

Profil de toxicités favorables des thérapies ciblées

Personne âgée – bénéfices et risques du traitement anticancéreux

Le cancer est une maladie de la personne âgée. Actuellement environ 50% des cancers (tous types confondus) sont diagnostiqués chez des patients de plus de 65 ans. En 2030, en raison du vieillissement de la population, il est prévu que les patients âgés comptent pour 70% des cancers (1). Paradoxalement, les patients de plus de 65 ans présentant des comorbidités sont souvent exclus des grands essais cliniques qui contribuent à définir les recommandations pour les traitements oncologiques.

Plus de 90% des patients âgés présentent d'autres comorbidités, dont 30 à 40% présentent des comorbidités sévères (2). Ceci rend la tâche de l'oncologue traitant des personnes âgées, soit environ la moitié de ses patients, ardue, l'obligeant à prendre sa décision en se basant sur son expérience et son propre jugement.

Des outils ont été développés dans le but de dépister les patients âgés présentant des difficultés gériatriques ou des comorbidités pouvant interférer avec les traitements oncologiques ainsi que d'autres aidants à prédire le risque de toxicité lié à un type de chimiothérapie spécifique pour un patient donné.

À côté des traitements oncologiques classiques (chimiothérapies), le développement récent des thérapies ciblées a révolutionné le monde oncologique, en raison de leur faible toxicité et haute efficacité.

Dépistage des patients à risque

Le challenge pour l'oncologue est de distinguer les patients âgés « en bonne santé » pouvant bénéficier d'un traitement oncologique standard des patients présentant des comorbidités ou des difficultés gériatriques nécessitant une prise en charge plus complexe et un traitement adapté à leur condition. Une évaluation oncogériatrique à l'aide d'un outil de screening court et réalisable dans une pratique oncologique quotidienne, permet d'identifier les patients présentant des difficultés gériatriques afin de les référer au spécialiste concerné (nutritionniste, physiothérapeute, ergothérapeute) ou si plusieurs difficultés sont détectées, de faire appel au gériatre pour une évaluation plus en profondeur. C'est dans ce but qu'a été développé le « SAOP2 » (Senior Adult Oncology Program version 2) par l'équipe d'oncogériatrie du Moffitt Cancer Center à Tampa en Floride (3). Cet instrument est accessible en différentes langues sur le site web du Senior Adult Oncology Program du Moffitt Cancer Center (<http://moffitt.org/cancer-types-treatment/cancers-we-treat/senior-adult-oncology-program-tools>) (fig.1). L'apport du gériatre dans l'évaluation oncogériatrique fait l'objet d'un autre article de ce numéro.

La chimiothérapie chez les patients âgés

Le principe de base est de suivre les indications à une chimiothérapie définies dans une population générale, à moins que des aspects propres au patient âgé interfèrent. Une bonne évaluation



Dr Véréne Dougoud-Chauvin
Tampa, USA



Dr Martine Extermann
Tampa, USA

du patient et individualisation du traitement sont donc essentiels. Nous résumons quelques aspects clés ci-dessous (2).

Il est tout d'abord important de définir le contexte dans lequel est discutée la chimiothérapie. Dans une approche curative, le but étant de guérir le patient, l'intensité de la chimiothérapie peut être cruciale, au prix de toxicités plus ou moins sévères. Dans un contexte adjuvant, les bénéfices absolus sont plus minces, et, selon l'espérance de vie sans cancer du patient concerné, valent, ou pas, le prix de risquer une toxicité sévère. Dans la discussion du traitement d'une maladie métastatique, la préoccupation principale guidant le choix d'un traitement est le confort du patient et sa qualité de vie. La recherche d'un équilibre entre soulager les symptômes dus au cancer et les effets secondaires du traitement représente l'objectif principal de l'oncologue.

Les patients âgés, pour des raisons physiologiques, ont une tolérance diminuée à la chimiothérapie. La fonction rénale décline avec l'âge et il peut être nécessaire d'ajuster la dose de chimiothérapie par rapport à la fonction rénale.

Des données récentes démontrent que le risque de neutropénie, ainsi que les complications y associées, augmente avec l'âge (2). Une prophylaxie avec un facteur de croissance hématopoïétique devrait être considérée dès le premier cycle de chimiothérapie. D'autres complications sont plus communes avec l'âge, comme la mucite, la neuropathie périphérique, l'insuffisance cardiaque aigüe ou chronique et la myélodysplasie (4). Il est important de considérer de potentielles interactions médicamenteuses, la polypharmacie étant fréquente chez la personne âgée.

Développé dans le but d'évaluer le risque individuel de développer une toxicité sévère suite à une chimiothérapie, le CRASH score (5) permet de stratifier les patients en quatre catégories de risque : bas, moyennement bas, moyennement haut et haut. Il est

FIG. 1

Questionnaire SAOP2, traduit du questionnaire en anglais créé par le Senior Adult Oncology Program à H. Lee Moffitt Cancer, Tampa, Florida

Questionnaire d'évaluation SAOP 2

Nom : _____ N° patient : _____ Âge : _____
Diagnostic : _____ MD _____

- Le cas échéant, est-ce que quelqu'un pourrait prendre soin de vous? Oui Non
- Êtes-vous triste la plupart du temps? Oui Non
- Avez-vous perdu de l'intérêt pour les choses qui vous faisaient plaisir (loisirs, nourriture, sexe, activités avec la famille et les amis)? Oui Non
- Sur une échelle de 1 à 10, donnez une cote à votre qualité de vie *actuelle* (10 étant la meilleure et 1 la pire).
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pire Meilleure
- Sur une échelle de 1 à 10, donnez une cote à votre santé générale *actuelle* (10 étant excellente et 1 mauvaise).
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
[Mauvaise] [Passable] [Bonne] [Excellente]
- Activités de la vie quotidienne :

Pouvez-vous vous habiller complètement?...	Oui	Oui, avec de l'aide	Non
Pouvez-vous vous nourrir?	Oui	Oui, avec de l'aide	Non
Utilisez-vous une cane, une marchette ou un fauteuil roulant?.....	Oui	Oui, parfois	Non
Avez-vous besoin d'aide pour vous lever (du lit ou d'une chaise)?.....	Oui	Oui, parfois	Non
Êtes-vous incontinent(e)?.....	Oui	Oui, parfois	Non
Avez-vous besoin d'aide pour prendre une douche ou un bain?.....	Oui	Oui, parfois	Non
Avez-vous trébuché ou êtes-vous tombé(e) au cours de l'année dernière?.....	Oui	Non	
Pouvez-vous conduire?	Oui	Je n'ai jamais conduit	Non
Pouvez-vous préparer vos repas?.....	Oui	Oui, avec de l'aide	Non
Pouvez-vous faire vos emplettes?.....	Oui	Oui, avec de l'aide	Non
Pouvez-vous gérer vos finances?.....	Oui	Oui, avec de l'aide	Non
Pouvez-vous utiliser le téléphone?.....	Oui	Oui, avec de l'aide	Non
Vous rappelez-vous de prendre vos médicaments?	Oui	Oui, avec de l'aide	Non
- Avez-vous perdu 2.2 kg (5 livres) ou plus au cours des six derniers mois *sans suivre de régime*?
Oui Non
- Votre appétit a-t-il diminué au cours des 3 derniers mois? Oui Non
- Y a-t-il eu des changements au *type* d'aliments que vous pouvez manger? Oui Non
- Pouvez-vous toujours payer vos médicaments d'ordonnance? Oui Non
- Dormez-vous bien? Oui Non

Veuillez arrêter ici. Merci!

Traduit du questionnaire en anglais créé par le Senior Adult Oncology Program à H. Lee Moffitt Cancer Center*

*** Je vais nommer trois objets (crayon, camion, livre) et vous demander de les répéter maintenant, puis dans quelques minutes pour tester votre mémoire.

- Épelez le mot « clown » à l'envers. n-w-o-l-c..... 5 points = _____
- Quelle date et quel jour sommes-nous aujourd'hui?
Jour ____ Mois ____ Année __, le jour de la semaine 4 points = _____
- Pouvez-vous répéter les trois objets que j'ai mentionnés plus tôt?
1| 2| 3| 3 points = _____

Total = _____

- Combien de médicaments/herbes médicinales/vitamines prenez-vous? _____
Aucun | |

Renseignements supplémentaires :
P ECOG : _____ Poids habituel = _____ Poids actuel = _____
Alimentation : IMC _____ MÉN _____ Référence : Non Oui
TS : ÉÉD _____ MESM _____ Référence : Non Oui

P ECOG = Performance selon le *Eastern Cooperative Oncology Group*
IMC = Indice de masse corporelle
MÉN = Mini évaluation nutritionnelle
TS = Travail social
ÉÉD = Échelle d'évaluation de l'état dépressif chez les personnes âgées
MESM = Mini examen de la santé mentale

Traduit du questionnaire en anglais créé par le Senior Adult Oncology Program à H. Lee Moffitt Cancer Center*

construit en 2 sous-scores : toxicité hématologique (H) et toxicité non-hématologique (NH). Il permet une estimation objective du risque de toxicité pouvant être utile à l'oncologue en assistant sa décision clinique. Il peut être calculé online via la page web de la clinique du Senior Adult Oncology Program au Moffitt Cancer Center de Tampa, Floride. <http://eforms.moffitt.org/crashScore.aspx> (fig. 2). Le tableau représentant le risque selon le régime de chimiothérapie est également disponible sur cette même page web. Selon la nécessité, ce score offre la flexibilité d'être utilisé soit comme prédicteur d'une toxicité sévère en général, soit comme un prédicteur d'une toxicité hématologique versus non-hématologique.

FIG. 2 CRASH score, d'après (5)

CRASH (Chemotherapy Risk Age Scale for High Risk Patients) Scoring Analysis

Chemotherapy risk (see table)		
Hematologic risk factors		
Diastolic blood pressure (greater than 72 = 1)		
IADL (less than 26 = 1)		
LDH (greater than 459 = 2)*		
Non-hematologic risk factors		
ECOG PS (1-2 = 1; 3-4 = 2)		
MMS (less than 30 = 2)		
MNA (less than 28 = 2)		
Heme score (incl. chemo risk)		
Non-heme score (incl. chemo risk)		
Combined score (count chemo risk only once)		

Exemples de traitements oncologiques récents peu toxiques et applicables à une population âgée

L'apparition des thérapies ciblées révolutionna le monde de l'oncologie. Ces médicaments nouvelle génération ont été mis au point dans le but de bloquer des mécanismes de l'oncogenèse et /ou de la fonction de la cellule et de son environnement. Le profil de toxicité rencontrée avec ce type de traitement est totalement différent de celui rencontré avec les chimiothérapies standards, rendant ce type de traitement attrayant pour une population de patients fragiles, tels que les patients âgés. Citons deux exemples afin d'illustrer l'application des thérapies ciblées en oncogériatrie (6).

Prenons l'exemple d'une patiente âgée atteinte d'un cancer du sein hormono-récepteurs positifs, Her2 négatif, progressant sous une première ligne de traitement antihormonal et inéligible pour une chimiothérapie, ou ne voulant pas de chimiothérapie. La poursuite d'un traitement antihormonal seul paraît d'une utilité moindre. L'étude BOLERO 2 (7) démontra le bénéfice d'ajouter l'évérolimus (Afinitor®), un inhibiteur du mTOR, à l'exemestane chez des femmes postménopausées avec un cancer du sein en rechute ou métastatique hormono-positif, ayant progressé sous ou après un traitement avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien. Il s'agit d'un médicament pris per os et dont le profil de toxicités inclus possiblement stomatite, infections, rash, pneumonie ou hyperglycémie. Avec une dose prudemment réduite au départ, ce traitement s'avère tout à fait profitable à une population âgée.

Comme second exemple, discutons le cas des inhibiteurs du récepteur de surface cellulaire EGFR (epidermal growth factor receptor): erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®) et plus récemment l'inhibiteur EGFR irréversible afatinib (Giotrif®) dans le cancer du poumon. Des mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive des voies de signalisation anti-apoptotique et de la prolifération. L'erlotinib, le gefitinib ou l'afatinib vont bloquer la signalisation médiée par EGFR dans ces tumeurs arborant des mutations positives de l'EGFR. En raison du blocage en aval de la signalisation, la prolifération des cellules est arrêtée, et la mort cellulaire est induite par la voie intrinsèque de l'apoptose. Le standard actuel est de tester d'emblée la présence d'une mutation du gène EGFR chez tout patient souffrant d'un cancer du poumon de type adénocarcinome métastatique. Une mutation activatrice est présente chez environ 10 à 15% des adénocarcinomes pulmonaires dans une population caucasienne. Le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) type adénocarcinome, est une maladie prédominante chez la personne âgée avec un âge médian de 70 ans (8). Ces médicaments présentent un profil de risque différent de celui des chimiothérapies standards. Les principaux effets secondaires rencontrés sont un possible rash, une dermatite acnéiforme, des dérangements gastro-intestinaux comme anorexie ou diarrhée ainsi qu'une fatigue. Ces effets secondaires sont actuellement bien connus et le management des effets secondaires cutanés à l'aide d'onguents topiques à base de cortisone rendent leur application dans une population âgée très intéressante car il permet d'éviter les effets secondaires plus importants et potentiellement plus dangereux de la chimiothérapie classique. Le gefitinib (Iressa®) a

été étudié spécifiquement chez une population âgée dans l'étude INVITE. Cette étude a comparé le gefitinib à une mono chimiothérapie, la vinorelbine (Navelbine®) en première ligne chez des patients de 70 ans et plus souffrant d'un NSCLC type adénocarcinome. Le temps de progression s'est révélé similaire dans les 2 groupes et le gefitinib était bien toléré selon les évaluations de la qualité de vie. Logiquement, le sous-groupe de patients présentant une mutation du gène EGFR a présenté un temps de survie sans progression significativement plus long. Cette étude apporte l'efficacité et la sécurité d'utiliser ce médicament chez des patients plus âgés (9).

Dr Véréne Dougoud-Chauvin

Dr Martine Extermann

Senior Adult Oncology, Moffitt Cancer Center
12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA
martine.extermann@moffitt.org

✚ Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec cet article.

Références:

1. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004;31:128-36
2. Schrijvers D et al. ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient. 2010: CRC Press
3. Extermann M. Basic Assessment of the Older Cancer Patient. *Curr Treatment Options Oncol* 2011;12(3):276-85
4. Carreca I, Balducci K. Cancer chemotherapy in the older cancer patient. *Urol Oncol* 2009;27(6): 633-42
5. Extermann M et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012;118(13):3377-86
6. Kelly CM et al. Targeted therapy in older patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2635-46
7. Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9
8. Hayat MJ et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12(1):20-37
9. Crino L et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4253-60

Messages à retenir

- ◆ Le cancer est une maladie de la personne âgée avec plus de la moitié des cancers (tous types confondus) diagnostiqués chez des patients de plus de 65 ans
- ◆ Une évaluation oncogériatrique à l'aide d'un screening court comme le questionnaire SAOP2 permet de dépister les problèmes gériatriques du patient et de le référer au spécialiste concerné(e), ou si plusieurs difficultés sont rencontrées, de faire appel au gériatre
- ◆ Les patients âgés présentent une tolérance diminuée, mais très variable entre individus, à la chimiothérapie. Le CRASH score est un outil permettant d'évaluer la toxicité d'une chimiothérapie pour un patient donné
- ◆ Les thérapies ciblées sont, au vu de leur profil de toxicités favorables, très intéressantes en oncogériatrie