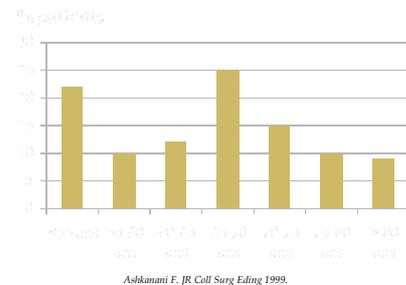


ONCOGERIATRIE ET CANCERS DIGESTIFS

Rencontre annuelle bretonne de
cancérologie digestive
Le 30/1/2009

- Population âgée et cancers digestifs :
 - 60% des cancers digestifs surviennent après 65 ans.



INTRODUCTION

AGE ET CANCER : pourquoi?

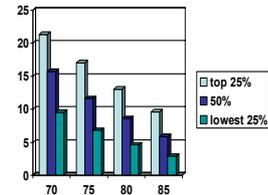
- La population vieillit (*Insee 2003*):
 - en 2000 : 16% de la population >65 ans
 - en 2050 : 32% de la population > 65 ans
- Cancer : maladie du sujet âgé
 - 2^{ème} cause de mortalité en France au-delà de 75 ans
 - 31% des cancers surviennent chez des patients de + de 75 ans (*estimation FRANCIM 2005*)

- Accumulation de mutations d'ADN par exposition prolongée aux carcinogènes et au stress oxydatif (processus cumulatif)
- Diminution des mécanismes de réparation de l'ADN (vieillesse)
- Résistance à l'apoptose
- Diminution du contrôle de la prolifération cellulaire
- Vieillesse du système immunitaire

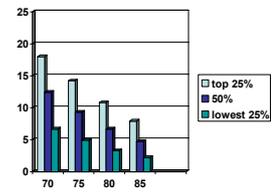
L' ONCOGERIATRIE

Walter et al, JAMA 2001;285:2750-6

ESPÉRANCE DE VIE FEMME



ESPÉRANCE DE VIE HOMME



- **Objectif** : améliorer l'état de santé du patient âgé atteint de cancer
- **Prise en charge pluridisciplinaire**
- **Un constat** : la survie des patients âgés liée au cancer est toujours plus mauvaise que celle des adultes plus jeunes avec une forte mortalité initiale
 - Plus grande fragilité du sujet âgé
 - Stades de diagnostic différents
 - Thérapeutiques moins agressives et donc moins efficaces
 - Peu d'essais thérapeutiques

• **VIEILLISSEMENT** : ensemble des mécanismes entraînant une ↓ de la capacité de l'organisme à s'adapter aux conditions variables de l'environnement

VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE
Facteurs génétiques et environnementaux

HETEROGENEITE
DES SUJETS AGES

COMORBIDITES

- ⇒ Risque de sous-traitement
- ⇒ Risque de sur-traitement

• Espérance de vie :

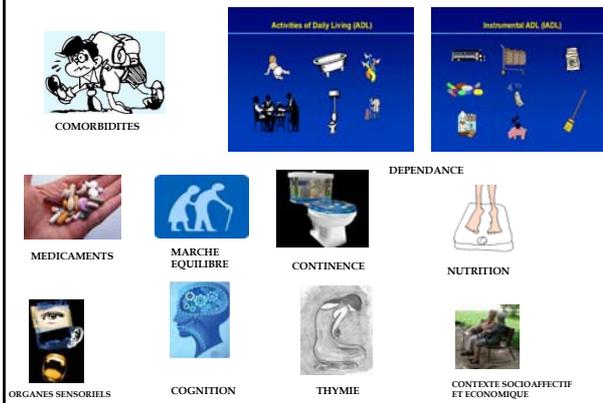
- L'âge chronologique n'est pas un argument pour moins traiter ,
- l'âge physiologique peut l'être (comorbidités, autonomie, état nutritionnel, cognitif..).
- Les patients âgés sont demandeurs de traitement (*Extermann et al : J Clin Oncol; 2001*)
- *Insee 2007* : A 86 ans : en moyenne 5.8 ans pour les hommes et 6.7 ans pour les femmes.

• COMORBIDITES :

- Pathologies actives dont souffre le malade en plus de la pathologie néoplasique. Plus d' 1 patient / 4 > 70 ans => aucune comorbidité.
- Nombre et gravité => influence directe sur la survie (risque d'événement toxique , perte d'autonomie).
- Le traitement anticancéreux peut décompenser ou aggraver les comorbidités.

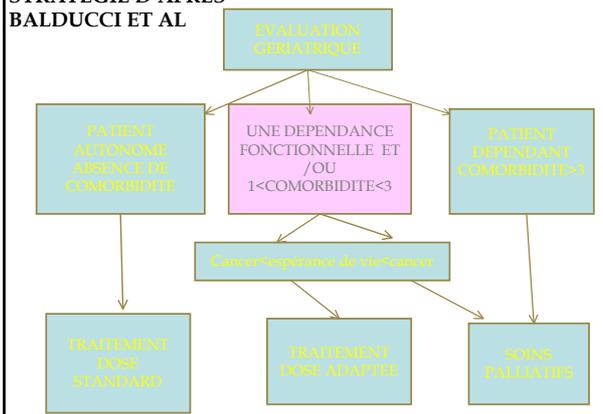
- **Comorbidités prédictives d'une mortalité accrue** (*Balducci L; Oncologist 2000*)
 - DIABETE : en particulier complications neurologiques
 - INSUFFISANCE RENALE
 - CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE, INSUFFISANCE CARDIAQUE
 - ATCD D'AUTRES CANCERS
 - BPCO
 - ATTEINTE CEREBROVASCULAIRE
 - ANEMIE
 - ARTHROSE INVALIDANTE
- **2 scores corrélés à la survie : index de Charlson, échelle CIRSG**

EGS : COMMENT ?



- **Ce qu'on cherche à estimer :**
 - la **FRAGILITE** de notre patient
 - => diminution des réserves et de la résistance face aux agents stressants en raison de l'addition des déficiences de divers systèmes physiologiques
- **En bref , sera-t-il capable de supporter le stress des traitements que nous aimerions lui proposer?**

STRATEGIE D'APRES BALDUCCI ET AL



- **Une aide : l'évaluation gériatrique**
 - Recommandée par la SIOG
 - Intérêt démontré (*Extermann M, Crit Rev Oncol Hematol 2004; Mac Corkle R, JAGS 2000*)
 - Forme la meilleure non précisée pour les patients atteints de cancer
 - Celle utilisée classiquement : EGS
 - Mêmes patients que dans les services de gériatrie? pas tout à fait : un peu moins dépendants, un peu moins de comorbidités (*Repetto L, cancer 1998; Retornaz F, J Gerontol Medical Science 2007*)
 - Outil de dépistage en cours de validation pour cette population âgée atteinte de cancer : ONCODAGE

- **C'est cette population intermédiaire, fragile, qui fait tout l'intérêt de l'oncogériatrie :**
 - Population la plus fréquente
 - Exclue des études cliniques jusqu'à ces dernières années
 - Nécessitant une prise en charge globale en plus d'une prise en charge du cancer afin d'éviter une décompensation aiguë sous forme de syndrome gériatrique .

CANCERS DIGESTIFS ET SUJET ÂGE

CANCER DU COLON : Chimiothérapie adjuvante

- peu de gain de survie avec l'apparition de la chimiothérapie adjuvante chez le SA les 25 dernières années
- car chimiothérapie très peu réalisée : – fréquente et souvent non terminée (Bradley et al 2008)

	< 65 ans	> 75 ans
Réalisation chimiothérapie adjuvante stade III	86,1%	24,4 %

Mitry et al
Eur J cancer 2005

CANCER DU COLON

- 38000 nouveaux-cas en 2005
- Âge moyen au diagnostic :
 - Homme : 72 ans
 - Femme : 75 ans
- Patients > 75 ans dans 45 % des cas

CANCER DU COLON : Chimiothérapie adjuvante

- Pourtant avec 5-FU: (méta-analyse de Sargent, N Eng J Med 2001)
 - 506 patients > 70 ans dont 23 > 80 ANS
 - GAIN DE SURVIE IDENTIQUE : survie globale et survie sans récurrence
 - PAS PLUS D'EFFETS SECONDAIRES SAUF LEUCOPENIE si FU bolus
- Et avec Folfox ? Etude Mosaic
 - amélioration de la SSR de façon significative pour les stades 3 à 6 ans.
 - résultats comparables avant et après 70 ans
 - Pb : Âge limite d'inclusion : 75 ans

CANCER DU COLON : Chirurgie

CHIRURGIE CURATIVE : TOUJOURS SI REALISABLE

OBSTACLES

- mortalité post-opératoire ↑:
 - avec l'âge : X 6 après 85 ans (Lancet 2000;356:968-74)
 - si chirurgie faite en urgence
 - si au moins 2 comorbidités (Arnaud JP. Dis Colon Rectum 1991)

MALGRE LES OBSTACLES

- mortalité post-opératoire ↓ car les diagnostics sont plus précoces (notamment grâce au dépistage).
- proportion de patients opérés à visée curative ↑ (Mitry E. Eur J Cancer 2005)

CANCER DU COLON : Chimiothérapie adjuvante

- QUE CONCLURE AU-DELA DE 75 ANS?
 - Chimiothérapie adjuvante si bon état général, demandeur et espérance de vie supérieure à l'espérance de vie en cas de récurrence tumorale
- Et au-delà de 80 ans ?
 - Probablement la même chose mais pas d'étude...
- Intérêt du phénotype MSI ?
 - Fréquence du phénotype MSI augmente avec l'âge (30% > 85 ans ; Yiu et al. Dis Colon Rectum 2005)
 - Tumeurs avec phénotype MSI de meilleur pronostic mais moins chemo-sensibles . A prendre en compte si chimiothérapie adjuvante...

CANCERS DU COLON METASTATIQUE

	< 70 ans	> 70 ans
% chimiothérapie	70 %	43%

Sanoff HK. J Clin Oncol 2005

- délai diagnostic-traitement augmenté
- intervalles entre les cycles allongés

CANCER DU RECTUM

- Les standards thérapeutiques actuels n'ont pas été validés chez le sujet âgé
- Efficacité de la radiothérapie identique, mêmes doses.
- EGS
- Surveillance++
 - Attention à la déshydratation si diarrhées
 - Attention à la compliance : transports, éloignement familial
 - Problème patients déments : nécessité coopération

CANCER COLIQUE METASTATIQUE

5FU	RO, SSP indépendants de l'âge Un peu + de mucite avec 5FU bolus Amélioration de l'état général	Méta-analyse de 22 essais : Fochprecht G. Ann Oncol 2004. Popescu RA. J Clin Oncol 1999. Mabro et al. Rev Med It 1999.
FOLFOX vs LV5FU2	Bénéfice du Folfox par rapport au LV5FU2 id avant et après 70 ans. + de toxicité hémato Pb : pop sélectionnée et Peu de patients > 80 ans	Méta-analyse de 4 essais Goldberg et al : J Clin Oncol 2006
CAPECITABINE CAPECITABINE+ OXALIPLATINE	RO : 40%, tox gr 3,4 : 12% Âge médian 75 et 76 ans RO : 36 et 40% Tox grade 3,4 : 28 et 29%	Fellu J. J Clin Oncol 2005 2 phases II de 50 et 37 patients (Fellu J. Br J cancer 2006; Cornella P. Cancer 2005)

QUELQUES PRECAUTIONS AVEC LA CHIMIOTHERAPIE CHEZ LE SUJET AGE

FOLFIRI vs LV5FU2	patients > 75 ans en première ligne . Résultats préliminaires : efficacité > de folfiri (31 vs 18%). + de toxicité hémato + diarrhées mais pas + de DC toxiques	FFCD 2001-2002. Phase III prospective en cours, résultats préliminaires.
Cetuximab	Pas de donnée spécifique chez le SA. A priori, pas de CI	
Bevacizumab	pas de différence de survie mais pas non plus de recul sur les toxicités en particulier cardio-vasculaires . Plus que l'âge du patient , évaluer l'âge de ses artères. Risque d'accident artériel aigu si âge > 75 ans, DID, athérome diffus .	Analyse de sous-groupe : Barrueco et al, Asco 2007 . Population sélectionnée < 80 ans

- Efficacité de la chimiothérapie indépendante de l'âge
- Prendre en compte les paramètres pharmacocinétiques
- Intérêt pharmacogénétique
- Gestion des effets indésirables est optimisée par une évaluation gériatrique préalable : variabilité inter-individuelle

• Quelles toxicités?

- **RENALE:**
 - Clairance de la créatinine **++**, **risque de décompensation rénale**
 - Étude IRMA (insuffisance rénale et médicaments anti-cancéreux)
 - 4684 patients âge médian 58 ans (18-95 ans).
 - Seulement 7% avaient créatinine > 110
 - Mais 55% avaient une clairance anormale avec une insuffisance rénale de grade 2 à 5
 - Le + néphrotoxique : cisplatine
 - Penser à l'adaptation de doses (ex capecitabine)
- **CARDIAQUE :**
 - Anthracyclines, 5FU, Cisplatine, Herceptine, Paclitaxel...
 - **Bilan cardiologique++**

- **VOMISSEMENTS :**
 - + délétère chez SA
 - antiémétiques ++ , conseils. **ATTENTION DESHYDRATATION**
- **DIARRHEES :**
 - + fréquentes chez SA .
 - Traitement symptomatique.
 - Attention aux diarrhées en période d'aplasie.
- **Chimiothérapie orale et SA :**
 - **ATTENTION AU RESPECT DES PRISES ORALES; passage IDE**
- **ANTIEMETIQUES :** surveillance transit

- **HEPATIQUE :**
 - Irinotecan , taxanes, vinorelbine
 - **Attention INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES** (cytochrome P450)

- **MEDULLAIRE :**
 - ↓ réactivité au stress de la MO (++ si dénutri)
 - Prévention neutropénie par GCSF si risque de survenue de neutropénie fébrile > à 20 % , déficit immunitaire pouvant préexister
 - Anémie induite par chimio : EPO + fer IV si hb<11g/dl
=> car *conséquence sur la survie, facteur favorisant les chutes, la perte d'autonomie*

CONCLUSION

- **NEUROLOGIQUE :**
 - **ATTENTION AUX CHUTES + PERTE D'AUTONOMIE**
 - périphérique :
 - sels de platine et poisons du fuseau
 - +++ si diabète, alcool
 - centrale : sd cérébelleux avec 5fu
- **ORL : ATTENTION ISOLEMENT**
 - cisplatine et ototoxicité
- **PEAU : ATTENTION PERTE D'AUTONOMIE**
 - érythrodysesthésie palmo-plantaire
 - Capecitabine++
- **MUQUEUSES : ATTENTION ETAT NUTRITIONNEL**
 - hygiène bucco –dentaire ++
 - + de mucite au 5FU que sujet jeune (↓ cellules souches de la muqueuse buccale)

- En raison du vieillissement de la population et des co-morbidités associées au cancer : augmentation de situations cliniques complexes
- Intérêt d'un dépistage de ces situations (évaluations oncologique et gériatrique)
- Décision thérapeutique en RCP
- Prise en charge multi-disciplinaire, personnalisée

- **LE PLAN CANCER**

- Lancé en 2003

- **Mission d'Oncogériatrie :**

- **Mesure 38 : mieux adapter les modes de prise en charge et les traitements aux spécificités des PA**

- **Principales orientations :**

- Soins : égal accès aux soins, coordination des soins entre oncologues et gériatres, prise en charge de qualité en s'appuyant sur des référentiels reconnus scientifiquement

- Recherche : dynamiser, coordonner et financer une recherche spécifique du sujet âgé atteint de cancer

- Formation de professionnels médicaux et paramédicaux

- Information et éducation de la population