

L'oncogériatrie et ses spécificités: le point de vue de l'oncologue

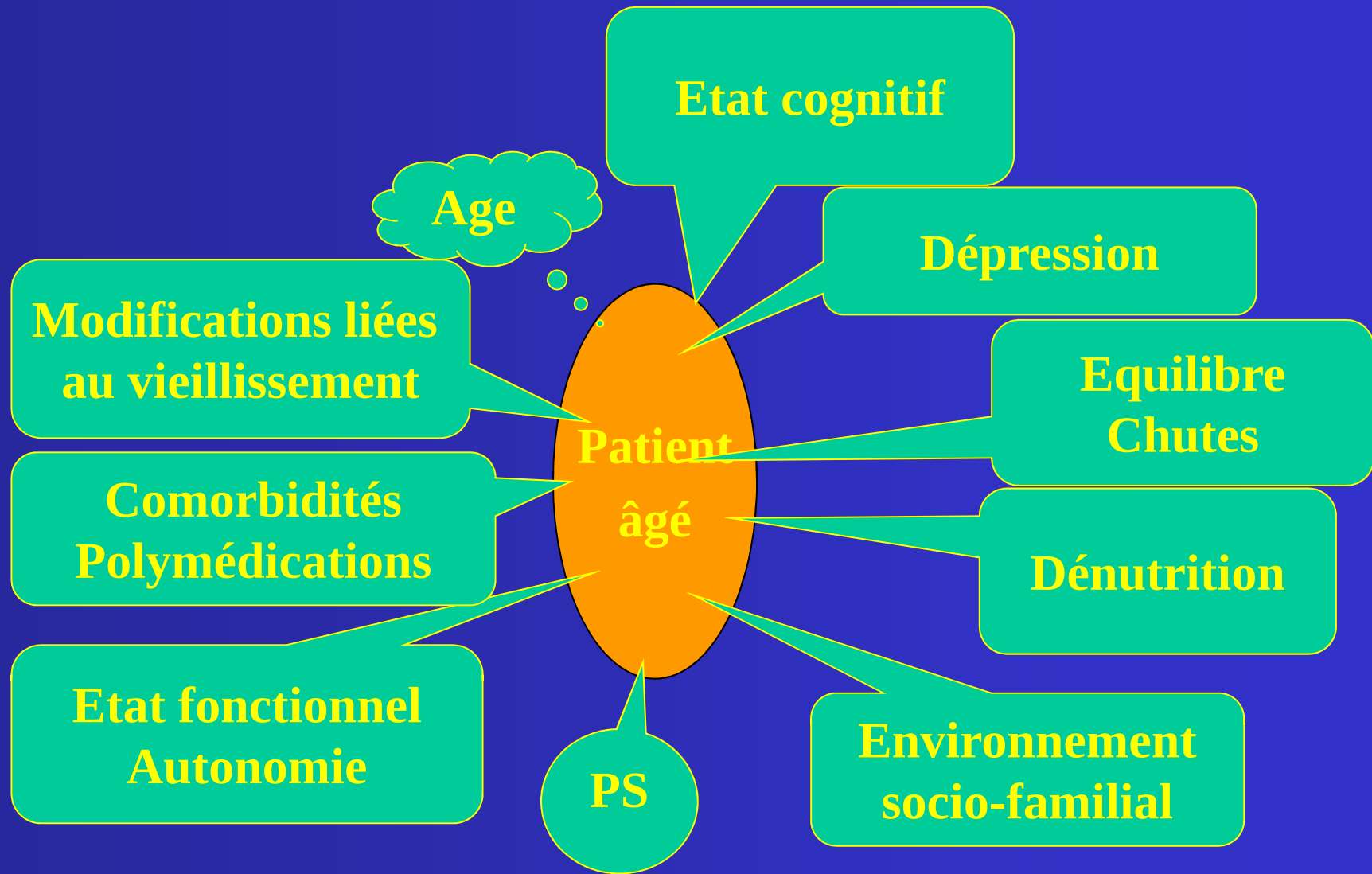
Pr Jean-Philippe SPANO
SFPO 2010

GHU Est, APHP, Paris

DOES AGE REALLY MATTER?



Complexité des sujets âgés



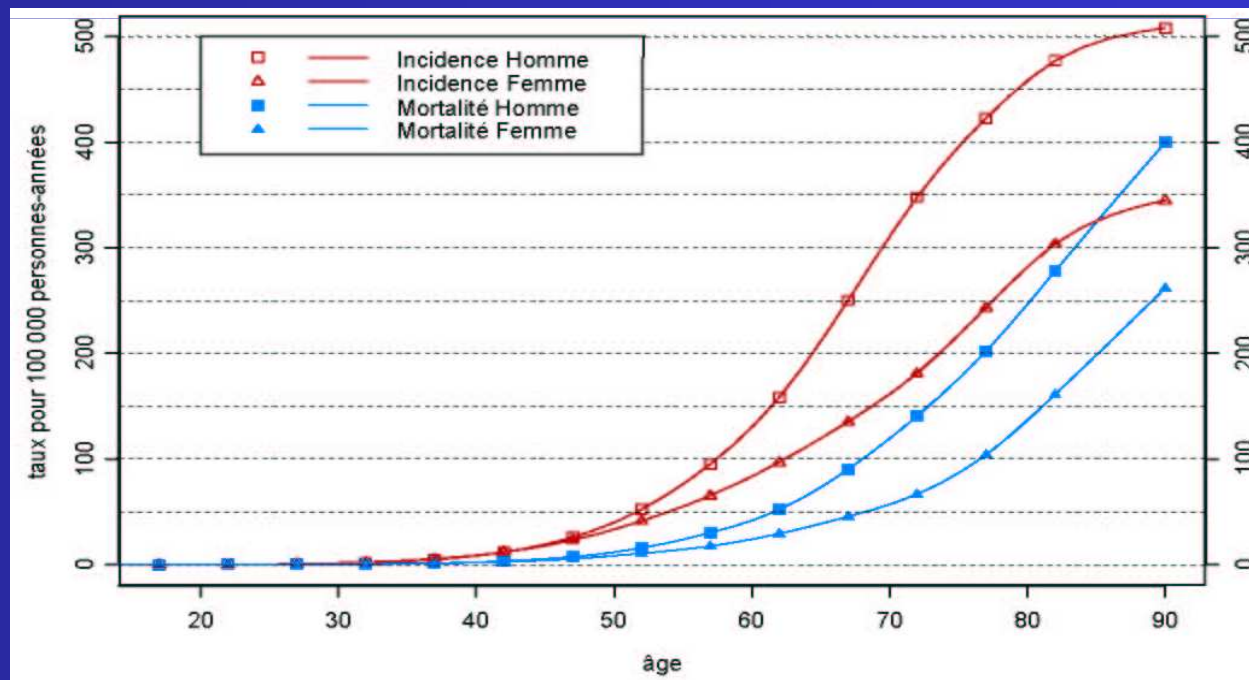
Le cancer colorectal : un problème de Santé Publique

- 3^e cancer le plus fréquent
- 37400 nouveaux cas/an
 - Hommes : 19913
 - Femmes : 17500
- 16865 décès/an
- Incidence en augmentation jusqu'en 2000
- Dépistage organisé généralisé (50-74 ans)

Le cancer colorectal est une maladie du sujet âgé

36 257 nouveaux cas/an (FRANCIM 2000)

- . 60 % après 70 ans (H : 56 %, F : 64 %)
- . 43 % après 75 ans (H : 37 %, F : 49 %)
- . 11 % après 85 ans



Guidelines for Evaluating the Suitability of Chemotherapy in Elderly Patients with CRC

Table 2. Guidelines for Evaluating the Suitability of Chemotherapy in Elderly Patients with CRC

Fitness category	Criteria	Suitability of chemotherapy
Group I: fit	Totally independent No serious comorbidity	Full-dose treatment, assuming life expectancy is longer than the life expectancy from cancer
Group II: intermediate	Dependent in one or more IADLs or with some comorbidity	Consideration of chemotherapy dose reduction for first administration
Group III: frail	Dependence in one or more ADLs Three or more comorbid conditions One or more geriatric syndromes	Not suitable for chemotherapy; supportive care recommended

ADLs refers to activities of daily living (e.g., transferring, grooming, continence, using the toilet, dressing, feeding); IADLs refers to instrumental activities of daily living (e.g., transportation, money management, shopping, taking medications, preparing meals) [17].

Kohne, C.-H. et al. *Oncologist* 2008;13:390-402

Objectifs du traitement

- Guérison
- Prolongation de la survie
- Qualité de vie
- Maintien de l'autonomie

Risques

Sous-traiter par crainte excessive des complications liées au traitement

Surtraiter en surestimant le risque de décès par cancer

Risk factors for mortality

Table 2.

Multivariate Analysis of Risk Factors Associated With 30-Day Operative Mortality for Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer (n = 5,028)

Risk Factor Subcategories	Coefficient β	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	P Value
Age group (yr)				
<65	0	1		
65–74	1.08	2.945	1.704–5.088	<0.001
75–84	1.394	4.031	2.27–7.158	<0.001
85+	1.979	7.236	3.189–16.416	<0.001
ASA grade				
I	0	1		
II	0.939	2.557	0.973–6.721	0.147
III	1.47	4.349	1.661–11.386	<0.001
IV–V	1.924	6.848	2.414–19.428	<0.001
TNM stage				
I, II, or III	0	1		
IV	0.966	2.627	1.694–4.076	<0.001
Mode of presentation				
Nonurgent	0	1		
Urgent	0.739	2.094	1.002–4.418	0.036
Cancer resection				
Resection	0	1		
No resection	1.507	4.513	2.033–10.021	0.001
Hematocrit level				
<31	0.612	1.844	1.134–2.998	0.549
31–36	0.473	1.605	1.007–2.559	0.015
36+	0	1		

Chimiothérapie

- La CT est-elle plus toxique chez les sujets âgés ?
- La CT est-elle efficace chez les sujets âgés ?

Chimiothérapie et sujets âgés

- Peu de données prospectives
 - Exclusion des patients > 75 ans dans les essais ayant établi les standards actuels
 - Quelques phases II
 - Essais de phase III en cours
- Analyses rétrospectives, comparaison de sous-groupes
 - Patients sélectionnés ne reflétant pas la réalité des patients âgés

Cancer colorectal du sujet âgé : tendance au sous traitement

- Risque relatif de non prescription d'une chimiothérapie :

- < 65 ans : 1
- 65 - 74 ans : 14
- ≥ 75 ans : 24

Tranche d'âge où les progrès
sont les moins importants entre 1976 et 1990

Faivre C et al. GCB 2002

- Traitement selon recommandations totalement appliqué chez 48 % des patients

Chirurgie : 87 %
Carcinologique : 56 %

Chimiothérapie
Stade III : 26 %
Stade IV : 17 %

Radiothérapie (rectum)
Adjuvante ou néo : 17 %
Palliative : 21 %

Aparicio et al. Crit Care Oncol Hematol 2009

Raisons de l'absence de chimiothérapie

Cancer du côlon stade III : 51% des patients
> 65 ans ne reçoivent pas de chimiothérapie

Mahoney T. Arch Surg 135(2):182-5 2000

Non proposée 34 %

Refusée 31 %

Trop vieux 20 %

Co-morbidité 14 %

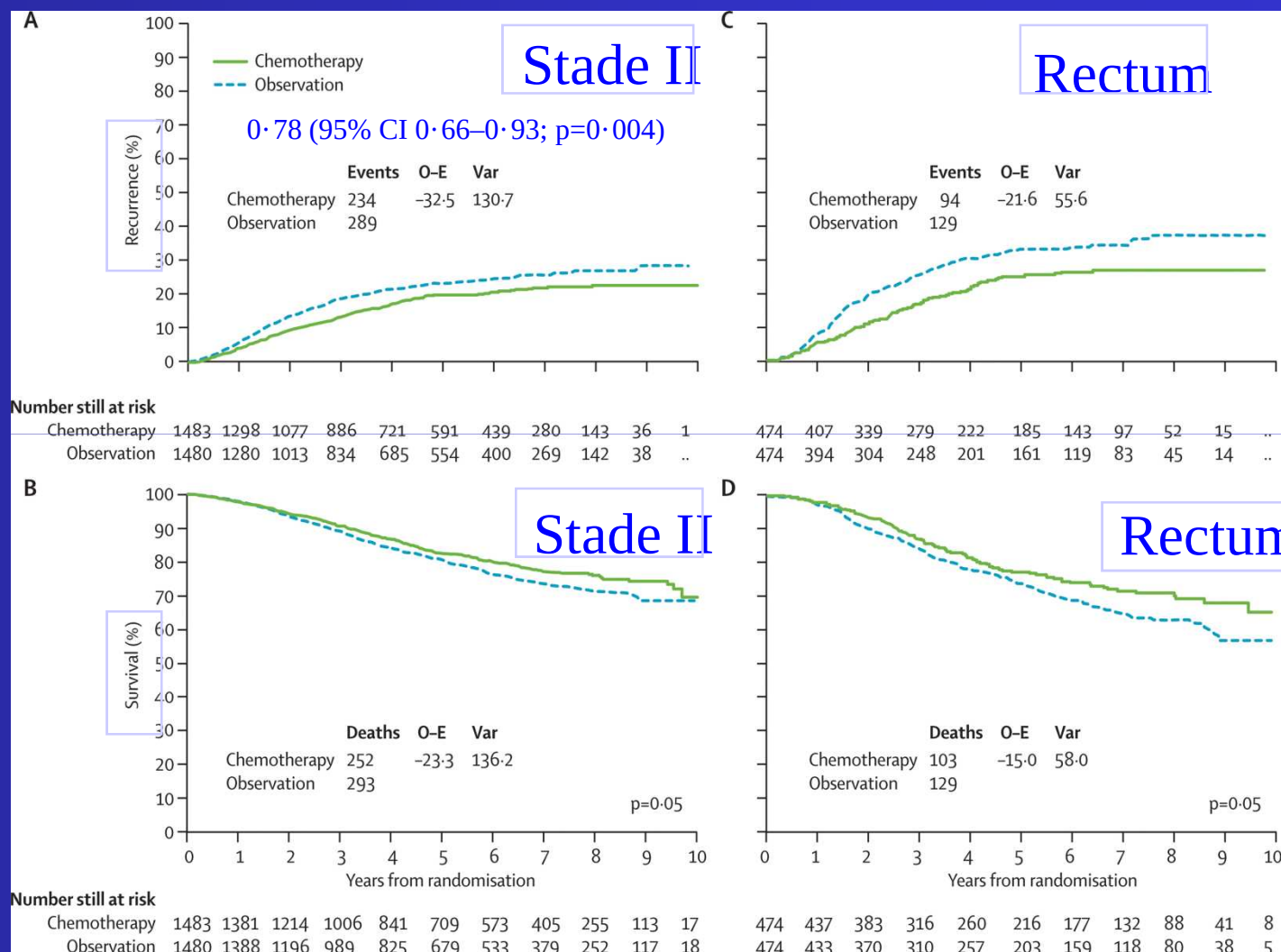
Quel est l'avis des patients ?

Traitement toxique moins bien accepté pour un même gain de survie
que chez les patients plus jeunes *Yellen SB et al. J Natl Cancer Inst 1994*

Chimiothérapie adjuvante CCR

Etude QUASAR : faible gain dans les stades II

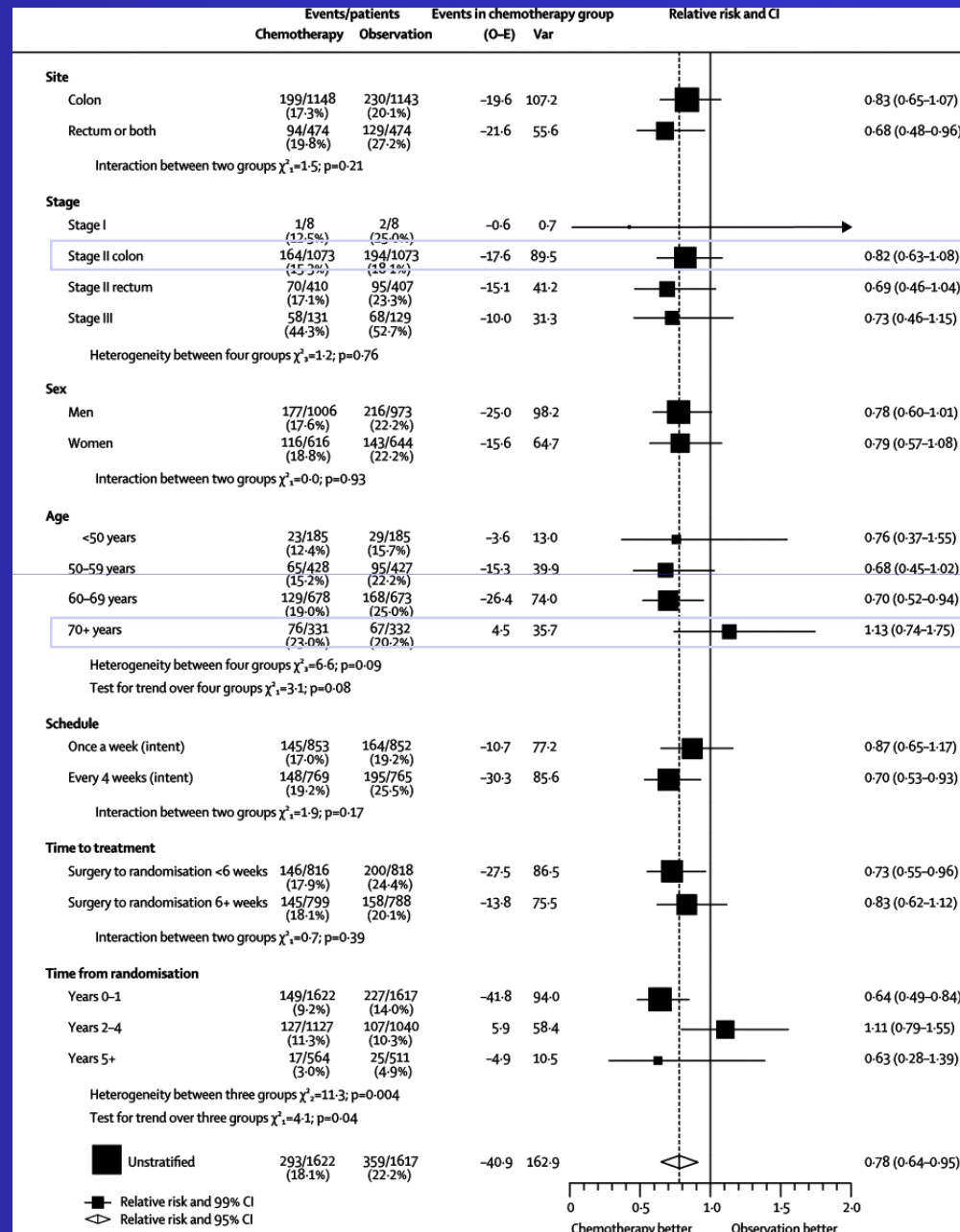
	Chemotherapy (n=1622)	Observation (n=1617)
Stage		
I	8 (0.5%)	8 (0.5%)
II	1483 (91%)	1480 (92%)
III	131 (8%)	129 (8%)
Site		
Colon	1143 (71%)	1143 (71%)
Rectum (or both)	474 (29%)	474 (29%)
Sex		
Male	1005 (62%)	973 (60%)
Female	615 (38%)	644 (40%)
Age (years)		
<50	185 (11%)	185 (11%)
50-59	427 (26%)	428 (26%)
60-69	678 (42%)	673 (42%)
70+	791 (50%)	772 (48%)
Range in years	23-86	23-84
Median age	63 (56-68)	63 (56-68)
Other adjuvant therapy		
Pre-operative radiotherapy	102 (6%)	101 (6%)
Postoperative radiotherapy	133 (8%)	131 (8%)
Portal vein infusion	5 (0.4%)	5 (0.3%)
Intended chemotherapy schedule		
3-day course every 4 weeks	763 (47%)	765 (47%)
Once weekly	853 (53%)	852 (53%)
Chemotherapy allocated		
Fluorouracil+high-dose folinic acid +leucovorin*	141 (9%)	NA
Fluorouracil+high-dose folinic acid +placebo*	143 (9%)	NA
Fluorouracil+low-dose folinic acid +leucovorin*	142 (9%)	NA
Fluorouracil+low-dose folinic acid +placebo*	141 (9%)	NA
Fluorouracil+high-dose folinic acid†	23 (1%)	NA
Fluorouracil+low-dose folinic acid†	23 (1%)	NA
Fluorouracil+low-dose folinic acid	1035 (63%)	NA
No chemotherapy	NA	1617



Absence de bénéfice chez les patients âgés, stade II

Données étude QUASAR

The Lancet 2007



Méta-analyse CT adjuvante

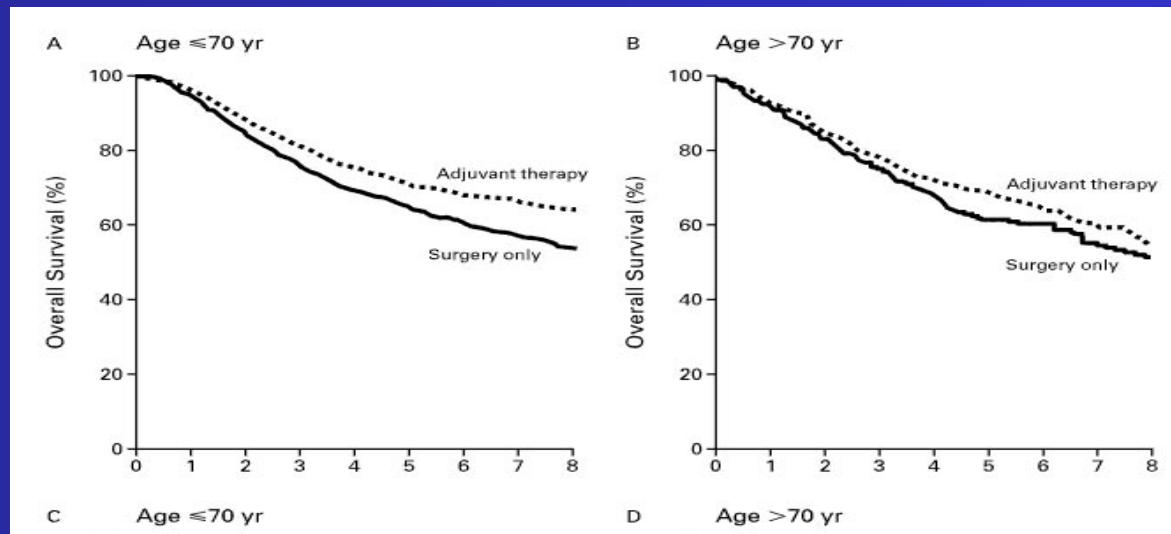
- Méta-analyse de 7 essais thérapeutiques (n = 3351)

- n = 3351 dont 15 % >70 ans et 0,3% > 80 ans

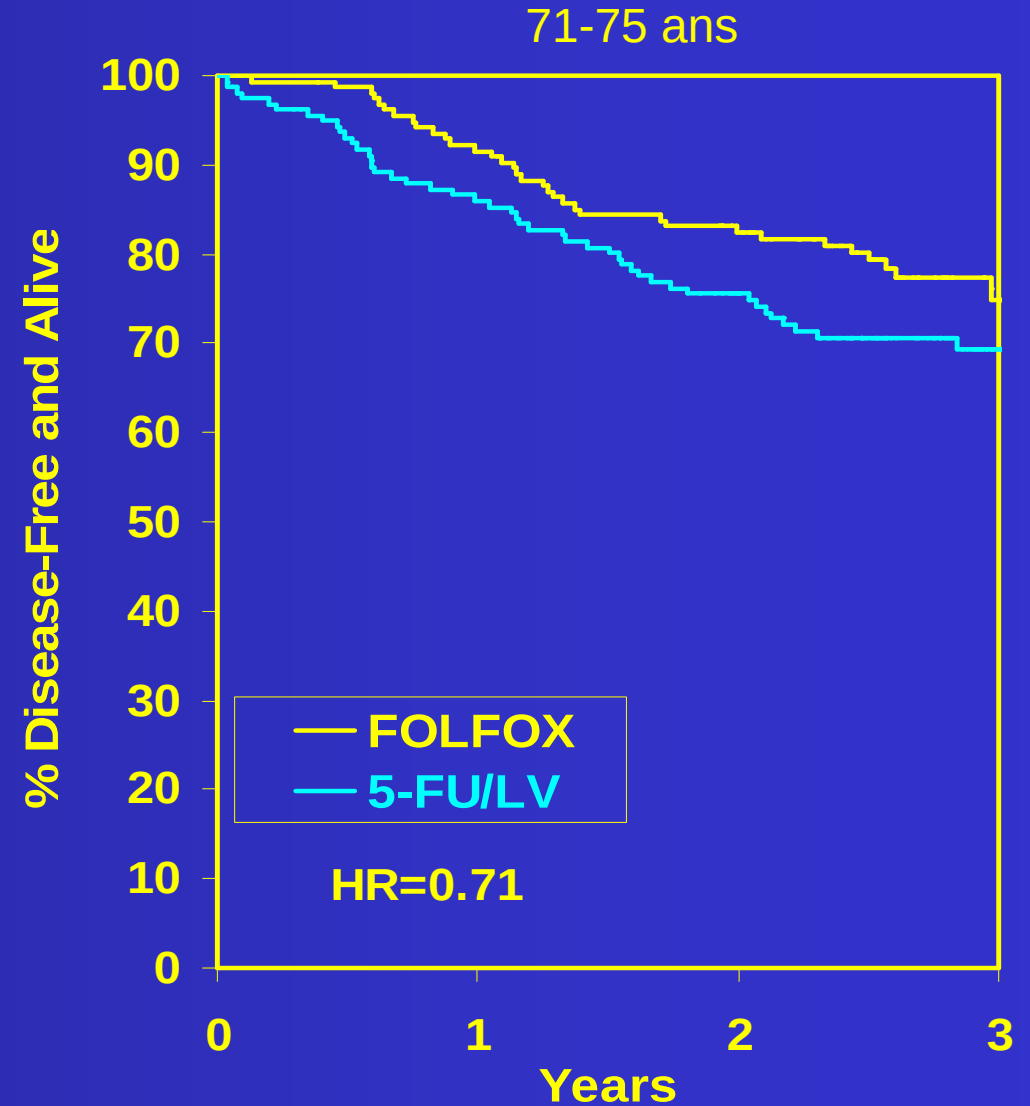
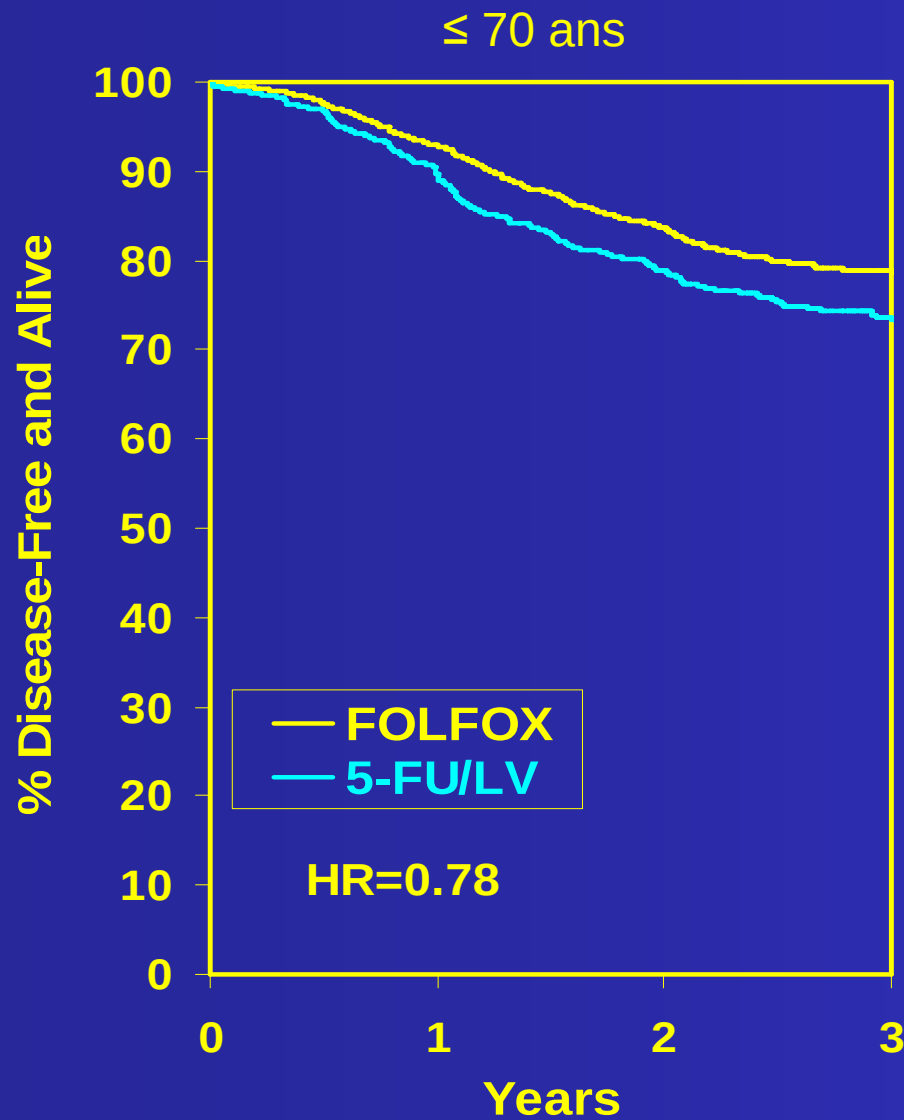
- Pas de différence d'efficacité **en fonction de l'âge**

- Réduction du risque de décès de 15% et de rechute de 24 %,

- Survie à 5 ans : 69% vs 62%.



Étude MOSAIC



Base ACCENT : Métanalyse Colon adjuvant

Problématique des sujets âgés !

- ACCENT : 6 études randomisées, CCR adjuvant
- Testant : 5-FU oral vs 5-FU IV, ou 5-FU- AF+/-CPT-11, ou 5-FU- AF +/-Oxaliplatine
- 12.669 patients : 10.499 pts < 70 ans
2170 pts ≥ 70 ans
- Pour l'ensemble des 6 études:

Age	Endpoint HR (95% CI) Exp v Control IV 5-FU/LV			Décès 6 mois Exp v Contrôle % (p-value)
	DFS*	OS*	TTR*	
< 70	0.85 (0.79,0.91)	0.84 (0.79,0.91)	0.85 (0.79,0.91)	0.89 v 0.79 (p=0.6)
≥ 70	1.11 (0.97,1.28)	1.13 (0.96,1.32)	1.13 (0.97,1.32)	2.71 v 2.11 (p=0.4)

Base ACCENT : Méta-analyse Colon adjuvant

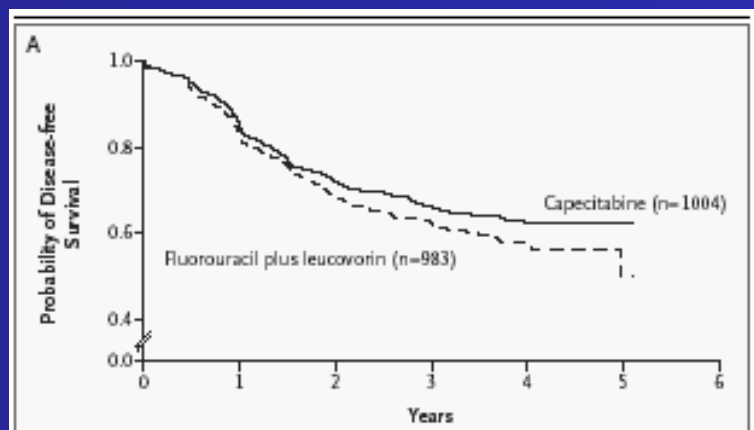
Analyse en fonction du bras expérimental

- ➡ Irinotécan : Pas de bénéfice quelque soit l'âge
- ➡ Xeloda : Pas de différence significative selon l'âge
- ➡ Oxaliplatine

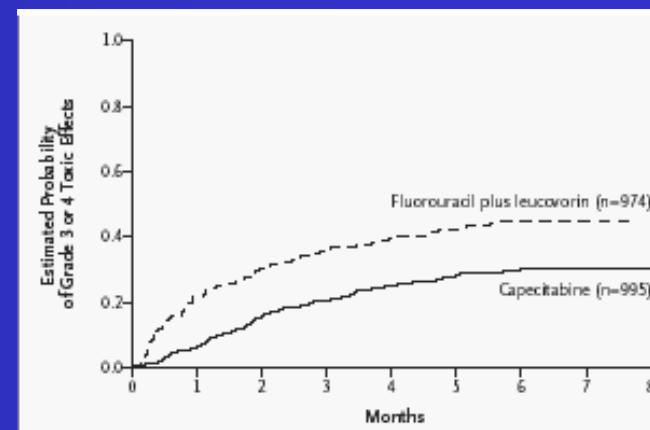
Age	Endpoint HR (95% CI) Oxali vs Control IV 5-FU/LV			Décès 6 mois Exp v Contrôle % (p-value)
	DFS*	OS*	TTR*	
< 70	0.77 (0.68,0.86)	0.81 (0.71,0.93)	0.76 (0.67,0.86)	0.81 v 0.81 (p=1.0)
≥ 70	1.04 (0.81,1.35)	1.18 (0.90,1.57)	0.93 (0.70,1.24)	2.57 v 1.37 (p=0.3)

**Pas de bénéfice de l'oxaliplatine chez les sujets
de plus de 70 ans ?**

Apport des 5FU oraux (capécitabine)



Capécitabine vs FUFOL,
stade III, 1987 patients
Twelves NEJM 2005



Meilleure tolérance

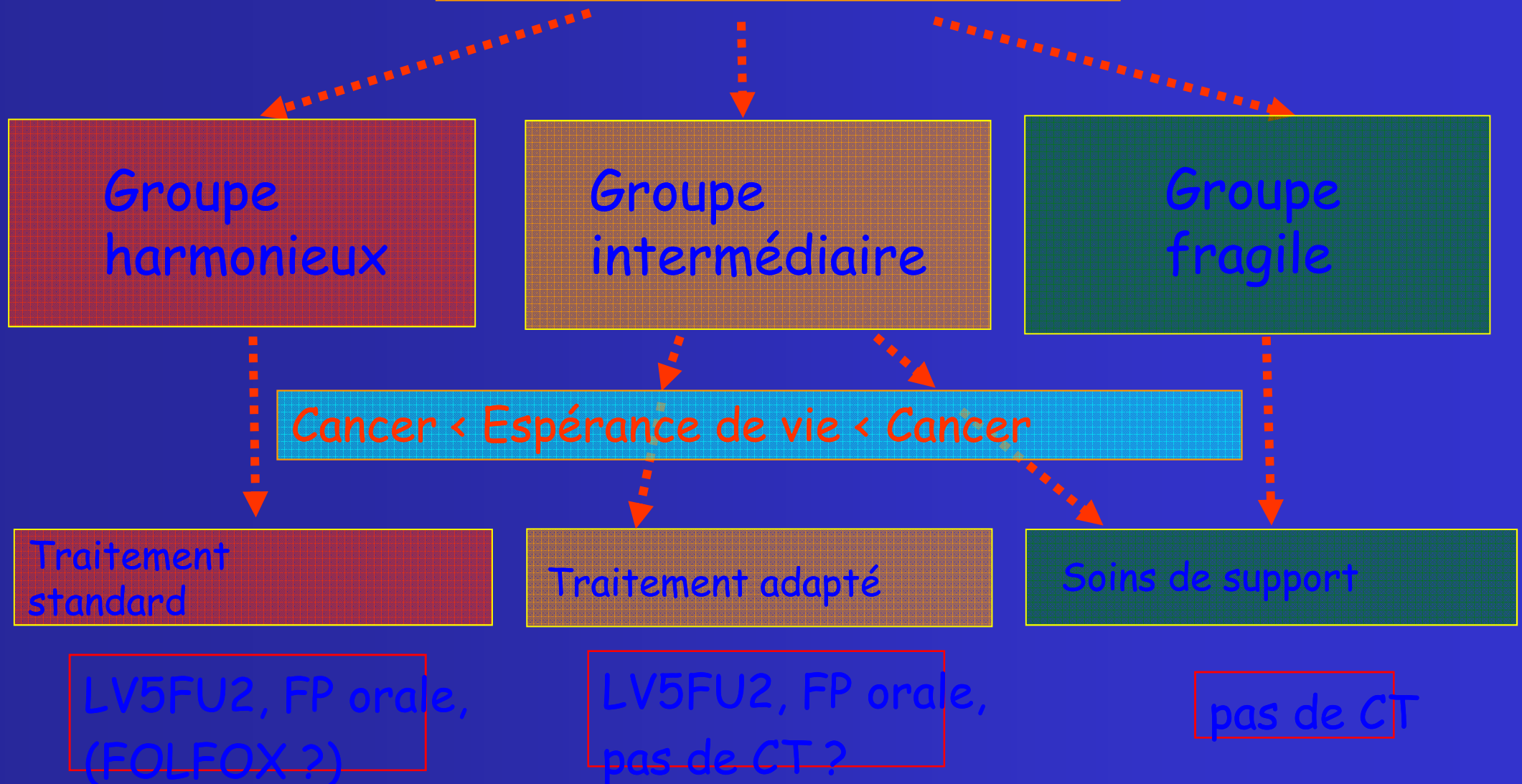
Survie sans maladie à 3 ans : NS

Survie sans récidence à 3 ans : [0,86; 95% CI, 0,74-0,99; p=0,04]

	Neutropénie	Diarrhée	mucite	mains-pieds
FUFOL	* 26	13	* 14	* <1
Xeloda	2	11	2	17

Principes de prise en charge

Evaluation gériatrique



Chimiothérapie en situation métastatique CCR

Disparités selon l'âge : CCR

Table 2. Initial therapy received

	Age ≤ 65 (n = 239)	Age > 65 (n = 281)	p-value
Irinotecan or oxaliplatin plus a fluoropyrimidine	84%	58%	<.001
Irinotecan plus a fluoropyrimidine	26%	15%	<.01
Oxaliplatin plus a fluoropyrimidine	58%	43%	<.001
Fluoropyrimidine alone	14%	39%	<.001
n of cycles first-line, median (interquartile range)	7 (4–11)	4 (3–8)	<.001
Patients treated after May 1, 2004			
n of patients	156	185	
Bevacizumab plus chemotherapy	63%	44%	.001

McKibbin, T. et al. *Oncologist* 2008;13:876-885

Toxicity-related events by regimen category and age

Table 6. Toxicity-related events by regimen category and age

Toxicity-related events	Fluoropyrimidine alone ^a			Irinotecan plus a fluoropyrimidine ^a			Oxaliplatin plus a fluoropyrimidine ^a		
	Age ≤ 65 (n = 87)	Age > 65 (n = 156)	p-value	Age ≤ 65 (n = 99)	Age > 65 (n = 73)	p-value	Age ≤ 65 (n = 178)	Age > 65 (n = 169)	p-value
Hospitalization	6	10	.3	11	16	.3	5	14	<.01
Clinic visit	5	6	.8	12	15	.6	8	17	.01
Treatment delay	32	35	.7	41	59	.02	59	58	.9
Dose change	18	26	.2	31	30	.9	34	31	.6
Medication discontinuation	12	17	.3	21	23	.8	21	27	.2

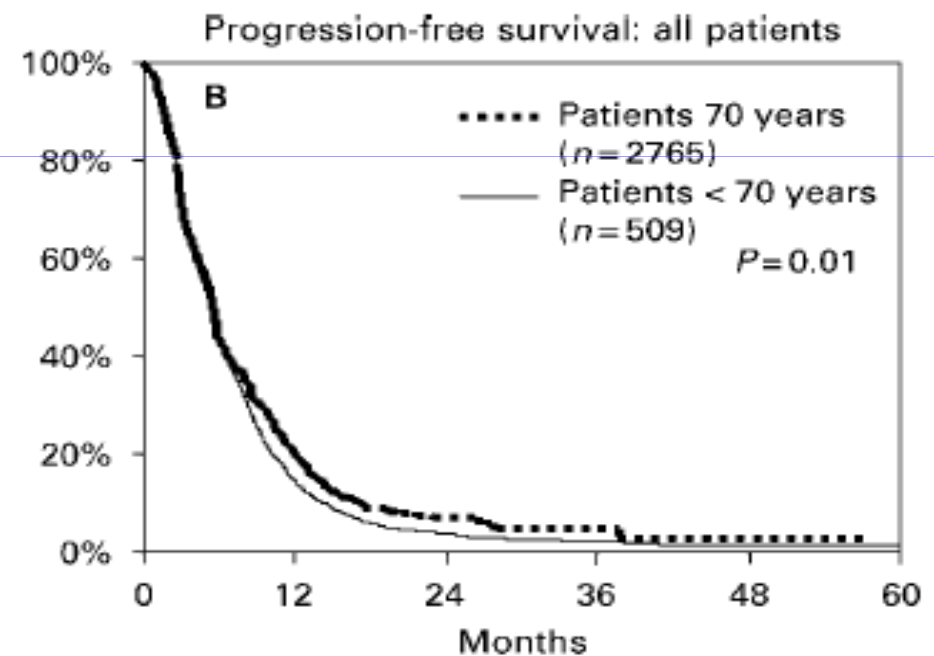
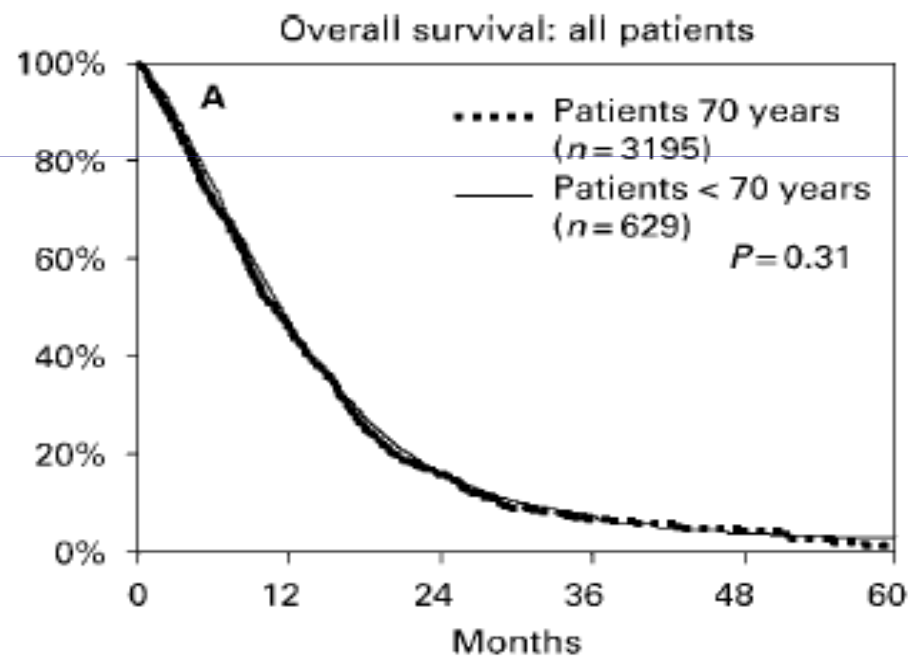
^aPercentage of patients affected.

McKibbin, T. et al. *Oncologist* 2008;13:876-885

CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE

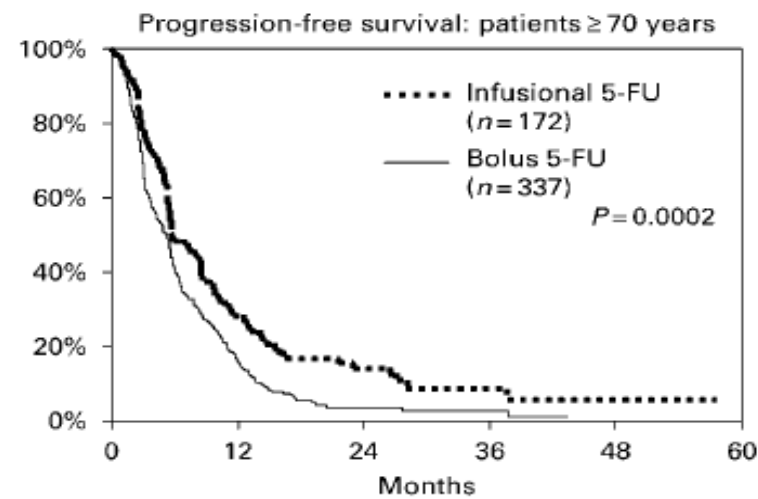
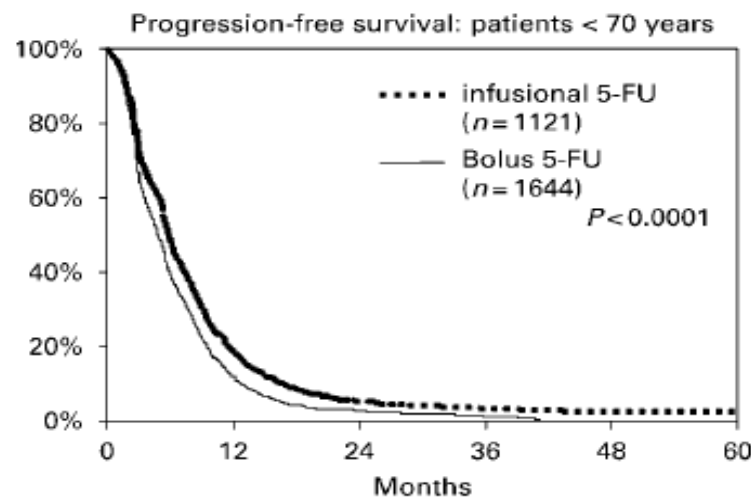
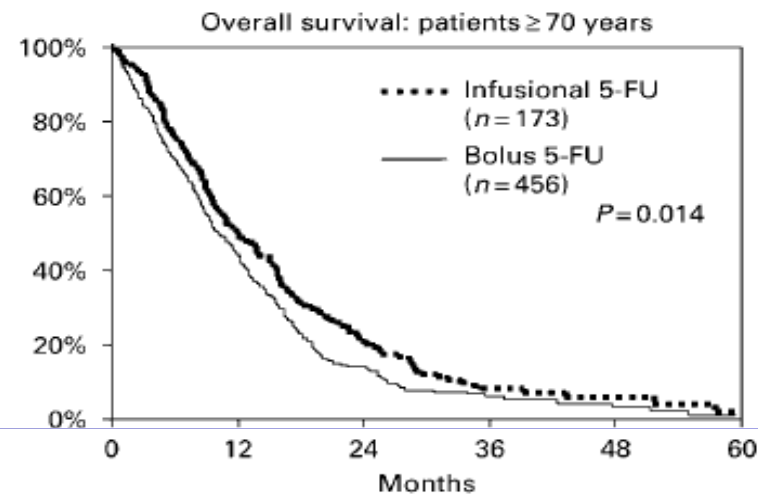
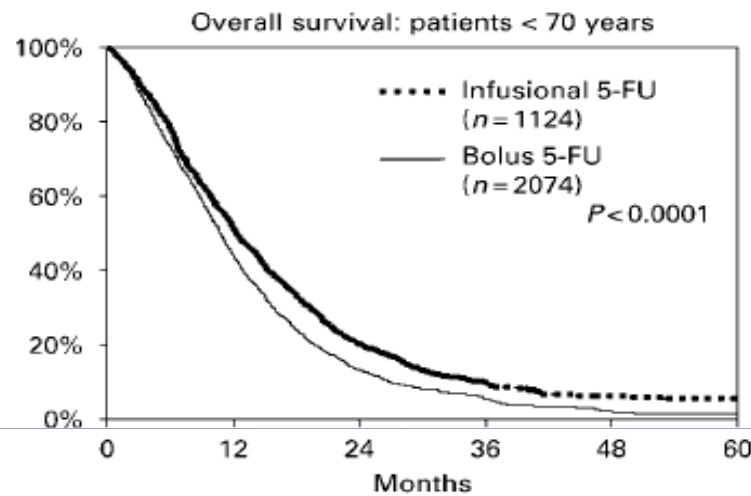
LV5FU2/FUFOL

- Analyse poolée
- 22 essais, 629/3825 pts ≥ 70 ans

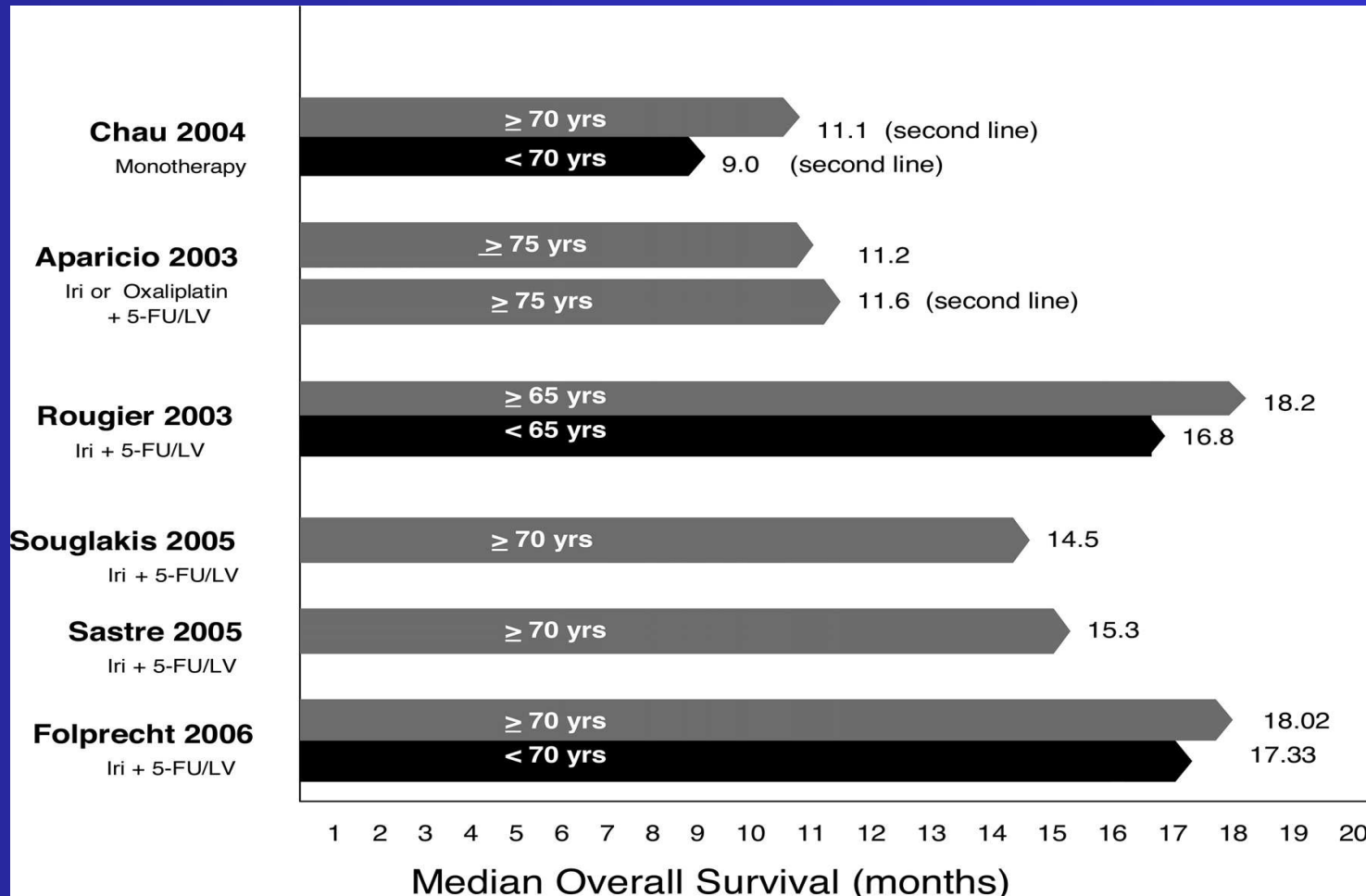


CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE

LV5FU2/FUFOL

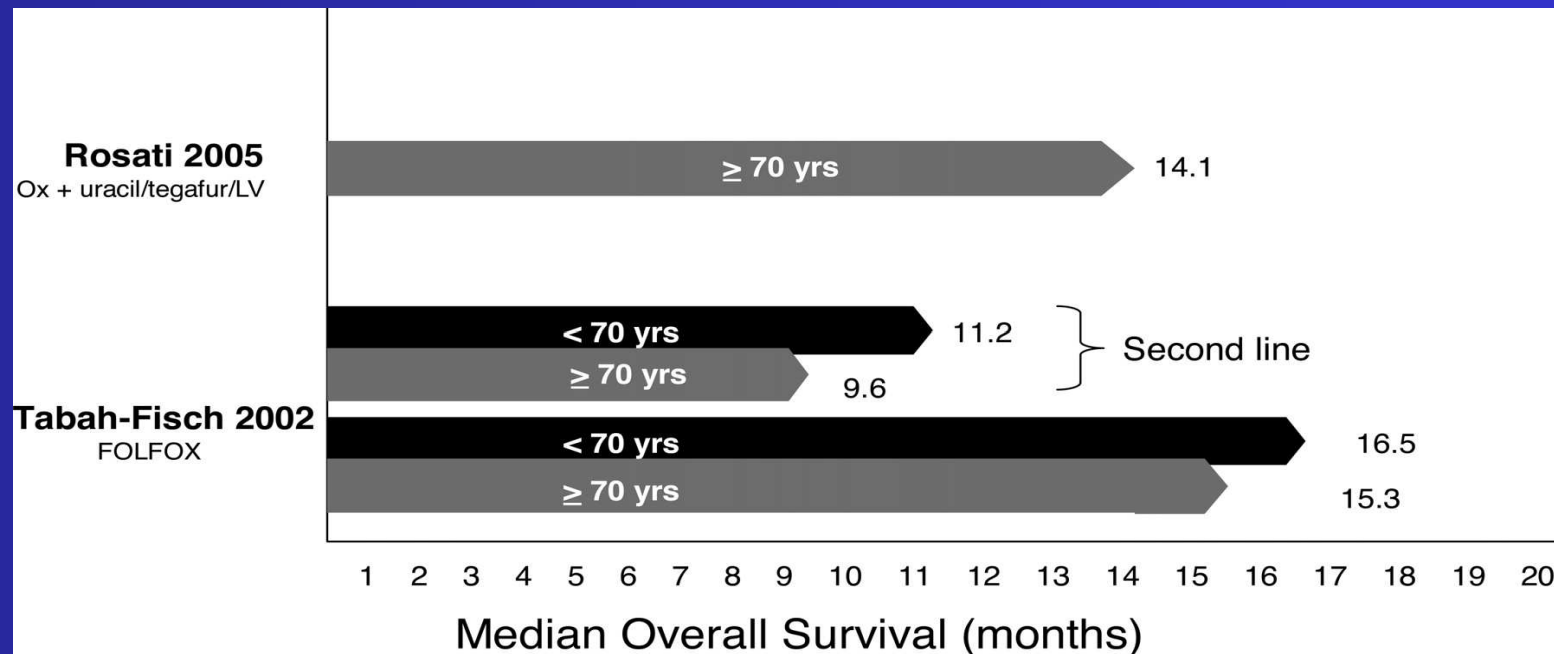


Median survival rates reported among elderly patients with colorectal cancer treated with irinotecan-based regimens



Kohne, C.-H. et al. *Oncologist* 2008;13:390-402

Median survival rates reported among elderly patients with colorectal cancer treated with oxaliplatin-based regimens



Kohne, C.-H. et al. Oncologist 2008;13:390-402

CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE

FOLFOX

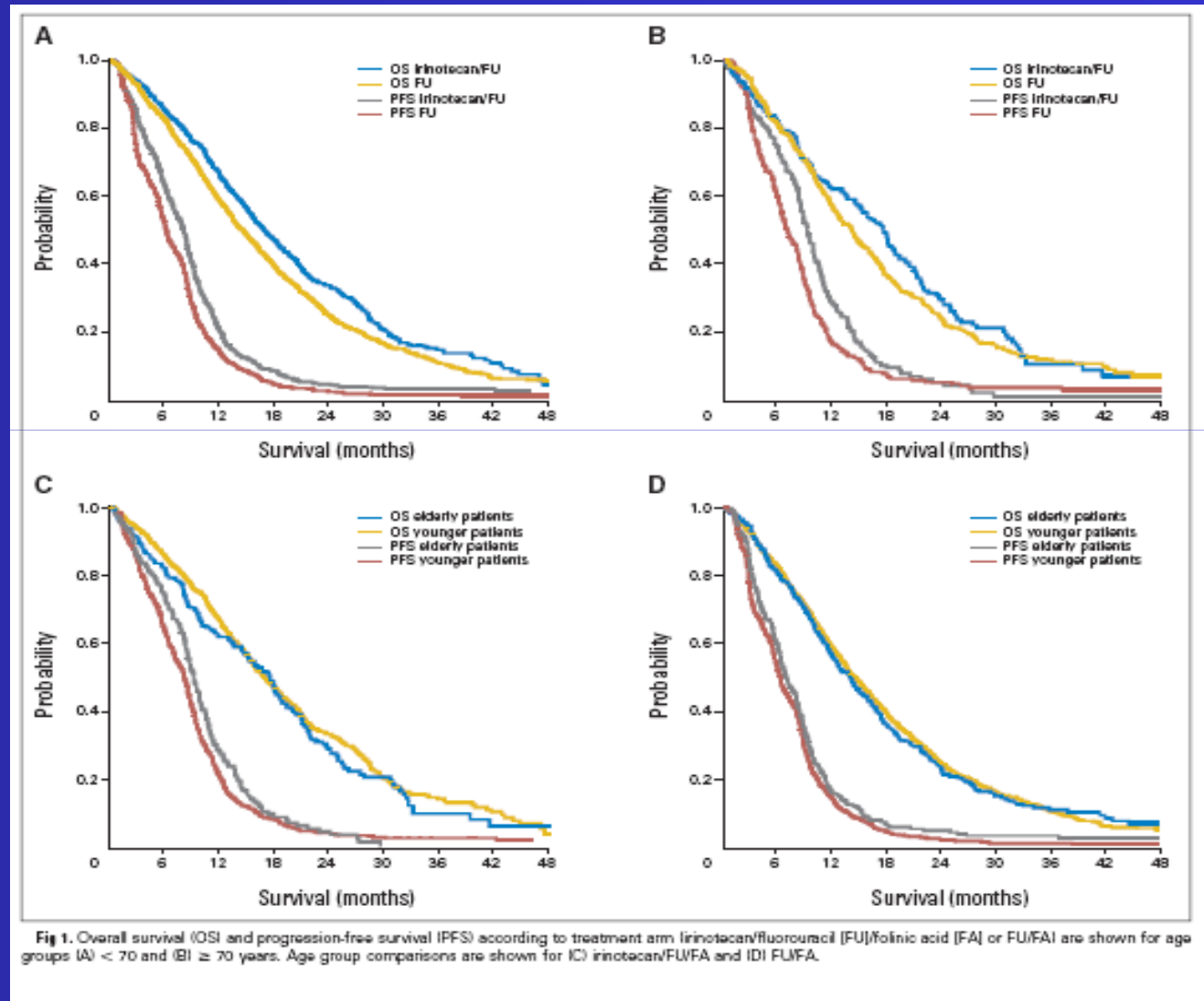
- **Analyse rétrospective**
- **614 pts ≥ 70 ans parmi 3742 pts dans essais avec FOLFOX (adjuvant, palliatif 1^{ère} et 2^{ème} ligne)**
- **Pas de différence d'efficacité (réponse, SSP, survie globale)**
- **Tolérance :**

	< 70 ans	≥ 70 ans	
Toxicité gr 3-4	63%	67%	0,15
Tox gr 3-4 non hémato	35%	38%	0,59
PNN gr 3-4	43%	49%	0,04
PQ gr 3-4	2%	5%	0,04
Mortalité à J60	1,1%	2,3%	0,2

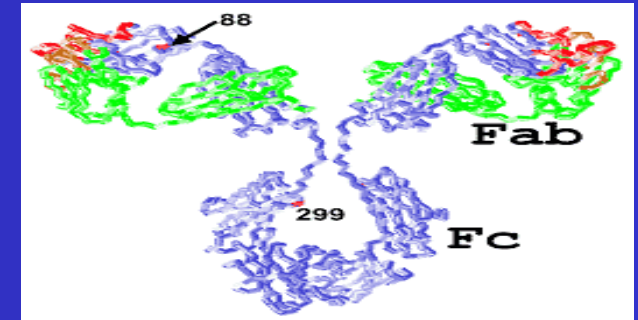
CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE

FOLFIRI

- Analyse poolée, études de phase III
- 599 pts ≥ 70 ans vs 2092 pts < 70 ans
- Pas de différence d'efficacité selon âge
5-FU + CPT11 $>$ 5FU seul



Cetuximab ?



- **IgG1 chimeric monoclonal antibody**
- **Receptor-selective on EGFR/HER2 heterodimers**
- **EGFR high-affinity binding**
- **Inhibits EGFR ligand binding**
- **Blocks receptor dimerisation and phosphorylation**
- **Stimulates receptor internalisation**
- **Inhibits cell growth, survival, prevents DNA repair and decreases metastases and angiogenesis**

EMR 62202-007 – BOND –

Taux de réponse en fonction des sous-groupes

Sous- groupe	Combinaison		Monothérapie	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Age				
<65	36/135	23.2	7/78	9.0
≥65	14/63	22.2	5/53	15.2
KPS				
<80	4/25	16.0	1/15	6.7
≥80	46/193	23.8	11/96	11.5

**“Bond” : Corrélation entre taux de réponse
et traitements antérieurs**

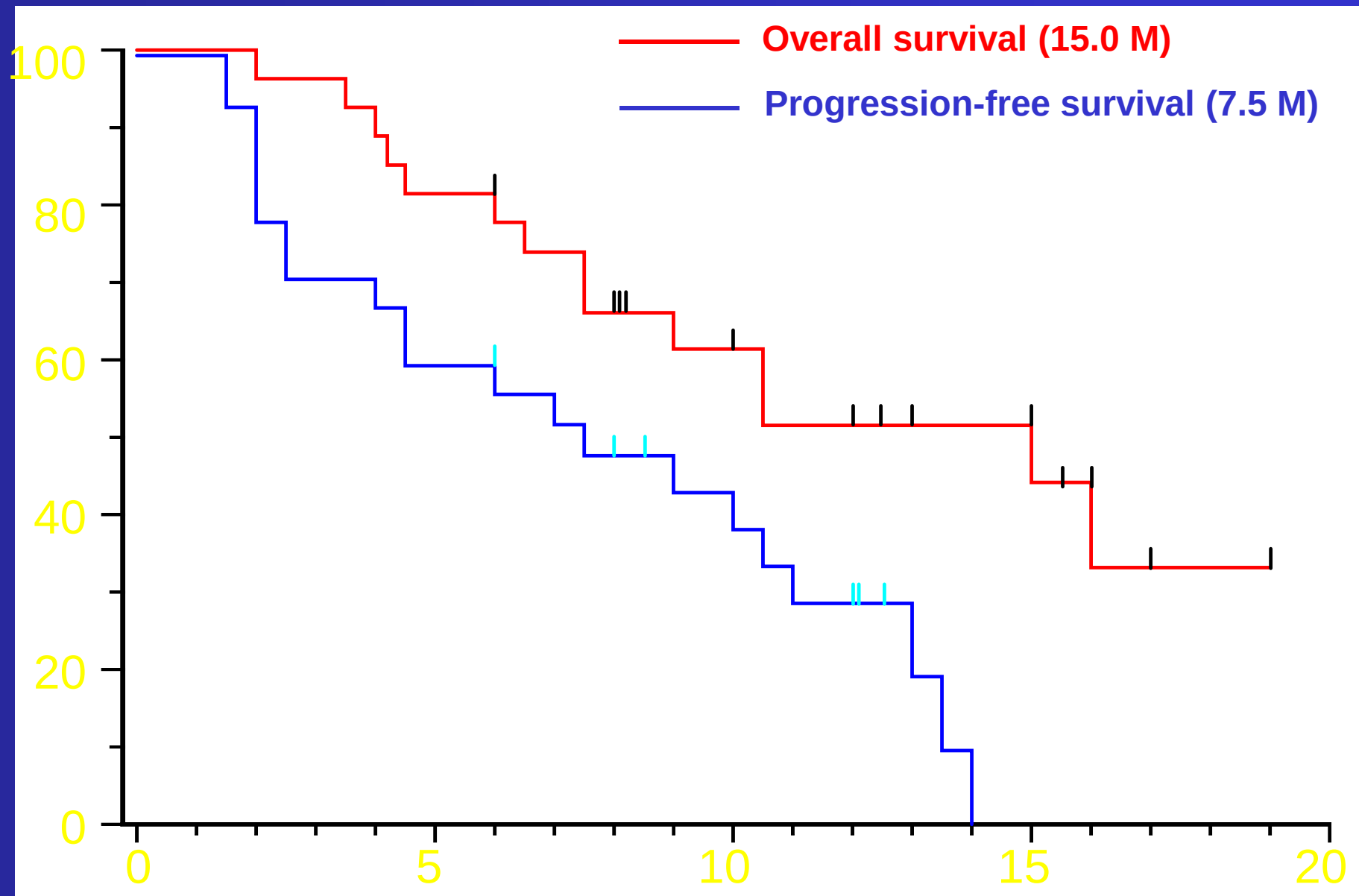
**Les traitements antérieurement reçus ne
modifient pas
l'efficacité du cetuximab**

**La différence des taux de réponse entre
les deux bras se maintient quel que soit
l'âge**

ETUDES SPECIFIQUES CETUXIMAB/SUJETS AGES

- Bouchahda et al
- 56 pts > 70 ans, OMS > 1
- 2 à 5 lignes de chimiothérapies ant
- Schéma: cetux seul ou combiné à 5FU/CPT11

Survival (%)



Time (months)

Bevacizumab et patients âgés

- Etude BICC-C (*Barrueco et al ASCO 2007*)
 - Phase III, analyse par sous-groupe planifiée
 - 280 pts < 65 ans et 150 pts > 65 ans (âge médian 71)
 - Pas de différence de tolérance en fonction de l'âge

PFS (mois)	FOLFIRI période 1	FOLFIRI-BEV période 2
< 65 ans	7,5	11,1
> 65 ans	7,6	11,2

Bevacizumab et patients âgés

- Analyse poolée essais phase II et III

	< 65 ans		>65 ans		≥ 70 ans	
	BEV	Placebo	BEV	Placebo	BEV	Placebo
N	930	934	567	575	362	350
Age médian	56	54	72	71	74	74
HR PFS	0,59 (0,52-0,66)		0,58 (0,49-0,68)		0,58 (0,53-0,64)	
HR SG	0,77 (0,69-0,86)		0,85 (0,74-0,97)		0,79 (0,66-0,93)	

Bevacizumab et patients âgés

- Cohorte BRITE (Kozloff et al ASCO-GI 2008)

	Total (n = 1 953)	< 65 ans (n = 1 057)	65 ans - 74 ans (n = 533)	≥ 75 ans (n = 363)	≥ 80 ans (n = 161)
Perforations digestives (%)	2	2,6	1,5	1,1	0,6
Hémorragies ou retards de cicatrisation postopératoires (%)	5,1	5,5	4,5	4,5	3,8
Hémorragies grade 3- 4 (%)	2,6	2,2	3,4	2,5	1,2
Événements thromboemboliques artériels (%)	1,9	1,6	1,3	3,9	3,7
Apparition / aggravation HTA (%)	20,7	20,5	20,6	21,2	21,1
Mortalité à 60 jours (%)	2,1	1,4	3,4	2,2	3,1



Faisabilité de l'association chimiothérapie-bevacizumab confirmée quel que soit l'âge

review

Annals of Oncology 20: 5–16, 2009

doi:10.1093/annonc/mdn532

Published online 15 October 2008

Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations

D. Papamichael^{1*}, R. Audisio², J.-C. Horiot³, B. Glimelius⁴, J. Sastre⁵, E. Mitry⁶, E. Van Cutsem⁷, M. Gosney⁸, C.-H. Köhne⁹ & M. Aapro¹⁰

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Review article: benefits and risks of chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer

E. MITRY & P. ROUGIER

Aliment Pharmacol Ther 29, 161–171

COURS FRANCOPHONES SUPERIEURS CANCER DU SEIN M+

- TRAITEMENTS SYSTEMIQUES CHEZ LES
SUJETS AGES en 2010

- Pr Jean-Philippe SPANO
 - GHPS

Les risques

- Aspects pharmacocinétiques
- Risques toxiques spécifiques
 - Toxicité rénale / Surdosage
 - Toxicité cardiaque (anthracyclines)
 - Pharmacocinétique, pharmacodynamie
 - Réserve médullaire
 - Réserve fonctionnelle
 - Polymédication - Comorbidités
 - Troubles cognitifs ?
- Risques gériatriques
 - Troubles cognitifs et psychosociaux : perte d'autonomie
 - Chutes, nutrition, sarco/ostéopénie

Chimiothérapie.....

Toxicité cardiaque des anthracyclines

- Risque d'insuffisance cardiaque congestive

Pinder, JCO 2007

38,4% (RR=1,26) vs 32,5% vs 29,0%

FR : âge (HR=1.79 par 10 ans;1.66-1.93), race noire, trastuzumab (HR=1.46;1.21-1.77), HTA (HR=1.45;1.39-1.52), diabète (HR=1.74;1.66-1.83), pathologie coronarienne (HR, 1.58;1.39-1.79)

⇒ Rôle des doxorubicines liposomales pégylées

⇒ En situation adjuvante

– **GERICO-06** : 4 cycles Myocet ® + Cyclophosphamide

– **CASA (IBCSG)** (patients non candidats à une chimiothérapie par anthracyclines) : 8 cycles Caelyx® 20 mg/m²/2 sem vs chimiothérapie métronomique (méthotrexate et cyclophosphamide) vs abstention

– **Wildiers, CROH, 2008**

⇒ En situation métastatique : Etude **DOGMES** du GINECO

⇒ Quelle surveillance ?

⇒ BNP

⇒ SRI (Strain Rate Imaging)

RECOMMENDATIONS (SIOG)

- Goals are not different from younger counterparts
- If ER/PR negative or hormone refractory or life-threatening: CT (taxanes, capecitabine, vinorelbine, gemcitabine... « weekly » and liposomal anthracyclines)
- For « unfit »: 75% standard dose and delay + informative booklets and phone contacts (Aapro, 2009)
- BUT we must take into account:
 - - individual patients' estimated absolute benefit
 - - life expectancy
 - - treatment tolerance and drug availability
 - - preference

» The « best » regimen has not yet been defined!!!!

Hormonothérapie.....

- Un profil en général plus favorable
- Plus de 80% des cancers du sein de la femme âgée sont RH positifs.....

RECOMMENDATIONS (SIOG)

- HR + : HT remains the treatment of choice if no life-threatening disease
- AI > TAM: only one study with letrozole for > 70 but
- AI: a better overall tolerance
- TAM remains a valuable alternative to AI if adverse events or cost issue
- After 1st line, in case of stable disease, subsequent lines of non-cross resistant can be proposed
- A new option: pure antagonist Fulvestrant
- Perspective: metronomic cyclophosphamide plus letrozole > letrozole alone : OR: 87.7% vs 71.9% - Bottini et al, JCO 2006

Wildiers, Lancet Oncol 2007

TARGETED THERAPY

- HER2+++ : in HERA, few patients > 70 y but:
 - » A significant effect on DFS irrespective of age!
 - » But in NSABP31: age > 50 was an independant predictor of trastuzumab -associated congestive heart failure
 - » Cardiac advserse events are more a concern in older patients at higher risk of cardiovascular disease!

METASTATIC BREAST CANCER

- MAIN AIMS: quality of life, minimizing **prolonging** symptoms without excessive toxicity
- HT: if HR+: TRT of choice! IA but TAM remains an alternative if adverse events or cost are a concern.
- The other alternative: fulvestrant when a IA has been used and vice versa
- CT: benefits are similar than younger
 - option: weekly taxanes, liposomal anthracyclines, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine
 - Adapted doses are required: PK and PD and monotherapy is generally favoured!
 - Role +++ of supportive care (GCSF, biphosphonate...)
 - Bevacizumab: few data but caution for > 65y, increased risk of arterial TEE while combinations with CT and risk factors

- Toxicités spécifiques -

- Hématologiques : ↗ anémie
- ▲ déficit vitamines (folate, carence martiale)
- ↘ cellularité médullaire
- ↘ Lymphocytes T
- ↘ taux d'Ig
- Anomalies qualitatives des plaquettes



↗ Décès par complications infectieuses

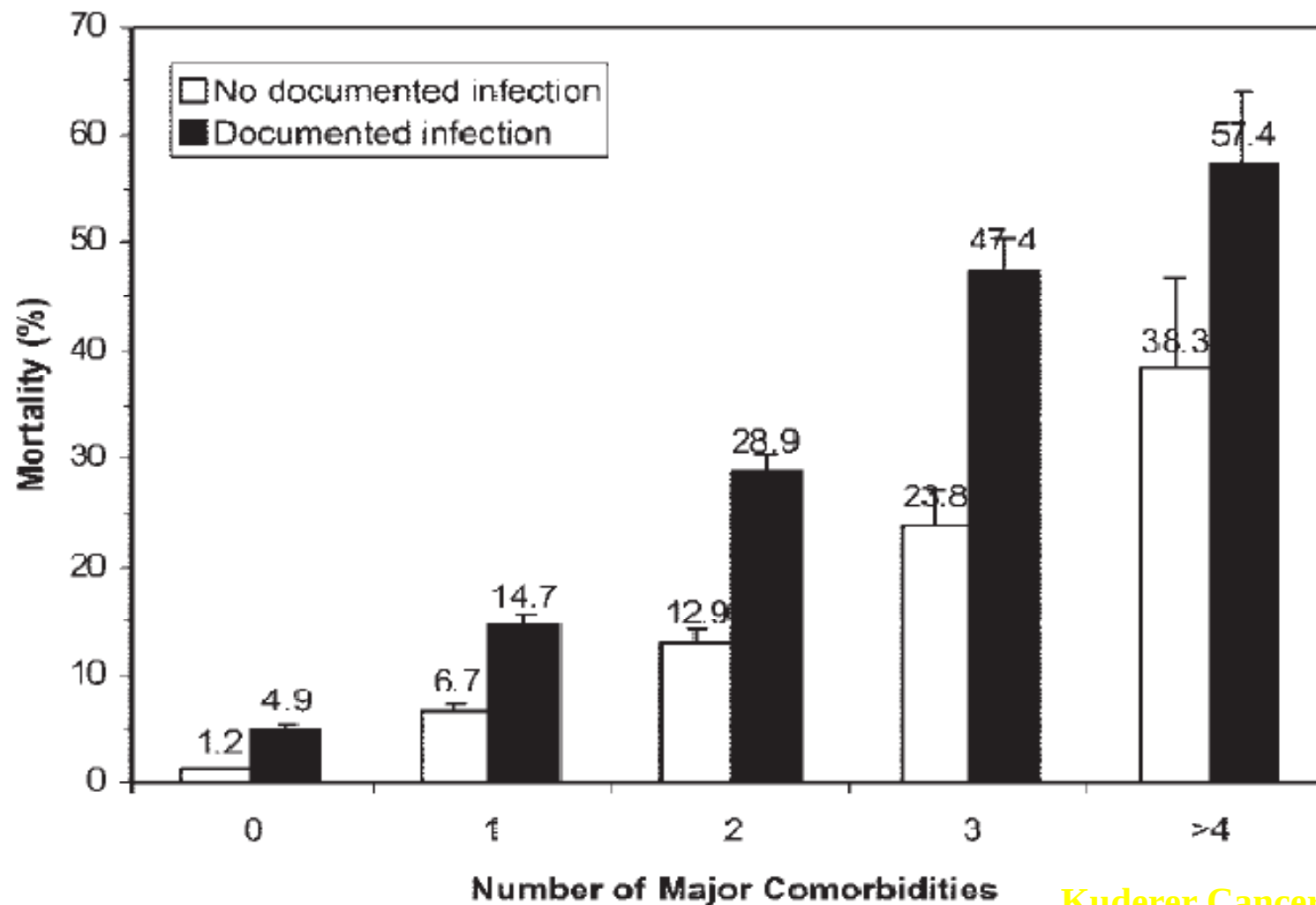
La comorbidité, facteur de risque de neutropénie fébrile

- Maladie à un stade avancé^{1,2}
- Cytopénie (envahissement médullaire)²
- Radio chimiothérapie combinée²
- Épisode antérieur de NF^{1,2}
- Age ≥ 65 ans^{1,2}
- Comorbidités^{1,2}
- État de santé médiocre (PS ≥ 2)^{1,2}
- Mauvais état nutritionnel^{1,2}
- Plaie ouverte ou infection active²

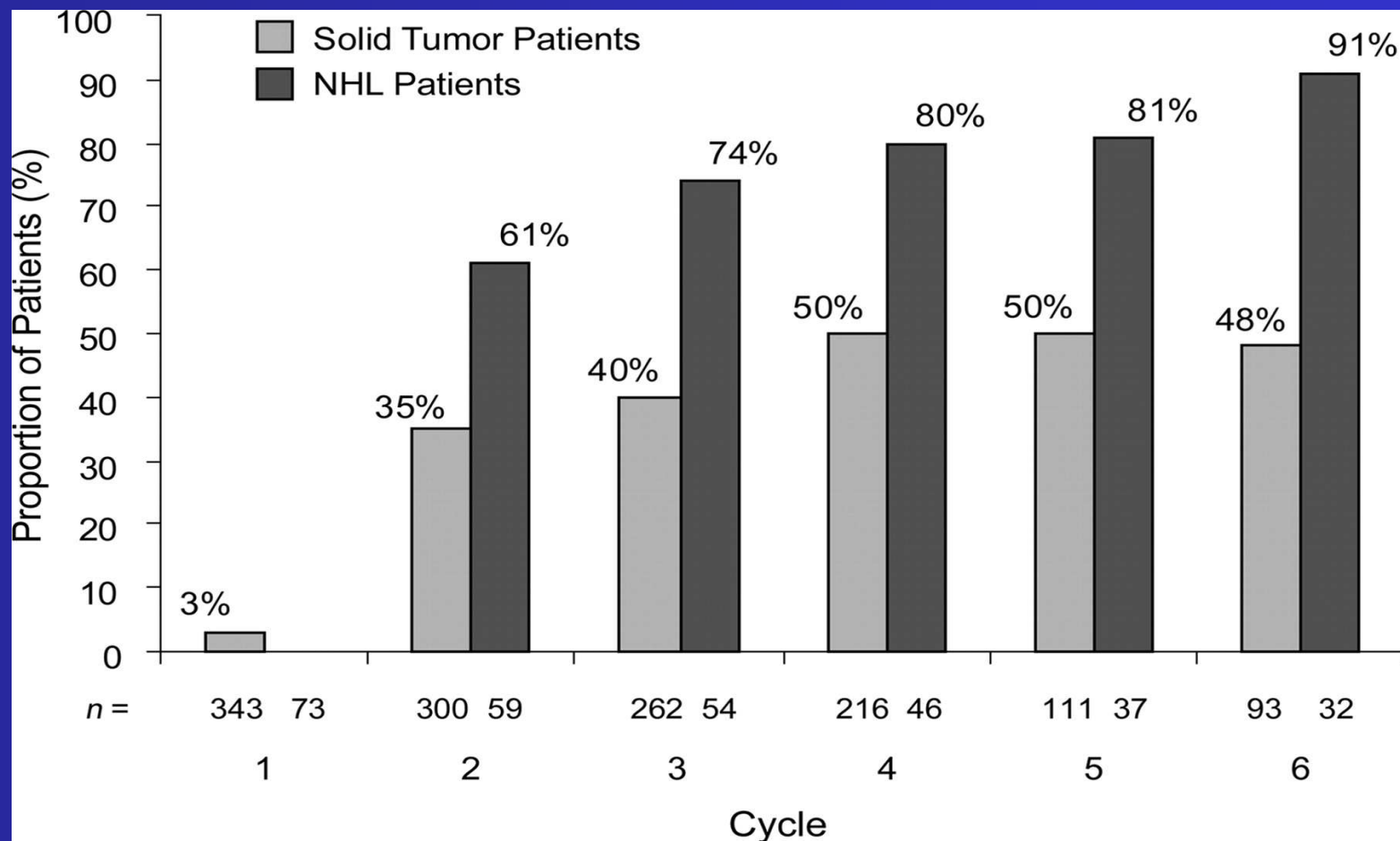
¹Aapro MS, et al. *Eur J Cancer*. 2006. 42(15):2433-53

²Smith TJ, et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205

La comorbidité, facteur prédictif de mortalité en cas de neutropénie fébrile

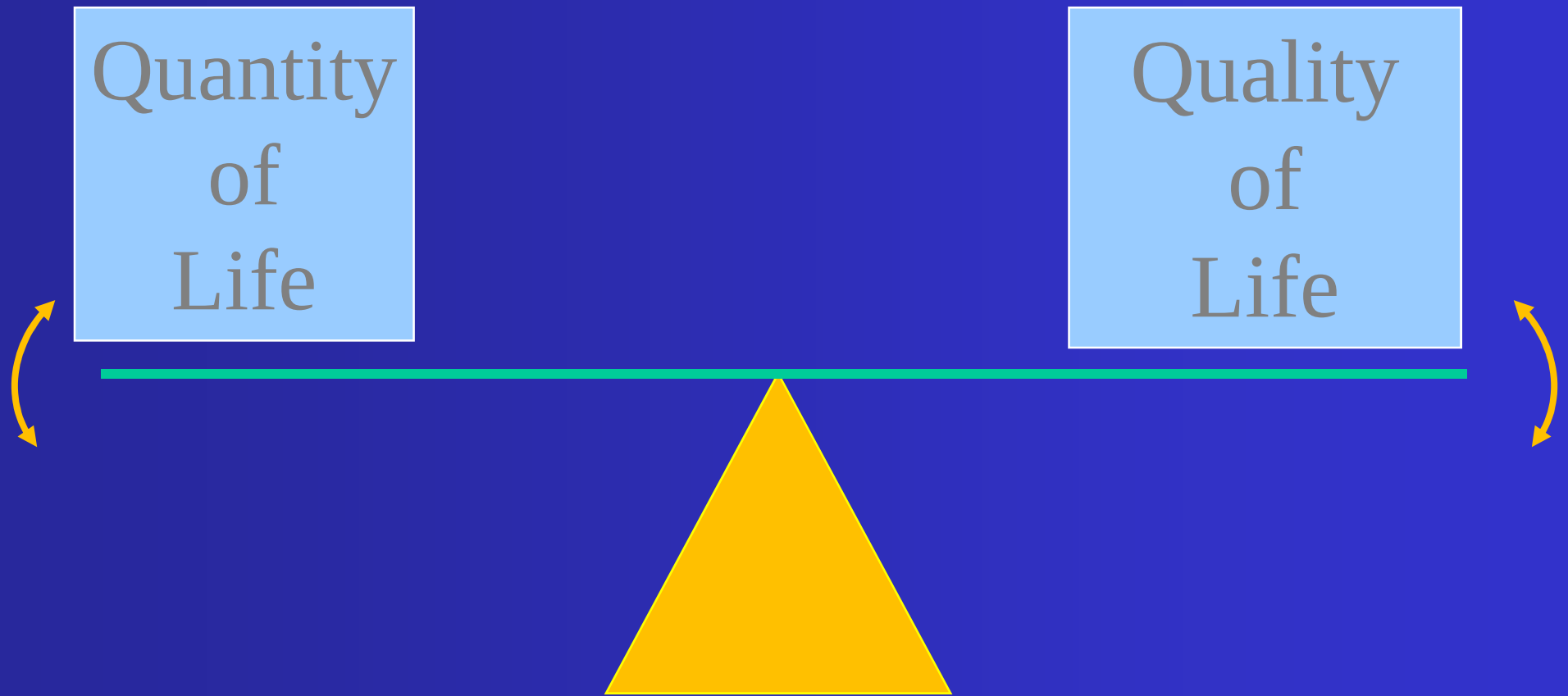


Use of pegfilgrastim in each chemotherapy cycle in the physician-discretion arm



Balducci, L. et al. Oncologist 2007;12:1416-1424

Balancing Treatment Efficacy and Toxicity Is a Major Objective



Conclusions (1)

- Individualisation du traitement dans le cadre d'une approche globale gériatrique et multidisciplinaire
- Tolérance et efficacité de la chimiothérapie chez les patients sélectionnés
- L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des cancers du sujets âgé présuppose leur inclusion dans les essais cliniques

CONCLUSIONS (2)

- Comme pour la chimiothérapie, en l'absence pour l'instant d'un manque de données suffisantes:
 - L'âge seul n'est plus une raison suffisante pour décider du traitement cytotoxique
 - Le PS n'est pas non plus suffisant
 - Co-facteurs à considérer: absorption, pharmacocinétique, pharmacodynamie, polymédications, variabilité interindividuelle
 - Une bonne communication avec le patient est cruciale
 - Une évaluation gériatrique (physique, psychologique) s'avère indispensable

**Un premier message à faire passer :
l'âge n'est pas tout
(et ne veut parfois pas dire grand-chose)**

- **MERCI.....**

