

Chimiothérapie du sujet âgé atteint de cancer colorectal

Les thérapies ciblées, gestion des effets secondaires et des complications liées aux traitements, gestion des comorbidités et des interactions médicamenteuses chez les sujets âgés y compris compléments alimentaires



Astrid Lièvre

Service des Maladies de l'Appareil Digestif
CHU Pontchaillou -Rennes
Université Rennes 1



Liens d'intérêt

- **Conférences:** Amgen, Astellas, Astra-Zeneca, BMS, Esteve, Ipsen, Leo-pharma, Mylan, Pierre Fabre, Servier, Viatris.
- **Board d'expert:** Astellas, Bayer, BMS, Incyte, Pierre Fabre, Servier
- **transport, inscriptions congrès:** Bayer, Boehringer, Ipsen, Mylan, Pierre Fabre, Roche, Servier, Viatris
- **Soutien à des projets de recherche:** Bayer, Lilly
- **essais thérapeutique:** BMS, Incyte

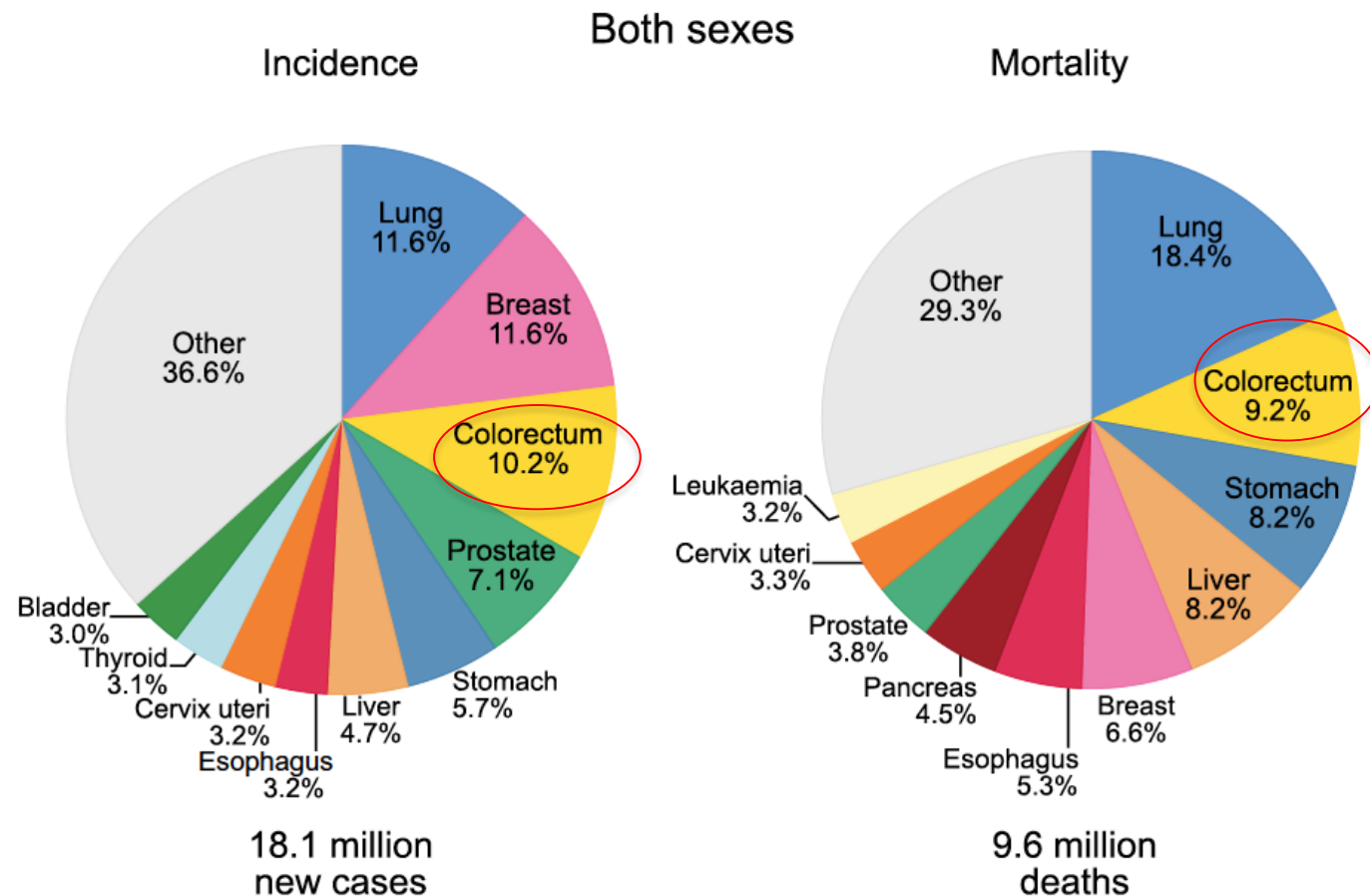
Epidémiologie : le CCR ... un problème majeur de santé publique



- **Au niveau mondial:**

- ✓ 3^{ème} cancer en fréquence
- ✓ 2^{ème} cause de décès par cancer

A



Epidémiologie : le CCR ... un problème majeur de santé publique

France-2018

- **Incidence: 43 336 nouveaux cas/an**
 - 3^{ème} cancer chez l'homme (après K prostate et K poumon)
 - 2^{ème} cancer chez la femme (après K sein)
- **Mortalité: 17 117 décès/an**
 - 2^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme
 - 3^{ème} cause de décès par cancer chez la femme

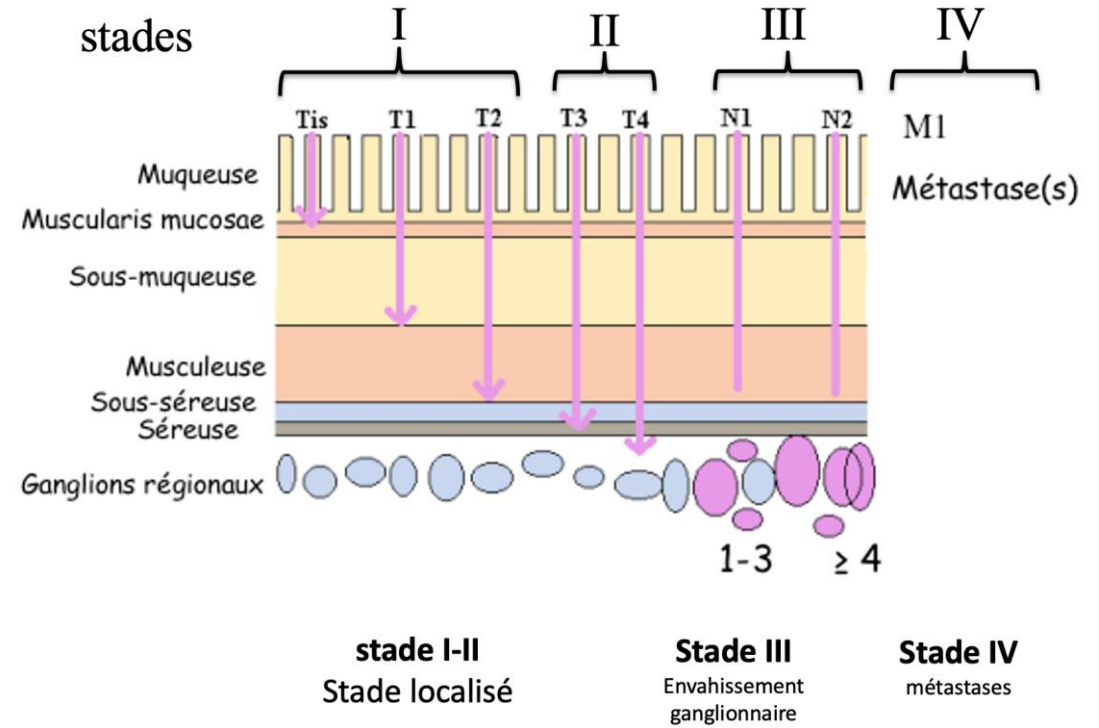


2^{ème} cancer le plus mortel

- **Survie: 55% à 5 ans**



Stade au moment du diagnostic



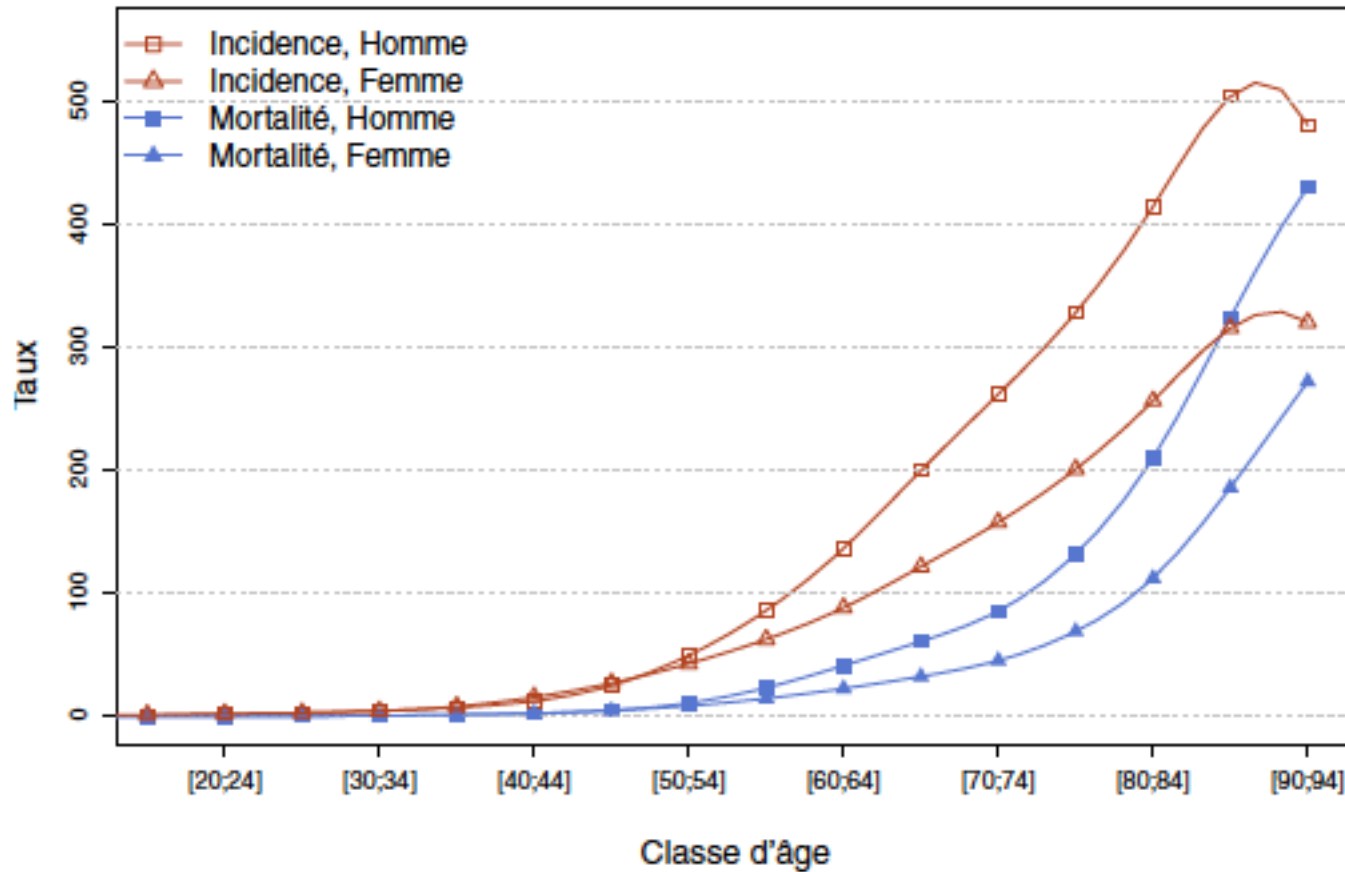
Stade au diagnostic	%
I	21,7
II	25,3
III	20,6
IV	26,5

Récidive métastatique
 ≈ 20-50%

- **CCR métastatique: situation fréquente (50% des pts atteints de CCR)**
- **Métastases: 1^{ère} cause de mortalité par CCR**

L'âge : facteur de risque de CCR n° 1

Age (>50 ans) → population à risque moyen



Taux d'incidence et de mortalité par tranche d'âge (2018)

Cancer colorectal : une maladie du sujet âgé

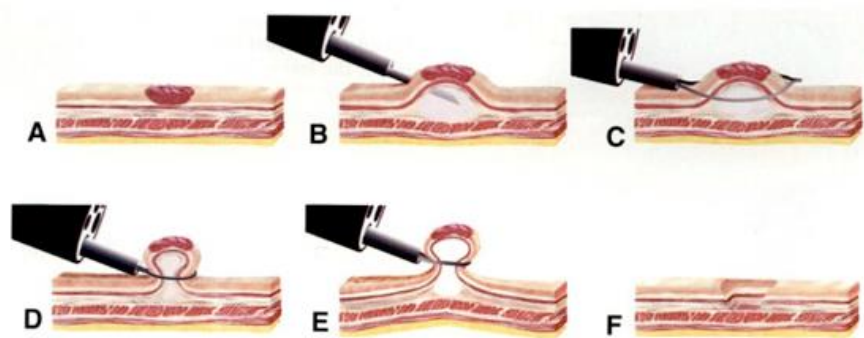


Plus de 40% des pts avec CCR \geq 75 ans
dont la moitié ont plus de 80 ans

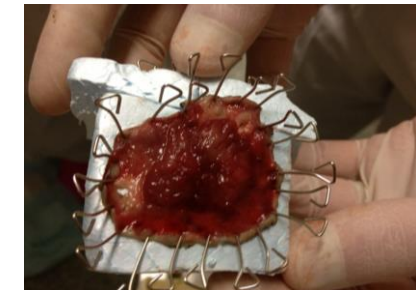
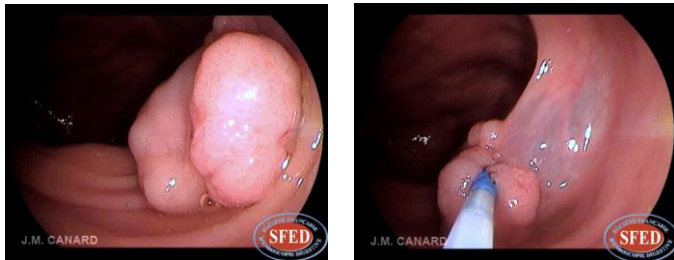
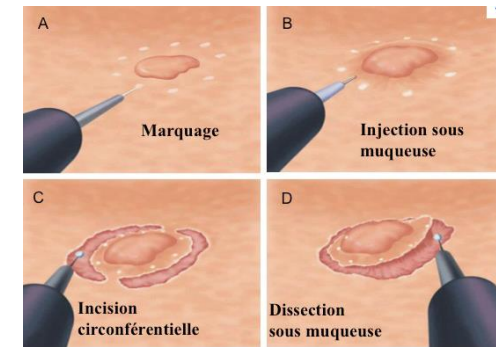
Chirurgie du cancer colorectal localisé superficiel

Cancer intramuqueux ou sous-muqueux proximal, bien différencié

Mucosectomie



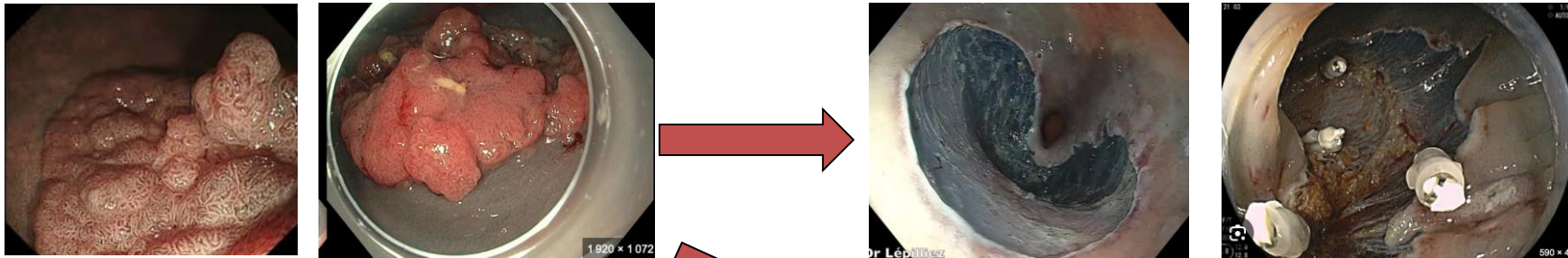
Dissection sous-muqueuse



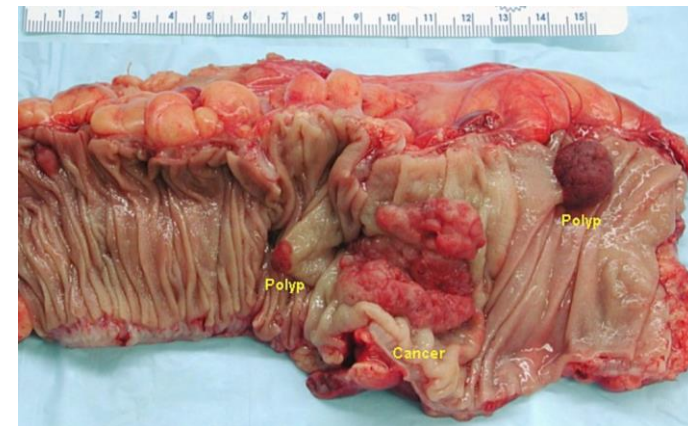
Chirurgie après résection endoscopique de polype ou cancer superficiel: indications

Traitement chirurgical inutile si:

- Cancer bien ou moyennement différencié
- Absence d'atteinte de la sous-muqueuse (ou très superficielle =sm1)
- Absence d'emboles vasculaires ou lymphatique
- Absence de budding
- Exerese complète et marge de sécurité > 1 mm

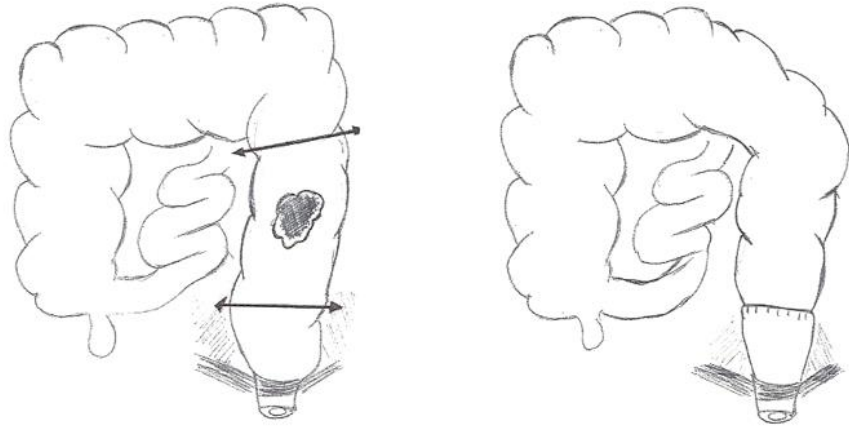


La présence d'au moins un de ces critères doit faire poser l'indication d'une colectomie complémentaire

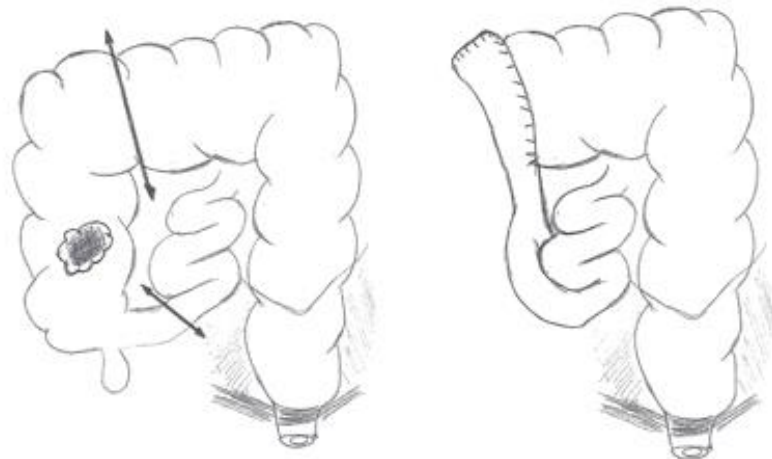


Chirurgie du cancer colorectal localisé

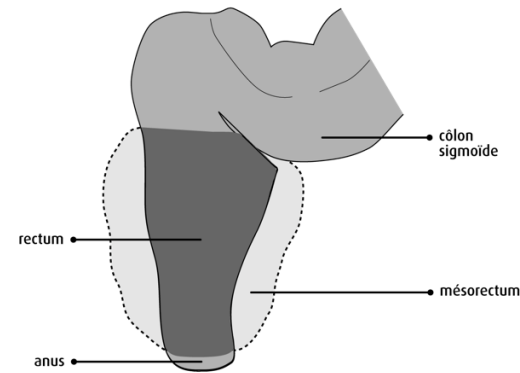
Cancer du côlon



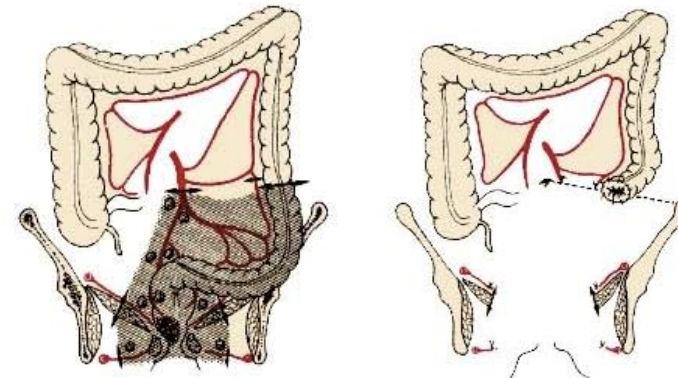
colectomie



Cancer du rectum



Proctectomie avec
exérèse du mesorectum



Amputation abdomino-
périnéale avec
colostomie définitive

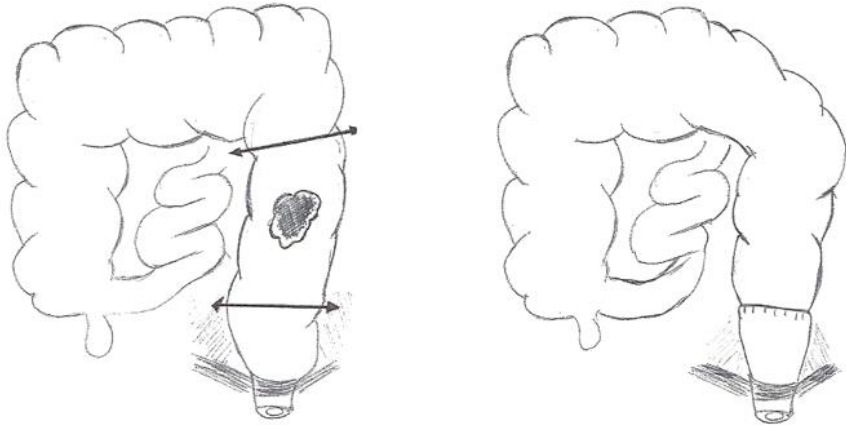
Traitement (néo) adjuvant des cancers colorectaux

Chimiothérapie adjuvante du cancer colique localisé

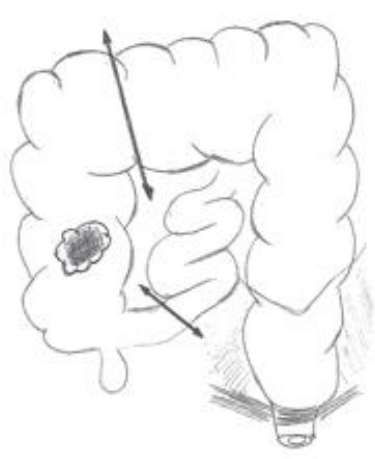
Chir cancer du côlon



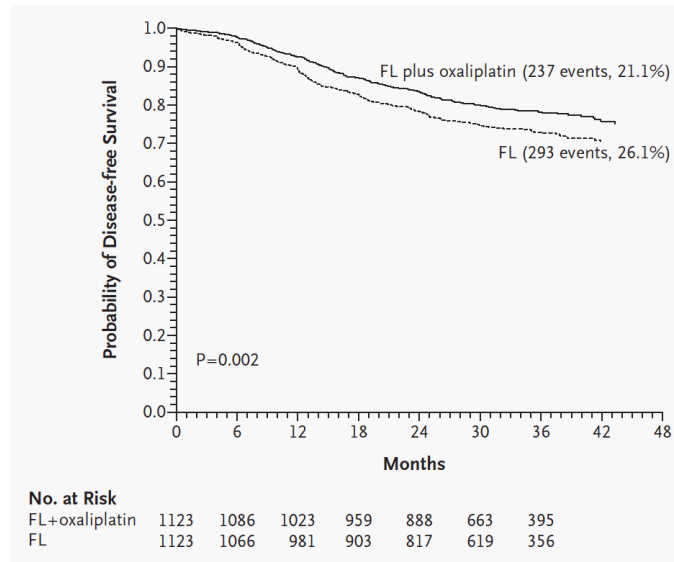
Si envahissement ganglionnaire (stade III)
Référence = Chimiothérapie adjuvante par FOLFOX > LV5FU2



colectomie



Essai MOSAIC

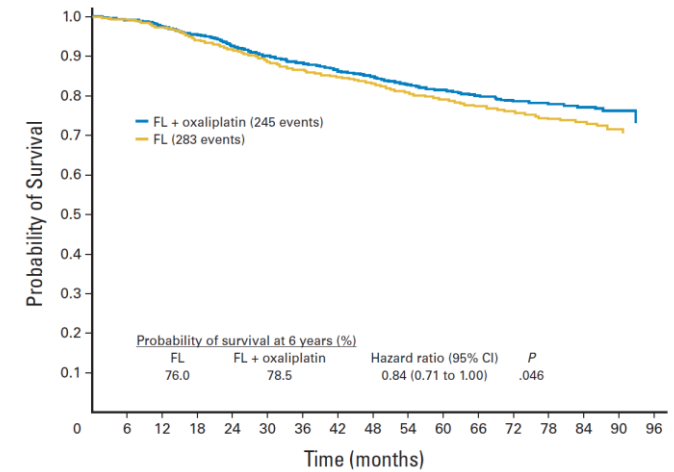


Survie globale

(André T et al. J Clin Oncol 2009)

Survie sans récidence

(André T et al. N Engl J Med 2004)



No. at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
FL + oxaliplatin	1,123	1,103	1,076	1,053	1,018	988	961	937	916	887	863	835	763	529	287	96	
FL	1,123	1,100	1,071	1,033	1,003	967	940	912	889	862	829	786	723	499	283	96	

Chimiothérapie adjuvante du cancer colique localisé



		DFS (HR)	p value
Combinations avec oxaliplatine			
MOSAIC¹	5-FU/oxaliplatine	0.80	<0.003
NSABP C-07²			
XELOXA³	Capecitabine/oxaliplatine	0.80	0.0045

- **Analyse survie selon l'âge (< ou ≥ 70 ans):**

Pas de bénéfice de l'ajout de l'oxaliplatine chez les pts ≥ 70 ans (SSP et SG)

- **Tests d'interaction âge-traitement** significatif dans l'essai NSABP C-07, les patients de moins de 70 ans étant les seuls à tirer un bénéfice de l'oxaliplatine (p= 0,039)

- **Confirmation de l'absence de bénéfice de l'ajout de l'oxaliplatine au 5-FU chez les sujets âgés**

- registres SEER, NYSCR, CanCORS, NCCN (st III) : 5489 patients ≥ 75 ans

- base ACCENT (7 essais randomisés, st II-III): 2575 pts ≥ 70 ans

Chimiothérapie adjuvante chez le patient âgé

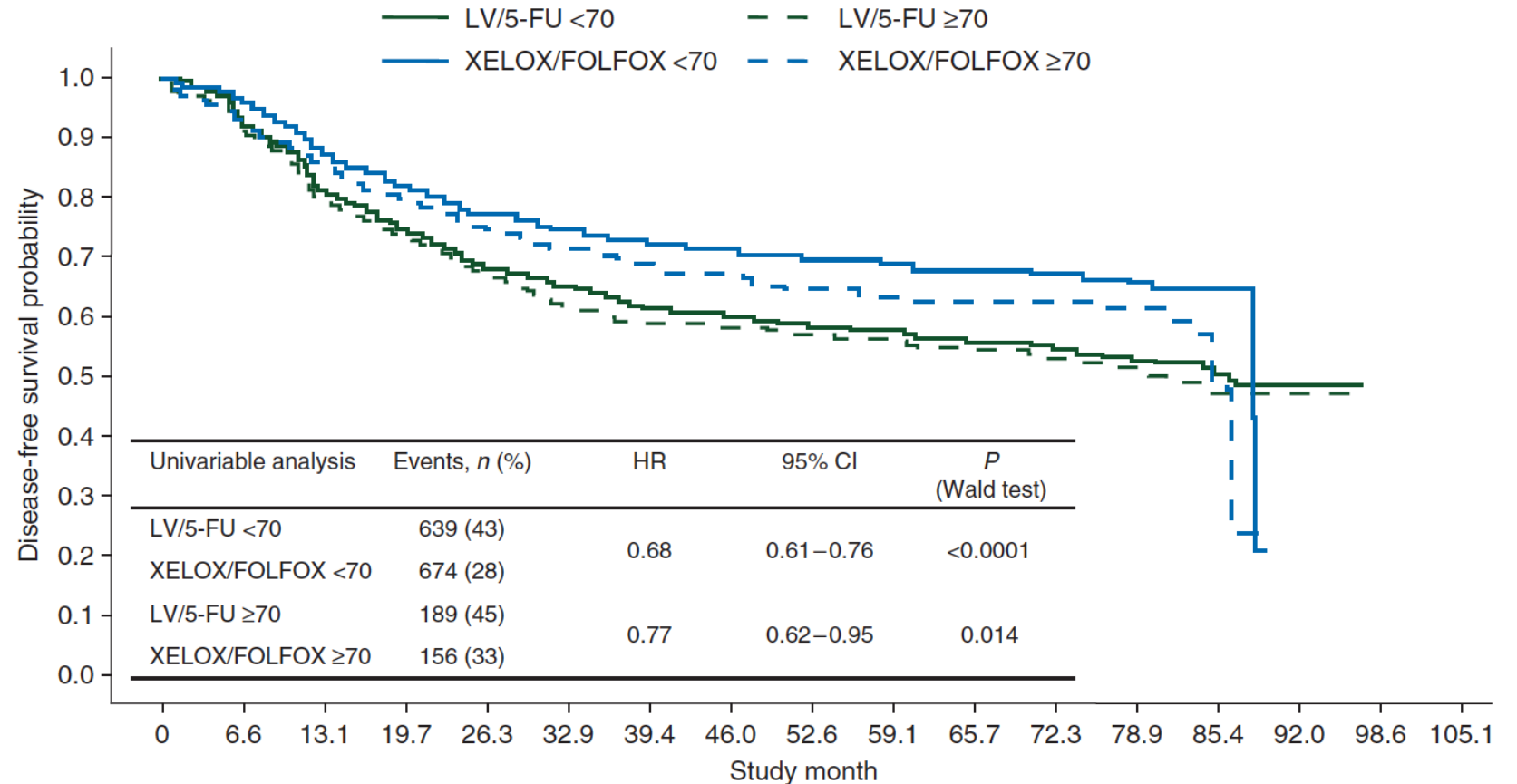
Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials

D. G. Haller^{1*}, M. J. O'Connell², T. H. Cartwright³, C. J. Twelves⁴, E. F. McKenna⁵, W. Sun⁶, M. W. Saif⁷, S. Lee⁵, G. Yothers⁸ & H.-J. Schmoll⁹

Annals of Oncology 26: 715–724, 2015



Bénéfice de l'oxaliplatine chez les pts ≥ 70 ans



Chimiothérapie adjuvante chez le patient âgé

A POOLED ANALYSIS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR RESECTED COLON CANCER IN ELDERLY PATIENTS

DANIEL J. SARGENT, PH.D., RICHARD M. GOLDBERG, M.D., STACY D. JACOBSON, M.D., JOHN S. MACDONALD, M.D., ROBERTO LABIANCA, M.D., DANIEL G. HALLER, M.D., LOIS E. SHEPHERD, M.D., JEAN FRANÇOIS SEITZ, M.D., AND GUIDO FRANCONI, M.D.

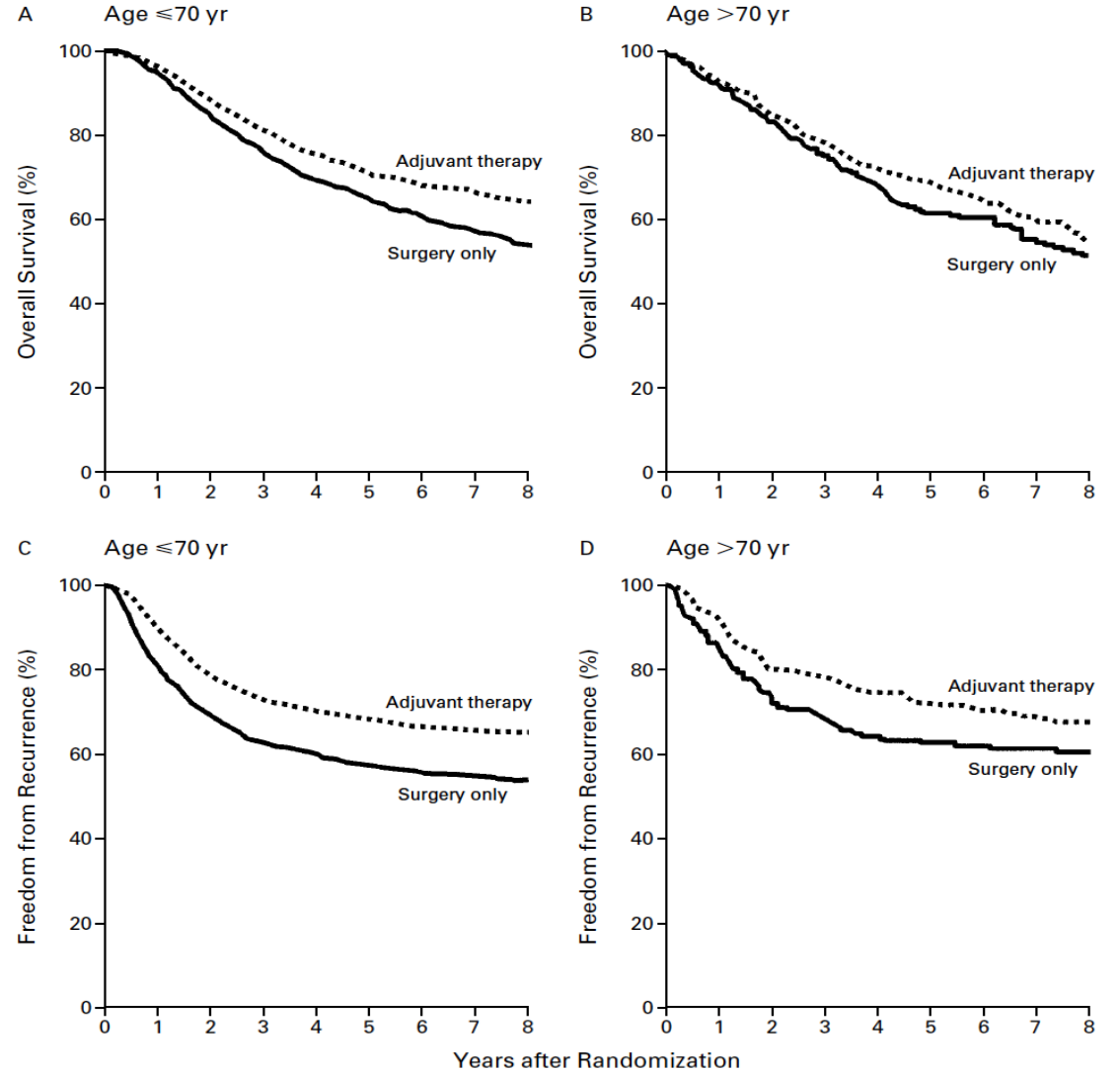
N Engl J Med, Vol. 345, No. 15 · October 11, 2001 · www.nejm.org ·



**Bénéfice de la Chimio adjuvante par 5-FU
chez les pts ≥ 70 ans**



Prise en compte des comorbidités et de
l'espérance de vie ++

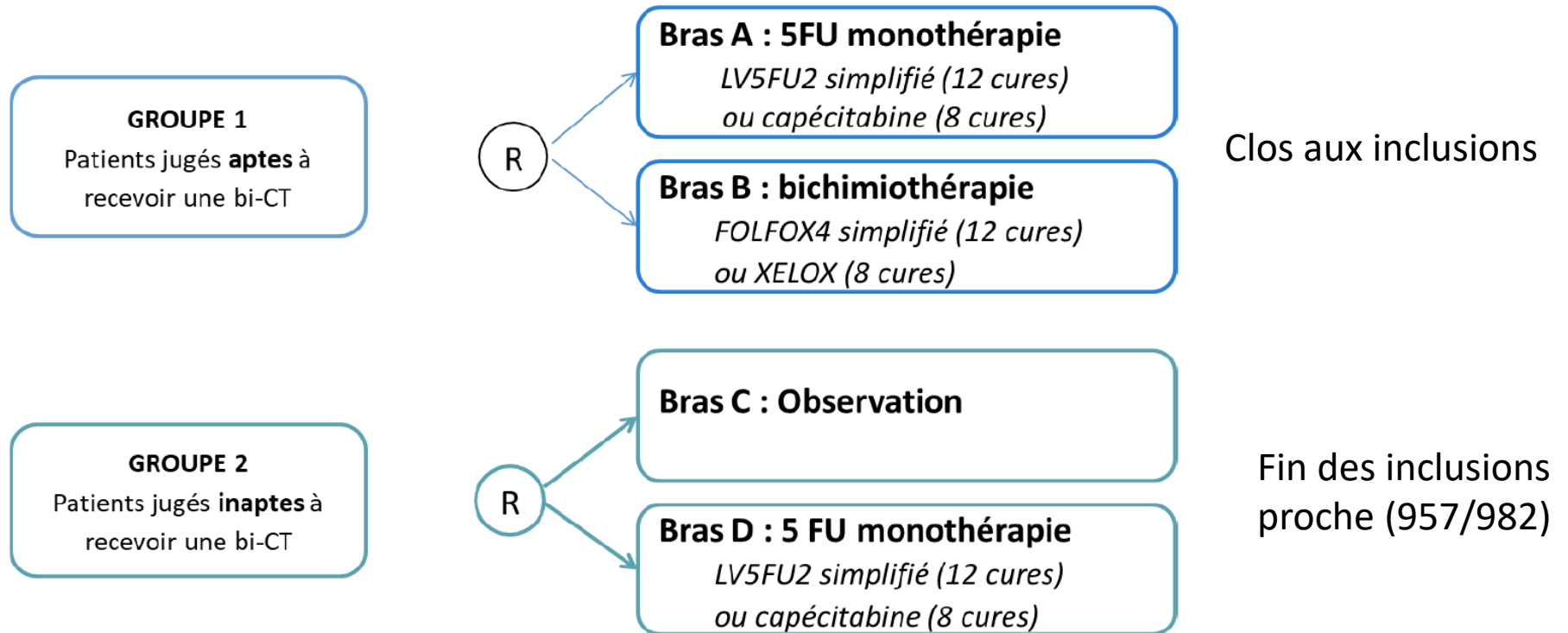


Chimiothérapie adjuvante chez le patient âgé

Essai de phase III PRODIGE 34 - ADAGE



Cancer colique stade
III réséqué
≥ 70 ans



Objectif principal : SSP à 3 ans

Stratification selon centre, sexe, stade (IIIA vs IIIB vs IIIC), présence d'une occlusion et/ou perforation et score IADL (normal vs anormal).

Chimiothérapie adjuvante chez le patient âgé

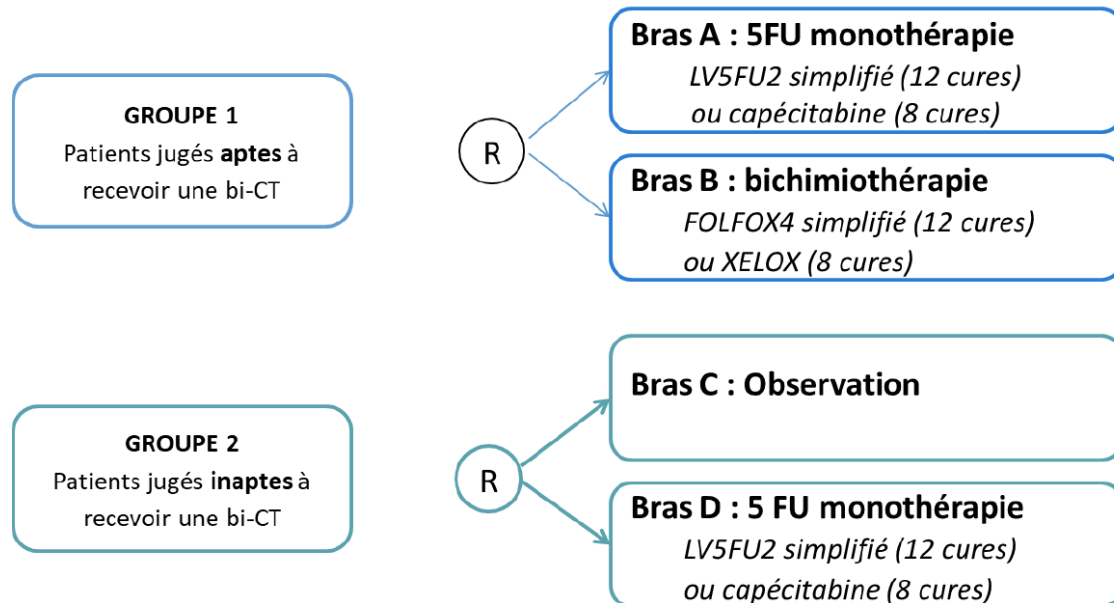


Essai de phase III PRODIGE 34 - ADAGE : résultats analyse préliminaire

Preliminary tolerance analysis of adjuvant chemotherapy in older patients after resection of stage III colon cancer from the PRODIGE 34-FFCD randomized trial [☆]

Thomas Aparicio ^{a,*}, Olivier Bouché ^b, Pierre-Luc Etienne ^c, Emilie Barbier ^d, Laurent Mineur ^e, Romain Desgrappes ^f, Véronique Guérin-Meyer ^g, Fayçal Hocine ^h, Jean Martin ⁱ, Valérie Le Brun-Ly ^j, Jacques Cretin ^k, Jérôme Desramé ^l, Yves Rinaldi ^m, Laurent Cany ⁿ, Claire Falandry ^o, Leila Bengrine Lefevre ^p, Miguella Marous ^q, Eric Terrebbonne ^r, Laurent Mosser ^s, Justine Turpin ^t, Anthony Turpin ^u, Lucille Banguion ^v, Cynthia Reichling ^w, Marc Van den Eynde ^x, Elisabeth Carola ^{y,1}, Sandrine Huret ^{z,1}

Digestive and Liver Disease 55 (2023) 541–548



- **Patients traités par 5-FU/oxaliplatine** (comparés aux pts traités par fluoropyrimidine seule)
 - ✓ Plus de toxicité (58% vs 26% A et 40% D): neuropathie et neutropénie
- **Patients fragiles** (comparés aux pts non fragiles) :
 - ✓ plus de toxicité
 - ✓ Arrêt de TTT plus précoce (38% D vs 21% B et 16% A)

Traitement néoadjuvant du cancer du rectum localement avancé

T3-4 et/ou N+



Cancer du rectum

Pendant longtemps

- Référence = **Radiochimiothérapie « CAP 50 »**

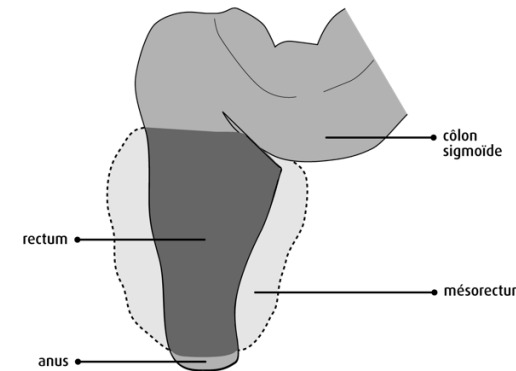
Capecitabine + RT 50 Gy en 25 fractions (5 semaines)

- Alternative = **Radiothérapie courte 5 X 5 Gy**

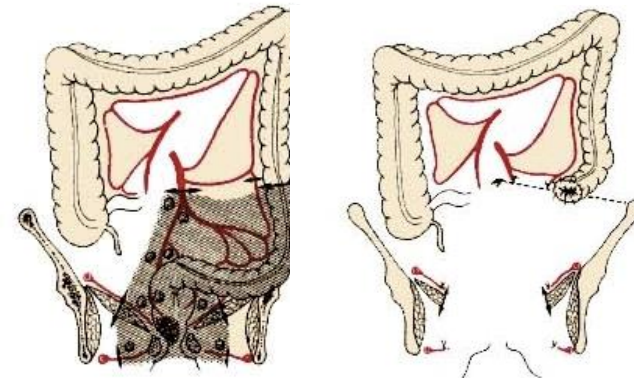
Maintenant

- Référence = **Chimio FOLFIRINOX 6 cycles puis RCT**

CAP50 (TTT néoadjuvant total)



Proctectomie avec
exérèse du mesorectum



Amputation abdomino-
périnéale avec
colostomie définitive

Traitement néoadjuvant du cancer du rectum localement avancé

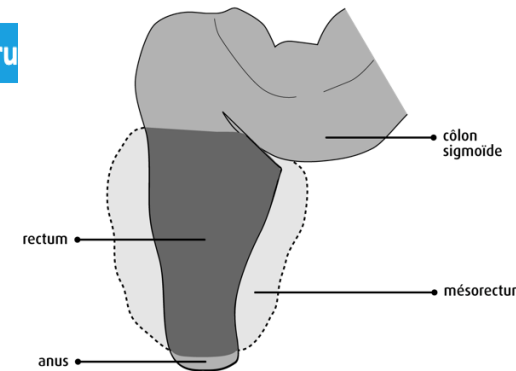
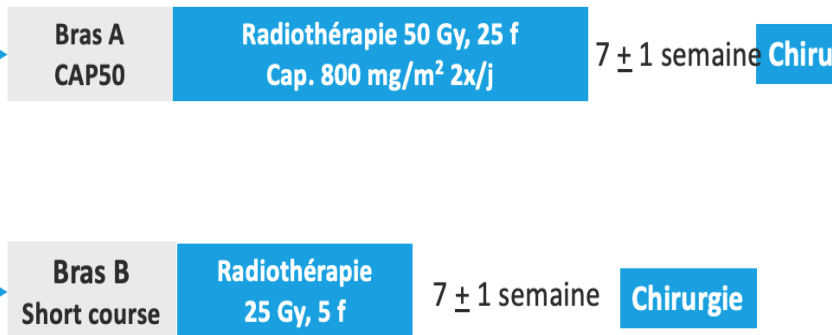
Essai NACRE PRODIGE 42/GERICO 12
(essai de non infériorité)



Cancer du rectum

Critères d'inclusion
Age \geq 75 ans
PS 0-2
T3-T4 tumeur
T2 très bas rectum
T < 12 cm de la marge anale

R
1:1

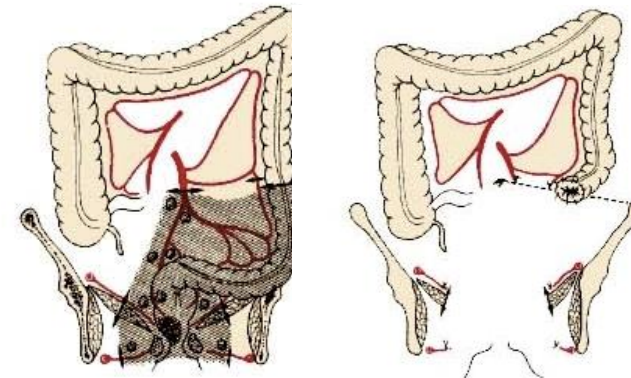


Proctectomie avec
exérèse du mesorectum

janvier 2016 à décembre 2019
Médiane de suivi : 26 mois

**Etude stoppée pour défaut
d'inclusions (101 pts
inclus/400 nécessaires)**

Double critère principal
= taux de résection RO combiné
la préservation de l'autonomie
(IADL).



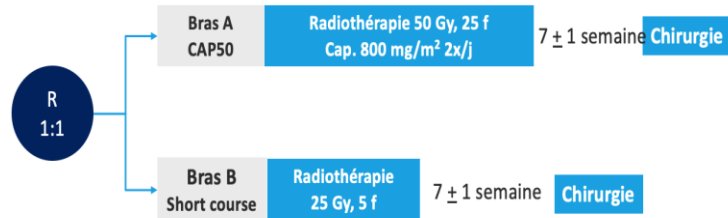
Amputation abdomino-
périnéale avec
colostomie définitive

Traitement néoadjuvant du cancer du rectum localement avancé

Essai NACRE PRODIGE 42/GERICO 12 (essai de non infériorité)



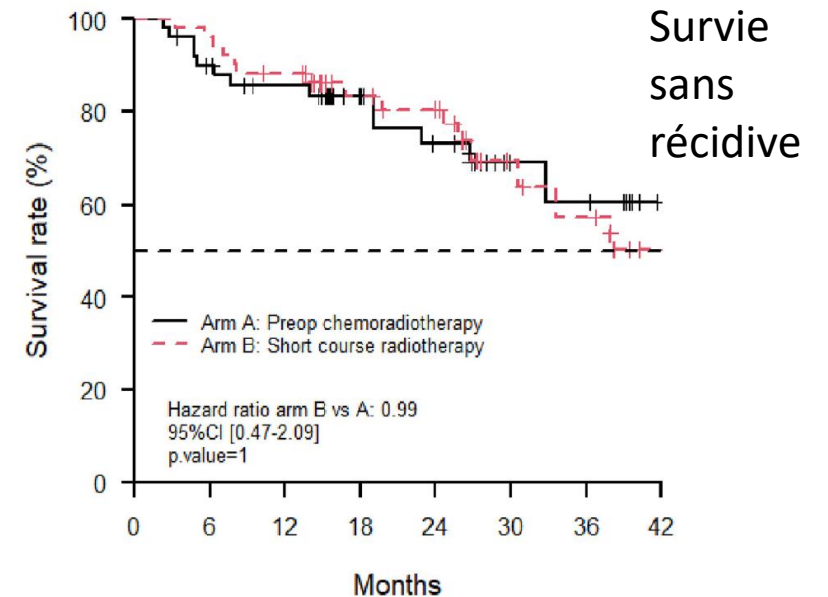
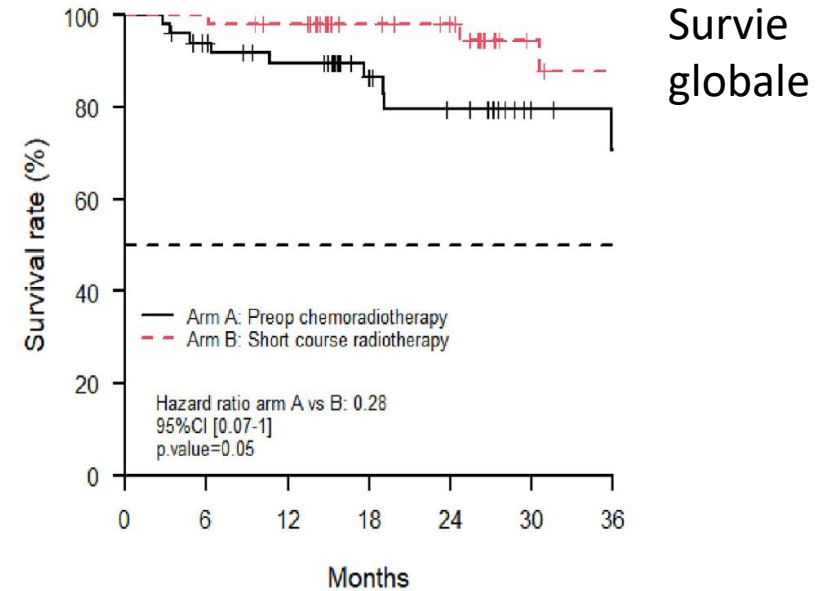
Critères d'inclusion
 Age ≥ 75 ans
 PS 0-2
 T3-T4 tumeur
 T2 très bas rectum
 T < 12 cm de la marge anale



RT courte vs RCT CAP50 :

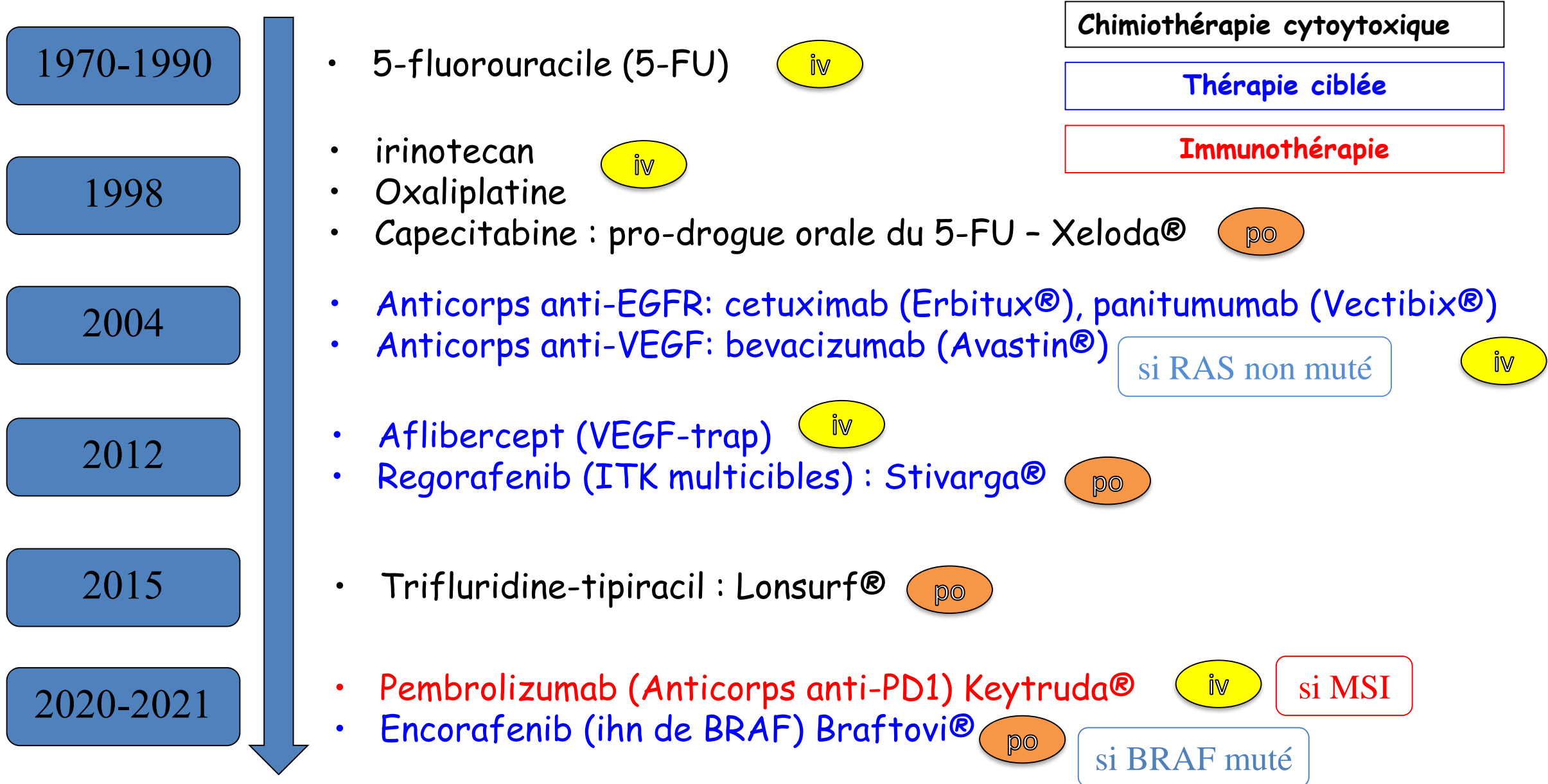
- Tx de résection R0: 84,3 % vs 88% ; $p = 0,28$
- Tx de détérioration IADL à 3 mois : 14,8% vs 44,8% ; $p=0,032$
- Tx de détérioration IADL à 12 mois : 29,4% vs 28% ; ns
- Tx de toxicité grave: 9,8% vs 22%

RT courte : option valide chez pts âgés
Qu'en est-il à l'heure du TTT néoadjuvant total ?



Traitement systémique des
cancers colorectaux
métastatiques

Traitements systémiques du cancer colorectal

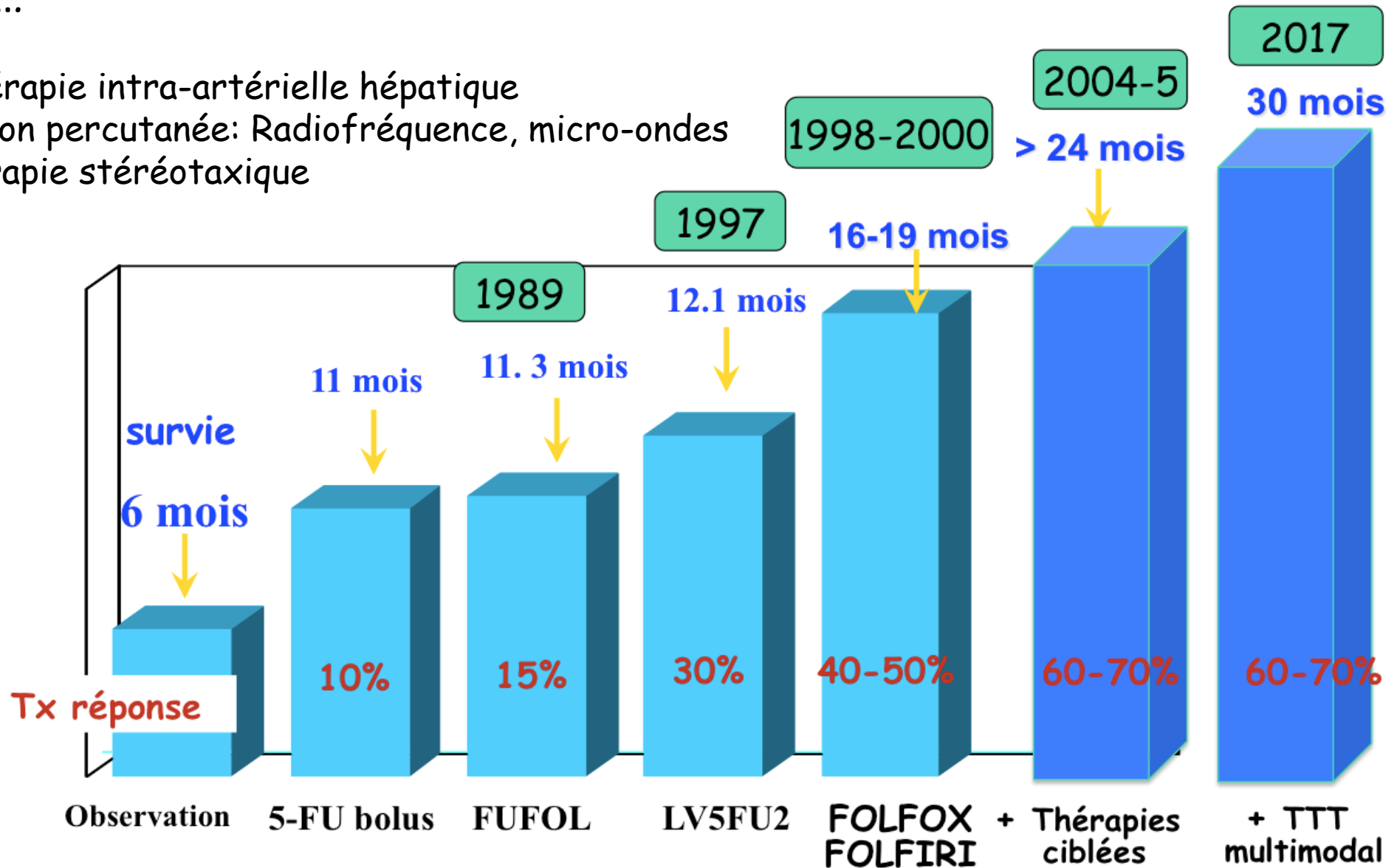


CCR métastatique : survie au fil des traitements

- Mais aussi...

- ✓ Chirurgie
- ✓ Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
- ✓ Destruction percutanée: Radiofréquence, micro-ondes
- ✓ Radiothérapie stéréotaxique

- ...

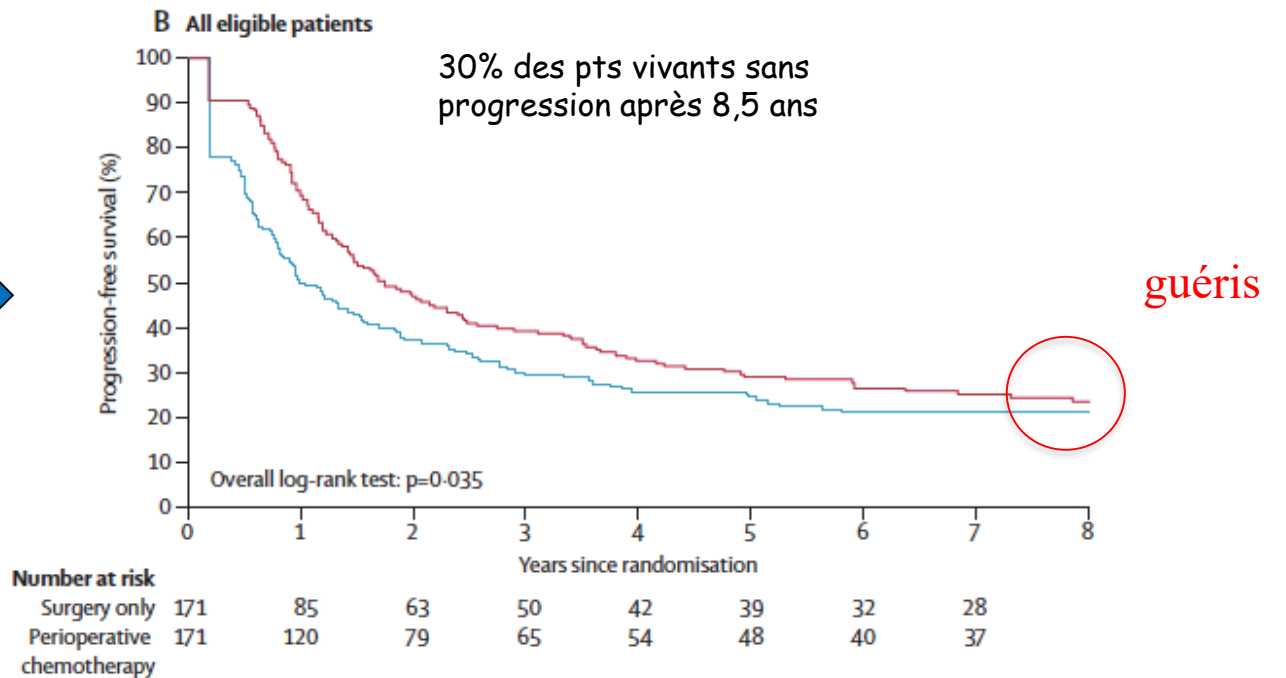
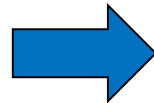
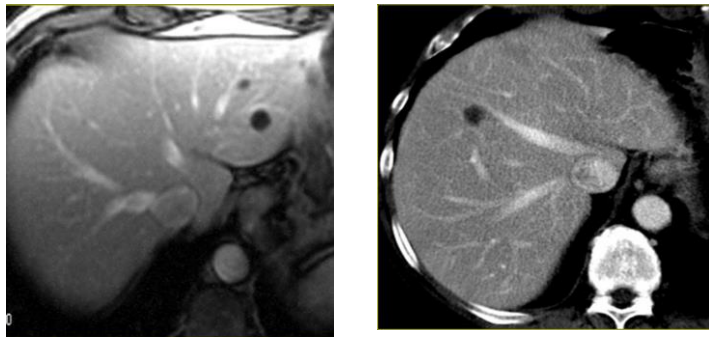


CCR métastatique : ne pas oublier la chirurgie des métastases !

Discuter la résecabilité des métastases en RCP

- Seule la chirurgie peut permettre une guérison
- La chirurgie des métastases améliore la survie des pts

Résécable



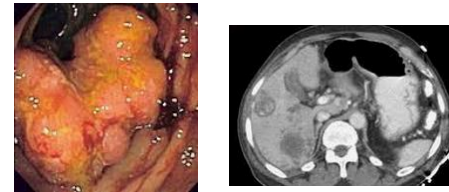
Critères de décision du traitement médical du CCR

patient



Cliniques
Biologiques
Pharmacogénétiques
Socio-professionnels
Choix

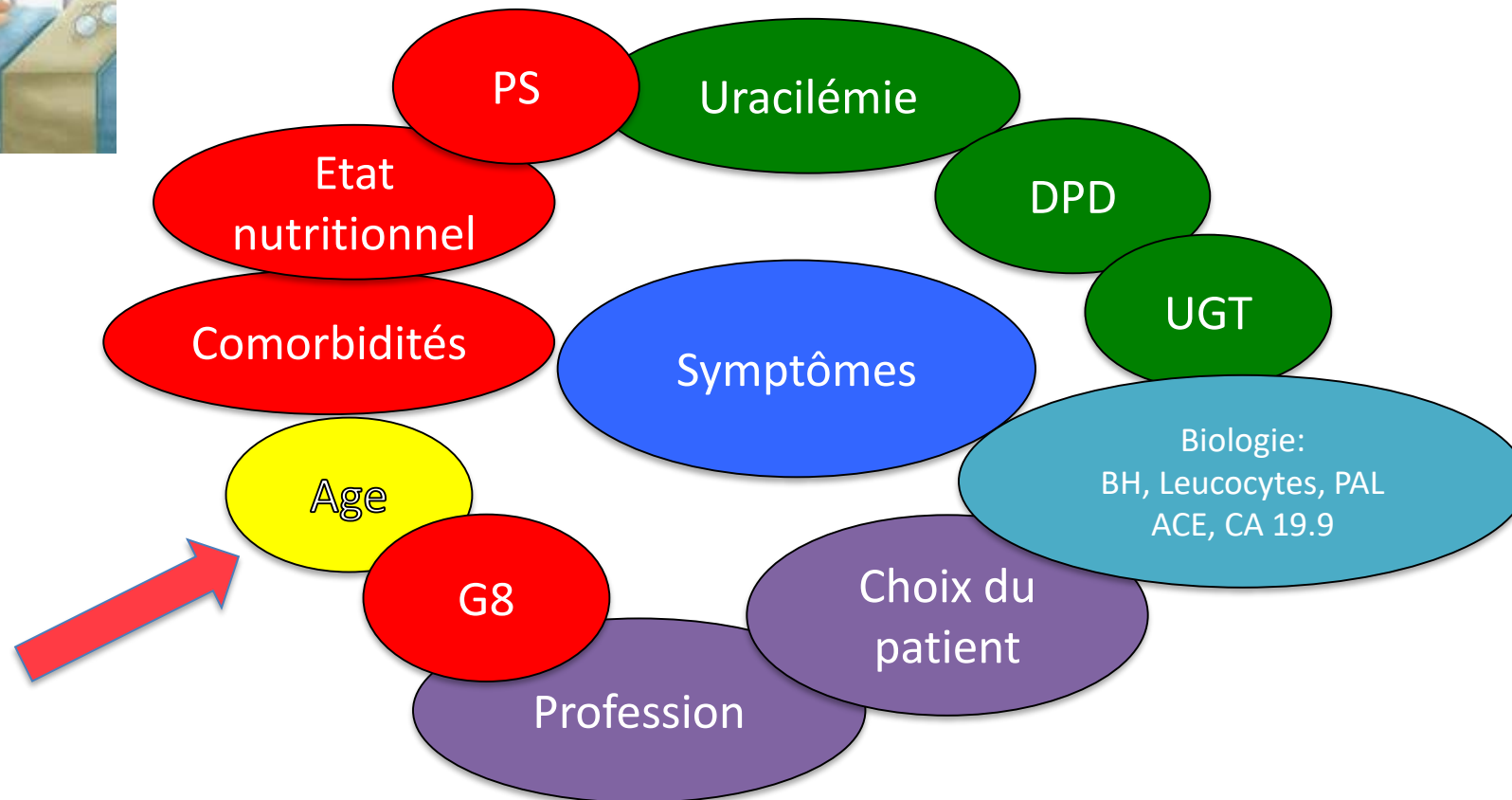
tumeur



Endoscopie
Imagerie
Moléculaires

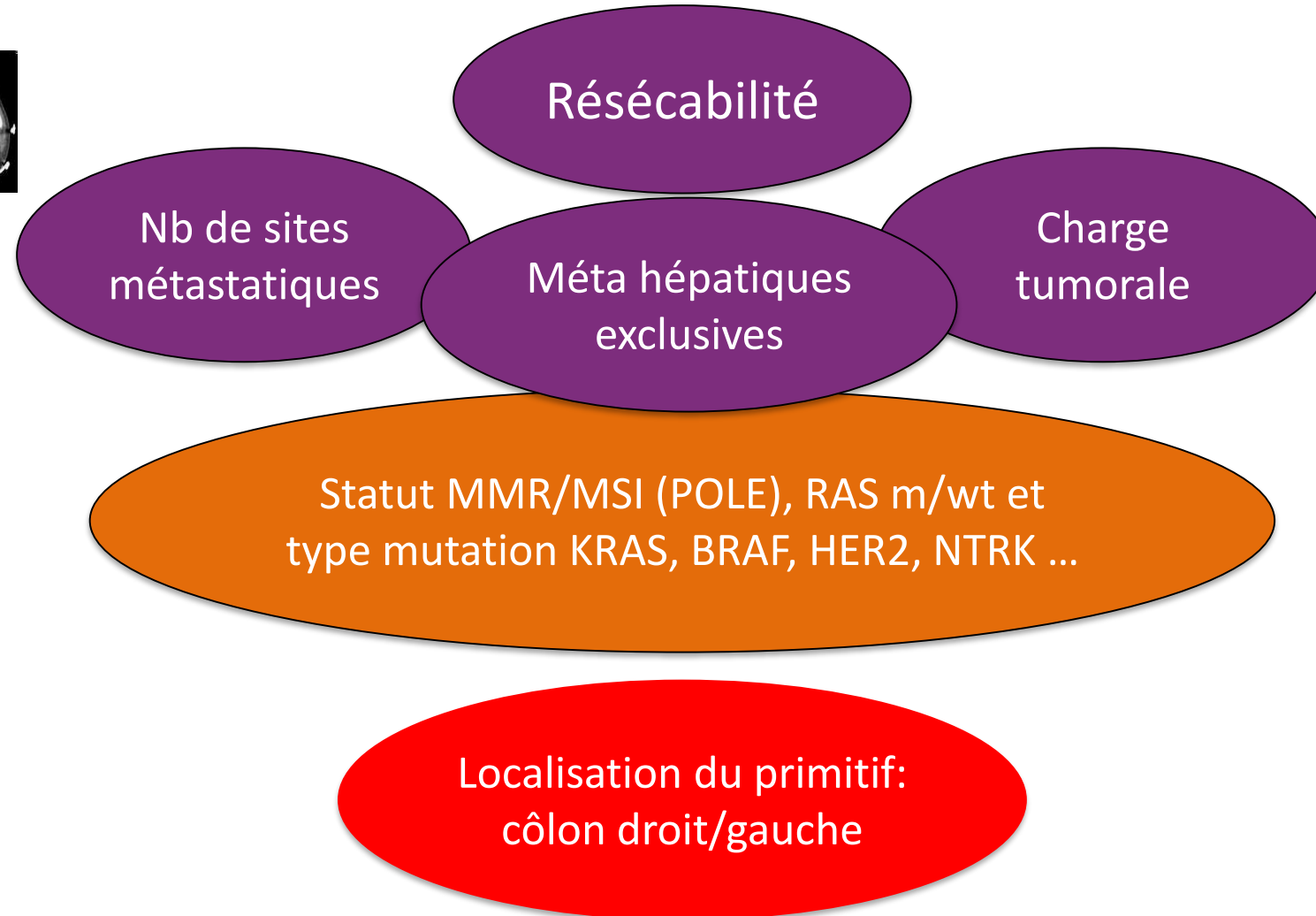
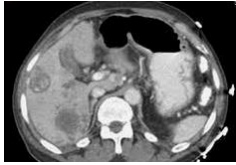
Critères de décision du traitement médical du CCRm

patient



Critères de décision du traitement médical du CCRm

tumeur



Critères de décision du traitement médical du CCRm

Dans une perspective multi-lignes



Ligne 1



Ligne 2



Ligne 3

Ligne 4

Les traitements standards du CCRm

	1ère ligne	2ème ligne	≥ 3ème ligne
Cytotoxique (CT)	5-FU/Capecitabine Oxaliplatine Irinotecan	5-FU/Capecitabine Oxaliplatine Irinotecan	Trifluridine-Tipiracile + Bevacizumab
Thérapie ciblée	Bevacizumab (+CT)	Bevacizumab +CT Aflibercept +CT	Regorafenib
	Anti-EGFR (+CT)*	Anti-EGFR + CT*	Anti-EGFR monothérapie*
		Encorafenib + Cetuximab**	
Immunothérapie	Pembrolizumab***		

*RAS WT

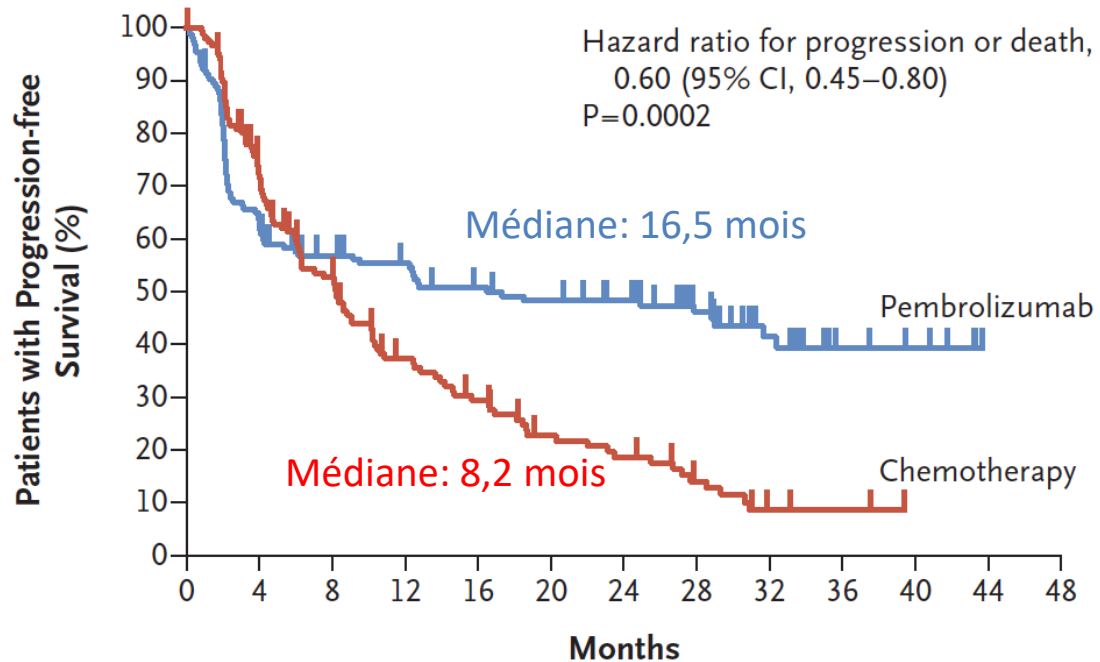
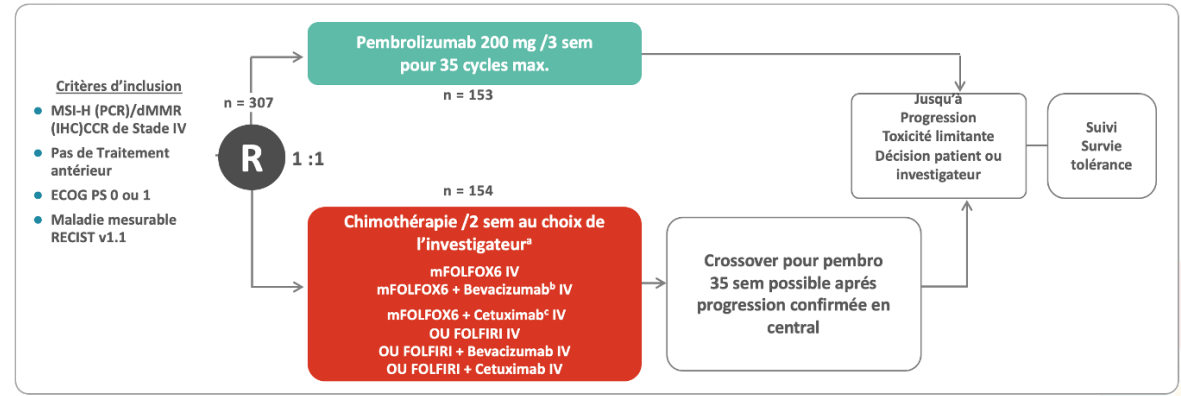
**BRAF V600E mute

***MSI/dMMR

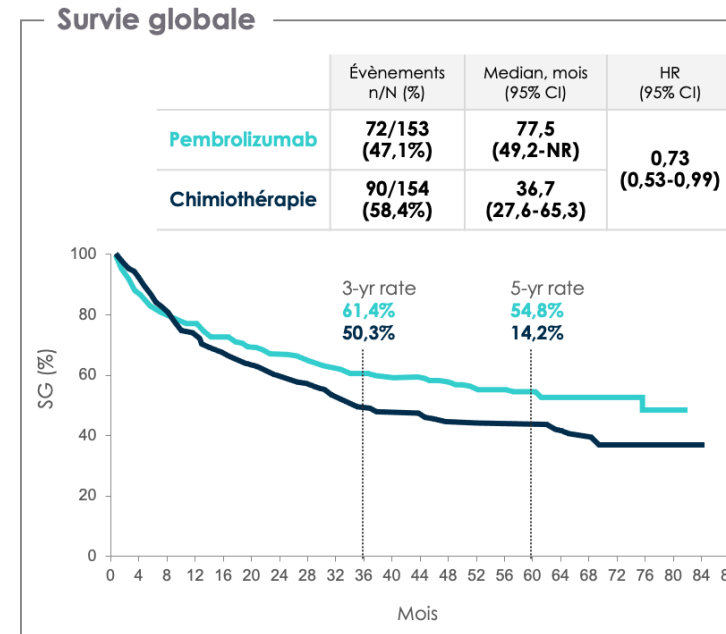
Traquer l'indication d'immunothérapie ! CCRm dMMR/MSI

dMMR/MSI : 5% des CCRm
 ... mais + fréquent chez les pts âgés (côlon droit, femmes)

- **KEYNOTE-177 (Ph III)**
 - CCRm L1, dMMR/MSI-H, pembro vs chimio
 - N= 307 patients



36% de cross-over pour du Pembro après PD



Meilleure tolérance:
 Toxicité grade 3-4
 22% vs 66%

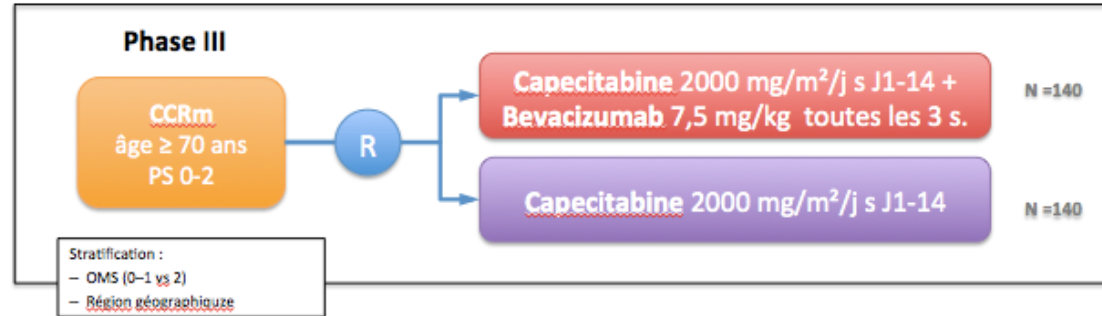
Fluoropyrimidines en monothérapie chez les patients âgés

- Supériorité d'une CT par 5FU+AF par rapport à des soins de confort
- Efficacité identique chez sujets âgés > 70 ans en bon état général vs jeunes
- Risque augmenté de toxicité (neutropénie, mucite et décès toxique)
- 5FU infusionnel > 5FU bolus en termes d'efficacité et de tolérance
- LV5FU2 habituellement bien toléré
- Attention à la capécitabine: risque de toxicité si mal utilisée (insuff rénale)

Le seul vrai « standard » chez les patients âgés : Capecitabine + Bevacizumab

Qq soit le statut RAS ou BRAF, MSS/pMMR

Essai
AVEX



Objectif principal: SSP

Critères d'exclusion

- Pathologie cardiovasculaire significative
- Prise d'aspirine (>325 mg/j) ou autre AINS
- Traitement anticoagulant

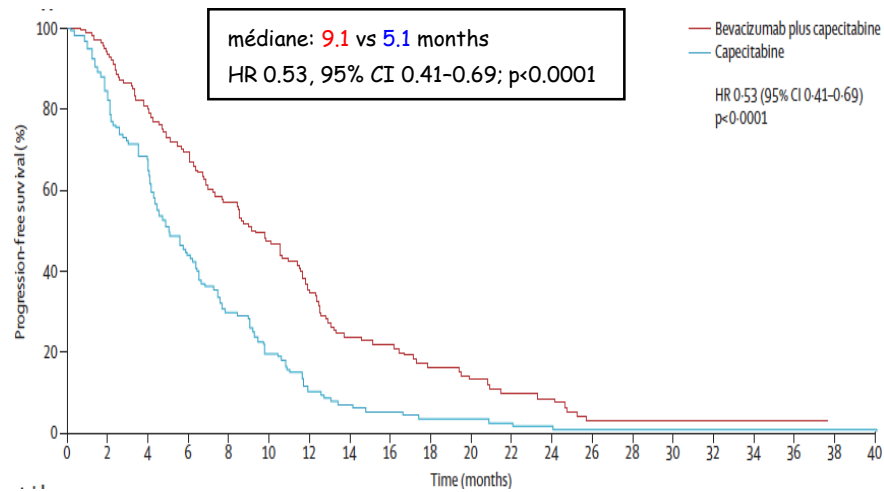
	Cap. + Beva.	Cap.
Femme/homme (%)	40/60	40/60
Age médian (extrêmes)	76 (70-87)	77 (70-87)
≥ 75 ans (%)	60,7	67,1
PS 0-1 (%)	91,4	90,8
MH exclusives	37,1	38,6

Le seul vrai « standard » chez les patients âgés : Capecitabine + Bevacizumab

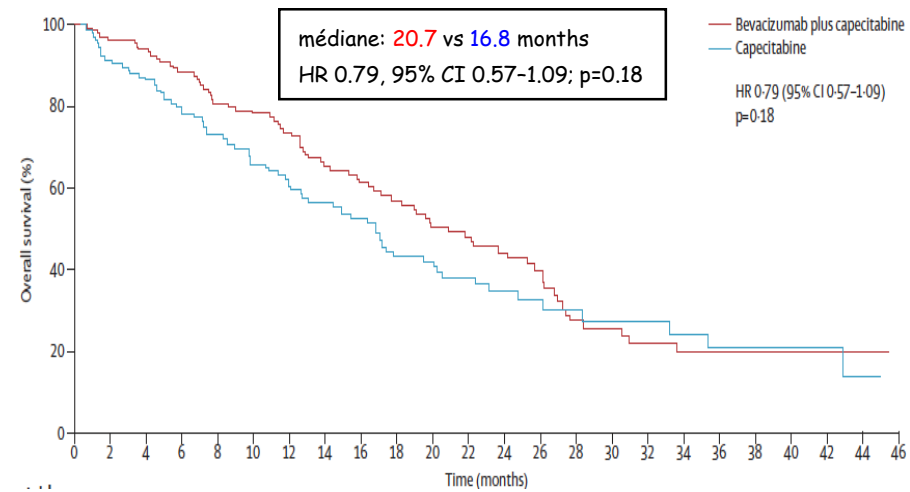
Qq soit le statut RAS ou BRAF, MSS/pMMR

Essai
AVEX

Survie sans progression



Survie globale



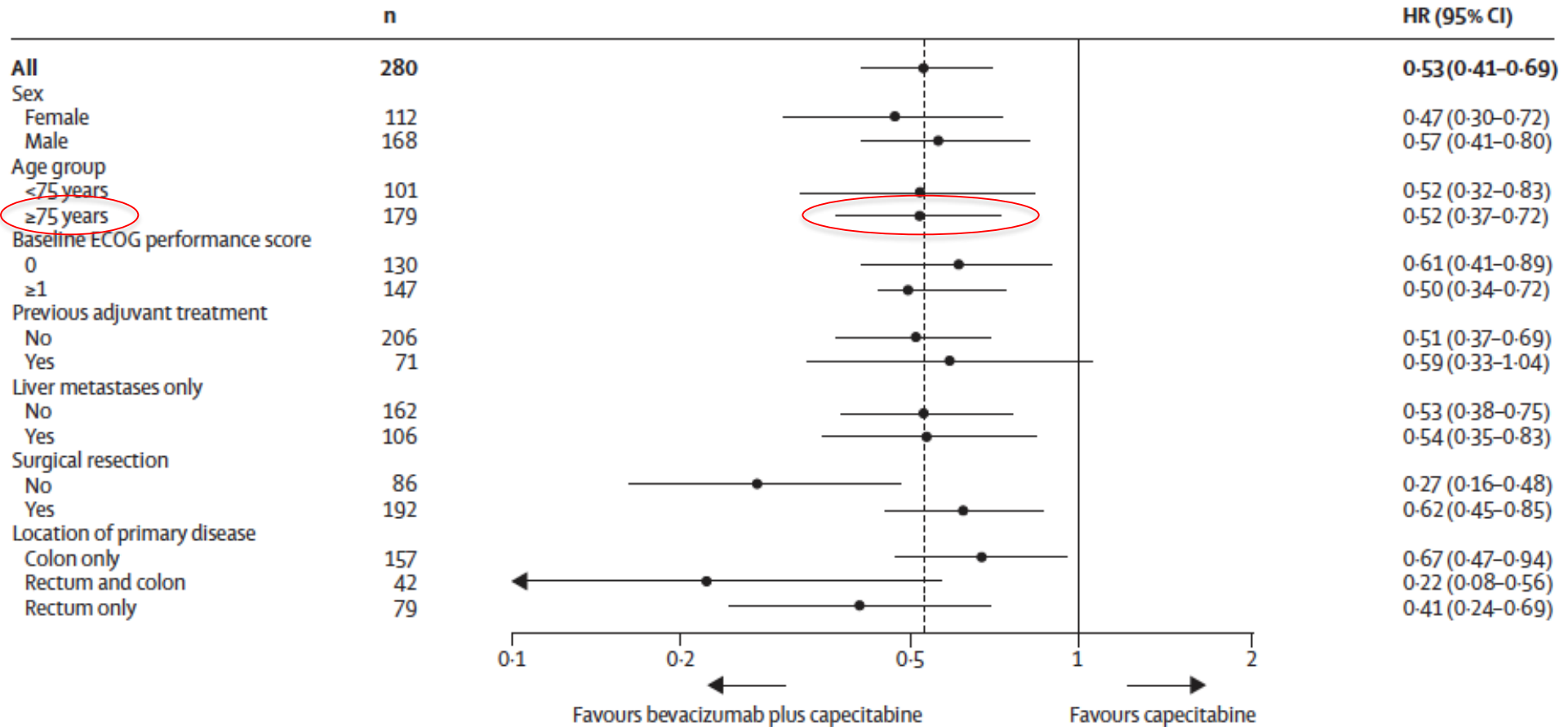
	Cap. + Beva.	Cap.	p
RO (%)	19,3	10,0	0,042
Contrôle (RO + stables)	74,3	57,9	0,005

Le seul vrai « standard » chez les patients âgés : Capecitabine + Bevacizumab

Qq soit le statut RAS ou BRAF, MSS/pMMR

Essai
AVEX

Analyse de sous-groupes pour la SSP



Le seul vrai « standard » chez les patients âgés : Capecitabine + Bevacizumab

Qq soit le statut RAS ou BRAF, MSS/pMMR

Essai
AVEX

Toxicité grade 3-4

%	Cap. + Beva.	Cap.
toutes	40	22
Hémorragies	0	0,7
HTA	2,2	1,5
ATE veineux	8,2	4,4
ATE artériels	3,7	1,5
Fistules	0	0
Syndrome mains-pieds	14,9	6,6
Diarrhées	6,7	6,6
Asthénie	5,2	4,4

ATE artériels et bevacizumab: Cohorte BRITE

Bevacizumab + CT (Folfox > Folfiri, 5FU/LV, capecitabine)

médiane	< 65 ans 1057 (54%)	65 - 74 ans n=533 (27%)	75 -79 ans 202 (10%)	≥ 80 ans 161 (9%)
ATE artériels (%)	1,4	1,4	4,8	4

Facteurs de risque d'ATE artériels:

- PS
- Anticoagulation
- ATCD maladie artérielle
- **Âge +++**

Incidence des toxicités non majorées avec l'âge ...
excepté les accidents thromboemboliques artériels

Et deux chimiothérapies cytotoxiques, c'est mieux qu'une ?

Mono 5FU vs bithérapie 5FU + oxaliplatine ou irinotecan (ph III)

Etude FOCUS 2

	LV5FU2	FOLFOX	Cap	CapOx	P oxali vs pas d'oxali
Réponse objective	11%	38%	14%	32%	0,0001
Utilité globale du traitement	35%	54%	37%	41%	0,003
Survie sans progression (mois)	3,5	5,8	5,2	5,8	ns
Survie globale (mois)	10,1	10,7	11	12,4	ns

Ph III, pts fragiles ou âgés
n=459, âge médian 74 ans



Etude FFCD 2001-02

	LV5FU2	FOLFIRI	P oxali vs pas d'oxali
Réponse objective	27%	46%	0,002
Survie sans progression (mois)	5,2	7,3	ns
Survie globale (mois)	14,2	13,3	ns

- Phase III
- 282 patients \geq 75 ans
- Age médian: 80 ans (74-92)
- 57% des patients Charlson 0

Et deux chimiothérapies cytotoxiques, c'est mieux qu'une ?

Mono 5FU vs bithérapie 5FU + oxaliplatine ou irinotecan (ph III)

Etude FOCUS 2

	LV5FU2	FOLFOX	Cap	CapOx	P oxali vs pas d'oxali
Réponse objective	11%	38%	14%	32%	0,0001
Utilité globale du traitement	35%	54%	37%	41%	0,003
Survie sans progression (mois)	3,5	5,8	5,2	5,8	ns
Survie globale (mois)	10,1	10,7	11	12,4	ns

- **Toxicité gr 3-4 :**
- non augmentée par l'oxaliplatine (38% vs 32%)
- augmentée avec la capécitabine (40% vs 30%; p=0,03)

Intérêt si symptômes ou résécabilité potentielle des méta

Ph III, pts fragiles ou âgés
n=459, âge médian 74 ans



Etude FFCD 2001-02

	LV5FU2	FOLFIRI	P oxali vs pas d'oxali
Réponse objective	27%	46%	0,002
Survie sans progression (mois)	5,2	7,3	ns
Survie globale (mois)	14,2	13,3	ns

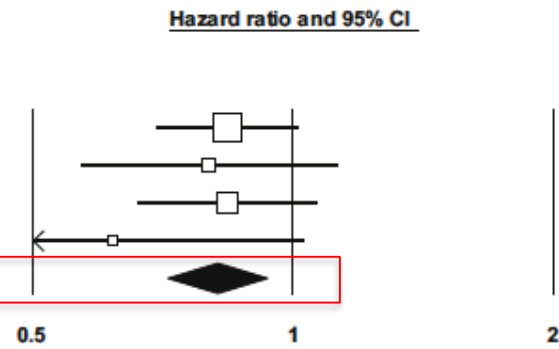
+ de toxicité hématologique, digestive et ETE avec la bichimio

- Phase III
- 282 patients \geq 75 ans
- Age médian: 80 ans (74-92)
- 57% des patients Charlson 0

Et deux chimiothérapies cytotoxiques, c'est mieux qu'une ? Méta-analyse

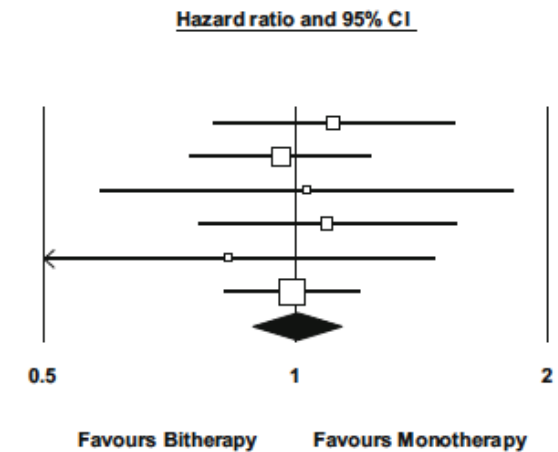
Survie sans progression

	Statistics for each study				
	Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Seymour, 2011	0.840	0.694	1.016	-1.794	0.073
Folprecht, 2008	0.800	0.568	1.126	-1.278	0.201
Mitry, 2013	0.840	0.660	1.070	-1.415	0.157
De Gramont, 2000	0.620	0.373	1.030	-1.847	0.065
Overall	0.817	0.716	0.932	-2.997	0.003



Survie globale

	Statistics for each study				
	Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Folprecht, 2008	1.110	0.795	1.550	0.613	0.540
Mitry, 2013	0.960	0.747	1.234	-0.318	0.750
Venderbosch, 2012	1.030	0.583	1.820	0.102	0.919
Ducreux, 2011	1.090	0.763	1.557	0.474	0.636
De Gramont, 2000	0.830	0.469	1.469	-0.640	0.522
Seymour, 2011	0.990	0.821	1.194	-0.105	0.916
Overall	1.003	0.888	1.133	0.048	0.962

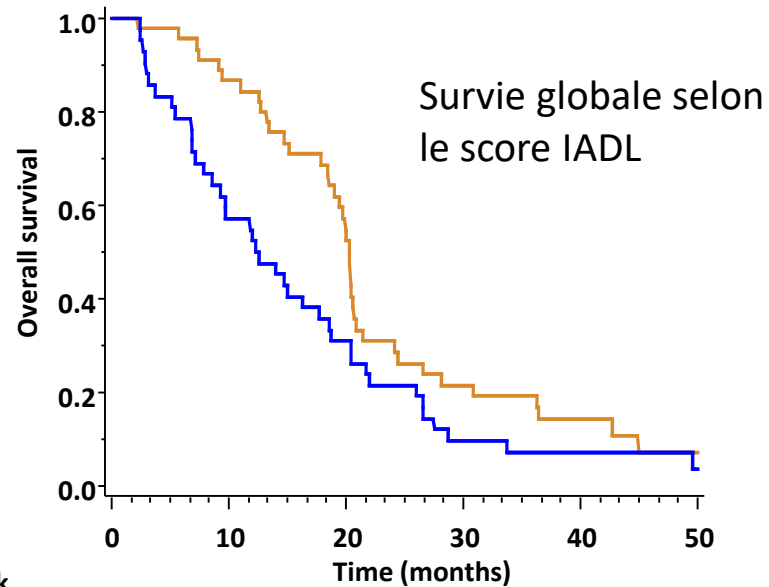


	HR	IC95%	z	p
Diarrhoea	4.16	[2.28–7.62]	4.63	0.000
Nausea	5.05	[1.81–14.13]	3.088	0.002
Vomiting	5.95	[1.95–18.20]	3.18	0.002
Leucopenia	5.47	[1.24–24.11]	2.24	0.025
Stomatitis	1.08	[0.29–3.97]	0.109	0.913



Etude FFCD 2001-02: facteurs prédictifs d'efficacité et de toxicité

Aucun paramètre gériatrique corrélé à la réponse tumorale ou la SSP en analyse multivariée



N. at risk	0	10	20	30	40	50
Normal IADL	45	39	23	9	5	1
Impaired IADL	42	24	13	4	3	1

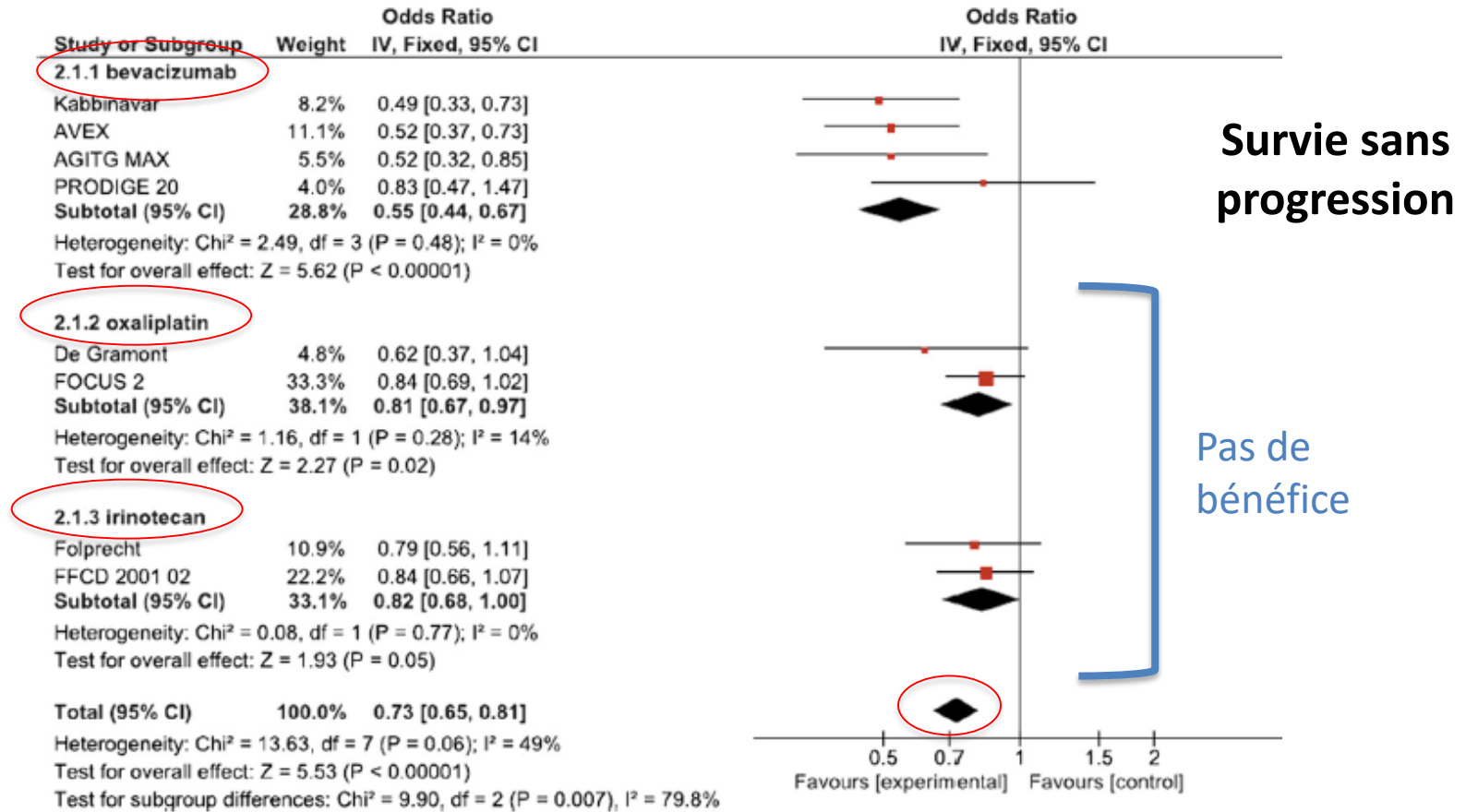
Facteurs prédictifs de toxicité grade 3-4	OR	IC 95 %	p
Chimiothérapie par irinotecan	5,03	[1,61 ; 15,77]	0,006
Altération des fonctions cognitives (MMSE ≤27/30)	3,84	[1,24 ; 11,84]	0,019
Altération de l'autonomie (IADL < 8/8)	4,67	[1,42 ; 15,32]	0,011

Autonomie: facteur pronostique indépendant

Des paramètres gériatriques prédisent la toxicité

Monothérapie 5-FU vs Bithérapie 5-FU + Chimio ou Bevacizumab

Méta-analyse de 10 études randomisées et 1652 pts ≥ 70-75 ans



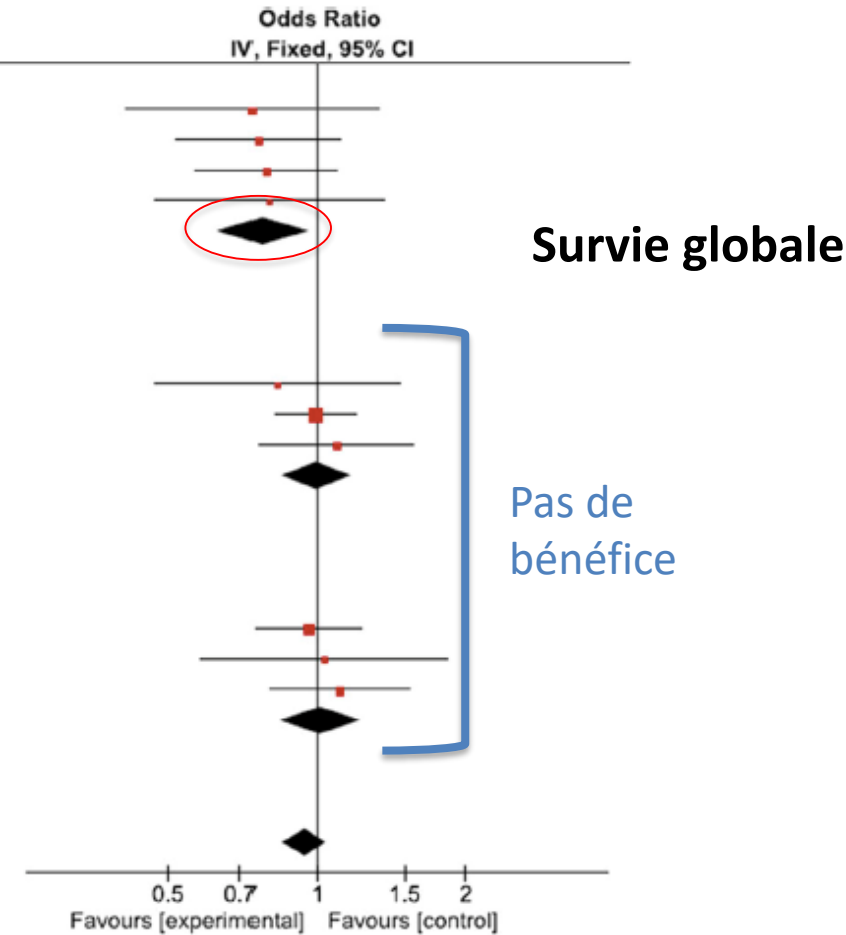
PS 0-1 dans 90% des cas (sauf FFCD 2001-0 et FOCUS 2, 30% PS 2)

Monothérapie 5-FU vs Bithérapie 5-FU + Chimio ou Bevacizumab

Méta-analyse de 10 études randomisées et 1652 pts ≥ 70-75 ans

Bevacizumab associé à une mono-CT semble plus efficace qu'une bi-CT cytotoxique en 1ère ligne

Study or Subgroup	Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
2.1.1 bevacizumab		
PRODIGE 20	3.2%	0.74 [0.41, 1.34]
Kabbinavar	7.7%	0.76 [0.52, 1.11]
AVEX	10.4%	0.79 [0.57, 1.09]
AGITG MAX	3.9%	0.80 [0.47, 1.36]
Subtotal (95% CI)	25.1%	0.78 [0.63, 0.96]
Heterogeneity: Chi ² = 0.06, df = 3 (P = 1.00); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)		
2.1.2 oxaliplatin		
De Gramont	3.4%	0.83 [0.47, 1.47]
FOCUS 2	31.2%	0.99 [0.82, 1.20]
FFCD 2000 05	8.5%	1.09 [0.76, 1.56]
Subtotal (95% CI)	43.1%	0.99 [0.85, 1.17]
Heterogeneity: Chi ² = 0.64, df = 2 (P = 0.73); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)		
2.1.3 irinotecan		
FFCD 2001 02	18.1%	0.96 [0.75, 1.23]
CAIRO	3.4%	1.03 [0.58, 1.83]
Folprecht	10.3%	1.11 [0.80, 1.54]
Subtotal (95% CI)	31.8%	1.01 [0.84, 1.22]
Heterogeneity: Chi ² = 0.48, df = 2 (P = 0.78); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)		
Total (95% CI)	100.0%	0.94 [0.85, 1.04]
Heterogeneity: Chi ² = 5.52, df = 9 (P = 0.79); I ² = 0%		
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)		
Test for subgroup differences: Chi ² = 4.33, df = 2 (P = 0.11), I ² = 53.8%		



Place des anti-EGFR en 1^{ère} ligne ?

RAS non muté

Pas d'essai randomisé dédié aux sujets âgés :
CT +/- anti-EGFR

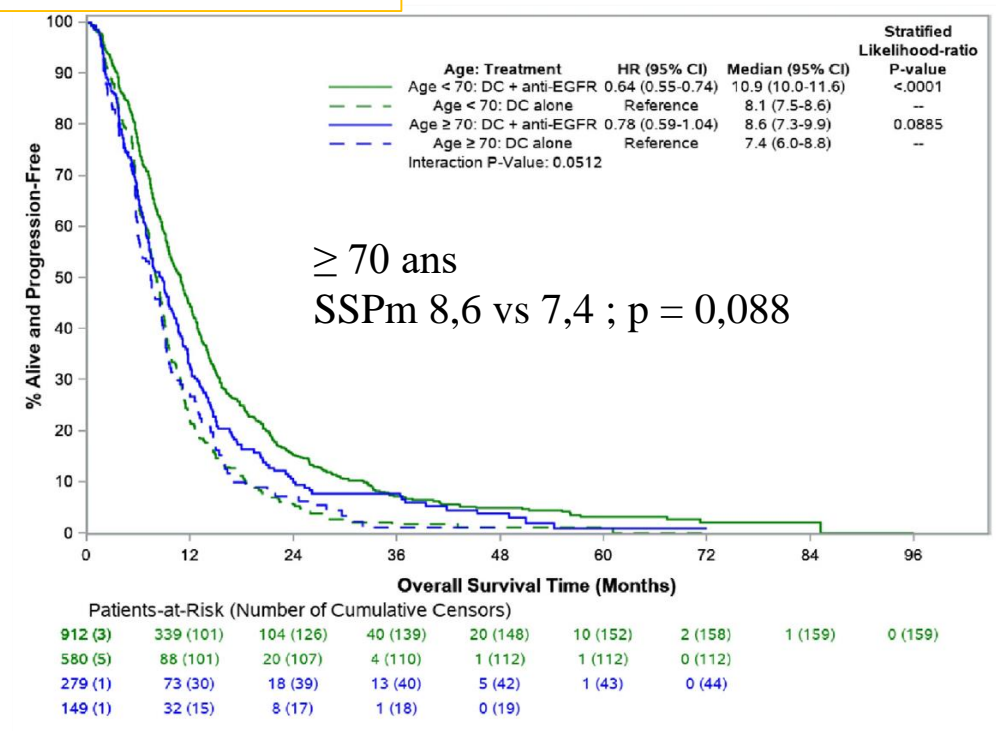
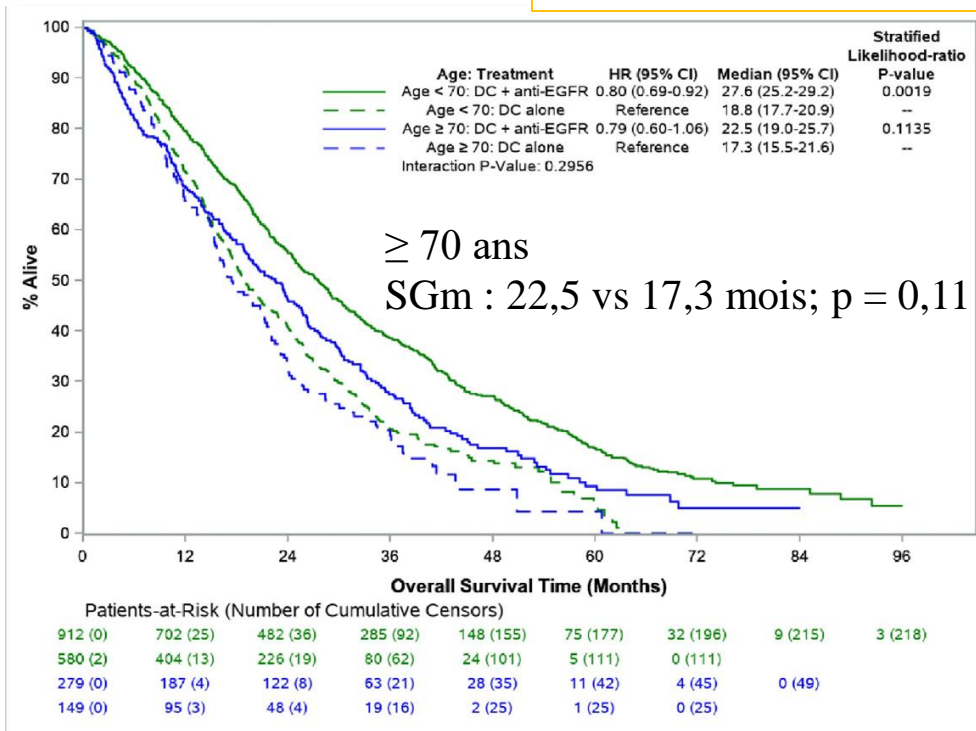
Efficacy of anti-epidermal growth factor receptor agents in patients with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer ≥ 70 years[☆]

Demetris Papamichael^{a,*}, Guilherme S. Lopes^b, Curt L. Olswold^b, Jean-Yves Douillard^c, Richard A. Adams^d, Timothy S. Maughan^e, Eric Van Cutsem^f, Alan P. Venook^g, Heinz-Josef Lenz^h, Volker Heinemannⁱ, Richard Kaplan^j, Carsten Bokemeyer^k, Benoist Chibaudel^l, Axel Grothey^m, Takayuki Yoshinoⁿ, John Zalcborg^o, Aimery De Gramont^l, Qian Shi^b

1920 pts avec CCRm RAS wild-type inclus dans 7 essais

- 1191 traités par biCT + anti-EGFR
- 729 traités par biCT seule

Test d'interaction âge/traitement non significatif



Toxicité des anti-EGFR en 1^{ère} ligne ?

RAS non muté

Efficacy of anti-epidermal growth factor receptor agents in patients with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer ≥ 70 years[☆]

Demetris Papamichael^{a,*}, Guilherme S. Lopes^b, Curt L. Olswold^b, Jean-Yves Douillard^c, Richard A. Adams^d, Timothy S. Maughan^e, Eric Van Cutsem^f, Alan P. Venook^g, Heinz-Josef Lenz^h, Volker Heinemannⁱ, Richard Kaplan^j, Carsten Bokemeyer^k, Benoist Chibaudel^l, Axel Grothey^m, Takayuki Yoshinoⁿ, John Zalcberg^o, Aimery De Gramont^l, Qian Shi^b

1920 pts avec CCRm RAS wild-type inclus dans 7 essais

- 1191 traités par biCT + anti-EGFR
- 729 traités par biCT seule

	Partially adjusted model ^a		
	Events/N (%) ^c	Odds ratio(95% CI)	P-value ^d
Neutropenia			0.7104
Age <70	96/520 (18.5%)	Reference	
Age ≥ 70	34/158 (21.5%)	1.09 (0.68–1.76)	
Diarrhoea			0.0841
Age <70	58/520 (11.2%)	Reference	
Age ≥ 70	26/158 (16.5%)	1.56 (0.94–2.59)	
Nausea/vomiting			0.7539
Age <70	28/520 (5.4%)	Reference	
Age ≥ 70	9/158 (5.7%)	1.13 (0.52–2.47)	
Neuropathy^e			0.1315
Age <70	38/192 (19.8%)	Reference	
Age ≥ 70	4/41 (9.8%)	0.43 (0.14–1.29)	

- Efficacité de l'anti-EGFR qq soit l'âge (< ou ≥ 70 ans), notamment en cas de tumeur colique G
- Toxicité de la chimio non majorée par l'anti-EGFR

Essai PRIME : FOLFOX +/- Panitumumab

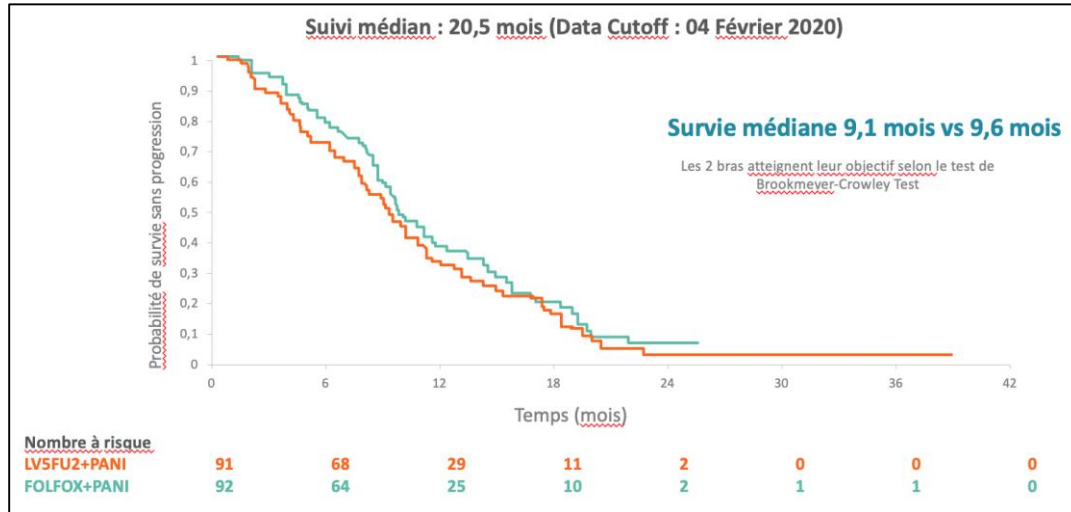
Les toxicités de grade 3-4 liées à l'anti-EGFR, tel que la toxicité cutanée (37 %), la diarrhée (18 %) et l'hypomagnésémie (7 %) étaient plus fréquentes chez les sujets âgés (≥ 75 ans)

Mono- ou bi-chimiothérapie + anti-EGFR en 1^{ère} ligne ?

RAS non muté

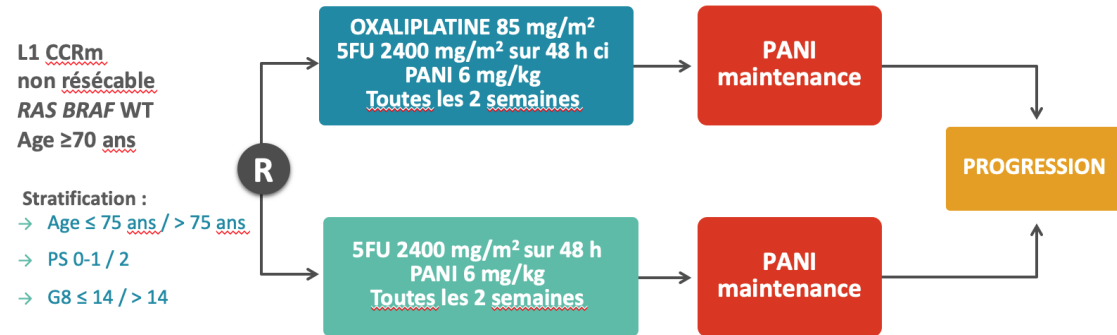
Seul essai randomisé dédié aux sujets âgés avec anti-EGFR
... mais anti-EGFR dans les 2 bras

Survie sans progression



Meilleure Réponse (Critères RECIST)	FOLFOX + PANI n=91	5FU/LV + PANI n= 92
Taux de Réponse	65%	57%
Taux de Contrôle	88%	86%

Essai PANDA: 5FU + Panitumumab vs FOLFOX + Panitumumab



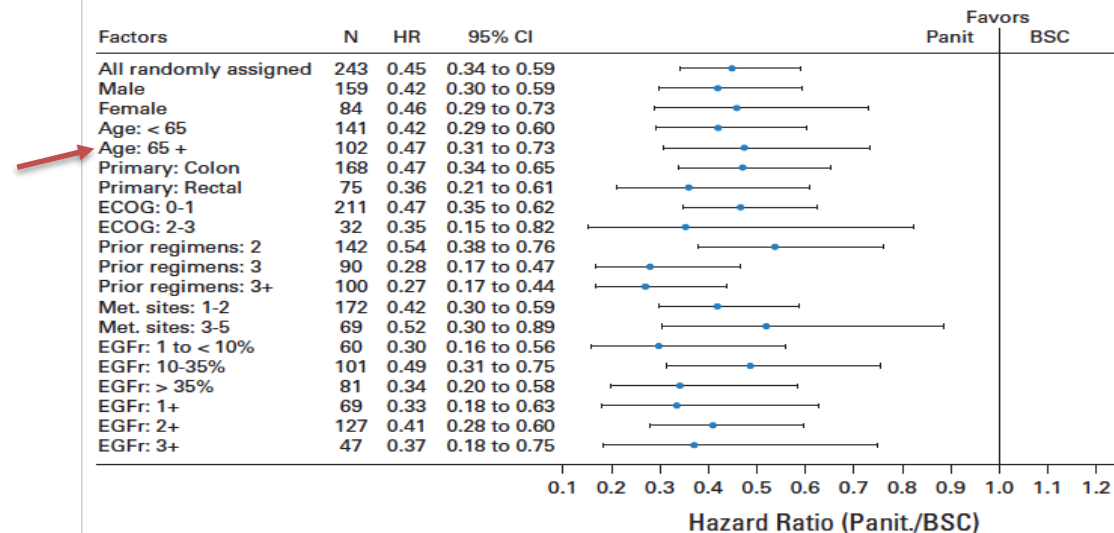
Toxicités de Grades 3/4	BRAS A FOLFOX + PANI n= 92	BRAS B 5FU/LV + PANI n= 91
Neutropénie	9,8 %	1,1 %
Diarrhée	16,3 %	1,1 %
Stomatite	9,8 %	4,4 %
Neurotoxicité	3,3 %	-
Fatigue	6,5 %	4,4 %
Rash cutané	25,0 %	24,2 %
Hypomagnésémie	3,3 %	7,7 %

Place des anti-EGFR en monothérapie ?

ref	N, age Statut RAS	Anti-EGFR Ligne de TTT	RO (%)	SSP (mois)	SG (mois)	toxicité
Sastre Crit Rev Oncol Hematol 2011	n=41, ≥ 70 ans Pas de KRAS	Cetuximab L1	14	2.9	11.1	Tox cutanée gr 3: 12%
Pietrantonio Oncologist 2015	n=40, ≥ 75 ans, unfit KRAS/BRAF WT	Panitumumab L1 ou L2	32	6.4	14.3	Rash gr 3: 20%
Sastre (FRAIL) Eur J Cancer 2015	n=33, unfit, RAS WT	Panitumumab L1	33	7.9	12.3	Tox cutanée gr 3 : 15%
Terazawa , ph II Oncologist 2020	N=36, RAS WT ≥ 75 ans ou ≥ 65 ans et inéligibles à CT intensive	Panitumumab L1	50	5.8	-	Tox cutanée gr 3-4: 17% Hypomagnésémie 11%

Phase III en 3ème ligne
Panitumumab vs soins de confort

**Panitumumab > BSC
chez les pts > 65 ans**



Chimiothérapie et thérapie ciblées en 1^{ère} ligne - Synthèse

- La bithérapie par FOLFOX ou FOLFIRI:
 - n'améliore pas la survie globale des patients âgés
 - augmente la toxicité (digestive et hématologique)

Chez des patients sélectionnés (G8 +/- avis oncogériatrie)

- Elle doit être utilisée seulement en cas de:
 - Maladie symptomatique
 - Pronostic vital menacé
 - Chirurgie des métastases envisagée

- Seul le bevacizumab, en association à une fluoropyrimidine, est un standard chez les patients âgés ou fragiles
- C'est la seule thérapie ciblée montrant un bénéfice de survie dans un essai randomisé dédié à cette population
- Son bénéfice par rapport à une fluoropyrimidine en monothérapie semble plus important que celui d'une bichimio
- Risque accru d'accident thrombo-emboliques artériels ((prescription prudente en cas d'ATCD artériels)

- En cas de tumeur RAS wild-type (colique gauche ++), l'association chimio + anti-EGFR est efficace
- La bichimio ne doit pas être systématique car + toxique et sa supériorité par rapport à une monothérapie pas formellement démontrée
- Chez les patients âgés non éligibles à une chimiothérapie cytotoxique, un anti-EGFR en monothérapie est une option intéressante

Traitement de 2^{ème} ligne chez les patients âgés (quelle proportion des patients âgés ?)

Aucun essai dédié aux patients âgés...

Traitement de 3^{ème} ligne chez les patients âgés (quelle proportion des patients âgés ?)

- Trifluridine/Tipiracil > soins de confort
- Essai RECOURSE
- Bénéfice dans le sous-groupe âgé
- Bonne tolérance clinique
- Toxicité hématologique +++

Mayer N Engl J Med 2015

- Regorafenib > soins de confort
- Essai CORRECT
- Bénéfice dans le sous-groupe âgé
- Toxicité multiple et fréquente > 50%

Grothey Lancet 2013

Mais n'est plus un standard ...
Trifluridine/Tipiracil + Beva > Trifluridine/Tipiracil

Essai REGOLD – FFCD 1404

Single-arm phase II trial to evaluate efficacy and tolerance of regorafenib monotherapy in patients over 70 with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma FFCD 1404 – REGOLD



Thomas Aparicio ^{a,*}, Ariane Darut-Jouve ^b, Faiza Khemissa Akouz ^c, Carole Montérymard ^d, Pascal Artru ^e, Laurent Cany ^f, Olivier Romano ^g, Bruno Valenza ^h, Christine Le Foll ⁱ, Catherine Delbaldo ^j, Claire Falandry ^k, Emmanuelle Norguet Monnereau ^l, Meher Ben Abdelghani ^m, Denis Smith ⁿ, Yves Rinaldi ^o, Denis Père Verge ^p, Nathalie Baize ^q, Emmanuel Maillard ^r, Anthony Dohan ^s, Gaetan Des Guetz ^t, Frédéric Pamoukdjian ^u, Come Lepage ^{v,w}

[Journal of Geriatric Oncology 11 \(2020\) 1255–1262](#)

Phase 2, Régorafenib 160 mg/j
en 3ème ligne **chez pts ≥ 70 ans**

- n=42, PS 0-1
- Taux de contrôle tumoral à 2 mois: 31%
- SSP médiane: 2,1 mois et SG = 7,4 mois
- **Toxicité grade 3-4 chez 88% des pts**
- **Diminution de la dose: 54% des cycles**
- **Arrêt du traitement: 28%**
 - ✓ 80% si PS 1
 - ✓ 50% si > 80 ans
 - ✓ 50% si IADL anormal

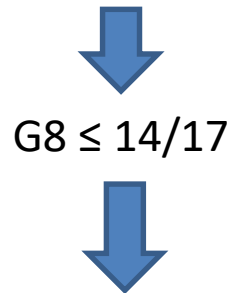
Quelques réticences....

Importance du dépistage des fragilités oncogériatriques



> 40% des pts avec CCR ≥ 75 ans
Dont 50% ont > 80 ans

Questionnaire G8
(dépistage)



Evaluation gériatrique approfondie

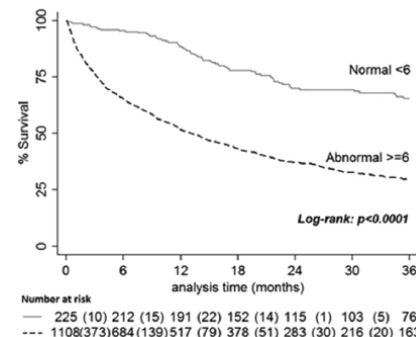
G8

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	0 - 17

Un score ≤ à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

G8 modifié

Items	Score
1 Perte de poids au cours des 3 derniers mois	
>3 kg / Ne sait pas	10
1-3 kg	2
Pas de perte de poids	0
2 Troubles neuropsychologiques	
Démence ou dépression, modérée / sévère	3
Pas de trouble neuropsychologique	0
3 Prend 6 médicaments ou plus par jour	
Oui	2
Non	0
4 Perception de la santé comparativement aux personnes de son âge	
Moins bonne / Ne sait pas	3
Aussi bonne / Meilleure	0
5 ECOG-PS simplifié	
2, 3 ou 4 : Debout >50% journée / confiné au lit >50% / complètement handicapé	12
1 : Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoires	4
0 : Pleinement actif	0
6 Antécédent d'insuffisance cardiaque et/ou coronaropathie	
Oui	5
Non	0
Total	___ / 35



- Plus performant que le G8
- Plus simple (6 items)
- Impact pronostique

	HR	p
SG à 1 an	4.9	<0,0001
SG à 3 ans	2.5	<0,0001

Comment prédire un décès précoce?

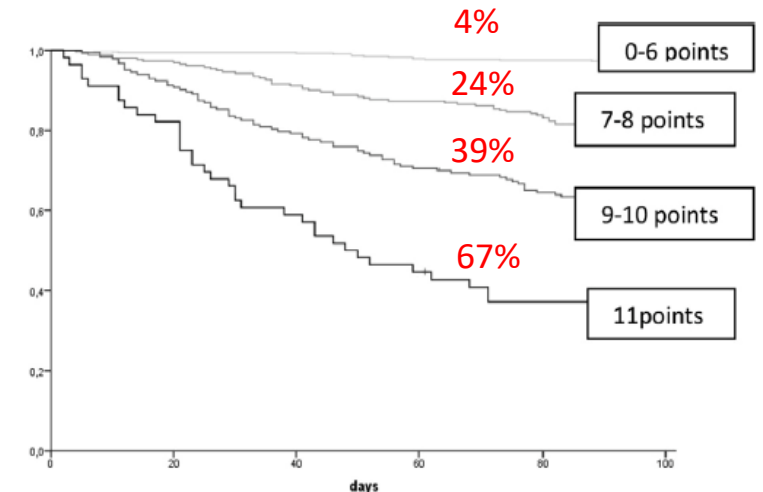
- Etude prospective multicentrique: 1050 pts \geq 70 ans (2012-2014)
- Evaluation gériatrique approfondie (EGA) initiale avant décision thérapeutique
- Facteurs associés à un décès précoce (à 100 j)
 - ✓ Âge médian 84 ans (> 85 ans: 27% ++)
 - ✓ Hommes 40%
 - ✓ Métastases: 34%
 - ✓ Cancers divers: **K digestifs (31%, dont CCR 18 %)**, K sein (28%), hemato 7%, K gyneco 6%, ORL 6%

Score simple! utile à la décision thérapeutique

facteurs prédictifs indépendants de DC précoce (100 j)	Odd Ratio [IC 95%]; p	points
Présence de métastases	2.5 [1.7-3.5]; p<0 .001	2
Vitesse de marche <0.8 m/sec	2.1 [1.3-3.3]; p=0.001	1
MNA*		
< 17	8 [3.7-17.3]; p<0.001	4
entre 17 et 23,5	4.4 [2.1-9.1]; p<0.001	3
PS > 2	1.7 [1.1-2.6]; p=0.015	1
Cancer autre que du sein	4 [2.1-7.9]; p<0.001	3
Total score		11

Risque de décès à 100 j

*MNA: Mini Nutritional Assessment



Merci de votre attention