		88	22.7	14.3	64.7*
Biesma, 2007	Carboplatin + Gemcitabine	$\geq 70$	182	28	7.7	75*
	vs Carboplatin + Paclitaxel			20	6.4	56*

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES



Place des **inhibiteurs du domaine tyrosine kinase** (TKI) du récepteur de l'épidermal growth factor (EGFR) : erlotinib et géfitinib

**Monothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne**: Même efficacité/meilleure tolérance

Author	Regimen	Age (years)	No.pts	OR (%)	MST (months)	Grade $\geq$ 3 toxicity (%)
Jackman, 2007	Erlotinib	$\geq 70$	80	10	11	19
Lilenbaum, 2008	Erlotinib vs CBDCA/PXL	$\geq 70$	52 51	4 12	6.6 9.7 <i>HR=1.73, p=0.01</i>	27
Crino, 2007	Gefitinib vs Vinorelbine	$\geq 70$	97 99	3.1	5.9 5.1	NR

Toxicités : rashes cutanés, diarrhées, pneumopathies interstitielles

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES



Inhibiteurs de TKI en **association en 1<sup>ère</sup> ligne** : meilleure efficacité/meilleure tolérance

Author	Regimen	Age (years)	No.pts	OR (%)	MST (months)	Grade $\geq$ 3 toxicity (%)
Stinchombe, 2006	Gefitinib + TXT	$\geq 70$	26	31	6.5	-
Simon, 2008	Gefitinib + TXT	$\geq 70$	44	40	9.6	-
Scagliotti, 2004	Gefitinib + GMZ Vs Gefitinib + VNR	$\geq 70$	35	5.7	9.2	-
			25	0	12.3	-

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES



- **Après 2011**
  - Age n'est plus un facteur de décision isolé
  - Evolution du standard : bithérapie
- **A noter**
  - Pas d'apport démontré de l'ajout de thérapeutiques ciblées (Bevacizumab) à la chimiothérapie chez les patients de plus de 70 ans (étude ECOG 4599)
    - ✦ médianes de survie de 12,1 mois dans le groupe chimiothérapie contre 11,3 mois dans le groupe chimiothérapie + bévacizumab.
  - Majoration des neutropénies de grade 4, des hémorragies digestives, des protéinuries, des neuropathies.

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES

IFCT 0501 (2011)

**CBNPC**  
**Stade IIIB-IV**  
**Âge : 70-89 ans**  
**PS 0-2**  
**(n = 451)**

**R**

**Carboplatine** AUC 6 J<sub>1</sub>-J<sub>28</sub>  
**Paclitaxel** 90 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub>-J<sub>8</sub>-J<sub>15</sub>  
**4 cycles**

**Vinorelbine** 30 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub>-J<sub>8</sub>  
**ou**  
**Gemcitabine** 1 150 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub>-J<sub>8</sub>  
**5 cycles**

**Erlotinib**  
**150 mg/j**

Objectif principal : survie globale

Objectifs secondaires : survie sans progression, toxicité

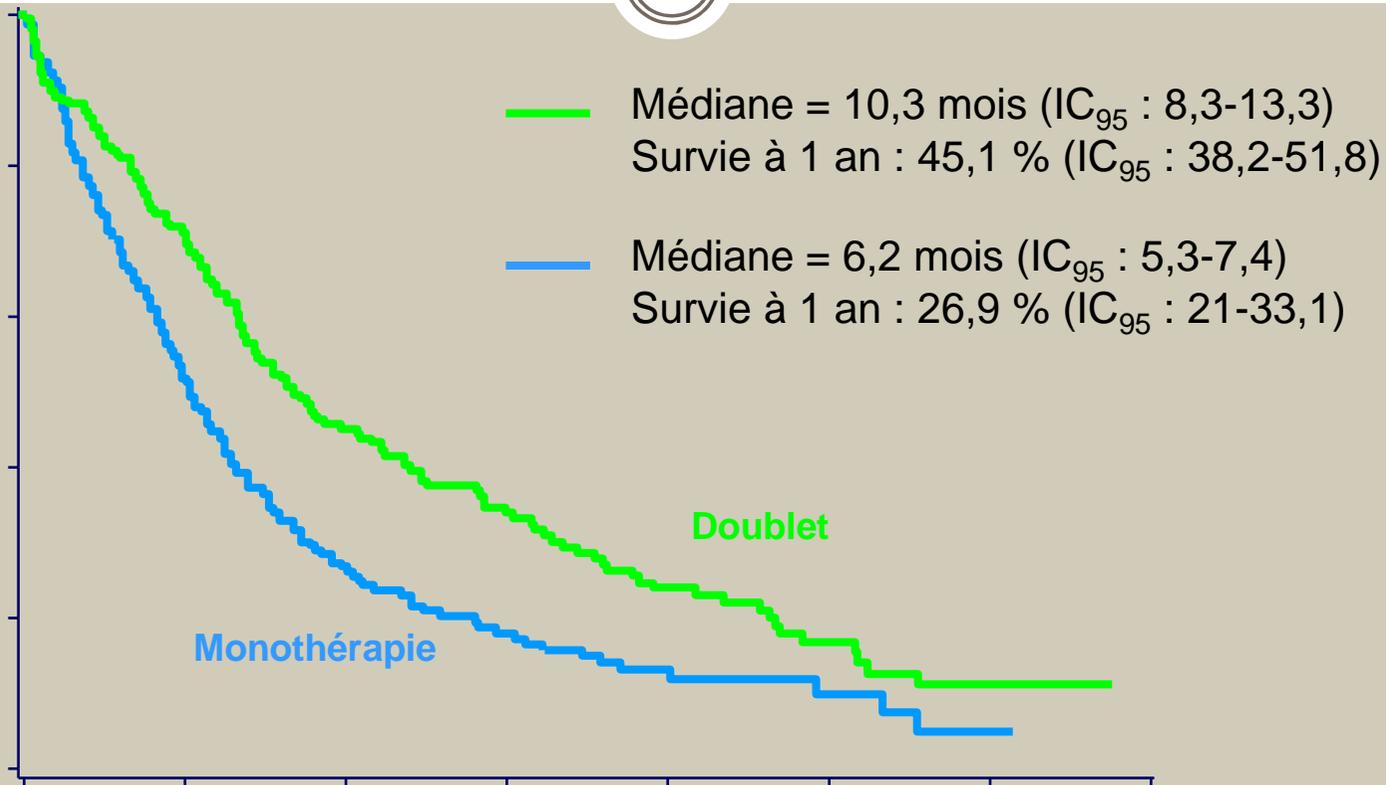
Étude arrêtée lors de l'analyse intermédiaire à 451 patients

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES



IFCT 0501

Survie



Bénéfice également en survie sans progression en faveur de la bithérapie:

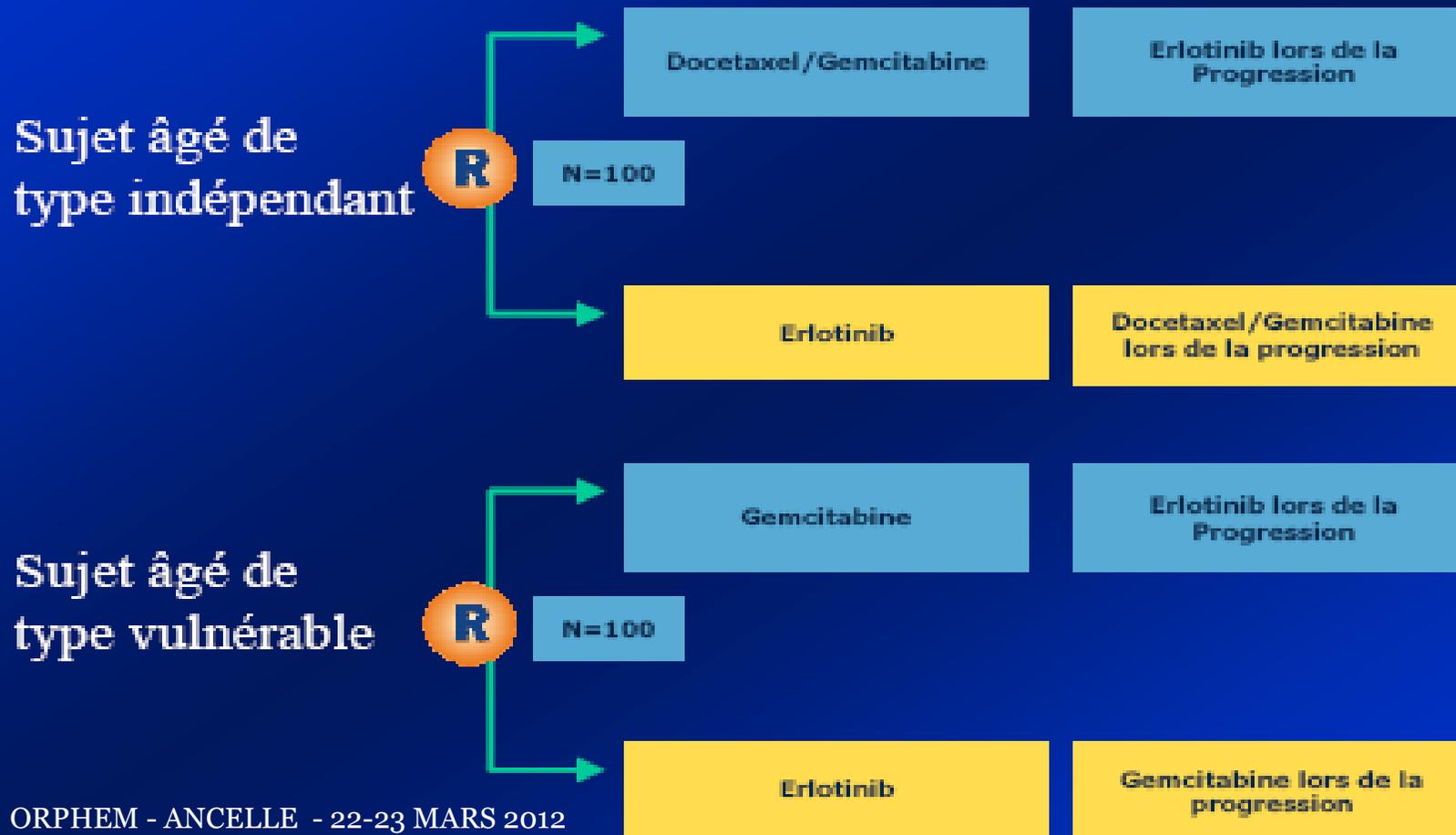
6.3 mois versus 3.0 mois

Décès toxiques 6,6% dans le bras bithérapie (notamment hématologique) vs 1,8%

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES

CBNPC stade IIIB/IV

## GFPC 0504 et 0505 : inclusion en fonction de l'évaluation gériatrique



# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES

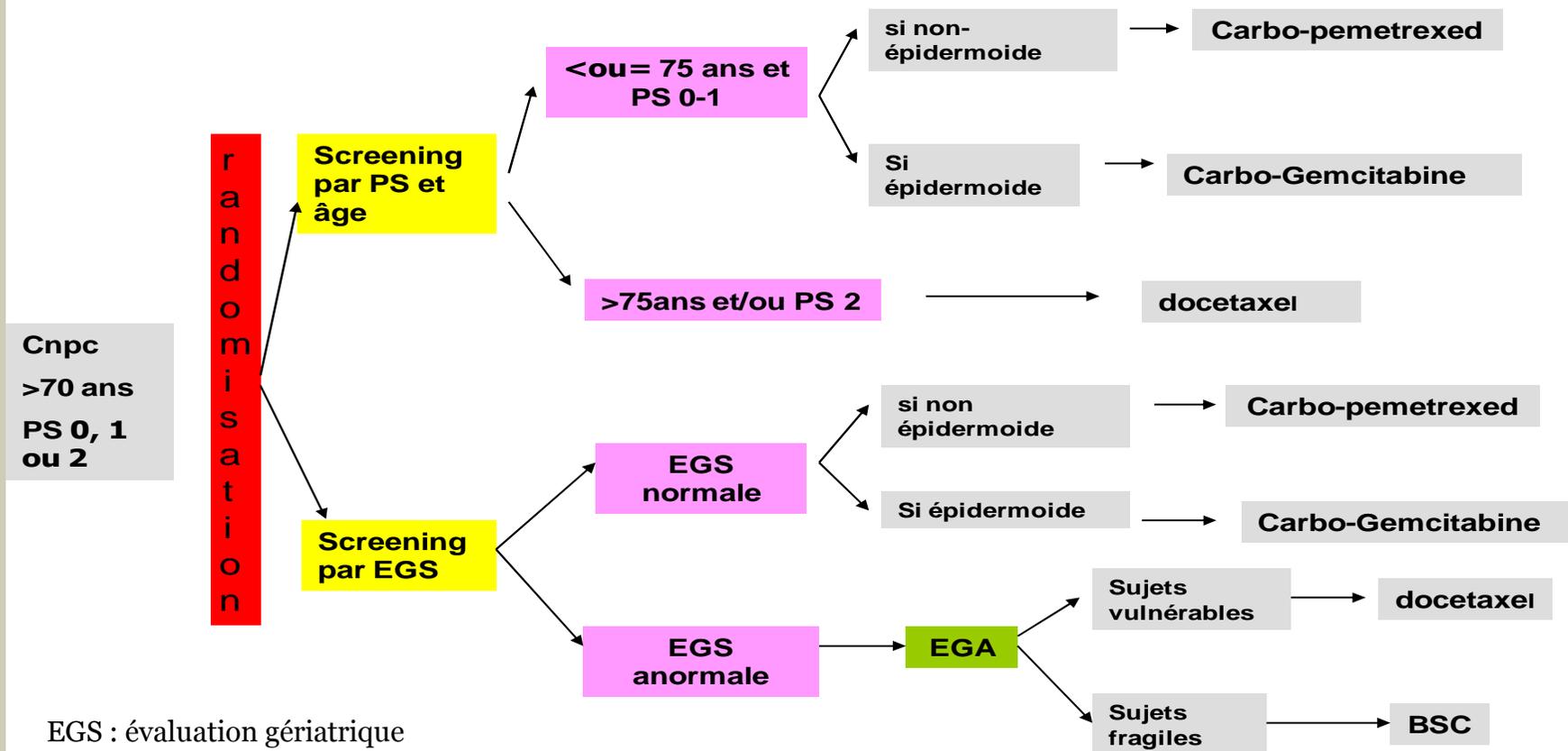


	<b>RR (%) Mois</b>	<b>Toxicités Gr 3/4</b>
<b>GFPC0504</b> (>65 ans,) Gemcitabine + docetaxel vs erlotinib	<b>21 vs 17%</b> <b>9.4 vs 7.1</b>	<b>29</b> (Neutropenie) <b>9.8</b> (Asthenie)
<b>GFPC0505</b> (>65 ans) Gemcitabine vs erlotinib	<b>18 vs 7%</b> <b>4.3 vs 3.9</b>	<b>12.5</b> (Anemie) <b>28.6</b> (Fatigue)

# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES

PS : évaluation fonctionnelle

ESOGIA



# TRAITEMENT CANCERS BRONCHIQUES



- **Avant 2011**

 Guidelines : Utilisation préférentielle de monothérapies

- **Après 2011**

- Age n'est plus un facteur de décision isolé : prise en charge globale des comorbidités et des altérations physiologiques
- Evolution du standard : bithérapie
- Intérêt des TKI en 2<sup>ème</sup> ligne
- Evaluation des thérapeutiques ciblées à finaliser

# TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

## (hors situation métastatique)



- **Hormonothérapie néoadjuvante** : Intérêt → taux de traitements conservateurs entre 35 et 72% pour tumeurs avec récepteurs hormonaux et de grade faible (I, II)
- **Chimiothérapie adjuvante**
  - GERICO 6 : association anthracyclines non pégyllées liposomales et cyclophosphamide possible et tolérable dans une population à haut risque (RH-, N+) de moyenne d'âge était de 75 ans (70-85 ans). Intérêt des formulations liposomales.
  - Faisabilité et tolérance de l'association de 4 cycles de docetaxel-cyclophosphamide
  - Schémas séquentiels : 3 FEC 100 puis 3 Taxotère non évalués au-delà de 70 ans
- **Hormonothérapie adjuvante** : atteintes cognitives induites par tamoxifène et anti-aromatases réversibles à l'arrêt du traitement.

RPC Nice Saint Paul de Vence 2011

# TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

## (Situation métastatique)



- **Pas de CI mais surveillance spécifique :**
  - Anthracyclines (diminution des doses, formes liposomiales)
  - Taxanes (diminution dose paclitaxel)
  - Autres anticancéreux : adaptation de dose pour cyclophosphamide, capécitabine, gemcitabine, vinorelbine
- **Place des thérapies ciblées**
  - GERICO 6 : faisabilité du trastuzumab confirmée
  - Bévacizumab : efficacité sur survie sans progression.  
Indication en situation métastatique maintenue en Europe en association avec docétaxel.  
Surveillance des complications vasculaires +++

# TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE



## Cancer de la prostate localisé

(TR ; PSA ; BP ; IRM +/- ; Scinti os -)

### Bon pronostic

(T1-2 ; PSA < 10 ; G < 7)

Prostatectomie  
radicale

Radiothérapie  
externe

Curiethérapie  
Ablatherm®  
Cryothérapie

### Mauvais pronostic

(T2-3 ; PSA ≥ 10 ; G ≥ 7)

Radiothérapie externe  
+/- Hormonothérapie

Prostatectomie  
radicale

# TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

## Cancer de la prostate métastasé

(Scinti os + et/ou IRM +)



**Blocage androgénique**



**Chimiothérapie**

(si échappement hormonal)

Effacité 18-24 mois



Survie 6/12 mois après développement hormono-résistance

## TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

### ATTEINTE OSSEUSE

Antalgiques et Biphosphonates  
Radiothérapie focalisée (méta unique)  
Radiothérapie métabolique (méta multiples)

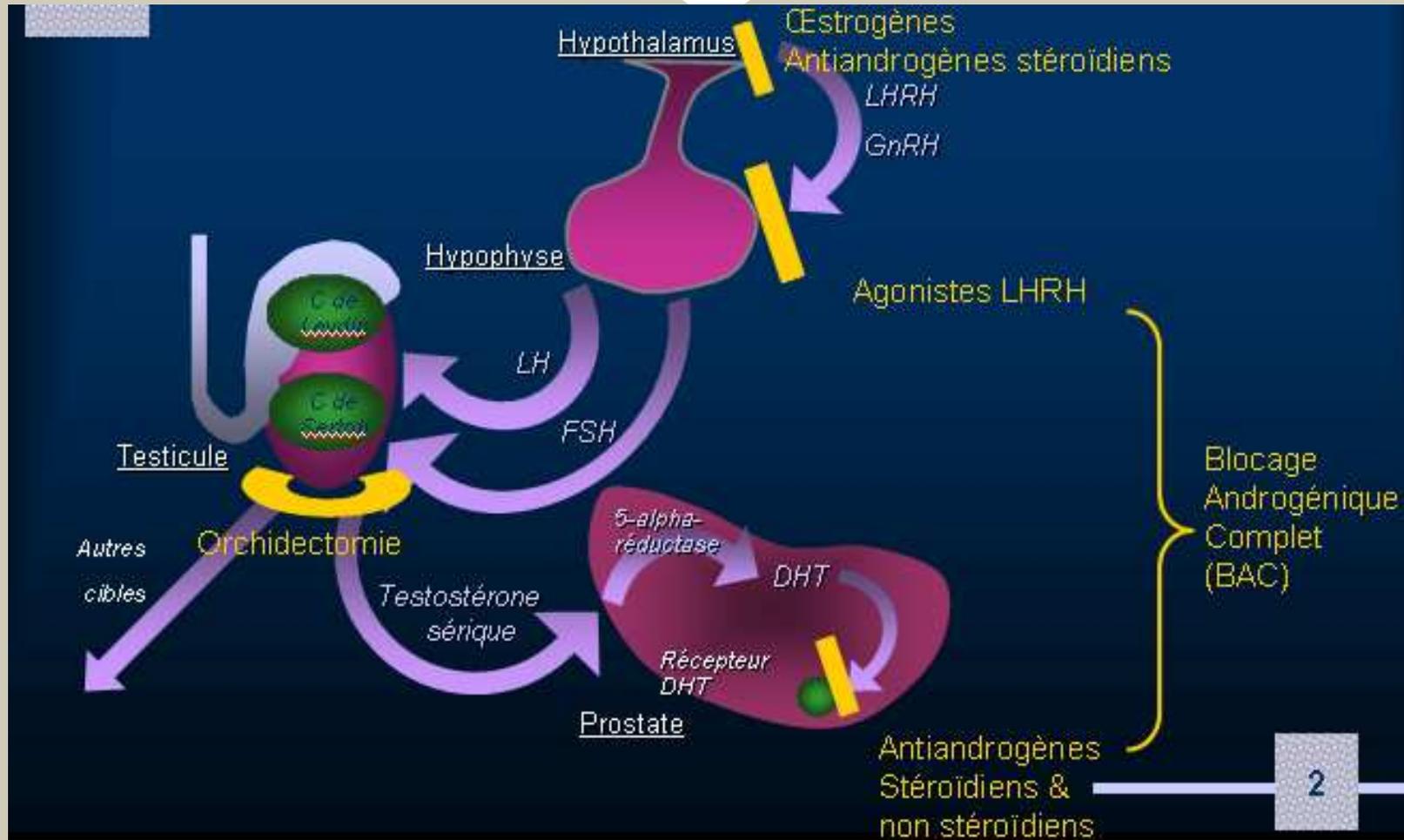
### COMPRESSION MEDULLAIRE

(épidurite)  
Corticoïdes  
Radiothérapie osseuse de décompression  
orchidectomie

### COMPLICATIONS UROLOGIQUES OBSTRUCTIVES

(Rétention vésicale, ...)  
Chirurgie

# TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE



# TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE



## Analogues de la LH-RH :

- Leuproréline Enantone®
- Gosérelina Zoladex®
- Busérelina Bigonist® Suprefact®
- Triptoréline Decapeptyl®
- Degarelix Firmagon®

## Anti-androgènes en complément aux analogues de la LH-RH (VO)

- Flutamide, Eulexine ®
- Bicalutamide, Casodex ®
- Nilutamide Anandron®

# TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE



## TRAITEMENT DE REFERENCE si échappement hormonal

Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines + 10 mg/j prednisone (Etude TAX 327)- 2004 – 20% de sujets de plus de 75 ans.

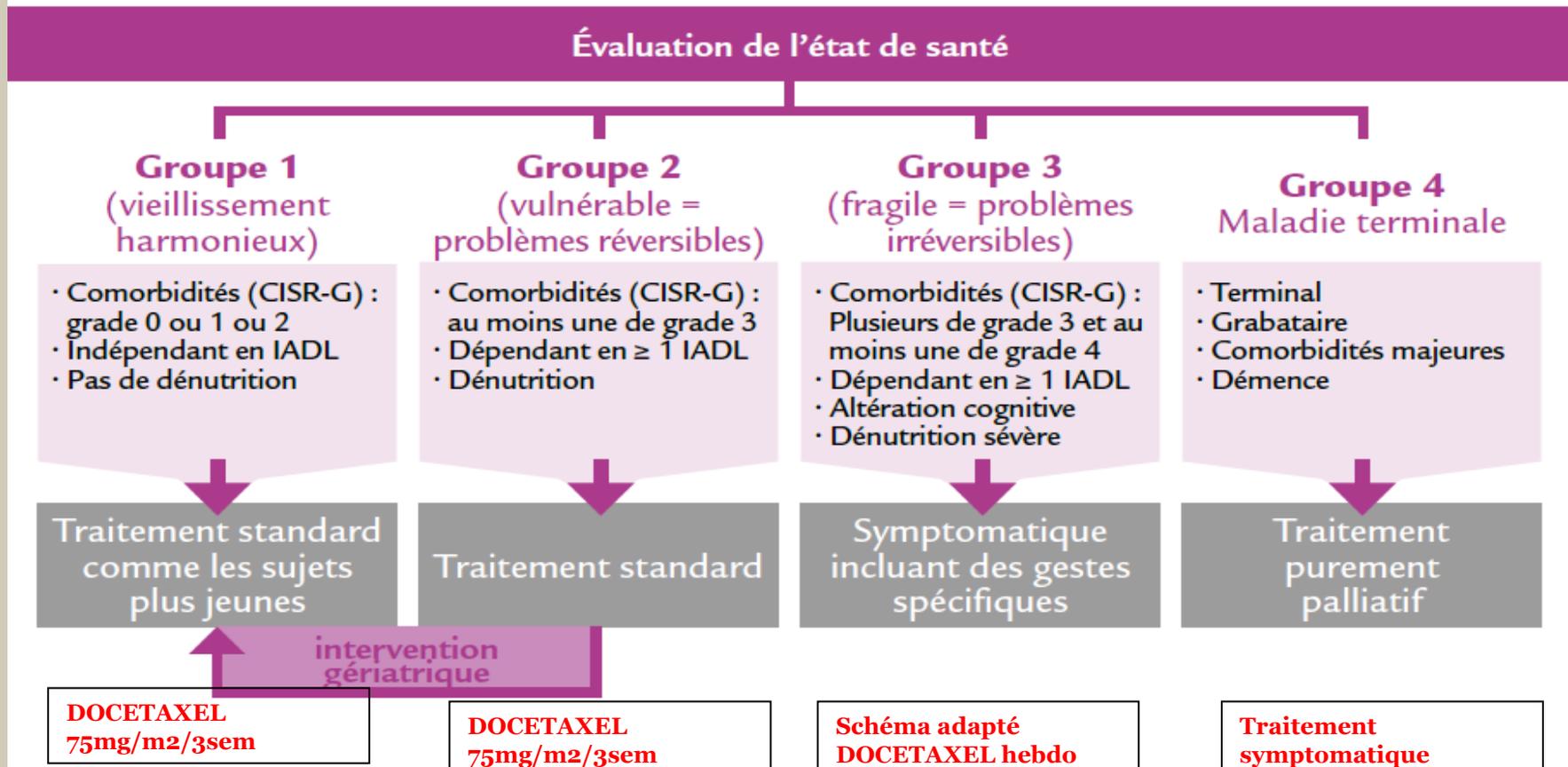
	Docétaxel 75 mg/m <sup>2</sup> 3 semaines + prednisone	Docétaxel 30 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire + prednisone	Mitoxantrone 12 mg/m <sup>2</sup> 3 semaines + prednisone
Survie médiane (mois)	18,9	17,4	16,5

➔ Bénéfices similaires pour les patients <65ans, >65ans, >75 ans

	Docetaxel 3 semaines	Docetaxel hebdomadaire	Mitoxantrone
Traités	332	330	335
Anémie	5	5	2
Neutropénie	32,0	1,5	22
Neutropenic infection	3,0	0,0	0,9
Neutropénic fébrile	2,7	0,0	1,8
Décès septique	0,0	0,3	0,3

# TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

Figure 1 / Schéma général de prise en charge d'un patient âgé atteint de cancer de prostate



CISR-G (Cumulative Illness Score Rating- Geriatrics : mesure des comorbidités) ; ADL (Activity Daily Living : mesure de la dépendance) ; IADL (Instrumental ADL : mesure de la dépendance instrumentale).

# TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE



## Après le DOCETAXEL ?

- **Thérapies ciblées :**

*# 90% des cellules prostatiques expriment EGF, ou VEGF, erbB1 ou TGF*

*Monothérapies très décevantes sur PSA : 0 à 11% de baisse > 50%  
sunitinib, sorafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, trastuzumab*

- **Associations docetaxel + bevacizumab**

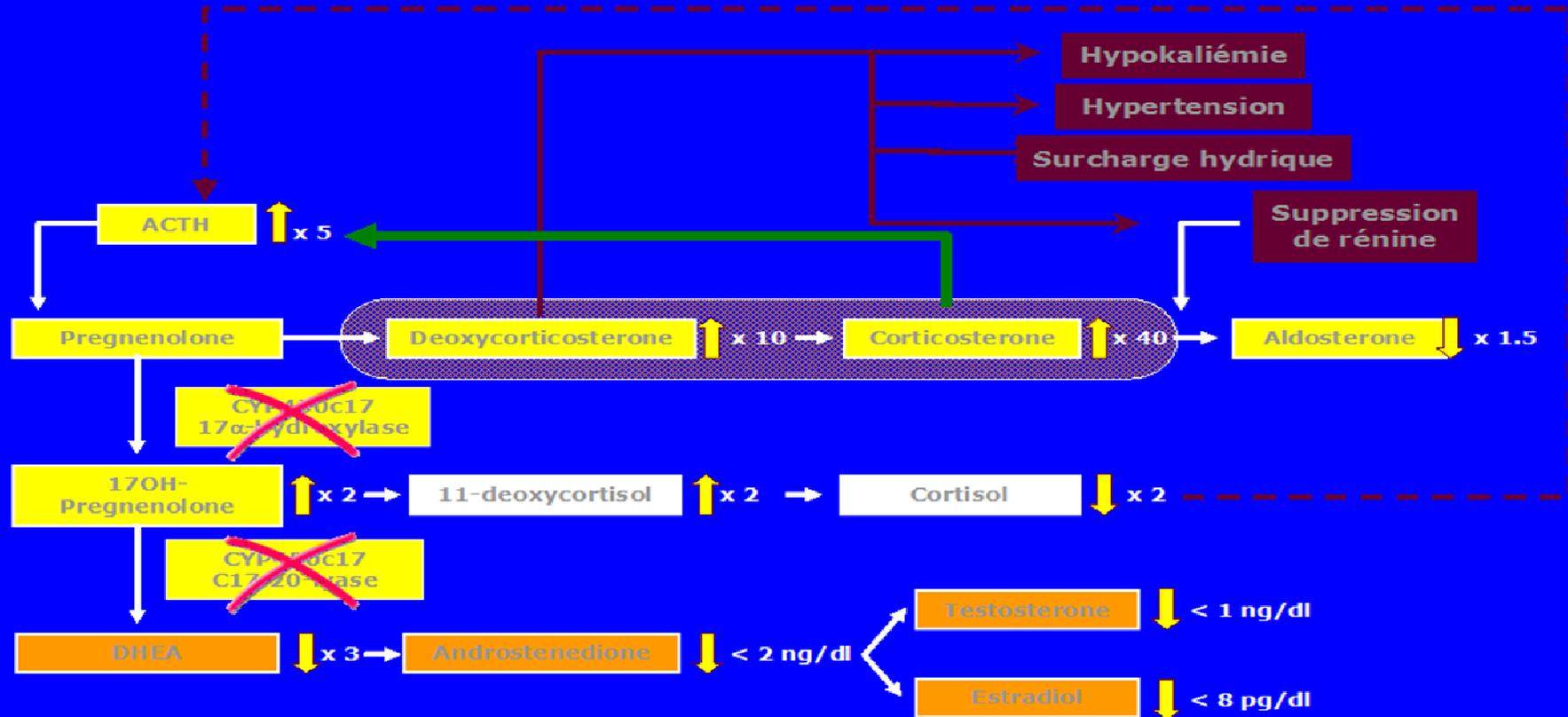
- **(+ Thalidomide) +++**

- **Abiraterone**

# TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

Abiraterone Zytiga® : VO – Cancer de la prostate métastatique chez les patients ayant reçu préalablement du Docetaxel - Inhibe la synthèse des androgènes. 1000 mg/jour + prednisone  
**Mulders P. EAU 2012 – Intérêt chez patients âgés de 75 ans ou plus.**

	Abiraterone Acetate	Placebo	P
Médiane de survie (mois)	14.8	10.9	< .0001



# TRAITEMENT DU CANCER DU COLON



## CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE

- **La chimiothérapie adjuvante** est indiquée dans les stades III essentiellement : diminution du risque de récurrence 30% entre 3 et 5 ans et gain de survie 10%
- **Standard stade III** (Stades II à haut risque):  
FOLFOX 4 pendant 6 mois (chez sujets jeunes) - Si contre-indication à l'Oxaliplatine:
  - LV5FU2,
  - Capécitabine : problème d'observance, nécessite de conservation fonction rénale, risque de syndrome main/pied.
- **META-ANALYSE DE GOLDBERG (J Clin Oncol 2006)** : 3742 patients, 614 patients >70 ans  
Comparaison FOLFOX4/5FU :  
Même bénéfice de l'association sur le taux de réponse chez sujets âgés  
Toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie) plus élevée – Neuropathies



**Aucun standard de chimiothérapie adjuvante pour la population âgée.  
Schéma recommandé = FOLFOX4**

# TRAITEMENT DU CANCER DU COLON



## SITUATION METASTATIQUE

- Pas d'études spécifiques chez patients âgés mais méta-analyses
- Intérêt de l'association oxaliplatine/capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>)  
Toxicités différentes du schéma oxaliplatine/capécitabine vs FOLFOX<sub>4</sub>
  - Neutropénie plus fréquente avec le FOLFOX-4 (44 % contre 7 %)
  - Syndrome main/pied et diarrhée sont fréquents avec le CAPOX (respectivement 6 % contre 1 % ; 19 % contre 11 %).
  - Neuropathie aussi fréquente avec les deux schémas thérapeutiques.
- Intérêt des thérapeutiques ciblées ? : pas de recommandations chez sujets âgés - CI en fonction de comorbidités.



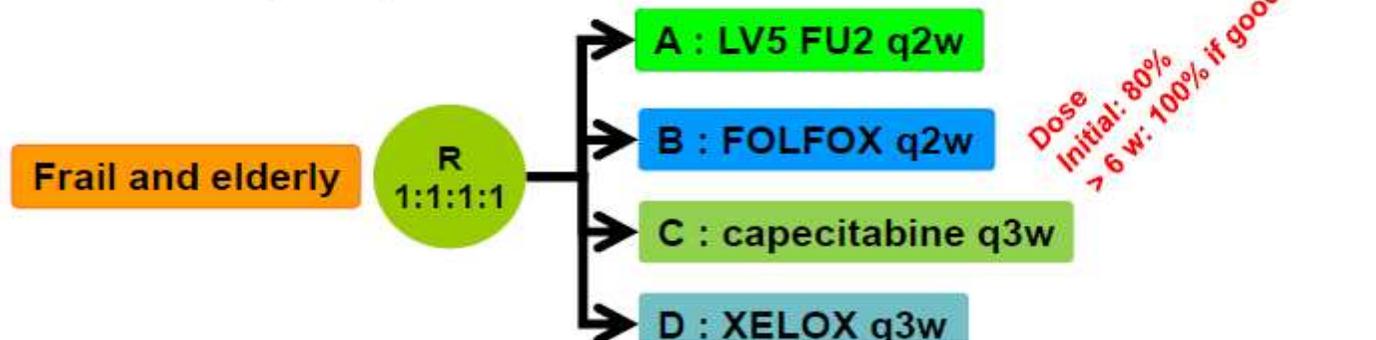
**Aucun standard de chimiothérapie pour la population âgée en situation métastatique**

# TRAITEMENT DU CANCER DU COLON

## Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial

Matthew T Seymour, Lindsay C Thompson, Harpreet S Wasan, Gary Middleton, Alison E Brewster, Stephen F Shepherd, M Sinead O Mahony, Timothy S Maughan, Mahesh Parmar, Ruth E Langley, on behalf of the FOCUS2 Investigators\* and the National Cancer Research Institute Colorectal Cancer Clinical Studies Group

PS: FOCUS 1 (Fluorouracil, Oxaliplatin, CPT11 [irinotecan]: Use and Sequencing): median age 64 yo (vs 60% deaths > 75+) (Lancet 2007)



Débuter le traitement par l'association 5FU ou capécitabine avec oxaliplatine augmente le taux de réponses globales et la toxicité mais n'augmente pas la survie globale

THE LANCET

www.thelancet.com Vol 377 May 21, 2011

# TRAITEMENT DU CANCER DU COLON



- Pas de recommandations spécifiques pour les sujets âgés  
besoin d'essais cliniques spécifiques
- Recommandations applicables aux sujets jeunes peuvent être transposées chez sujets âgés sans comorbidités
- Pour les autres patients, traitement à définir en fonction des comorbidités :
  - adaptation des posologies
  - monothérapie ou association,
  - pause thérapeutique

# TRAITEMENT DU MYELOME



Autogreffe = traitement de référence pour les sujets  
d'âge inférieur à 65 ans

+ de 50% des patients qui ont un myélome ont plus de  
70 ans

Traitement de référence du myélome pour sujet âgés  
(Alexanian 1970) : melphalan (Alkéran<sup>®</sup>) + corticoïdes.

# TRAITEMENT DU MYELOME



Intérêt ++ de nouvelles molécules en monothérapie ou association :

- Thalidomide : anti-angiogénique
- Bortezomib Velcade<sup>®</sup> : inhibiteur du protéasome
- Lenalidomide Revlimid : immunomodulateur apparenté au Thalidomide

Melphalan + prednisone + thalidomide  survie globale de 2 ans

Choix de l'association en fonction de la toxicité et des comorbidités

# TRAITEMENT DU MYELOME

## EFFETS INDESIRABLES



Molécule	Clinique	Biologique
Thalidomide	<ul style="list-style-type: none"><li>•Tératogénicité</li><li>•Thrombose veineuse</li><li>•Neuropathie périphérique</li><li>•Ralentissement psychomoteur</li><li>•Constipation</li><li>•Eruption cutanée</li></ul>	Neutropénie (rare)
Bortezomib (Velcade®)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Fatigue</li><li>•Neuropathie périphérique</li><li>•Troubles digestifs</li><li>•Zona</li></ul>	Thrombopénie transitoire
Lenalidomide (Revlimid®)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Constipation/diarrhée</li><li>•Eruption cutanée</li><li>•Thrombose veineuse</li></ul>	Cytopénie

# TRAITEMENT DU MYELOME



## > 65 ans...

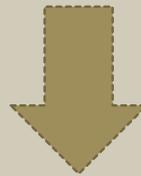
- Melphalan + prednisone + thalidomide (MPThal)
- Melphalan + prednisone + velcade (1,3 mg/m<sup>2</sup> J1-J4-J8-J11) (VMP)
- Revlimid + dexaméthasone

<b>Revlimid :</b>	
	Contraception obligatoire pour prescription chez la femme en âge de procréer
Dose initiale	<b>25 mg/j 3 semaines sur 4 associé à la DEX.</b>
Adaptation chez l'insuffisant rénal	Clairance <50 ml/min : 10 mg/j. Clairance <30 ml/min : 15 mg 1j/2. Patient dialysé : 5 mg/j.
Adaptation en cas de neutropénie	PNN <500 : suspendre le traitement. Reprise à 25 mg/j si PNN >500 isolés. <b>Baisser à 15 mg/j si neutropénie et autres toxicités hématologiques.</b>
Adaptation en cas de thrombopénie	Plaquettes <30000 : suspendre le traitement. Reprise à 15 mg/j quand Pa>30000.



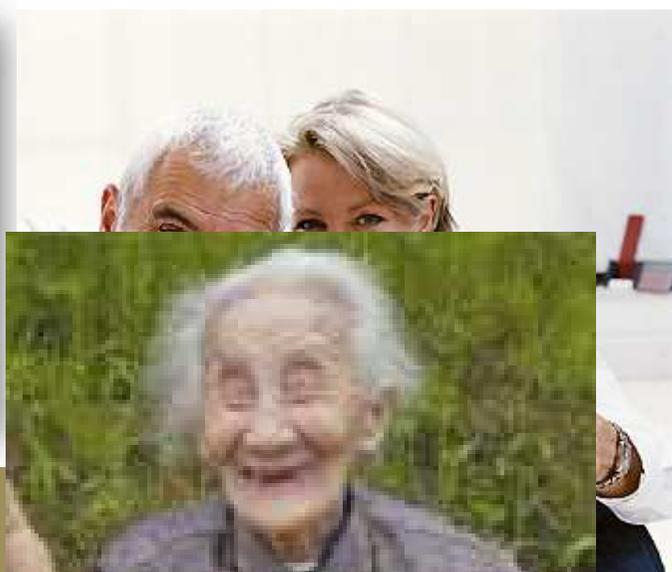
## **Conclusion : thérapeutique et oncogériatrie**

- Pas de « standard » thérapeutique bien défini pour le traitement du patient âgé
- Peu d'études pharmacologiques/pharmacocinétiques spécifiques



- Nécessité essais cliniques en oncogériatrie (pharmacologie, pharmacocinétique, efficacité, toxicités)
- Importance de la prise en charge globale et de l'évaluation gériatrique

Remerciements : Pr Barlesi, Pr Sebahoun, Dr Baciuchka, Dr Gasmi, Dr Cretel



Nul n'est si vieux qu'il ne croie  
pouvoir vivre un an de plus.  
*Cicéron*

