

SOMMAIRE

Auteurs p. 5

Introduction p. 11

Djamel Ghebriou

Principes en oncogériatrie p. 13

*Djamel Ghebriou, Elisabeth Ashton, Antoine Duault,
Elsa Labat, Thong Bui, Raphaël Meles, Judith Bret,
Émilie Hardy, Marc-Antoine Bendersa, Coralie Prebet*

Prise en charge du cancer du sein p. 23

*Étienne Brain, Romain Geiss, Florence Rollot-Trad,
Yulia Kirova, Godelieve Rochette de Lempdes,
Sonia Zilberman*

Prise en charge du cancer de l’ovaire p. 37

*Claire Falandry, Leïla Bengrine-Lefevre,
Frédérique Rousseau*

Prise en charge du cancer de l’endomètre ... p. 47

*Manon Kissel, Manuel Rodrigues, Catherine Uzan,
Clémentine Gonthier*

Prise en charge du cancer du col de l’utérus .. p. 53

*Manon Kissel, Manuel Rodrigues, Catherine Uzan,
Clémentine Gonthier*

Prise en charge du cancer de la vulve p. 61

*Coraline Dubot, Hélène Albert-Dufrois,
Claire Bonneau, Michaël Bringuier, Eugénie Guillot,
Nicolas Pouget*

Prise en charge du cancer du côlon p. 67

*Thomas Aparicio, Virginie Fossey-Diaz,
Philippe Wind*

Prise en charge du cancer du rectum p. 77

*Thomas Aparicio, Virginie Fossey-Diaz,
Laurent Quéro, Philippe Wind*

Prise en charge du cancer de l’œsophage p. 85

*Leïla Bengrine-Lefevre, Mohamed Aziz Cherif,
Laurianne Colson, Yazid Belkacemi*



SOMMAIRE

Djamel Ghebriou, Daniel Lopez Trabada Ataz,
Ahmed Khalil, Hélène BouSSION, Najim Chafai,
Éric Jean Bouvard, Nadège Lemarie

Djamel Ghebriou, Daniel Lopez Trabada Ataz,
Ahmed Khalil, Hélène BouSSION, Najim Chafai,
Éric Jean Bouvard, Nadège Lemarie

Nabil Baba Hamed, Sidonie Hubert, Jérôme Loriau,
Damien Levoir

Nabil Baba Hamed, Sidonie Hubert, Jérôme Loriau,
Damien Levoir

Cindy Neuzillet, Tristan Cudennec

Cindy Neuzillet, Tristan Cudennec

Alix Durroux, Mohamed Bouattour, François Cauchy,
Marco Dioguardi Burgio, Charlotte Fernet

Alix Durroux, Mohamed Bouattour, François Cauchy,
Marco Dioguardi Burgio, Charlotte Fernet

Laurent Quéro, Élise Cotto, Nabil Baba Hamed

Laurent Quéro, Élise Cotto, Nabil Baba Hamed

Stéphane Culine, Christophe Hennequin,
Virginie Fossey-Diaz, Yann Neuzillet

Stéphane Culine, Christophe Hennequin,
Virginie Fossey-Diaz, Yann Neuzillet

Philippe Beuzeboc, Raffaele Ratta,
Christine Abraham, Thierry Lebret, Yann Neuzillet

Philippe Beuzeboc, Raffaele Ratta,
Christine Abraham, Thierry Lebret, Yann Neuzillet

Stéphane Culine, Catherine Durdux,
Djamel Ghebriou, Philippe Caillet,
Pierre Monqiat-Artus

Stéphane Culine, Catherine Durdux,
Djamel Ghebriou, Philippe Caillet,
Pierre Monqiat-Artus

Vincent Fallet, Armelle Lavalé, Anne-Marie Ruppert,
Pierre Mordant, Antoine Schernberg

Vincent Fallet, Armelle Lavalé, Anne-Marie Ruppert,
Pierre Mordant, Antoine Schernberg

Camille Mehlman, Anne-Marie Ruppert,
Antoine Schernberg, Éric Jean Bouvard,
Armelle Lavalé, Vincent Fallet

Camille Mehlman, Anne-Marie Ruppert,
Antoine Schernberg, Éric Jean Bouvard,
Armelle Lavalé, Vincent Fallet

SOMMAIRE

Prise en charge des cancers dermatologiques p. 181

Ève Maubec, Amélie Aregui

Prise en charge des cancers ORL p. 205

*Florence Huguet, Esma Saada-Bouزيد,
Sophie Guillerm, Bertrand Baujat*

Prise en charge du cancer de la thyroïde p. 215

Cécile Chougnat

Prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas p. 219

Romain Coriat, Anne Chahwakilian

Prise en charge des tumeurs cérébrales p. 241

*Florence Laigle-Donadey, Loïc Feuvret,
Philippe Cornu*

Métastases cérébrales chez le sujet âgé p. 247

Loïc Feuvret, Julian Jacob

Prise en charge des sarcomes des tissus mous p. 253

*Pascaline Boudou-Rouquette, Charles Honoré,
Clément Korenbaum*

Prise en charge des sarcomes osseux p. 261

Pascaline Boudou-Rouquette, Clément Korenbaum

Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique p. 265

Driss Chaoui

Prise en charge des syndromes myélodysplasiques p. 271

*Driss Chaoui, Thierry Landré, Virginie Fossey-Diaz,
Florence Rollot-Trad*

Prise en charge des myélomes p. 281

Laurent Garderet, Youlia Kirova



SOMMAIRE

**Prise en charge du lymphome
non hodgkinien B diffus à grandes cellules ... p. 289**

Johanne Poisson, Driss Chaoui

Leucémie aiguë myéloïde p. 297

Catherine Conti, Sylvie Glaisner,

Florence Rollot-Trad

Leucémie myéloïde chronique p. 309

Delphine Rea

Maladie de Hodgkin p. 323

Driss Chaoui, Youlia Kirova

AUTEURS

(par ordre alphabétique)

*Dr Christine Abraham,
Hôpital Foch,
Suresnes*

*Dr Hélène Albert-Dufrois,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Pr Thomas Aparicio,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Dr Amélie Aregui,
Hôpital Saint Louis, AP-HP
Paris*

*Dr Elisabeth Ashton,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Nabil Baba Hamed,
Hôpital Saint-Joseph,
Paris*

*Pr Bertrand Baujat,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Pr Yazid Belkacemi,
Hôpital Henri Mondor,
AP-HP
Créteil*

*Dr Marc-Antoine
Benderra,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Leïla Bengrine-Lefevre,
Centre Georges-
François Leclerc,
Dijon,*

*Dr Philippe Beuzeboc
Hôpital Foch,
Suresnes*

*Dr Claire Bonneau,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Mohamed Bouattour,
Hôpital Beaujon, AP-HP
Clichy*

*Dr Pascaline
Boudou-Rouquette,
Hôpital Cochin, AP-HP
Paris*

*Dr Hélène Boussion,
Hôpital Saint-Antoine,
AP-HP
Paris*

*Dr Éric Jean Bouvard,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Étienne Brain,
Insitut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Judith Bret,
Hôpital Medipole,
Villeurbanne*

*Dr Michaël Bringuier,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Thong Bui,
Hôpital Universitaire
Avicenne, AP-HP
Bobigny*

*Dr François Cauchy,
Hôpital Beaujon, AP-HP
Clichy*

*Pr Jacques Cadranel,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Philippe Caillet
Hôpital Européen
Georges Pompidou,
AP-HP
Paris*

*Dr Anthony Canellas,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Najim Chafai,
Hôpital Saint-Antoine,
AP-HP
Paris*

*Dr Anne Chahwakilian,
Hôpital Broca, AP-HP
Paris*

*Dr Driss Chaoui,
Hôpital Victor Dupouy,
Argenteuil*

*Dr Mohamed Aziz Cherif,
Hôpital Henri Mondor,
AP-HP
Créteil*

*Dr Cécile Chougnet,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Dr Laurianne Colson,
Hôpital Henri Mondor,
AP-HP
Créteil*

*Dr Catherine Conti,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Romain Coriat,
Hôpital Cochin, AP-HP
Paris*

*Pr Phillipe Cornu,
Hôpital de la
Pitié-Salpêtrière, AP-HP
Paris*

*Dr Élise Cotto
Hôpital Diaconesses Croix
Saint-Simon,
Paris*

*Dr Tristan Cudennec,
Hôpital Ambroise-Paré,
AP-HP
Boulogne-Billancourt*

*Pr Stéphane Culine,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Dr Marco Dioguardi
Burgio,
Gustave Roussy,
Villejuif*

*Dr Antoine Duault,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Dr Coraline Dubot,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Pr Catherine Durdux,
Hôpital Européen
Georges Pompidou,
AP-HP
Paris*

*Dr Alix Durroux,
Hôpital Paul Brousse,
Villejuif*

*Pr Claire Falandry,
Hospices Civils de Lyon*

*Dr Vincent Fallet,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Charlotte Fernet,
Hôpital Beaujon, AP-HP
Clichy*

*Dr Loïc Feuvret,
Hospices Civils de Lyon,
Lyon*

*Dr Virginie Fossey-Diaz,
Hôpital Bretonneau,
AP-HP
Paris*

*Dr Laurent Garderet,
Hôpital Saint-Antoine,
AP-HP
Paris*

*Dr Romain Geiss,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Djamel Ghebriou
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Sylvie Glaisner,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Clémentine Gonthier,
Hôpital Bichat, AP-HP
Paris*

*Dr Sophie Guillermin,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Dr Eugénie Guillot,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Émilie Hardy
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Pr Christophe Hennequin,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Dr Charles Honoré,
Gustave Roussy,
Villejuif*

*Dr Sidonie Hubert,
Hôpital Saint-Joseph,
Paris*

*Pr Florence Huguet,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Julian Jacob,
Hôpital de la Pitié-
Salpêtrière, AP-HP
Paris*

*Dr Ahmed Khalil,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Youlia Kirova,
Institut Curie,
Paris*

*Dr Manon Kissel,
Institut Curie,
Paris*

*Dr Clément Korenbaum,
DHB Auckland,
Auckland*

*Dr Elsa Labat,
Hôpital Charles-Foix,
AP-HP
Ivry-sur-Seine*

*Dr Florence
Laigle-Donadey,
Hôpital de la Pitié-
Salpêtrière, AP-HP
Paris*

*Dr Thierry Landré,
Hôpital René Muret,
AP-HP
Sevran*

*Dr Armelle Lavalé,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Pr Thierry Lebret,
Hôpital Foch,
Suresnes*

*Dr Nadège Lemarie,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Damien Levoir,
Hôpital Saint-Joseph,
Paris*

*Dr Daniel Lopez-Trabada
Ataz,
Hôpital Saint-Antoine,
AP-HP
Paris*

*Dr Jérôme Loriau,
Hôpital Saint-Joseph,
AP-HP
Paris*

*Pr Ève Maubec,
Hôpital Avicenne, AP-HP
Bobigny*

*Dr Camille Mehlman
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Raphaël Meles
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Pr Pierre Mongiat-Artus,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Pr Pierre Mordant,
Hôpital Bichat, AP-HP
Paris*

*Dr Cindy Neuzillet,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Pr Yann Neuzillet,
Hôpital Foch,
Suresnes*

*Dr Johanne Poisson,
Hôpital Corentin-Celton,
AP-HP
Paris*

*Dr Nicolas Pouget,
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Coralie Prebet,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

*Dr Laurent Quéro,
Hôpital Victor Dupouy,
Argenteuil*

*Dr Raffaele Ratta
Hôpital Foch,
Suresnes*

*Dr Delphine Rea,
Hôpital Saint-Louis,
AP-HP
Paris*

*Dr Godelieve Rochette de
Lempdes
Institut Curie,
Saint-Cloud*

*Dr Manuel Rodrigues,
Institut Curie,
Paris*

*Dr Florence Rollot-Trad
Institut Curie,
Paris*

*Dr Frédérique Rousseau,
Institut Paoli-Calmettes,
Marseille*

*Dr Anne-Marie Ruppert,
Hôpitaux Robert
Schuman - Zithaklinik,
Luxembourg*

*Dr Esma Saada-Bouزيد,
Centre Antoine
Lacassagne,
Nice*

*Dr Antoine Schernberg,
Hôpital Tenon, AP-HP
Paris*

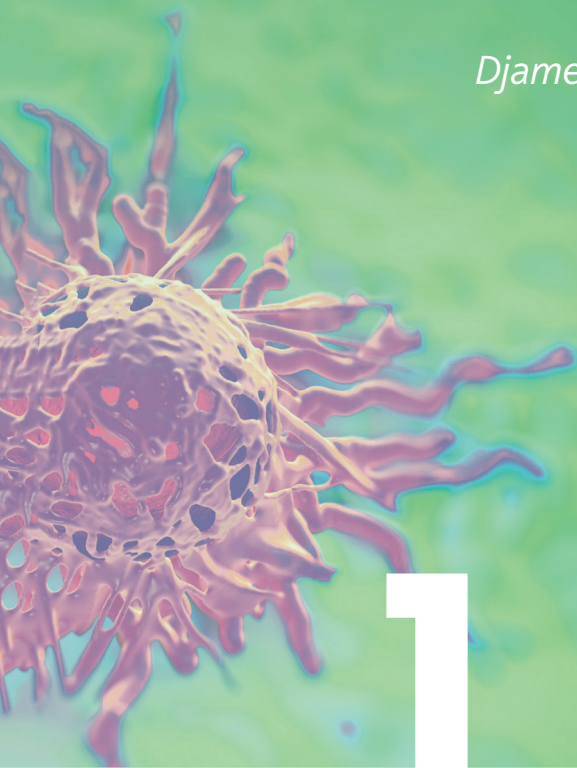
*Pr Catherine Uzan,
Hôpital de la
Pitié-Salpêtrière, AP-HP
Paris*

*Pr Philippe Wind,
Hôpital Avicenne, AP-HP
Bobigny*

*Mme Sonia Zilberman,
Hôpital Croix Saint-Simon,
Paris*

INTRODUCTION

Djamel Ghebriou



Le FROG est heureux et fier de vous présenter cette 4^e édition de l'ouvrage « *L'OncoGériatrie en Pratique* » labellisée par la Société Francophone d'OncoGériatrie (SoFOG) et la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG). Nous espérons qu'elle vous permettra d'optimiser vos pratiques au gré de l'évolution des savoirs et techniques. Cet ouvrage, disponible en langues française et anglaise, est également disponible sous la forme numérique sur l'application gratuite « FROG ONCOGERIATRIE ».

Ce livre a été réalisé pour améliorer la connaissance de chacun d'entre nous dans les domaines de la cancérologie et de la gériatrie.

Le premier tome met en avant les fragilités du sujet âgé, le parcours de soins et aborde le maniement des traitements du cancer dans cette population. Le second tome fait le point sur les recommandations existantes, ou formule des propositions de prise en charge spécifiques du sujet âgé atteint d'une tumeur maligne solide ou d'une hémopathie maligne.

L'évaluation gériatrique permet d'asseoir la « juste indication » d'un traitement du cancer afin de garantir le plus haut niveau de concordance entre :

- l'indication théorique de traitement carcinologique pour lequel un bénéfice est attendu, le pronostic et les alternatives thérapeutiques du traitement du cancer, et
- les fragilités gériatriques dont l'évaluation permet de s'assurer que le patient aura les réserves fonctionnelles pour tolérer de potentielles complications.

La marge thérapeutique est plus étroite chez le sujet âgé. La préservation de sa qualité de vie et de son indépendance fonctionnelle sont prioritaires.

La littérature oncogériatrique montre que l'évaluation gériatrique permet de modifier 20 à 30 % des décisions initiales de traitement du cancer grâce à la mise en évidence de fragilités. Ces dernières sont fréquentes et leur mise en évidence se révèle souvent essentielle. La mauvaise indication de traitement et sa mise en place chez le sujet âgé sont donc loin d'être rares si la présentation du dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire n'est réduite qu'à celle d'une tumeur.

PRINCIPES EN ONCOGÉRIATRIE

*Djamel Ghebriou, Elisabeth Ashton,
Antoine Duault, Elsa Labat, Thong Bui,
Raphaël Meles, Judith Bret,
Émilie Hardy, Marc-Antoine Bendersa,
Coralie Prebet*

2

13

La prise en charge onco-gériatrique a pour objet d'analyser les complexités gériatriques et oncologiques afin de poser la juste indication de traitement. Ce chapitre vise à poser quelques règles du jeu pour optimiser la prise en charge du cancer de nos patients âgés en mêlant les complexités gériatriques et oncologiques. Il s'agit donc de poser la juste indication de traitement.

Espérance de vie en fonction de l'âge

Les chiffres d'espérance de vie des femmes et des hommes les plus souvent connus sont ceux de l'espérance de vie à la naissance. À titre d'exemple, elle est en France de 85,6 ans pour les femmes, et 79,7 ans pour les hommes (INSEE 2019). Pour autant, un homme âgé de 80 ans n'est pas arrivé au bout de sa vie et a en moyenne 8 ans d'espérance de vie (tableau 1). Un patient âgé n'est donc pas obligatoirement en fin de vie et a donc potentiellement plusieurs années à vivre. Les données d'espérance de vie selon l'âge sont disponibles pour chaque pays sur le site internet suivant : <https://www.worldlifeexpectancy.com/>

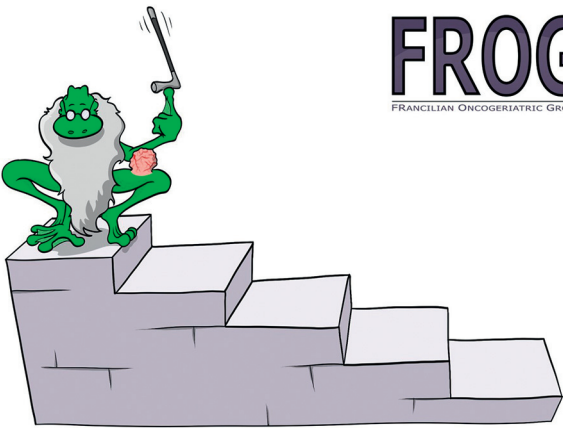
Tableau 1 : *Espérance de vie en fonction de l'âge en France (INSEE 2019)*

	FEMMES	HOMMES
À la naissance	85,6 ans	79,7 ans
À 65 ans	21 ans	17 ans
À 70 ans	17 ans	13 ans
À 80 ans	10 ans	8 ans
À 85 ans	7 ans	5 ans
À 90 ans	4 ans	3 ans
À 95 ans	3 ans	3 ans

Tout événement médical peut se compliquer d'une perte d'autonomie fonctionnelle chez le sujet âgé

Imaginez un patient âgé sur une marche d'escalier. À travers son histoire de vie, ses ressources (fonctionnelles, cognitives et spirituelles) et la qualité de son environnement, ce patient est singulier.

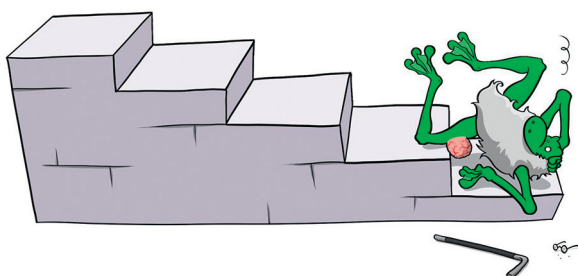
14



À l'occasion d'un événement médical (infection, chute, chirurgie compliquée, chimiothérapie mal tolérée, etc.) le patient âgé peut « dégringoler » l'escalier. Les risques alors encourus sont multiples : décompensation de pathologies chroniques, hospitalisation, perte d'autonomie, etc.

FROG

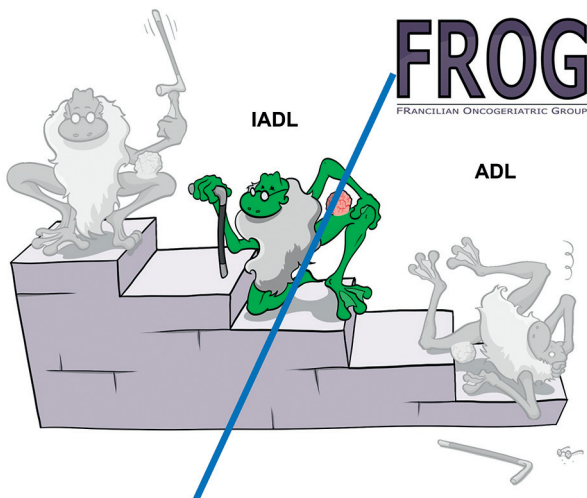
FRANCLIAN ONCOGERIATRIC GROUP



Conjointement au traitement du problème médical aigu et d'éventuelles pathologies décompensées, des interventions multidimensionnelles (kinésithérapie, orthophonie, nutrition, psychologie, aide sociale, etc.) sont déployées, avec pour objectif de « remonter les marches ».

15

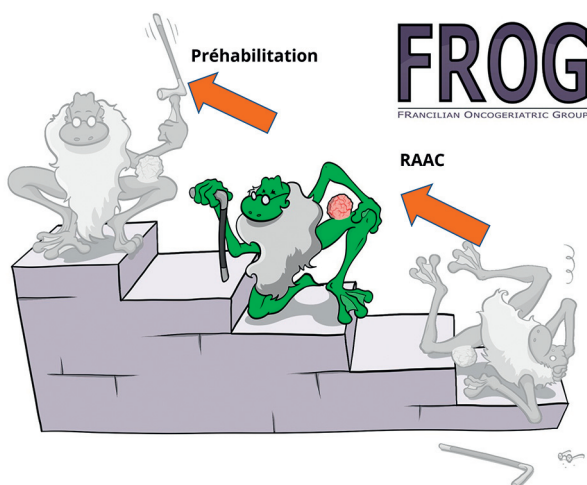
Un patient jeune récupérera intégralement en quelques jours. Un patient âgé peinera à regagner la marche initiale et son indépendance fonctionnelle en pâtira. Ainsi, l'impact des événements est souvent plus péjoratif chez les sujets âgés voire très âgés.



Ainsi notre patient vulnérable, initialement autonome, verra ses aptitudes diminuer dans ses activités de vie quotidienne. Chaque descente de marche est source de perte en capacités, d'abord les IADL (activités instrumentales de la vie quotidienne) puis les ADL (activités de la vie quotidienne), depuis la sortie pour les courses jusqu'à la réalisation des transferts lit-fauteuil, pour les marches les plus basses. Le projet de vie du patient peut basculer, avec nécessité d'hospitalisation en SSR (soins de suite et de réadaptation) pour certains, ou de réorganisation d'aides à domicile pour d'autres. Le travail de « remontée des marches » est donc capital et nécessite d'être débuté précocement pour éviter l'apparition d'une dépendance iatrogène.

C'est d'ailleurs sur ce concept que reposent les principes de pré-habilitation (par l'activité physique et la prise en charge nutritionnelle) avant chirurgie et de réhabilitation accélérée après chirurgie (RAAC).

16



Dépendance iatrogène

La dépendance iatrogène est la perte d'autonomie fonctionnelle que présente un sujet âgé à la suite d'une hospitalisation. La réhabilitation précoce des patients âgés après un événement médical grave est primordiale. Elle conditionne la récupération de l'autonomie fonctionnelle et la durée du séjour hospitalier. Une période de temps sans complications surajoutées est nécessaire pour permettre une récupération fonctionnelle optimale. En effet, tous les événements médicaux

intercurrents qui peuvent constituer une cascade gériatrique (chutes, décompensations d'organes, infection, thrombose veineuse profonde, etc.) risquent d'empêcher la remontée des marches et la récupération d'autonomie fonctionnelle. Par ailleurs, les principaux progrès doivent être faits rapidement car la nouvelle autonomie sera figée après quelques semaines de rééducation. Bien que nous connaissions tous des exceptions à cette règle, cela constitue un argument fort pour une réhabilitation précoce.

L'abord du sujet âgé en consultation

La consultation d'oncogériatrie permet de faire le point sur les forces et les faiblesses d'un patient à un instant T. Celle-ci doit se faire idéalement dans un état de santé stable. Évaluer un patient au cours d'un événement médical aigu, en bas des marches d'escalier, diminuera de façon biaisée ses performances cognitives et physiques ; et ne permettra pas souvent de prendre une décision thérapeutique. Il est préférable alors de réévaluer le patient à distance.

La consultation commence dans la salle d'attente où le praticien devrait idéalement aller chercher le patient lui-même. Observer de potentielles difficultés du patient à se relever seul de son siège et apprécier sa marche en observant des potentiels troubles de la mobilité permettent de débiter l'évaluation gériatrique à la recherche de fragilités.

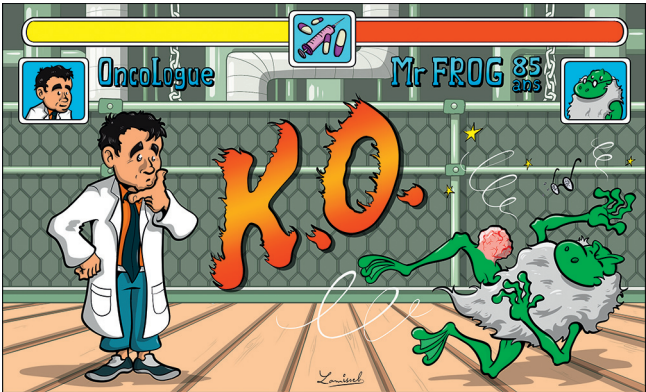
Il est souhaitable, initialement, de s'adresser exclusivement au patient pour se faire sa propre impression clinique. La présence des accompagnants est fortement recommandée pour confirmer ou rectifier des informations erronées données par le patient, en particulier s'il existe des troubles cognitifs. L'évaluation gériatrique approfondie est largement traitée dans le Tome 1 et ne sera pas détaillée ici.

Les réserves fonctionnelles

Les réserves fonctionnelles peuvent être grossièrement définies comme la capacité à répondre à un stress. Le patient qui figure sur ce dessin paraît combatif.



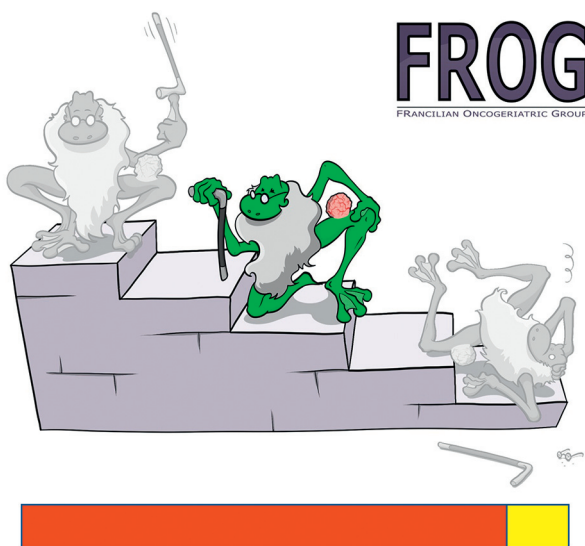
Pourtant le traitement proposé par le médecin s'avèrera excessivement toxique, entraînant une hospitalisation non programmée et une descente d'escalier.



Cela était pourtant prévisible car la barre de vie du patient était particulièrement entamée.



Cette barre de vie pourrait être assimilée à une barre de réserves fonctionnelles. Ainsi, la mise en évidence de syndromes gériatriques pendant l'évaluation gériatrique entame progressivement cette barre de réserves fonctionnelles. Un isolement social, des comorbidités multiples, une polymédication, des troubles de la mobilité avec un risque de chute, des troubles sensoriels, une dénutrition, des troubles cognitifs et/ou thymiques, une dépendance sur les ADL et/ou les IADL et des troubles de la continence sont autant de facteurs qui fragilisent le patient âgé et qui permettent de le positionner sur l'escalier des réserves fonctionnelles.



Combat à un seul round

Lorsque survient une complication sévère d'un traitement anticancéreux (quelle que soit la modalité : chirurgie, radiothérapie, traitement systémique) entraînant une descente d'escalier avec une hospitalisation non programmée chez le sujet âgé, il faut alors œuvrer pour un minimum de perte de réserve fonctionnelle et espérer une bonne récupération sans compromettre le maintien à domicile et le projet de vie du patient. À la différence d'un patient jeune chez qui l'altération fonctionnelle est plus facilement et rapidement réversible, permettant ainsi de renouveler un traitement anticancéreux toxique, il n'y aura souvent pas de deuxième round chez le sujet âgé, précipitant ainsi potentiellement le patient vers une prise en charge palliative.

Limitier le nombre de séquences ambitieuses

Puisque toute toxicité excessive peut conduire à la fin d'un projet thérapeutique du cancer, comme expliqué ci-dessus, dans une prise en charge séquentielle il faut savoir ne pas compromettre la séquence de traitement la plus importante. Si par exemple la chirurgie d'un cancer localisé est potentiellement curative, il ne faudra pas rendre un patient âgé inopérable en raison de la toxicité excessive d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Valeur pronostique de l'évaluation gériatrique

Si les algorithmes décisionnels sont limités dans les recommandations de prise en charge du sujet âgé atteint de cancer, ceux-ci n'intègrent pas la classification de Balducci des patients *fit*, vulnérables et fragiles. Pour autant, l'évaluation oncogériatrique a une valeur pronostique car avec un cancer de même stade, les patients *fit* vivront plus longtemps que les patients vulnérables, qui ont eux-mêmes un meilleur pronostic que les patients fragiles.

Les patients les plus fragiles qui tirent le plus de bénéfices d'un traitement anticancéreux sont ceux qui peuvent recevoir un traitement anti-hormonal comme pour un cancer du sein ou un cancer de la prostate. Les patients fragiles qui doivent recevoir une chimiothérapie ont souvent un mauvais pronostic et n'ont pas toujours les réserves fonctionnelles pour s'améliorer au plan physique même s'il existe des éléments de réponse au traitement anticancéreux.

Discussion du cas d'une tumeur *versus* discussion du cas d'un patient qui porte une tumeur

20

Selon la littérature, l'évaluation gériatrique permet de modifier la décision thérapeutique prise en réunion de concertation pluridisciplinaire dans 20 à 30 % des cas. Selon une étude de la cohorte ELCAPA (Caillet JCO 2011), il est nécessaire le plus souvent de diminuer l'intensité des traitements chez près de 21 % des patients. Les facteurs associés à ce changement de décision sont la dénutrition, et les activités de la vie quotidienne. Pour rappel, les ADL évaluent la capacité du patient à faire ses transferts, se déplacer seul dans son domicile, se laver et s'habiller seul, manger seul et aller aux toilettes seul. À l'évidence, apporter des informations aussi basiques et essentielles suffisent à modifier la décision thérapeutique une fois sur cinq. En conclusion, le vieillissement hétérogène de nos patients nous amène à prendre de mauvaises décisions dans 20 % des cas si on se focalise sur la tumeur plutôt que sur le patient qui porte la tumeur.

Les limites des recommandations de prise en charge du cancer

La grande majorité des recommandations existantes sont basées sur des études de sujets en général jeunes et en bonne santé. Les sous-groupes de patients âgés,

dont le seuil d'âge minimal est très discutable (souvent 65 ans), ne permettent pas en général de tirer des conclusions sur la conduite à tenir chez l'octogénaire. Nombreuses sont les recommandations qui posent des indications de prise en charge tout en appelant à l'évaluation oncogériatrique pour aider à la décision.

Si les recommandations tentent de proposer un scénario qui s'applique préférentiellement à une population jeune et homogène pour chaque stade de la maladie, cela ne peut s'appliquer strictement dans une population âgée hétérogène, au risque de proposer une prise en charge inadaptée. S'il faut tendre autant que possible vers l'application des recommandations de bonnes pratiques, celles-ci ne constituent en aucun cas une vérité ultime lorsque le patient est âgé. Dès lors, en oncogériatrie, « il n'y a pas de vérité, il n'y a que des histoires ». Au moment où le médecin cancérologue doit écrire un nouveau chapitre dans la vie d'un patient âgé, il ne peut pas rédiger la même histoire pour tous les patients, et celle-ci ne peut être cohérente que si l'on s'intéresse aux chapitres précédents de son histoire de vie.



Ces grands principes, issus en partie de l'expérience du terrain, doivent contribuer à tendre vers la juste indication de prise en charge du sujet âgé atteint de cancer.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN

*Étienne Brain, Romain Geiss,
Florence Rollot-Trad, Youlia Kirova,
Godelieve Rochette de Lempdes,
Sonia Zilberman*

3

23

Ce chapitre reprend les recommandations spécifiques pour le sujet âgé de la Société Internationale d'Onco-Gériatrie (*International Society of Geriatric Oncology* ou SIOG) et de Nice/Saint-Paul-de-Vence.

Dépistage

Aucune donnée n'incite à proposer un dépistage de masse organisé du cancer du sein au-delà de 74 ans révolus. En revanche, maintenir un dépistage individuel au-delà peut demeurer parfaitement indiqué selon l'état de santé global du sujet.

Chirurgie

La chirurgie reste le traitement de première intention de la majorité des patientes âgées atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce.

Le traitement chirurgical conservateur doit être privilégié chaque fois que possible, suivi d'une radiothérapie le plus souvent hypofractionnée.

La mastectomie est indiquée en cas de tumeurs volumineuses (non accessible à un traitement néoadjuvant)

ou multicentriques, ou lorsqu'une radiothérapie postopératoire ne sera pas possible.

La technique du ganglion sentinelle doit être proposée le plus souvent possible.

En cas de ganglion sentinelle positif, le curage axillaire doit être discuté et évité si possible, en privilégiant la radiothérapie axillaire, notamment en cas de faible atteinte ganglionnaire et de cancer hormono-dépendant relevant d'une hormonothérapie adjuvante.

Concernant les carcinomes canaux in situ (CCIS), la prise en charge dépend du grade de la tumeur et de l'espérance de vie de la patiente :

- Les CCIS de haut grade doivent être opérés et irradiés si l'état de la patiente le permet et il faut privilégier les schémas d'irradiation hypofractionnée.
- En cas de CCIS de bas grade ou de grade intermédiaire, on peut discuter de surseoir à la chirurgie ou à la radiothérapie postopératoire en fonction de l'espérance de vie et des comorbidités associées.

Enfin, la chirurgie oncoplastique et la chirurgie reconstructrice peuvent être réalisées chez le sujet âgé en tenant compte de ses attentes et des comorbidités présentes.

Radiothérapie

Elle est nettement moins utilisée « dans les règles » chez les femmes âgées : seules 40 % d'entre elles en bénéficient après 75 ans. Les schémas hypofractionnés sont validés et peuvent améliorer la logistique en cas d'éloignement géographique ou de difficultés de déplacement. Plusieurs essais ont été conduits pour savoir si on pouvait omettre la radiothérapie dans certaines situations spécifiquement chez la femme âgée. Tous ont montré une réduction du risque de récurrence locorégionale grâce à la radiothérapie, par contre sans impact sur la survie globale, et ce malgré un recul important excédant parfois 10 ans. La méta-analyse d'Oxford ayant démontré l'effet bénéfique potentiel de la radiothérapie locorégionale sur la survie globale (effet décelable après 5 ans de suivi) chez l'adulte sans précision d'âge, son omission dans les petites tumeurs de bon pronostic sans envahissement ganglionnaire après

chirurgie conservatrice reste donc très débattue chez la femme âgée. Mais les attitudes varient d'un pays à l'autre avec parfois le choix d'une radiothérapie seule ou d'une hormonothérapie seule.

Plutôt qu'une omission de la radiothérapie dans les formes de très bon pronostic après chirurgie conservatrice, le Groupe Radiothérapie de la SIOG suggère d'adapter la technique employée et de privilégier les schémas hypofractionnés.

Parmi les adaptations techniques d'intérêt, on peut noter la protection des organes à risque (OAR) comme l'irradiation en décubitus latéral ou décubitus ventral (Figure 1), la modulation du volume irradié (parfois irradiation partielle du sein chez des patientes sélectionnées) et le fractionnement adapté aux conditions du patient. Avec les équipements modernes : possibilité d'utiliser la radiothérapie hypofractionnée avec une seule fraction par semaine, possibilité de proposer une irradiation partielle du sein. L'irradiation dans le cancer du sein chez une personne âgée peut être réalisée véritablement sur mesure.

Traitements systémiques au stade néoadjuvant/adjuvant

• Hormonothérapie

En cas de refus de mastectomie, l'hormonothérapie néoadjuvante par inhibiteur de l'aromatase dans les tumeurs avec récepteurs aux œstrogènes (ER+) permet d'obtenir des taux de réponse d'environ 40 % et une chirurgie conservatrice secondairement dans 40-45 %. Le taux maximal de réponse est atteint entre 4-8 mois. Selon les problèmes de tolérance rencontrés, le tamoxifène est possible avec un taux de réponse discrètement plus faible.

Attention, l'hormonothérapie « néoadjuvante » exclusive (sans envisager de chirurgie) n'est indiquée que pour les tumeurs ER+ chez des sujets dont l'espérance de vie est estimée limitée et/ou considérés comme ne pouvant pas supporter une intervention chirurgicale adaptée et/ou qui la refusent. Dans ce cas, les inhibiteurs de l'aromatase seront privilégiés au tamoxifène avec une durée de contrôle tumoral de 2-3 ans.

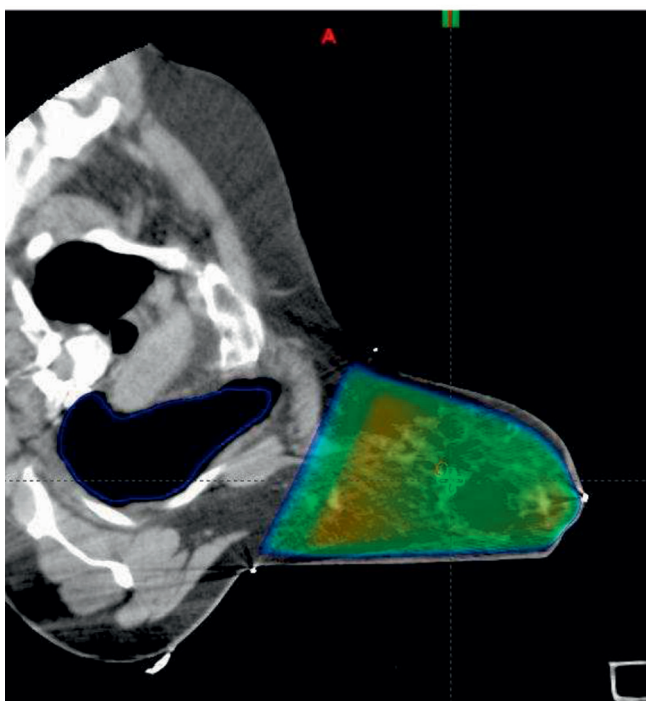
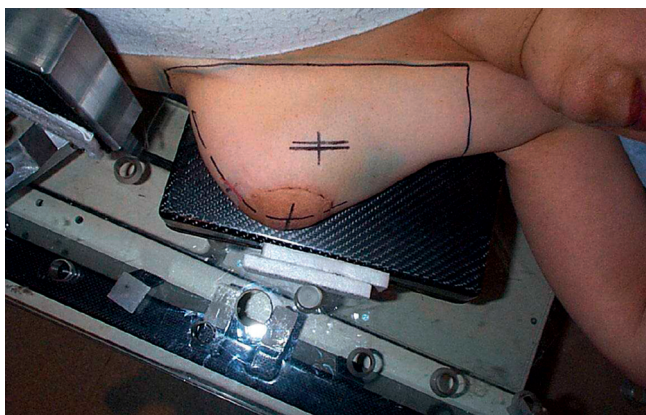


Figure 1 : A. Position de la patiente et dispositif d'immobilisation.

B. Dosimétrie d'une irradiation du sein seul en décubitus latéral isocentrique avec une distribution homogène de la dose d'irradiation et en évitant complètement le cœur et les poumons de la patiente.

L'efficacité de l'hormonothérapie adjuvante ne varie pas en fonction de l'âge, avec une discrète supériorité des inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole ou

exémestane) sur le tamoxifène (anti-estrogène) pour la survie globale. Le choix thérapeutique doit être guidé en premier lieu par la tolérance et les comorbidités pour garantir la meilleure observance.

En adjuvant, la durée standard de l'hormonothérapie est de 5 ans et une prolongation peut être discutée chez les femmes avec un bon état de santé global et donc une espérance de vie prolongée, surtout en cas de risque élevé de rechute notamment du fait d'un envahissement ganglionnaire important.

Une hormonothérapie adjuvante n'est pas toujours nécessaire, en particulier pour les petites tumeurs pT1a pN0 (stades IA) et en cas de multimorbidités.

• Chimiothérapie (Tableau 1)

Les données publiées (essais cliniques ou cohortes) concernant des populations de patients âgés (> 65-70 ans) de taille suffisante pour être représentatives montrent toutes une interaction majeure de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante avec le statut des récepteurs hormonaux, l'impact de la chimiothérapie sur la survie s'effaçant en cas de statut ER+, quels que soient les autres paramètres pronostiques classiques anatomocliniques (pT, pN, grade, prolifération, etc.). Par conséquent :

- tumeurs ER- : l'utilité de la chimiothérapie adjuvante est parfaitement démontrée pour ces tumeurs hormonorésistantes, même à un âge avancé, mais dépend de l'espérance de vie qui doit être estimée (> 4 à 5 ans pour dépasser le pic d'incidence de récurrence de ces phénotypes) ;
- tumeurs ER+ : l'hormonothérapie seule reste la référence du traitement systémique adjuvant. Pour les tumeurs présentant certains facteurs pronostiques défavorables, la chimiothérapie peut être discutée en option, sans doute pour un bénéfice marginal (cf. étude ASTER 70s ci-dessous), mais cette décision doit être justifiée et soumise à RCP formulée en connaissance d'un avis spécifique gériatrique.

Le risque d'effets secondaires graves (grade 3-5) sous chimiothérapie adjuvante peut être approché par un score spécifique intégrant des variables gériatriques, et où le facteur le plus important est la durée prévue de la chimiothérapie, avec un seuil déterminant de 3 mois :

le score CARG BC. La chimiothérapie adjuvante doit être accompagnée d'une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile dès un risque de 10 % compte tenu des conséquences plus graves chez le sujet âgé d'une telle complication.

• *Schémas*

Le schéma standard le mieux documenté/validé reste court (< 3 mois) : 4 cycles d'anthracyclines type adriamycine + cyclophosphamide (AC) ou 4 cycles de taxotère + cyclophosphamide (TC), avec possible supériorité du schéma TC sur AC, évitant la toxicité cardiotoxique des anthracyclines.

Par assimilation au schéma 4 TC et à sa durée, mais sans niveau de preuve élevé, le schéma 12 séances de paclitaxel hebdomadaire est considéré comme une option du fait d'une moindre toxicité de grade 3-4. Il faut cependant souligner le risque de neuropathie grade 2-3 plus important chez les sujets âgés sous taxanes, double (jusqu'à 30 %) de celui observé chez les sujets plus jeunes.

Les schémas séquentiels (anthracyclines puis taxanes (par exemple 3 EC puis 3 docétaxel) n'ont pas été documentés dans la population âgée. Doublant quasiment la durée des schémas 4 AC ou 4 TC qui ne dépassent pas le seuil critique de durée de 3 mois pour une chimiothérapie adjuvante (cf. score CARG BC ci-dessus), ils ne peuvent pas être considérés comme des standards et sont associés à des risques plus importants de toxicités sévères et d'hospitalisations.

• *Traitement ciblé anti-HER2 (Tableau 1)*

En cas de chimiothérapie retenue (1re étape décisionnelle) et si la tumeur est HER2 3+ (+++) et/ou FISH+, l'anticorps monoclonal anti-HER2 trastuzumab est ajouté avec surveillance cardiaque (privilégier échographie en cas de comorbidités cardiovasculaires) en raison d'un risque faible d'effets secondaires cardiaques. La durée standard du traitement par trastuzumab reste d'un an, même si une récente méta-analyse montre que des schémas plus courts ne sont pas inférieurs sur la survie sans rechute, notamment pour les tumeurs N0. Ces durées plus courtes de traitement peuvent donc

être discutées, en particulier en présence de risque cardio-vasculaire.

Malgré une AMM européenne, le double blocage (trastuzumab + pertuzumab) n'est pas couvert dans plusieurs pays européens, dont la France, au stade précoce de prise en charge. La discussion de son utilisation reste exceptionnelle chez l'adulte plus jeune et donc ne représente qu'une discussion très théorique chez le sujet âgé.

Les schémas de chimiothérapie associée au trastuzumab les plus fréquemment utilisés et validés sont 4 TC et 12 semaines de paclitaxel (schéma dit « Tolaney »). Il est préférable d'éviter une chimiothérapie avec anthracycline en raison du risque accru de toxicité cardiaque.

À noter qu'une étude japonaise suggère qu'un traitement par trastuzumab seul, sans chimiothérapie, pourrait être une alternative au standard chimiothérapie + trastuzumab chez les sujets de 70-80 ans. Mais son design de non infériorité était très ambitieux et elle ne dispose pas de la puissance nécessaire pour conclure à la validité de cette désescalade. Toutefois, la SIOG reconnaît l'intérêt d'une telle stratégie pour des sujets âgés fragiles ne pouvant pas supporter une combinaison systématique avec de la chimiothérapie, sans pouvoir se substituer au contexte réglementaire liant la prescription de trastuzumab en adjuvant à une prescription de chimiothérapie pour garantir sa prise en charge.

En cas de traitement néoadjuvant par chimiothérapie + traitement anti-HER2 et en présence d'une réponse histologique incomplète, un traitement de rattrapage par T-DM1 peut être théoriquement proposé. Il s'agit d'un *antibody drug conjugate* ou ADC (trastuzumab + chimiothérapie DM1 « vectorisée »). Du fait d'un index thérapeutique favorable par rapport à une chimiothérapie standard, il peut remplacer le trastuzumab, mais avec précaution et uniquement chez des sujets classés *fit* car aucune donnée solide n'est disponible pour la population âgée. C'est ce qu'on appelle la stratégie « post-néoadjuvante ».

• Signatures

Les signatures génomiques pronostiques ou prédictives, développées pour mieux cerner les indications de chimiothérapie adjuvante des cancers du sein luminaux essentiellement (cancers les plus fréquents chez le sujet âgé), n'ont malheureusement été qu'exceptionnellement étudiées chez les patients âgés. Les études de non-infériorité TAILORx et RxPONDER ayant utilisé OncotypeDx® ont recruté jusqu'à 15 000 sujets, dont au mieux 10 % de plus de 70 ans, montrant l'absence de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante chez les patientes avec un cancer du sein ER+ HER2 0, N0 ou N1 (1 à 3 ganglions positifs) et un score de récurrence OncotypeDX® ≤ 25 . Mais les données pour un score supérieur chez le sujet âgé ne sont pas connues.

ASTER 70s/GERICO-11 reste le plus grand programme prospectif ayant étudié une telle signature d'agressivité tumorale, le *genomic grade index* (GGI), en contexte adjuvant après 70 ans. Il a recruté 2 000 patientes en 4 ans, dont près de 1100 avec GGI élevé ont été randomisées entre chimiothérapie (conforme aux données validées de la littérature, c'est-à-dire 4 TC ou 4 AC) ou pas, en addition de l'hormonothérapie. Présenté à l'ASCO 2022 avec 6 ans de suivi médian, son analyse principale, « en intention de traiter », ne montre pas de bénéfice significatif sur la survie globale pour l'ajout d'une chimiothérapie à l'hormonothérapie en cas de GGI élevé [90,6 % vs 89,4 % à 4 ans, HR 0,79 (0,60-1,03), $p = 0,08$]. ASTER 70s incite donc à une très grande prudence pour retenir une telle indication chez le sujet âgé, car si un bénéfice semble identifiable lorsque l'analyse est menée *per protocol*, il reste marginal.

• Agents de la résorption osseuse

Au-delà de la densitométrie osseuse recommandée avant toute initiation d'hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase, les bisphosphonates peuvent être proposés en adjuvant chez les patientes âgées ayant un risque de rechute élevé. En effet, ils permettent une réduction du risque de rechute ou de décès dans la population ménopausée, de manière encore plus importante après 70 ans. Par contre, les modalités de ce traitement restent mal définies (produit, dose, durée : par exemple acide zolédronique 4 mg tous les 6 mois durant 2 ans).

• Immunothérapie

L'utilisation d'inhibiteurs de *check point* comme le pembrolizumab (anti-PD-1) est encourageante pour les formes agressives (triple négatif) de cancer du sein localisé. Les données disponibles pour la population âgée sont malheureusement limitées (de l'ordre de 10 % avec un seuil de 65 ans) et le profil de tolérance soulève de nombreuses questions, tant pour l'immunothérapie que la polychimiothérapie partenaire (séquentielle + carboplatine) très éloignée d'un schéma tolérable chez le sujet âgé.

Tableau 1 : Chimiothérapie et trastuzumab en contexte adjuvant.

Chimiothérapie	
Indications	Surtout tumeurs ER- et HER2 3+ et/ou FISH+ (et si pT > 5 mm)
Schémas	
4 TC, 4 AC (ou 6 CMF)	Validés
Paclitaxel hebdomadaire x 12	Option
Doxorubicine liposomale	Intérêt potentiel car moindre cardiotoxicité, mais pas de données
Chimiothérapie « séquentielle » (anthracyclines puis taxanes)	Aucune donnée dans la population âgée
Capecitabine ou docetaxel hebdomadaire	Pas d'indication
Prophylaxie primaire de la neutropénie avec G-CSF	Même si risque de neutropénie fébrile < 20 % (seuil utilisé chez l'adulte jeune)
Trastuzumab	HER2 3+ et/ou FISH+
Indications	Pas de restriction si chimiothérapie décidée
Schémas	
4 TC + trastuzumab	Le plus validé

Paclitaxel hebdomadaire x 12 + trastuzumab (schema Tolaney)	Option
Docetaxel Carboplatine x 6 + trastuzumab	Très improbable pour le sujet âgé car carboplatine AUC 6 !
Trastuzumab sans chimiothérapie	Peut être considéré, spécialement chez les sujets « unfit » (+ hormonothérapie si tumeur ER+)
Durée	1 an Durée plus courte possible pour petites tumeurs N- ou si risque cardiaque

Traitements systémiques au stade métastatique

• Hormonothérapie

C'est le traitement de référence du cancer du sein métastatique ER+ de la femme âgée. Sa combinaison aux inhibiteurs CDK4/6 oraux est un nouveau standard en première ligne de traitement. Cette combinaison est généralement bien tolérée. Mais chez les sujets âgés, elle donne souvent plus d'effets secondaires de grade ≥ 2 et d'interruptions de traitement, justifiant une surveillance hématologique, digestive et pulmonaire attentive, tout spécialement chez ceux fragiles, isolés ou présentant des troubles cognitifs. Le fulvestrant en première ligne est une bonne alternative chez les patientes fragiles hormono-naïves avec notamment atteinte osseuse exclusive.

• Chimiothérapie

Elle est indiquée en cas de phénotype ER-, d'hormono-résistance ou de crise viscérale. La monochimiothérapie est préférée avec des doses spécifiques ajustées tenant compte de paramètres pharmacocinétiques (interactions avec polymédications, fonction rénale) et du déclin fonctionnel. Une polychimiothérapie reste une option exceptionnelle en cas de critères évolutifs rapides par exemple. Le G-CSF en prophylaxie primaire doit être discuté en fonction du risque myélotoxique. Paclitaxel hebdomadaire (sans G-CSF), capécitabine (sans G-CSF), anthracyclines liposomales (avec G-CSF), et

vinorelbine (discuter G-CSF) sont des schémas standards. L'éribuline et le nab-paclitaxel (sans nécessité de prémédication avec stéroïdes) sont également des traitements efficaces requérant, comme les taxanes, une vigilance particulière pour la neurotoxicité accrue.

Qu'il s'agisse d'hormonothérapie ou de chimiothérapie, il faut associer un traitement ciblé anti-HER2 en cas de statut HER2 3+ et/ou FISH+. Le choix du partenaire de combinaison reste difficile. En 1^{ère} ligne, le double blocage pertuzumab + trastuzumab avec docétaxel n'est facilement utilisable que chez le sujet *fit*. Le paclitaxel hebdomadaire peut être utilisé à la place du docétaxel du fait de son meilleur profil de tolérance clinique chez les patientes âgées. Le cyclophosphamide oral à doses métronomiques est aussi une bonne alternative, ce d'autant plus que le sujet est jugé vulnérable. En 2^e ligne, l'ADC T-DM1, malgré un ciblage HER2 intéressant, demeure une chimiothérapie avec plus d'effets secondaires de grade 3-4 chez le sujet âgé. Trastuzumab et lapatinib peuvent chacun se combiner à l'hormonothérapie. Le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) est le tout dernier agent prometteur pour le cancer du sein HER2 3+ et/ou FISH+, mais aussi pour le cancer du sein dit *HER2 low*, c'est-à-dire sans surexpression franche de HER2 (HER2 1+ ou HER2 2+/FISH-). Comme toujours, très peu de sujets âgés ont participé aux études d'enregistrement et le profil de tolérance est bien moins favorable avec de nouveaux effets secondaires comme la pneumopathie interstitielle. On ne peut donc tirer aucune recommandation sérieuse sur son utilisation pour la population âgée à ce jour.

L'anticorps anti-angiogénique bevacizumab est actif en association au paclitaxel hebdomadaire en cas de cancer du sein métastatique. Il est à réserver aux formes triple-négatives. Il est cependant indispensable de respecter ses contre-indications et d'être attentif aux effets secondaires accrus avec l'âge (HTA, accidents thrombotiques, protéinurie, etc.) qui conduisent plus souvent à des arrêts de traitement.

L'immunothérapie pour le cancer du sein triple négatif métastatique semble efficace, en première ligne, associée à une chimiothérapie, et si expression tumorale du récepteur PD-L1 (CPS ≥ 10), mais les données disponibles spécifiques pour la population âgée restent trop limitées pour permettre la formulation de

recommandations sérieuses, tout spécialement compte-tenu du profil de tolérance.

De manière générale, la chimiothérapie est souvent utilisée à des doses inférieures à celles employées chez le sujet plus jeune tout comme certains traitements ciblés, militant pour la stratégie d'escalade progressive de dose, éventuellement pharmaco-guidée (cf. chapitre Recherche Clinique).

RÉFÉRENCES

Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, Wildiers H, Brain E. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treat Rev* 2016 ; 43 : 19-26.

Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, *et al.* Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : e327-e340.

Brain E, Viansone A, Bourbouloux E, Rigal O, Ferrero JM, Kirscher S, *et al.* Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. *JCO* 2022 ; 40 : 500-500.

Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Lago LD, *et al.* HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer : An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol* 2019 ; 10 : 1003-13.

Cheung KL, Livi L, Brain E. Early stage breast cancer in older adults. In *Geriatric Oncology/Elsevier*, Editors Extermann, Fulop, Dale, Klepin & Brain 2019.

FAST Trialists group, Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Bliss P, *et al.* First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011 ; 100 : 93-100.

Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, *et al.* Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2382-7.

Kirova YM, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R, *et al.* Institut Curie Breast Cancer Study Group. Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 75 : 76-81.

Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, Betz M, Gore E, Hoffe S, Kirova Y, *et al.* Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 2134-46.

Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Oncologist* 2006 ; 11 : 1081-8.

Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, *et al.* DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 610-21.

Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, *et al.* DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 387 : 9-20.

Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, *et al.* FAST-Forward Trial Management Group : Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020 ; 395 : 1613-26.

Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, *et al.* KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 810-21.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE

*Claire Falandry,
Leïla Bengrine-Lefevre,
Frédérique Rousseau*

4

Le cancer de l'ovaire constitue la première cause de décès par tumeurs gynécologiques avec un taux d'incidence standardisé monde (TSM) de 7,5 cas/100 000 personnes-années et un taux de mortalité de 3,9 cas /100 000 personnes-années (soit 5 139 cas incidents et 3 479 décès en France en 2018). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans.

L'âge moyen de décès est 74 ans¹, une augmentation due à la progression des durées de survie, lesquelles sont liées à la hausse de la proportion de patientes justifiant d'une approche oncogériatrique.

Cette amélioration pronostique n'est pas homogène, et les populations les plus âgées au diagnostic sont celles qui ont le moins bénéficié des innovations thérapeutiques développées depuis les années 2000. L'âge reste actuellement un critère de prise en charge hétérogène du cancer de l'ovaire voire de sous-traitements chirurgical et médical.

Dans ce chapitre, nous proposons une synthèse de la littérature concernant la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire chez la personne âgée sur la base des recommandations de l'INCa (Institut National du Cancer) de 2018^{2,3}.

Répartition des stades FIGO chez les femmes après 70 ans⁴

STADE I	14,9 %
STADE II	7,1 %
STADE III	53,4 %
STADE IV	19,8 %
Inconnu	4,6 %

Recommandations thérapeutiques

Le principe du traitement repose en général (formes II et III) sur une association séquentielle d’une prise en charge chirurgicale, d’une chimiothérapie adjuvante et/ou néoadjuvante et de traitements de maintenance par thérapie(s) ciblée(s).

• *Diagnostic histologique et chirurgie*

38

Quel que soit le stade de la maladie, l’objectif est d’obtenir une cytoréduction chirurgicale complète (CC0). Si le bénéfice d’une chirurgie complète persiste quel que soit l’âge, le taux de chirurgies CC0 diminue de manière significative chez les patientes les plus âgées et la morbi-mortalité péri-opératoire augmente, amenant à identifier certaines catégories de patientes pour lesquelles la chirurgie première n’est pas indiquée, les orientant préférentiellement vers une chimiothérapie première (néoadjuvante) :

- les patientes de plus de 75 ans avec une tumeur de stade FIGO IV ;
- les patientes de plus de 75 ans avec une tumeur de stade FIGO III présentant une comorbidité ou plus.

Quel que soit l’âge, le devis opératoire comporte une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, une omentectomie et une appendicectomie³, complété de gestes chirurgicaux adaptés aux constatations chirurgicales (péritonectomies multiples, résections digestives, etc). Il est recommandé que la prise en charge soit réalisée par des équipes entraînées à cette pathologie et, fréquemment, sur la base d’un bilan d’extension incluant une exploration coelioscopique de la maladie. Celle-ci permet à la fois une évaluation standardisée de l’envahissement des 9 secteurs péritonéaux (consignée

dans le dossier, score PCI [*Peritoneal carcinomatosis index*] ou Fagotti, etc.) et la réalisation de biopsies multiples de bonne taille pour adressage en anatomopathologie et recherche de mutations somatiques de BRCA et calcul du score HRD (*homologous recombination deficient*).

En cas de cancer précoce :

- la chirurgie peut se faire par coelioscopie sous réserve des conditions locales, et sans risque de rupture de la masse tumorale ; sinon elle sera réalisée par laparotomie médiane ; un prélèvement de liquide péritonéal est envoyé en parallèle en anatomopathologie ;
- elle comporte au minimum une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, une omentectomie et une appendicectomie³.

En cas de cancer de stade avancé :

- la chirurgie sera réalisée par laparotomie médiane ;
- elle comporte en plus du devis chirurgical minimal une résection de toutes les lésions macroscopiques intrapéritonéales⁵.

Les curages ganglionnaires (pelviens et lombo-aortiques), à l'origine d'une morbidité importante, n'ont pas d'intérêt en cas de cancers avancés (FIGO III-IV⁶) ; des prélèvements ganglionnaires peuvent être réalisés en cas de lésions radiologiques suspectes à l'imagerie. Par ailleurs, ils participent au bilan anatomopathologique des formes précoces (stades I-II). Leur omission peut être discutée dans certains cas en RCP^{2,3,7}.

La sanction chirurgicale est donc décidée en fonction à la fois d'une évaluation de la complexité du devis chirurgical, de la motivation de la patiente envers la chirurgie et de son évaluation gériatrique. Une chirurgie complexe sera plus facilement validée chez les patientes dont le vieillissement est harmonieux et inversement. La chirurgie doit être réalisée au sein d'équipes rompues aux chirurgies de cancer de l'ovaire et entraînées à la réhabilitation pré et post chirurgie.

Lorsque la chirurgie première n'apparaît pas licite du fait de l'extension de la pathologie (critères dits d'irrésécabilité), de la complexité de la chirurgie et/ou du terrain gériatrique de la patiente, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée. Celle-ci a été démontrée, dans des populations non gériatriques, comme une alternative à la chirurgie première, s'associant à une

réduction des temps d'intervention et de la morbi-mortalité péri-opératoire.

Dans certaines situations où l'état gériatrique de la patiente au diagnostic apparaît incompatible avec la réalisation d'une cœlioscopie (sous anesthésie générale courte), le diagnostic de cancer repose soit sur la réalisation d'une biopsie scanno-guidée³, soit sur l'analyse de liquide d'ascite +/- cytobloc. Dans ce dernier cas, le diagnostic de cancer de l'ovaire est retenu en cas d'association d'une masse pelvienne, d'une histologie compatible avec une tumeur gynécologique et d'un ratio CA125/ACE > 25 (afin d'exclure les diagnostics différentiels, comme notamment les tumeurs mucineuses).

• La chimiothérapie³

La chimiothérapie première doit être envisagée après 70 ans en cas de comorbidités et/ou de carcinose péritonéale étendue nécessitant une chirurgie initiale complexe².

La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA), suivie d'une chirurgie cytoréductrice (CCR) d'intervalle, permet d'améliorer la survie globale (SG), comparativement à une chimiothérapie seule, chez les patientes âgées de 75 ans ou plus atteintes d'un cancer de l'ovaire, y compris chez celles âgées de plus de 80 ans qui présentent une maladie avancée et des comorbidités⁸.

La chimiothérapie standard comporte six cycles de carboplatine AUC 5 paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines ou un schéma hebdomadaire carboplatine AUC 2 et paclitaxel 60 mg/m² J1J8J15 J1 = J21⁹.

L'essai EWOC-1 du groupe GINECO dans une population sélectionnée de patientes âgées vulnérables a montré l'effet délétère en survie globale d'une monothérapie par carboplatine¹⁰.

La chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) a démontré un impact favorable en survie globale chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire stade FIGO III et opérées en situation intervallaire, dans une population non âgée, avec une tolérance, néphrologique notamment, améliorée par l'utilisation de thiosulfate de sodium¹¹. Elle apparaît faisable chez certaines patientes âgées sélectionnées¹² au prix d'une augmentation de la morbi-mortalité péri-opératoire et des durées d'hospitalisation.

- **Indications thérapeutiques**

Stade IA et IB - grade 1

Traitement de première intention : chirurgie seule.

Stade IA et IB grade 2 et 3, IC

Traitement de première intention : chirurgie et chimiothérapie adjuvante 6 cycles de carboplatine paclitaxel.

Stade II - IIIB

Traitement de première intention : chirurgie et chimiothérapie adjuvante 6 cycles par carboplatine paclitaxel.

Stade IIIC (& stade IV pleural)

Traitement de première intention : 2 options sont équivalentes^{4,5}, soit cytoréduction première suivie d'une chimiothérapie adjuvante par carboplatine et paclitaxel ou *open* coelioscopie pour évaluation de l'étendue des lésions (score de Sugarbaker), puis chimiothérapie première avec 3 cycles de chimiothérapie, puis réévaluation morphologique et cytoréduction chirurgicale si maladie résécable, sinon poursuite jusqu'à 6 cycles et réévaluation.

Les 2 stratégies thérapeutiques aboutissent à une survie globale équivalente, mais une mortalité postopératoire inférieure dans le bras chimiothérapie néoadjuvante.

Stade III irrésécable, stade IV

Une chirurgie palliative peut parfois être proposée avec bénéfice en qualité de vie.

- **Alternatives thérapeutiques**

En cas d'allergie au paclitaxel, il pourra être remplacé par docétaxel ou par de la doxorubicine liposomale pégylée.

- **Place des traitements de maintenance**

Les patientes âgées ne doivent pas être exclues des stratégies de maintenance, qui prolongent le contrôle tumoral et des symptômes du cancer et espacent les lignes de chimiothérapie, souvent difficiles à tolérer et sources de toxicités cumulatives. L'accès à l'analyse somatique des tumeurs dès le diagnostic doit être encouragé, différentes molécules pourront être proposées conformément aux indications en cours, basées sur des études d'enregistrement excluant le plus souvent les patientes les plus âgées.

- L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie adjuvante et en maintenance est à évaluer en RCP en cas de résidu tumoral macroscopique après chirurgie de cytoréduction initiale pour les stades FIGO IIIB à IV ou de stade IIIC-IV définitivement non résécable de façon complète. En cas de chirurgie, un délai de 4 à 6 semaines doit être respecté avant son initiation. En cas de tumeur HRD, l'adjonction d'olaparib pendant 2 ans est licite sur la foi des données de l'étude PAOLA-1¹³.

- En cas de tumeur HRP, le niraparib (étude PRIMA) ou le rucaparib (étude ATHENA) peuvent être proposés dans leurs indications respectives jusqu'à 3 ans, ou le bevacizumab (indépendamment du statut HRD/HRP) pendant 15 mois, mais ne peuvent pas être associés.

Les données spécifiques disponibles, issues d'analyses en sous-groupe des essais d'enregistrement, ne montrent pas de différence d'efficacité selon l'âge (< 60, 60-70, > 70 ans). Une augmentation de certaines toxicités cardiovasculaires s'agissant du bevacizumab, hématologiques et de la fatigue s'agissant des inhibiteurs de PARP (iPARP) doit induire une intensification de la surveillance. Aucune réduction systématique de posologie n'est préconisée en première intention. Les iPARP présentent des profils d'interactions médicamenteuses complexes, différents selon les molécules, et justifient chez les patients âgés, souvent polymédiqués, des actions d'optimisation pharmaceutique, en collaboration étroite avec les pharmaciens spécialistes.

Évaluation de la réponse tumorale

CA 125 et TDM.

Le TEP TDM peut révéler des lésions non visibles en scanner et permet de sélectionner les patientes candidates à une deuxième chirurgie de *debulking*.

Surveillance³

Évaluation clinique et CA 125 à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis 1 fois par an.

TDM TAP si manifestation clinique ou ascension du CA 125.

Prise en charge de la récurrence

La majorité des patientes va récidiver.

L'initiation de la chimiothérapie sur la seule élévation du CA 125 n'a pas montré d'impact en survie.

Il n'existe pas d'attitude standardisée chez la personne âgée. Un traitement systémique identique à celui des patientes plus jeunes (bithérapie à base de sels de platine) est recommandé pour le traitement des cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs chez les patientes âgées non vulnérables.

Le délai de la récurrence par rapport à la fin du traitement initial est déterminant pour le choix de la thérapeutique.

• **Rechute éligible à un sel de platine**

Historiquement, les stratégies de prise en charge prenaient en compte l'intervalle libre sans maladie. Désormais, est considérée comme « éligible à un sel de platine » une maladie qui n'est pas résistante ni réfractaire au traitement, ou chez une patiente allergique et récusée pour l'utilisation d'un traitement par carboplatine

- Chimiothérapie à base de platine :
 - carboplatine AUC5 paclitaxel 175 mg/m²/3 semaines ;
 - carboplatine AUC4 J1 gemcitabine 1 000 mg/m² J1J8, J1 = J21 ;
 - carboplatine AUC 5 + doxorubicine liposomale 30 mg/m² (J1 = J21)⁸.

Le bevacizumab peut être associé en première rechute dite platine sensible jusqu'à progression en association au carboplatine et à la gemcitabine, chez les patientes non préalablement traitées par bevacizumab en première ligne.

- *Les inhibiteurs de PARP pourront être proposés en maintenance pour les patientes en réponse complète ou partielle sous chimiothérapie à base de sel de platine, par olaparib (étude SOLO2) en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 et par niraparib (étude NOVA) ou rucaparib (étude ARIEL 2) quel que soit le statut mutationnel. Comme évoqué ci-dessous, les suivis clinique, hématologique et pharmaceutique doivent être intensifiés.*

- **Rechute résistante au platine (intervalle libre < 6 mois) ou réfractaire (progression en cours de traitement)**

- Monochimiothérapie :

- doxorubicine liposomale 40 mg/m² ;
- paclitaxel hebdomadaire ;
- topotecan 1,25 mg/m² J1 à J5 (J1 = J21) ou 4 mg/m² hebdomadaire ;
- gemcitabine ;
- cyclophosphamide oral ;
- étoposide oral.

Le bevacizumab peut être associé en première rechute dite platine résistante jusqu'à progression en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, en l'absence de préexposition à un traitement ciblant le VEGF.

L'ajout de bevacizumab se discutera en complément d'une chimiothérapie si la patiente ne l'a pas déjà reçu, après nouvelle EG et vérification de l'absence de contre-indications.

Une chirurgie ne devra être indiquée qu'en cas de réponse à la chimiothérapie et si la maladie semble résécable en totalité (en particulier pour les patientes opérables avec récurrence localisée et en rémission complète pendant plus de 12 mois après traitement initial).

- **Si patiente non éligible à une chimiothérapie**

Les traitements hormonaux peu toxiques seront à considérer si les récepteurs hormonaux sont positifs mais non recommandés³.

Enfin, toute patiente âgée doit bénéficier d'un accompagnement et de soins de support en complément de toute chimiothérapie.

RÉFÉRENCES

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p.

² Falandry C, Gouy S. Epithelial ovarian cancer and elderly patients. Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019 ; 47 : 238-49.

³ INCa. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire. Synthèse, novembre 2018.

⁴ Jørgensen TL, Teiblum S, Paludan M, Poulsen LØ, Jørgensen AY, Bruun KH, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 : 367-74.

⁵ Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998 ; 69 : 103-8.

⁶ Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms - A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 5500.

⁷ Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 822-32.

⁸ Klein DA, Mann AK, Freeman AH, Liao CI, Kapp DS, Chan JK. Chemotherapy alone for patients 75 years and older with epithelial ovarian cancer - is interval cytoreductive surgery still needed? *Am J Obstet Gynecol* 2020 ; 222 : 170.

⁹ Pignata S, Breda E, Scambia G, Pisano C, Zagonel V, Lorusso D, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 ; 66 : 229-36.

¹⁰ Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, Tinquaut F, Lorusso D, Herrstedt J, et al. Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers de l'Ovaire et du sein (GINECO). Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021 ; 7 : 853-61.

¹¹ van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 230-40.

¹² Gagnière J. HIPEC in the Elderly: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2018 ; 25 : 701-2.

¹³ Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2416-28.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE

*Manon Kissel, Manuel Rodrigues,
Catherine Uzan, Clémentine Gonthier*

5

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions générales de prise en charge en se basant sur la littérature médicale¹.

Le traitement de base est chirurgical et repose sur l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale associé à une stadification ganglionnaire par la procédure du ganglion sentinelle (si nécessaire). Les curages pelviens et lombo-aortiques à titre systématique ne sont plus indiqués (uniquement en cas de masses ganglionnaires tumorales à l'imagerie). L'analyse histologique des pièces opératoires permet de classer la lésion selon la classification FIGO et de définir 4 groupes selon leur risque de récurrence (risque faible, risque intermédiaire, risque haut-intermédiaire ou risque élevé)¹. Auparavant, on opposait les adénocarcinomes endométrioïdes, dits « type 1 » aux autres types histologiques, plus rares et de moins bon pronostic (type 2) : adénocarcinome papillaire séreux, carcinomes à cellules claires et carcinosarcomes (anciennement tumeurs mixtes müllériennes malignes). À présent, il est d'usage d'appliquer une classification moléculaire² permettant d'identifier quatre groupes histo-moléculaires : le groupe des « ultra-mutés » souvent endométrioïdes liés à une mutation de

POLE de très bon pronostic malgré leur grade souvent élevé, le groupe « microsatellites instables » (MSI) liés à un défaut de la réparation des mésappariements (en raison d'une méthylation du promoteur de MLH1, mutations de MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2) de bon pronostic, le groupe « faible nombre d'altérations du nombre de copies de chromosomes (CNA) » correspondant plus ou moins à des endométrioïdes et le groupe « séreux-like » associé à nombreuses CNA et mutations TP53, de mauvais pronostic.

Le traitement doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire : il sera adapté à l'âge et aux comorbidités de la patiente après dépistage des fragilités et évaluation gériatrique si nécessaire.

Tumeurs à risque faible : stade 1A, grade 1/2, type 1 histologique (POLE, MSI, TP53 sauvage)

• *Traitement de première intention :*

- hystérectomie simple avec annexectomie bilatérale non conservatrice ;
- la stadification ganglionnaire par la procédure du ganglion sentinelle (GS) peut être proposée (mais elle n'est pas obligatoire, chez les patientes âgées avec haut risque de complications opératoires, on peut donc y surseoir, ainsi si une voie vaginale exclusive est envisagée pour limiter les risques opératoires, on ne réalisera pas de GS) ;
- pas de traitement adjuvant.

Tumeurs à risque intermédiaire stade IA grade III, IB grade I/II, type 1 histologique ou stade 1A sans envahissement du myomètre type 2 histologique (TP53 muté sans mutation MSI nin POLE)

• *Traitement de première intention :*

- hystérectomie simple avec annexectomie bilatérale ;
- omentectomie en cas de carcinome séreux, carcinosarcome ou tumeur indifférenciée ;
- la stadification ganglionnaire par la procédure du ganglion sentinelle est proposée (là aussi elle peut être discutée en fonction des risques opératoires).

• **Traitement adjuvant :**

- curiethérapie vaginale simple (curiethérapie post-opératoire du fond vaginal), après 60 ans ;
- chimiothérapie à discuter en cas de forme histologique agressive (type II/TP53 muté) en fonction de l'évaluation oncogériatrique.

Tumeurs à risque haut-intermédiaire : stade I avec embolies ou stade IB grade 3 ou stade II, type I histologique

• **Traitement de première intention :**

- hystérectomie avec annexectomie bilatérale. L'hystérectomie sera simple ou élargie, avec ou sans colpectomie, en fonction des caractéristiques de la tumeur et avec pour objectif d'obtenir des marges saines ;
- la stadification ganglionnaire par la procédure du ganglion sentinelle est recommandée.

• **Traitement adjuvant :**

- curiethérapie vaginale simple (curiethérapie post-opératoire du fond vaginal) ;
- radiothérapie +/- chimiothérapie concomitante à discuter en cas d'embolies ou de stade II. En cas de chimiothérapie concomitante, on envisagera un protocole de type PORTEC-3 (cisplatine 50 mg/m²/3 semaines, ou carboplatine si contre-indication).

Cas particulier selon la classification moléculaire :

En cas de mutation POLE, l'absence de traitement adjuvant est recommandée pour les stades I ou II. En cas de mutation P53 et d'invasion myométriale, la lésion est classée Haut risque et un traitement par radiochimiothérapie adjuvante est recommandé quel que soit le stade (Essai PORTEC-3)³.

Tumeurs à haut risque : stades III et IVA

• **Traitement de première intention :**

Une chirurgie de résection complète, incluant l'exérèse des adénopathies suspectes sans curages systématiques, doit être proposée si la tolérance le permet en cas de carcinome séreux, carcinosarcome ou tumeur indifférenciée.

• *Traitement adjuvant :*

- une radiochimiothérapie associée séquentiellement à une chimiothérapie est recommandée.

Une radiothérapie sans chimiothérapie ou une chimiothérapie sans radiothérapie restent des alternatives sur les stades III et IV chez des patientes fragiles, selon la présentation tumorale.

Stade IVB-M+

Une chimiothérapie première sera recommandée, éventuellement complétée, si bonne réponse, par un traitement local. Une chirurgie de cytoréduction complète à visée curative identique à celle réalisée dans le cancer de l'ovaire peut être discutée, uniquement en cas de carcinose péritonéale résécable et sans métastase à distance chez une patiente en bon état général. Une radiothérapie externe sur la tumeur primitive peut aussi être discutée selon la localisation des lésions.

- en chimiothérapie, on recommandera une association carboplatine AUC 5/6 - paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines⁴ pour 6 cycles habituellement (ou 4 cycles seulement en adjuvant avant ou après la radio(-chimio)thérapie). Chez les patientes gériatriques fragiles et par analogie avec l'ovaire, on essaiera de conserver une bithérapie en réduisant les doses aux premiers cycles ou en appliquant un protocole hebdomadaire ;
- une hormonothérapie peut être proposée en cas de tumeur endométrioïde grade I-II présentant des récepteurs hormonaux et lentement évolutive. Les molécules utilisées sont les progestatifs (acétate de médroxyprogestérone, acétate de mégestrol), le tamoxifène et les anti-aromatases ;
- la combinaison d'une thérapie ciblée inhibitrice de tyrosine-kinases, le lenvatinib en association à un anti-PD-1, le pembrolizumab, est à présent disponible en accès précoce. Cette combinaison a démontré un bénéfice non seulement en survie sans progression mais aussi en survie globale⁵. En revanche, cette combinaison est toxique avec de l'asthénie, de l'hypertension, une atteinte des muqueuses, un syndrome mains-pieds et un risque important d'amaigrissement limitant son administration dans cette population âgée et souvent présentant un syndrome métabolique ;

- les anti-checkpoints immuns (anti-PD1 en particulier) ont démontré une forte activité avec une excellente tolérance dans les tumeurs MSI. Il n'y a pas à l'heure actuelle en monothérapie de tels médicaments sur le marché pour ces patientes mais il faut s'attacher à rechercher activement un accès, le plus souvent par un essai clinique.

Cas particulier des patientes non opérables

Du fait des comorbidités souvent associées au cancer de l'endomètre, certaines patientes ne peuvent être opérées en raison de l'existence de contre-indication à l'anesthésie générale. Dans cette situation, une curiethérapie utéro-vaginale seule (tumeurs de stade I), ou une association de radiothérapie externe suivie de curiethérapie peut être proposée en centre expert. Les résultats de ces stratégies alternatives sont satisfaisants en termes de survie spécifique, mais la survie globale est impactée par les comorbidités associées. En cas de contre-indication à la radiothérapie/curiethérapie, un traitement systémique par hormonothérapie peut être proposé.

Surveillance

La surveillance repose sur l'examen clinique, répété régulièrement tous les 4 à 6 mois, durant les 3 premières années, puis annuellement pour les tumeurs de stades I et II, et tous les 4 à 6 mois, durant les 5 premières années, puis annuellement pour les tumeurs plus avancées.

Il n'y a pas d'indication à renouveler les examens d'imagerie, de biologie ou les frottis vaginaux systématiques.

Par ailleurs, l'association à d'autres tumeurs dans les antécédents personnels ou familiaux doit faire rechercher un syndrome de Lynch.

Sujet âgé

S'il n'y a pas de recommandation spécifique pour les femmes âgées, des options sont à privilégier à chaque étape de la prise en charge :

- **chirurgie** : la voie d'abord laparoscopique doit être préférée à la laparotomie quand elle est techniquement réalisable. La voie vaginale peut être envisagée en cas de contre-indication aux autres voies d'abord.

Privilégier la procédure du ganglion sentinelle qui est maintenant la technique de stadification ganglionnaire recommandée dans le cancer de l'endomètre ;

- **radiothérapie** : privilégier la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (arcthérapie volumétrique), ce qui permet une meilleure épargne digestive et améliore significativement la tolérance ;
- **curiethérapie** : privilégier la curiethérapie à haut débit de dose par rapport au débit pulsé, notamment pour les irradiations post-opératoires du fond vaginal, ce qui permet une prise en charge ambulatoire, avec un nombre limité de séances, et limite les risques thrombo-emboliques liés à une hospitalisation.

RÉFÉRENCES

¹ Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021 ; 31 : 12-39.

² World Health Organization, *Female genital tumours*, 2020.

³ León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3388-97.

⁴ Tsoref D, Welch S, Lau S, Biagi J, Tonkin K, Martin LA, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 : 184-9.

⁵ Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 437-48.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

*Manon Kissel, Manuel Rodrigues,
Catherine Uzan, Clémentine Gonthier*

6

53

Pour les patientes âgées, une évaluation gériatrique doit être proposée, si possible avant la RCP, afin d'orienter la décision thérapeutique. Les propositions ci-dessous s'entendent selon la nouvelle classification FIGO 2021.

Lésions micro-infiltrantes stade IA

En cas de suspicion colposcopique, cytologique ou histologique de micro-invasion, une conisation première doit être réalisée.

Stade IA1

• *Traitement de première intention :*

- surveillance simple si les marges de la conisation sont *in sano* et en l'absence d'embole lymphatique sur la pièce de conisation ;
- hystérectomie totale simple si la conisation est non *in sano* ;
- si présence d'emboles lymphatiques, le traitement est identique à celui d'un cancer de stade IA2 avec présence d'emboles ;

- sujet âgé : pas de spécificité. L'hystérectomie totale simple complémentaire peut éviter les contraintes d'une surveillance.

Stade IA2

• *Traitement de première intention :*

- lymphadénectomie pelvienne, réalisée habituellement par cœlioscopie ;
 - hystérectomie totale simple extra-fasciale si la conisation est non *in sano* (mais sans embole) ;
 - si présence d'embolies lymphatiques sur la pièce de conisation indication à une colpo-hystérectomie élargie (intervention de Wertheim associant à l'hystérectomie la résection d'une collerette vaginale et des paracervix) ;
 - si la patiente présente un envahissement ganglionnaire, une radio-chimiothérapie concomitante complémentaire est indiquée (voir plus loin).
- *si patiente non éligible : pas de lymphadénectomie*, privilégier la procédure du ganglion sentinelle qui est actuellement en cours d'évaluation devant une moindre morbidité après discussion en RCP.

Stade IB1-IB2

• *Traitement de première intention*

Pas de traitement standard. Ces lésions sont accessibles d'emblée à une chirurgie. La stratégie doit avoir pour objectif d'éviter la combinaison d'une irradiation à une chirurgie, source de morbidité. Un PET scanner pré-thérapeutique est utile pour reclasser d'emblée les patientes en stades IIIC ou IV le cas échéant.

Les différentes options thérapeutiques sont :

- lymphadénectomie pelvienne première :
 - si N+, curage lombo-aortique puis radiochimiothérapie (traitement similaire aux stades avancés, voir plus loin) ;
 - si N-, colpohystérectomie élargie puis radiochimiothérapie et/ou curiethérapie en fonction des facteurs de risques histologiques (taille, embolies, marges, atteinte paramétriale), ou curiethérapie utérovaginale première suivie d'une colpohystérectomie ;

- traitement chirurgical : colpo-hystérectomie élargie et lymphadénectomie pelvienne suivie d'une radio-chimiothérapie (si R1, atteinte paramétriale ou N1) ou curiethérapie vaginale post-opératoire (si cumul de facteurs de risque entre la taille tumorale, l'infiltration du chorion et la présence d'embolies) ;
- association radio-chirurgicale le plus souvent : curiethérapie préopératoire (privilégiée si stade IB2) suivie d'une colpo-hystérectomie et lymphadénectomie 6 à 8 semaines plus tard ;
- traitement par radiothérapie exclusive (radiothérapie externe sans chimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie utéro-vaginale) : option habituellement peu retenue en France malgré un essai randomisé bien conduit avec 20 ans de recul démontrant son équivalence à une chirurgie.

Chez les patientes traitées par chirurgie précédée éventuellement d'une curiethérapie, et présentant un envahissement ganglionnaire, une atteinte paramétriale ou des marges positives, une radio-chimiothérapie pelvienne concomitante (et éventuellement lombosacrée) complémentaire est indiquée chez les patientes susceptibles de la recevoir. En cas de curiethérapie utérovaginale préalable, les volumes cibles concernent les régions latéro-pelviennes (protection de la région centro-pelvienne déjà irradiée lors de la curiethérapie).

• ***Si sujet non éligible à la chirurgie***

En cas de contre-indication d'ordre général (âge, insuffisance rénale) à la chirurgie, une radiothérapie externe pelvienne suivie par une curiethérapie utérovaginale est une option d'intention curative (radiothérapie exclusive).

Stades IB3-IVA

• ***Traitement standard***

Le traitement de référence est la radio-chimiothérapie concomitante. La colpohystérectomie première d'exérèse n'est pas indiquée.

L'irradiation pelvienne +/- lomboaortique s'étale sur 5 semaines. Les schémas hypofractionnés qui permettraient de réduire la durée de l'irradiation n'ont pas le

niveau de preuve suffisant pour le proposer en routine à visée curative, même à des patientes âgées. Les volumes d'irradiation sont basés sur les examens d'imagerie (IRM, TEP-FDG, et/ou sur les résultats de la lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique première). La durée totale du traitement (radiothérapie et curiethérapie) ne doit pas excéder 55 jours sous peine de compromettre le contrôle local. Les aires ganglionnaires lombo-aortiques ne doivent être irradiées qu'en cas d'atteinte avérée. Toutefois, si le risque d'envahissement lombo-aortique est jugé très élevé (> 3 adénopathies pelviennes, atteinte iliaque primitive) et qu'un curage lombo-aortique de stadification n'est pas possible, l'irradiation à visée prophylactique se discute au cas par cas. En effet, l'extension des champs d'irradiation à ce niveau alourdit la morbidité même si les techniques modernes de radiothérapie, notamment les techniques de modulation d'intensité guidées par scanner quotidien réduisent la toxicité de cette irradiation. Le TEP-FDG permet d'évaluer l'extension lymphatique lombo-aortique pré-thérapeutique. Devant un risque de faux négatif une lymphadénectomie lombo-aortique première reste indiquée en cas de TEP-FDG négatif. Toutefois, compte tenu de l'amélioration des TEP-FDG, il a été démontré que le risque d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique lorsque le TEP-FDG est négatif en pelvien est très faible, de l'ordre de 4 %. Ainsi, il peut être raisonnable d'y surseoir lorsque le TEP est négatif en pelvien.

La chimiothérapie la plus souvent employée est à base de platine (cisplatine, 40 mg/m²) administrée de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures. Elle est thrombopénisante mais peu ou pas neutropénisante et non alopecisante. Les principaux risques toxiques dans le contexte gériatrique sont liés aux vomissements (déshydratation, dénutrition), l'insuffisance rénale, la neuropathie (risque de chute) et l'ototoxicité. Alternativement, on pourrait proposer du carboplatine AUC2 hebdomadaire malgré l'absence de preuves formelles de son équivalence.

En l'absence de bénéfice prouvé et en raison de sa morbidité, la chirurgie de clôture n'est que rarement discutée dans cette situation chez les patientes jeunes et *a fortiori* chez les patientes plus âgées.

- ***Si patiente non éligible, après évaluation oncogériatrique***

Si l'état général contre-indique un traitement par radiochimiothérapie, la patiente peut être traitée par radiothérapie seule. On veillera en particulier aux risques de toxicité du cisplatine chez les patientes âgées, en particulier la dénutrition, la déshydratation, l'asthénie, la neuropathie, le risque de chute et les risques d'interactions médicamenteuses. Bien qu'il n'existe pas de preuve formelle de l'efficacité de ces mesures, on peut proposer aux patientes fragiles des adaptations en diminuant la dose de cisplatine ou en le remplaçant par du carboplatine.

- ***Spécificités en oncogériatrie***

La plupart des équipes fixent une limite d'âge à la réalisation du curage lombo-aortique de stadification. La TEP est alors l'examen de référence pour évaluer l'atteinte lombo-aortique. De même, les hystérectomies de ratissage ou exentération pelvienne sont souvent refusées chez les patientes âgées, compte-tenu des risques per et post-opératoires.

Stade IVB (métastases à distance)

Ces situations sont rares et discutées au cas par cas en fonction de l'extension de la maladie et de l'état général de la patiente. La thérapeutique repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie palliative. Le recours à la chirurgie est exceptionnel. Un traitement local par radiothérapie peut se discuter pour assurer le contrôle pelvien et prévenir des évolutions locales souvent invalidantes et douloureuses ou encore à visée hémostatique.

- ***Chez le sujet âgé***

La première ligne de traitement recommandée en rechute ou métastatique est l'association carboplatine/paclitaxel/pembrolizumab/bevacizumab depuis les résultats de l'essai KEYNOTE-826. L'utilisation du bevacizumab chez le sujet âgé doit être prudente en raison du risque un peu plus important de complications (en particulier fistules et toxicités vasculaires) dans le contexte de cette tumeur. Chez la patiente fragile on pourra discuter de retirer le paclitaxel, au moins les

premiers cycles. En seconde ligne les chimiothérapies telles la gemcitabine, la vinorelbine ou le topotecan sont peu efficaces. En revanche les immunothérapies anti-PD1 telles le cemiplimab, le balstilimab, le pembrolizumab ou le nivolumab semblent intéressantes, ce d'autant que leur tolérance est excellente.

En cas de récurrence loco-régionale ou métastatique

Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 2 ans mais 10 % surviennent après un délai de 5 ans.

Pour la plupart des patientes, une chimiothérapie palliative est l'option préférentielle. L'indication sera posée en pesant la balance bénéfice - risque au vu de l'état général et des comorbidités associées. En cas de récurrence loco-régionale, une chirurgie pelvienne de rattrapage (nécessitant souvent une exentération pelvienne généralement récusée chez la patiente âgée) ou une radiothérapie sont des options dans certains cas. On notera le très faible taux de réponse des rechutes en territoire irradié, en particulier dans la première année de suivi, devant peser dans l'évaluation bénéfices/risques chez ces patientes.

Surveillance

• *Pendant le traitement :*

- attention particulière au maintien de l'autonomie, de l'état nutritionnel (hypoalbuminémie), de l'accompagnement par l'entourage, et des risques de décompensations des comorbidités (insuffisance rénale...) et les polymédications ;
- le recours à un service de soins de suite peut être utile ;
- le rôle du médecin traitant est essentiel, en coordination avec les autres intervenants : gynécologue, chirurgien, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, radiologue, pathologiste, gynécologue obstétricien, urologue, gériatre, psychologue, assistant social, etc.

• *Post-thérapeutique :*

- détecter les récurrences locales (symptomatiques ou non) ou à distance ;
- détecter des effets indésirables liés au traitement ;

- dépister un second cancer (vulve et vagin notamment) ;
- organiser les soins de support nécessaires ;
- améliorer la qualité de vie.

Le suivi se fait tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuellement.

Ce schéma peut être adapté en fonction des patientes et de situations cliniques particulières.

• *L'examen clinique*

La surveillance est basée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et gynécologique, notamment la recherche de complications ou de symptômes évocateurs d'une récidive. Aucun examen paraclinique systématique n'est recommandé en cas d'examen clinique normal.

Pas de FCU systématique chez les patientes ayant reçu une radiothérapie (difficultés d'interprétation). Le test HPV n'a pas encore été évalué dans cette indication.

• *Biologie*

Pour les cancers épidermoïdes, en cas d'élévation initiale, un dosage du SCC peut être utile au suivi. De même, pour les adénocarcinomes, en cas d'élévation initiale, un dosage de l'ACE peut être utile.

• *Imagerie*

Il n'y a pas d'examen complémentaire d'imagerie systématique dans le cadre du suivi.

Après un traitement conservateur (trachélectomie ou plutôt radio-chimiothérapie exclusive) une IRM peut être proposée pendant les 5 premières années, puis par la suite en cas de signes d'appel.

La TEP-FDG peut être proposée dans le cadre de la surveillance, notamment en cas de signes d'appel, après discussion en RCP.

Une symptomatologie douloureuse doit faire pratiquer une échographie rénale à la recherche d'une dilatation urétérale, notamment après association radio-chirurgicale et y compris à distance du traitement initial.

RÉFÉRENCES

FNLCC, SFOG. Standards, Options et Recommandations : Cancers invasifs du col utérin. Stades non métastatiques. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : s117-31.

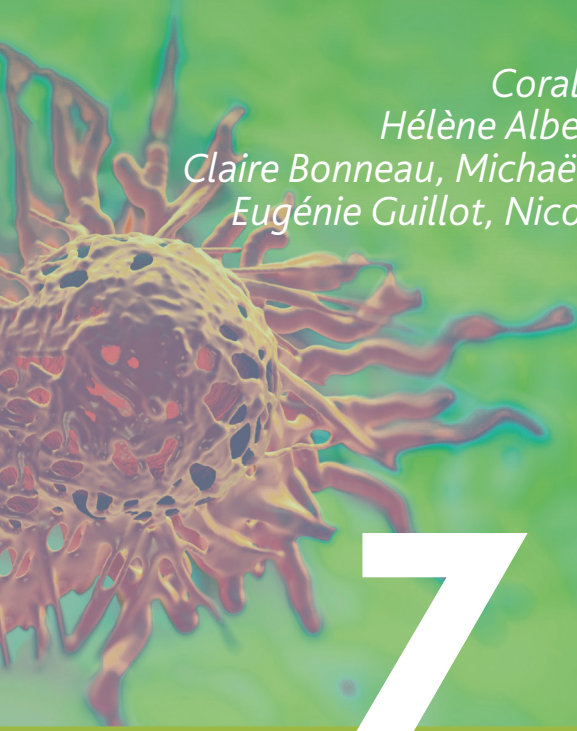
SFOG. (page consultée le 19/12/2017). Les Référentiels 2010 [en ligne]. http://www.sfog.fr/index.php?option=com_content&view=category&id=23&Itemid=301.

HAS, INCa. Guide Affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer invasif du col utérin. Janvier 2010.

Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 1856-67.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA VULVE

*Coraline Dubot,
Hélène Albert-Dufrois,
Claire Bonneau, Michaël Bringuier,
Eugénie Guillot, Nicolas Pouget*



61

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Stade I

Le traitement de première intention est chirurgical.

• Vulve

Stade IA (lésion ≤ 2 cm de diamètre sans adénopathie et profondeur d'invasion ≤ 1 mm) : vulvectomie superficielle sans geste ganglionnaire.

Stade IB (lésion > 2 cm de diamètre sans adénopathie et profondeur d'invasion > 1 mm) :

- vulvectomie partielle radicale, dans la mesure des possibilités anatomiques, 2 cm de marges macroscopiques (8 mm histologiques) :
 - si lésion latérale : exérèse large ou hémi-vulvectomie ;
 - si lésion médiane (< 1 cm de la ligne médiane) : exérèse large ou hémi-vulvectomie antérieure ou postérieure.

- vulvectomy totale en cas de lésions précancéreuses multifocales associées ;
- prise en charge dermatologique des lésions associées (lichen scléreux, lichen plan, maladie de Paget).

• *Ganglions inguinaux*

- Recherche du ganglion sentinelle en première intention si la lésion mesure moins de 4 cm (méthode radio-isotopique +/- colorimétrique).
- Dans les tumeurs médianes, l'évaluation ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle doit être réalisée des 2 côtés.
- Si le ganglion sentinelle n'est pas retrouvé (échec d'identification) d'un côté alors un curage ganglionnaire inguino-fémoral homolatéral est indiqué.
- La positivité extemporanée ou du résultat définitif fait envisager un traitement ganglionnaire controlatéral.

Si sujet non éligible :

- exérèse chirurgicale sous anesthésie locale de la lésion cancéreuse vulvaire pour un contrôle local de la maladie ;
- on sursoit à l'exploration chirurgicale ganglionnaire inguinale, peut être remplacée par une radiothérapie inguino-femorale et vulvaire ;
- prise en charge dermatologique des lésions associées (lichen scléreux, lichen plan, maladie de Paget).

Stade II (lésion vulvaire < 4 cm, N0)

• *Vulve*

- Vulvectomy partielle radicale, dans la mesure des possibilités anatomiques, 2 cm de marges macroscopiques (8 mm histologiques) :
 - si lésion latérale : exérèse large ou hémi-vulvectomy ;
 - si lésion médiane (< 1 cm de la ligne médiane) : exérèse large ou hémi-vulvectomy antérieure ou postérieure.
- Vulvectomy totale en cas de lésions précancéreuses multifocales associées.
- Prise en charge dermatologique des lésions associées (lichen scléreux, lichen plan, maladie de Paget).

• **Ganglions inguinaux**

- Recherche du ganglion sentinelle en première intention si la lésion mesure moins de 4 cm (méthode radio-isotopique +/- colorimétrique).
- Dans les tumeurs médianes, l'évaluation ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle doit être réalisée des 2 côtés.
- Si le ganglion sentinelle n'est pas retrouvé (  chec d'identification) d'un côté alors un curage ganglionnaire inguino-fémoral homolatéral est indiqué.
- La positivité extemporanée ou du résultat définitif fait envisager un traitement ganglionnaire contralatéral.
- RTE inguino-pelvienne.
- Si pN+ unilatéral : exploration creux inguinal contralatéral ou irradiation contralatérale peut ne pas être réalisée si : tumeur bien latéralisée ≤ 2 cm et profondeur $\leq 0,5$ mm et si N- clinique contralatéral.
- Si ≥ 2 pN+ ou si 1pN+ avec rupture capsulaire ou ≥ 2 mm : RTE* inguino-pelvienne \pm RCT** concomitante.

RTE (radiothérapie)* inguino-pelvienne

- Radiothérapie externe IMRT (modulation d'intensité, à privilégier si RTE étendue au pelvis incluant les aires inguinales).
- Volume cible : vulve, aires ganglionnaires inguinales \pm pelviennes.
- Après chirurgie :
 - N- : 45    50 Gy sur 25 séances en 5 semaines (1,8 à 2 Gy par fraction) ;
 - N+ : 55    60 Gy ;
 - Boost lit opératoire pour un total de 56-60 Gy ;
 - Dans un délai de moins de 6-8 semaines après la chirurgie.
- Si radiothérapie exclusive/tumeur en place ou R1 :
 - N- : 45    50 Gy sur 25 séances en 5 semaines (1,8 à 2 Gy par fraction) ;
 - N+ : 60    70 Gy ;
 - Boost pour un total de 60 à 70 Gy sur le volume tumoral cible.

**** RCT (Radio-chimiothérapie concomitante)**

- Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire en HDJ.
- Ou 5FU + cisplatine hebdomadaire.

Si sujet non éligible :

- exérèse chirurgicale sous anesthésie locale de la lésion cancéreuse vulvaire pour un contrôle local de la maladie ;
- on sursoit à l'exploration chirurgicale ganglionnaire inguinale, remplacée par une radiothérapie inguino-fémorale et vulvaire ;
- radiothérapie exclusive palliative vulvaire.

Stade avancé : stade II (lésion vulvaire > 4 cm) et stade III opérable

• Si N+ inguinale (cytoponction positive)

RCT (Radio-chimiothérapie concomitante) inguinale et pelvienne : cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire en HDJ
Ou 5FU + cisplatine hebdomadaire.

• Si N0

- Option : RCT concomitante préopératoire +/- GS premier.
- Vulvectomy radicale élargie + curage inguinal bilatéral :
 - si N0 : radiothérapie vulvaire si marges < 8 mm et si reprise de berges non réalisables ;
 - si N+ : radiothérapie vulvaire et inguino-fémorale ± radiothérapie pelvienne si ≥ 2 pN+ ou si 1 pN+ avec rupture capsulaire ou ≥ 2 mm : RTE* inguino-pelvienne ± RCT** concomitante.

• Si sujet non éligible :

- exérèse chirurgicale sous anesthésie locale de la lésion cancéreuse vulvaire pour un contrôle local de la maladie ;
- on sursoit à l'exploration chirurgicale ganglionnaire inguinale, remplacée par une radiothérapie inguino-fémorale et vulvaire ;
- radiothérapie exclusive palliative vulvaire ;
- chimiothérapie palliative.

Stade II et III inopérables ou IV

- **IVA : tumeur avec invasion des 2/3 supérieur du vagin et des 2/3 supérieur de l'urètre ou de la muqueuse vésicale ou de la muqueuse rectale ou fixée au bassin**

Traitement de première intention

- Soit association radio-chimiothérapie concomitante (ARCC) préopératoire à la dose de 45 à 50 Gy en 5 semaines (5 fois 1,8 Gy/semaine) associée à du 5FU et/ou des sels de platine (en fonction des comorbidités), puis chirurgie.
- Soit chirurgie première à type d'exentération avec procédé de reconstruction par lambeau.
- Si berges positives ou marges < 8 mm (5 mm pour l'urètre) ou embolies ou infiltration en profondeur > 5 mm : RTE vulvaire 45 à 50 Gy en 5 semaines et complément par curiethérapie interstitielle (ou RTE) à la dose de 15 Gy sur les berges positives ou insuffisantes.
- Si lymphadénectomie positive ou absence de curage :
 - privilégier la RTE pelvienne et inguinale 45 à 50 Gy ;
 - discuter la chimiothérapie concomitante en fonction des facteurs de risques et des comorbidités.

Si sujet non éligible :

- soins de support ;
- chimiothérapie palliative le plus souvent à base de sel de platine, ou paclitaxel ;
- RTE palliative symptomatique ;
- chirurgie vulvaire de propreté.

- **IVB : métastases à distances (y compris adénopathies pelviennes)**

Traitement de première intention

- Chimiothérapie palliative. Le schéma le plus employé fait appel à une combinaison de carboplatine et paclitaxel, par analogie avec les cancers du col utérin. Il n'existe pas de thérapie ciblée utilisable en pratique courante dans le contexte des cancers de la vulve métastatique. Un signal d'efficacité intéressant a pu être rapporté en faveur de l'utilisation du trastuzumab dans les adénocarcinomes développés sur une

maladie de Paget vulvaire, ainsi que de l'immunothérapie (cemiplimab) dans les carcinomes épidermoïdes cutanés.

- RTE palliative symptomatique.
- Prise en charge précoce au sein d'une unité de soins palliatifs.

Surveillance

- Examen périnéal et touchers pelviens, palpation ganglionnaire tous les 3 à 4 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Surveillance alternée : chirurgien, dermatologue ± radiothérapeute ± oncologue.
- Pas d'imagerie systématique (sauf traitement exclusif par radio-chimiothérapie sans chirurgie → TEP-TDM au DFG à 10-12 semaines ± IRM pelvienne).

RÉFÉRENCES

Querleu D, Rychlik A, Guyon F, Floquet A, Planchamp F. Stratégies ganglionnaires dans les cancers vulvaires. Recommandations de l'ESGO. *Bull Cancer* 2019 [Epub ahead of print].

NCCN guidelines, vulvar cancer.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU CÔLON

*Thomas Aparicio, Virginie Fossey Diaz,
Philippe Wind*

8

Ce chapitre reprend les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive 2019 (www.tnccd.org) et les recommandations de la SoFOG concernant le cancer colorectal métastatique¹.

Les recommandations existantes spécifiques du sujet âgé ont été actualisées en se basant sur la littérature médicale récente par les auteurs.

Classification

- **Stade I** : tumeur limitée à la sous-muqueuse ou à la musculuse sans envahissement ganglionnaire ni métastase à distance.
- **Stade II** : tumeur dépassant la musculuse et atteignant la sous-séreuse et pouvant infiltrer le péritoine viscéral ou un organe de voisinage, mais sans envahissement ganglionnaire ni à distance.
- **Stade III** : existence d'au moins un envahissement ganglionnaire régional quel que soit l'envahissement pariétal sans métastase à distance.
- **Stade IV** : métastase à distance.

L'oncologue fera appel au gériatre dès lors qu'il estime que le niveau de dépendance et les comorbidités du patient peuvent interférer dans la prise en charge oncologique. Le score G8 inférieur à 14 doit conduire à une évaluation gériatrique². L'évaluation gériatrique a pour but, entre autres, d'évaluer la fragilité du patient, de recenser les comorbidités actives, de proposer un traitement de celles-ci afin d'adapter au mieux le traitement carcinologique. Cette évaluation permet, lors des RCP, de confirmer la prise en charge tant cancérologique que gériatrique.

Stade I

• *Traitement de première intention : chirurgie*

Résection chirurgicale : Le principe est l'exérèse du segment colique où se trouve la tumeur avec une marge de 5 cm en aval et d'une quinzaine de centimètres en amont, de façon à réaliser un curage ganglionnaire tout en maintenant un côlon restant bien vascularisé. La résection par coelioscopie des cancers coliques chez les patients âgés est validée. L'analyse d'un minimum de 12 ganglions est nécessaire.

Résection endoscopique : (recommandations SFED 2011). La résection endoscopique d'un cancer intra épithélial ou intra muqueux est un traitement suffisant.

Pour les lésions avec foyers de carcinomes sous muqueux, la résection endoscopique est considérée comme suffisante uniquement en cas d'envahissement sous muqueux superficiel ($< 1\,000\,\mu\text{m}$ si lésion sessile ou du 1/3 supérieur du pied si lésion pédiculée) ET si la pièce de polypectomie présente l'ensemble des critères de sécurité :

- absence de budding (petits amas de cellules tumorales, mal limités, dissociant le stroma au niveau du front d'invasion tumorale) ;
- adénocarcinome bien ou moyennement différencié ;
- absence d'embolie vasculaire ou lymphatique ;
- marge de sécurité $> 1\,\text{mm}$.

En cas de cancer superficiel à faible risque après résection curative R0, il n'est pas nécessaire de réaliser d'examen complémentaire d'imagerie mais un contrôle endoscopique à 1 an, puis 3 ans et 5 ans. L'indication d'un traitement chirurgical complémentaire, après l'exérèse

endoscopique d'un adénome dégénéré en carcinome sous-muqueux, doit être discutée en RCP si les critères ci-dessus ne sont pas respectés, et analysée en termes de risques et de bénéfices chez les patients dont l'espérance de vie est raccourcie par les comorbidités.

En cas de cancer superficiel à haut risque chez un patient opérable, une chirurgie complémentaire avec curage ganglionnaire est recommandée après bilan d'extension initial classique.

Si la résection n'est pas complète ou qu'elle ne remplit pas tous les critères de sécurité et qu'une exérèse chirurgicale n'a pas été proposée, un contrôle endoscopique précoce du site de l'exérèse est à effectuer à 3 mois (recommandation HAS 2004). Pour les cancers superficiels à haut risque, il est logique d'associer à la surveillance endoscopique une surveillance morphologique dans la mesure où le risque est essentiellement ganglionnaire. Dans tous les cas, la stratégie de surveillance doit être validée en RCP.

La décision de laisser en place une tumeur non obstructive doit être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) après avis gériatrique.

Stade II

• *Traitement de première intention : chirurgie +/- chimiothérapie adjuvante*

Résection chirurgicale : (cf. Supra).

Chimiothérapie adjuvante : le stade II se caractérise par un faible risque de récurrence.

La seule étude positive en faveur de la chimiothérapie adjuvante a montré un bénéfice avec une monothérapie de 5 Fluorouracile (5FU) et uniquement chez les patients de moins de 70 ans². La présence d'une instabilité microsatellite tumorale témoignant d'une voie de carcinogénèse fréquente chez les patients âgés (*deficient Mismatch Repair*) est associée à une inefficacité de la chimiothérapie adjuvante³ et à un excellent pronostic spontané, notamment chez les patients âgés⁴.

Une chimiothérapie adjuvante par monothérapie de 5 FU peut se discuter en cas de risque « élevé » de récurrence : tumeurs sans instabilité microsatellite et avec un ou plusieurs des facteurs suivants : T4, analyse de moins

de 12 ganglions, présence d'embolies veineuses, péricarieuses et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certaines occlusion révélatrice.

La décision doit être prise en RCP après évaluation gériatrique de l'espérance de vie et des co-morbidités. La décision de chimiothérapie doit pleinement impliquer le patient après exposition des bénéfices (amélioration de la survie à 5 ans de 2 à 3 %) et des risques (complications après pose d'un site implantable, sepsis, toxicité hématologique, muqueuse et cardiaque).

- ***Si sujet non éligible***

En cas de survie prévisible courte, la décision de laisser en place une tumeur non obstructive doit être prise en RCP après avis gériatrique.

En cas de tumeur obstructive : discuter la pose d'une prothèse endoscopique chez un patient jugé non opérable.

Stade III

- ***Traitement de première intention : chirurgie et chimiothérapie***

Résection chirurgicale : (cf. Supra).

Chimiothérapie adjuvante : une analyse des données individuelles des malades inclus dans 7 essais prospectifs de phase III comparant une chimiothérapie à base de 5FU en bolus à une chirurgie seule a révélé que les malades de plus de 70 ans bénéficiaient de la chimiothérapie adjuvante tant pour la survie sans récurrence que pour la survie globale. Cependant, dans cette étude, les patients âgés étaient très sélectionnés (15 % de plus de 70 ans et 0,7 % de plus de 80 ans)⁵. Le traitement de référence actuel est une chimiothérapie par 12 cures de FOLFOX ou 8 cures deXELOX. Cependant, une méta-analyse de plusieurs études ayant évalué l'oxaliplatine + fluoropyrimidine comparé à une monothérapie de fluoropyrimidine en adjuvant ne retrouve aucun avantage à intensifier le traitement avec l'oxaliplatine après 70 ans⁶. Les résultats de l'étude IDEA ont suggéré qu'un traitement par XELOX d'une durée de 3 mois était équivalent à une durée de 6 mois pour les stades 3 à bas risque (T1-3, N1)⁷. Il n'y a pas de validation spécifique chez le patient âgé.

Une monochimiothérapie par fluoropyrimidine, d'une durée de 6 mois, est recommandée en traitement adjuvant après exérèse d'un cancer du côlon de stade III. L'utilisation d'une bi-chimiothérapie par FOLFOX ou XELOX peut être discutée au cas par cas, en fonction du risque de récurrence (T4, N > 1) et des comorbidités du patient. Si une bichimiothérapie est retenue, un traitement par 3 mois de XELOX peut être suffisant pour les tumeurs T1-3N1 selon les résultats de l'étude IDEA⁷.

- ***Si sujet non éligible***

Prise en charge identique à celle de stade II.

Un essai thérapeutique spécifique aux patients de plus de 70 ans est en cours : **PRODIGE 34 - FFCD 1402 - ADAGE** : étude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus - essai intergroupe : FFCD, GERCOR, GERICO, UNICANCER-GI.

Stade IV

- ***Traitement de première intention : chirurgie des métastases, chimiothérapie, thérapies ciblées : au cas par cas !***

Chirurgie : la chirurgie des métastases, notamment hépatiques, doit toujours être discutée en RCP quel que soit l'âge du patient.

Chimiothérapie : il existe de nombreuses drogues de chimiothérapie ou thérapies ciblées efficaces dans le traitement du cancer du côlon métastatique. La stratégie thérapeutique doit être décidée en fonction :

- des objectifs carcinologiques ;
- de l'évaluation oncogériatrique du patient.

L'abstention de chimiothérapie doit être discutée après avis d'un oncogéiatre, notamment en cas de comorbidité(s) sévère(s), la présence d'une démence évoluée et/ou de troubles psychiatriques non contrôlés ainsi qu'une dépendance importante.

Deux études randomisées n'ont pas mis en évidence d'amélioration de la survie globale avec une bi-chimiothérapie comparée à une mono chimiothérapie en première ligne^{8,9}. Dans l'étude FFCD 2001-02 il a été montré

qu'une perte d'autonomie et une altération des fonctions cognitives sont associées à une augmentation de la toxicité de la chimiothérapie, notamment en cas de traitement par bi-chimiothérapie¹⁰.

En ce qui concerne les thérapies ciblées, plusieurs études randomisées spécifiques aux patients âgés ont évalué les antiangiogéniques et les anti-EGFR.

Concernant le bévacizumab, une étude randomisée de phase III a montré une amélioration de la survie sans progression chez les patients traités par antiangiogénique comparée aux patients traités par chimiothérapie seule sans amélioration de la survie globale¹¹. Une autre étude randomisée de phase II a montré la bonne tolérance du bévacizumab chez la personne âgée¹². Cependant, il existe dans certaines études une augmentation du risque de toxicité cardiovasculaire avec les anti-angiogéniques chez le patient âgé. Un avis cardiologique est souhaitable avant l'utilisation d'anti-angiogénique chez les patients avec une cardiopathie.

72

Chez les patients pour lesquels une réponse objective n'est pas l'objectif principal, une mono-chimiothérapie par 5-fluorouracile associée au bévacizumab est recommandée en 1^{re} ligne.

Les données concernant les anti-EGFR sont moins nombreuses. L'association 5FU + panitumumab est une alternative possible pour les patients avec tumeur sans mutation *RAS*, selon les résultats de l'étude PANDA¹³.

Chez les patients qui présentent une maladie métastatique symptomatique ou pour lesquels une ablation des métastases est envisagée, une bi-chimiothérapie (5-fluorouracil en association à l'irinotécan ou l'oxaliplatine) associée au bévacizumab ou à un anticorps anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) en l'absence de mutation *RAS* tumorale est recommandée en 1^{re} ligne.

En cas de tumeur avec instabilité microsatellite, un traitement par immunothérapie (pembrolizumab) doit être proposé en 1^{re} ligne en monothérapie¹⁴.

En cas de tumeur avec mutation *BRAF*, un traitement par l'association encorafénib + kétuximab a montré son efficacité¹⁵. Il n'y a pas de données spécifiques aux patients âgés.

- **Prothèse endoscopique**

Pour les tumeurs occlusives, uniquement si patient non opérable ou en cas de métastases non résécables.

- **Essai COLAGE**

Essai de phase III évaluant différentes stratégies thérapeutiques en fonction des paramètres gériatriques est en cours.

Surveillance

En cas de tumeur localisée la surveillance a pour objectifs :

- De rechercher une **récidive métastatique** dans les 5 ans qui suivent la résection de la tumeur primitive. Elle repose sur des évaluations scannographiques thoraco-abdomino-pelviennes ou échographiques régulières (tous les 3 mois pendant les 3 premières années puis tous les 6 mois pendant les 2 ans suivants). Cette surveillance n'a d'intérêt que si le patient est apte à avoir une chirurgie ou une chimiothérapie en cas de récidive. Dans le cas contraire, une simple surveillance clinique peut être proposée tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans.
- De rechercher des **lésions préneoplasiques coliques** par coloscopie. Une coloscopie sera à faire dans les 6 mois post-opératoire en cas d'exploration colique initiale incomplète. En cas d'exploration colique complète normale du côlon restant, une coloscopie sera à refaire à 2-3 ans, puis à 5 ans, si elle est normale. Cette surveillance endoscopique n'est utile que si l'espérance de vie est de plusieurs années. En cas de risque anesthésique un coloscanner à l'air peut être proposé, mais une coloscopie thérapeutique devra être réalisée en cas de lésion retrouvée.

En cas de tumeur métastatique, il est nécessaire de vérifier tous les 2 à 3 mois l'efficacité du traitement par chimiothérapie. En cas de bonne réponse, une chirurgie des métastases doit être discutée.

RÉFÉRENCES

- ¹ Aparicio T, Canoui-Poitrine F, Caillet P, François E, Cudennec T, Carola E, *et al.* Recommandations de la SoFOG pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques des patients âgés. *JOG J Oncogériatr* 2019 ; 10 : 64-102.
- ² Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, *et al.* Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007 ; 370 : 2020-9.
- ³ Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, *et al.* Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3219-26.
- ⁴ Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, Soufir N, Angelakov C, Barrat C, *et al.* Deficient mismatch repair phenotype is a prognostic factor for colorectal cancer in elderly patients. *Dig Liver Dis* 2013 ; 45 : 245-50.
- ⁵ Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, *et al.* A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1091-7.
- ⁶ McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, *et al.* Impact of Age on the Efficacy of Newer Adjuvant Therapies in Patients With Stage II/III Colon Cancer: Findings From the ACCENT Database. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2600-6.
- ⁷ Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, *et al.* Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1177-88.
- ⁸ Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, *et al.* Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 1749-59.
- ⁹ Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, Maillard E, Jouve JL, Gargot D, *et al.* Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 121-7.
- ¹⁰ Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, *et al.* Geriatric Factors Predict Chemotherapy Feasibility: Ancillary Results of FFCD 2001-02 Phase III Study in First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Elderly Patients. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1464-70.
- ¹¹ Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, *et al.* Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal

cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 1077-85.

¹² Aparicio T, Bouché O, Taieb J, Maillard E, Kirscher S, Étienne PL, *et al.* Bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial - PRODIGE 20 study results. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 133-8.

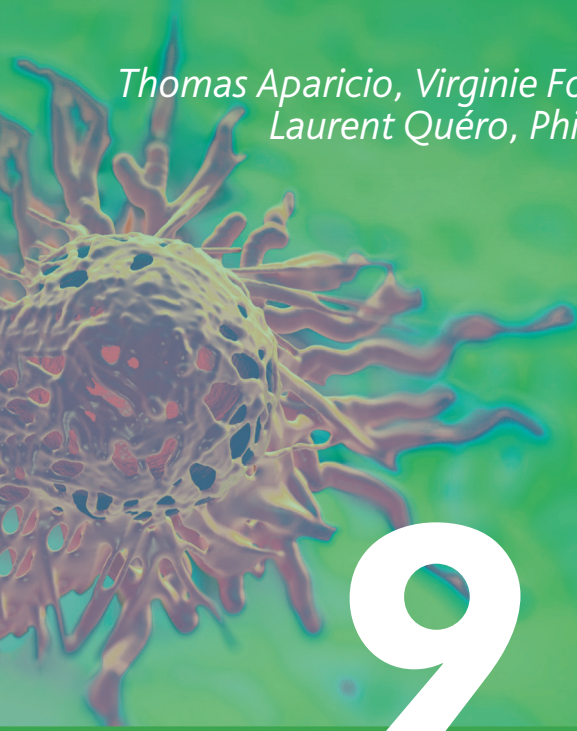
¹³ Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, Antonuzzo L, Merelli B, Boscolo G, *et al.* First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 4002.

¹⁴ André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2207-18.

¹⁵ Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T K, *et al.* Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1632-43.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU RECTUM

*Thomas Aparicio, Virginie Fossey-Diaz,
Laurent Quéro, Philippe Wind*



77

Ce chapitre reprend les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive 2021 (www.tnacd.org).

Les recommandations existantes spécifiques du sujet âgé ont été actualisées en se basant sur la littérature médicale récente par les auteurs. Il faut cependant noter qu'il n'y pas d'étude prospective spécifique au patient âgé dans les cancers du rectum, et très peu d'analyses de sous-groupe des patients âgés de plus de 70 ou 75 ans dans les essais prospectifs ayant évalué les différentes stratégies thérapeutiques des cancers du rectum. Les niveaux de preuves concernant les patients âgés sont donc faibles.

Classification

La classification TNM est identique à celle des tumeurs du côlon concernant les tumeurs limitées à la paroi digestive, l'atteinte ganglionnaire et l'atteinte métastatique à distance. Les tumeurs rectales sous-péritonéales classées T3 infiltrant toute la paroi du rectum et peuvent se développer dans le mésorectum. On distingue les tumeurs selon leur position dans le rectum qui va impliquer une stratégie thérapeutique différente :

- **bas rectum** : 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter anal ;
- **moyen rectum** : > 5 à 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter anal ;
- **haut rectum** : > 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter anal ;
- **jonction rectum-sigmoïde** : > 15 cm ou au-dessus du corps de la 3^e vertèbre sacrée.

L'oncologue fera appel au gériatre dès lors que le patient est repéré comme fragile ou après un screening par le G8 (score inférieur ou égal à 14/17). L'évaluation gériatrique a pour but de recenser les comorbidités actives, de proposer un traitement de celles-ci afin d'adapter au mieux le traitement carcinologique. Cette évaluation permet, lors des RCP, de confirmer la prise en charge tant cancérologique que gériatrique.

Le bilan pré-thérapeutique repose sur une coloscopie complète à la recherche d'une 2^e lésion synchrone, un examen local avec toucher rectal pour préciser la distance du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale et l'état des sphincters, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une IRM pelvienne. En cas de tumeur limitée à la paroi du rectum, l'écho-endoscopie endorectale est plus performante pour préciser l'extension pariétale, notamment pour les tumeurs du bas rectum.

Principes du traitement

Le traitement repose sur une exérèse chirurgicale sigmoïdo-rectale emportant la tumeur et le mésorectum associée à un curage ganglionnaire. La chirurgie du cancer du rectum chez le malade âgé, même au-delà de 80 ans, peut être réalisée avec des résultats en termes de morbi-mortalité et de survie comparables à la population plus jeune chez des patients sélectionnés¹. Dans une étude de population, le bénéfice de la chirurgie avec exérèse du mésorectum n'est pas clairement démontré après 75 ans².

En cas de tumeur du bas rectum infiltrant le sphincter externe, une amputation abdomino-périnéale peut être nécessaire. Cependant, l'amélioration du contrôle local par la radio-chimiothérapie pré-opératoire et le développement des techniques de dissection intersphinctérienne ont permis de repousser de façon considérable

les limites de la conservation sphinctérienne. Chez des patients âgés sélectionnés, la tolérance et les résultats fonctionnels semblent comparables à celle des patients plus jeunes³.

S'il n'y a aucune raison de refuser la restauration de la continuité digestive par anastomose colorectale ou colo-anale à des patients âgés en raison de résultats fonctionnels souvent identiques aux patients plus jeunes, la présence éventuelle d'un sphincter anal altéré et/ou de troubles de la déambulation doivent conduire à une véritable réflexion avec le patient et les éventuelles personnes qui s'en occupent. Tout d'abord, la confection d'une iléostomie transitoire, lors de la réalisation d'une anastomose colorectale ou colo-anale, peut générer des épisodes de déshydratation avec insuffisance rénale en l'absence de surveillance adaptée. Ensuite, les troubles de la défécation, comme une fragmentation, des impériosités, une incontinence aux selles liquides, peuvent être très invalidants, surtout au début, et particulièrement difficiles à gérer chez des patients âgés aux ressources physiques et à la déambulation limitée. Dans ces conditions, même si la conservation sphinctérienne est techniquement possible, il faut savoir parfois y renoncer et proposer d'emblée en fonction de la hauteur de la tumeur, un Hartmann bas ou une amputation avec une colostomie terminale définitive. Dans tous les cas, chez les patients âgés, une information précise sur les conséquences induites par la chirurgie rectale, chez lui et son entourage, doit être donnée au patient et à ses proches.

Le traitement post-opératoire dépendra de l'envahissement ganglionnaire constaté sur la pièce opératoire selon les mêmes règles que pour les cancers du côlon (cf. fiche côlon).

Tumeurs T1N0M0

• *Traitement de première intention : chirurgie*

Résection chirurgicale : résection colorectale classique ou résection trans-anale pour les tumeurs siégeant au niveau des faces latérales ou postérieures du tiers inférieur ou moyen du rectum, de moins de 3 cm de diamètre, histologiquement bien ou moyennement différenciées ou résection endoscopique selon les mêmes règles que pour les cancers du côlon.

Radiothérapie de contact : en cas de contre-indication chirurgicale, une radiothérapie (RT) par voie endorectale par photons X de basse énergie est une option chez les patients âgés porteurs de petites lésions T1 quand cette technique est disponible localement. La RT de contact de basse énergie permet un excellent contrôle local (95,5 %) et 74 % de survie pour les tumeurs classées T1 et T2 favorables⁴.

- ***Si sujet non éligible***

La décision de laisser en place une tumeur non obstructive doit être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) après avis gériatrique.

Tumeurs T2N0M0

- ***Traitement de première intention : chirurgie ± radio-chimiothérapie pré-opératoire***

Résection chirurgicale : proctectomie.

Chimioradiothérapie pré-opératoire : la radiochimiothérapie est globalement indiquée s'il existe un risque important de résection R1, principale source de récurrences pelviennes après chirurgie ou pour permettre une conservation sphinctérienne de bonne qualité sans compromettre la sécurité carcinologie. Dans cette situation de tumeur T2, elle est principalement indiquée en cas de tumeur distale et antérieure du bas rectum à visée de réduction tumorale afin de permettre une chirurgie conservatrice et une résection R0. La radiochimiothérapie n'est pas utile dans ce cas si une amputation abdominopérinéale est envisagée et que la limite marginale antérieure est supérieure à 1 mm.

- ***Si sujet non éligible***

En cas de survie prévisible courte, la décision de laisser en place une tumeur non obstructive doit être prise en RCP après avis gériatrique.

En cas de tumeur obstructive : discuter une colostomie de décharge chez un patient jugé non opérable après avis gériatrique.

Tumeurs T3 ou T4 M0 ou N1-3 M0

• *Traitement de première intention*

Haut rectum (tumeur inaccessible au TR) : chirurgie avec exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur, lorsque la conservation sphinctérienne n'est pas compromise. Une chimioradiothérapie néoadjuvante est recommandée en cas de tumeur T4.

Moyen et bas rectum : chimioradiothérapie néoadjuvante, puis chirurgie avec exérèse complète du mésorectum.

Néanmoins, il a été récemment montré par l'essai PRODIGE 23 que l'intensification du traitement pré-opératoire permettait une amélioration du taux de réponse complète histologique ainsi que de la survie sans métastase. Le traitement de référence pour les patients très sélectionnés (PS 0-1, âge < 75 ans ou évaluation gériatrique favorable) repose sur 6 cures de FOLFIRINOX puis chimioradiothérapie (capécitabine + 50 Grays pendant 5 semaines) puis chimiothérapie adjuvante par 6 cures de mFOLFOX⁵. Ce traitement n'a pas été évalué chez les patients âgés.

L'essai RAPIDO a montré qu'un traitement pré-opératoire consistant en une radiothérapie courte (5x5 Grays) suivie d'une chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 était également une alternative valable⁶. Ce traitement n'a pas été évalué spécifiquement chez les patients âgés.

• *Si sujet non éligible*

Pour les patients jugés non éligibles à une chimioradiothérapie néoadjuvante, une RT pré-opératoire seule selon un protocole court (25 Grays en 5 fractions délivrées en 1 semaine) dans un petit volume est possible. Cependant, avec ce schéma, et malgré une survie sans maladie et une toxicité (péri et post-opératoire) identique aux sujets plus jeunes, le risque de complications à 30 jours et à 6 mois augmente avec l'âge⁷.

Dans certains cas particuliers, la chimioradiothérapie exclusive suivie d'une surveillance ou d'une excision locale, pour des T2-T3 non fixés en réponse complète a permis des rémissions prolongées⁸. Cette attitude, qui

reste expérimentale, devrait être évaluée chez des patients non éligibles à la chirurgie.

L'essai PRODIGE 42-NACRE a montré qu'une radiothérapie seule délivrée selon un schéma court (25 Grays en 5 fractions délivrées en 1 semaine) suivie d'une chirurgie avait un meilleur rapport bénéfice/risque que la radiochimiothérapie classique chez les patients âgés de plus de 75 ans⁹. Ce schéma doit donc être considéré comme une alternative au schéma intensifié chez les patients fragiles.

Traitement adjuvant

• Tumeur ypT3-4 N0 M0

Pas de chimiothérapie adjuvante.

• Tumeur yp tous T N1-2 M0

Chimiothérapie adjuvante discutée selon les mêmes règles que pour les cancers du côlon (cf. fiche côlon). Cependant, le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante est moins bien établi dans le cancer du rectum que dans le cancer du côlon quel que soit l'âge. Le bénéfice-risque d'une chimiothérapie adjuvante devra donc être soigneusement étudié.

Stade IV

Comme pour tous les stades 4, la décision d'un traitement palliatif ou l'inclusion du patient dans une stratégie curative dépend de l'extension de la maladie et du terrain. Le traitement palliatif repose en général sur la chimiothérapie (cf. Fiche cancer du côlon) ou de simples soins de confort pour les patients non éligibles.

Si les métastases potentiellement résécables chez un patient capable de recevoir un traitement agressif, une stratégie curative doit être envisagée, ce d'autant que l'efficacité actuelle des traitements permet des traitements moins agressifs sur les sites métastatiques, telles que résections limitées ou radiofréquences percutanées. La stratégie doit toujours inclure le traitement optimal de la tumeur primitive.

Le dossier du patient devra être discuté dans une RCP disposant d'une expertise de ces cas complexes.

Surveillance

Les mêmes règles seront observées que dans le cancer du côlon. L'examen clinique comportera systématiquement un toucher rectal. Une exploration par échodopie endorectale ou par IRM pelvienne sera discutée en cas de suspicion de récurrence locale. Le risque de survenue de métastases pulmonaires exclusives est plus élevé pour les cancers du bas rectum que pour les cancers du côlon.

RÉFÉRENCES

¹ Barrier A, Ferro L, Houry S, Lacaine F, Huguier M. Rectal cancer surgery in patients more than 80 years of age. *Am J Surg* 2003 ; 185 : 54-7.

² Rutten H, den Dulk M, Lemmens V, Nieuwenhuijzen G, Krijnen P, Jansen-Landheer M, *et al.* Survival of elderly rectal cancer patients not improved: analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* 2007 ; 43 : 2295-300.

³ Tougeron D, Roullet B, Paillot B, Hamidou H, Tourani JM, Bensadoun RJ, *et al.* Safety and outcome of chemoradiotherapy in elderly patients with rectal cancer: results from two French tertiary centres. *Dig Liver Dis* 2012 ; 44 : 350-4.

⁴ Papillon J, Berard P. Endocavitary irradiation in the conservative treatment of adenocarcinoma of the low rectum. *World J Surg* 1992 ; 16 : 451-7.

⁵ Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 702-15.

⁶ Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, *et al.* Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 29-42.

⁷ Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 494-501.

⁸ Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U Jr, Silva E Sousa AH Jr, *et al.* Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005 ; 9 : 90-9.

⁹ François E, Pernot M, Ronchin P, Nouhaud E, Martel Lafay I, Artru P, *et al.* NACRE: A randomized study comparing short course radiotherapy with radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers in the elderly—Preliminary results. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 4.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE

*Leïla Bengrine-Lefevre,
Mohamed Aziz Cherif,
Laurianne Colson, Yazid Belkacemi*

10

En l'absence de recommandations spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature.

Stade I et II

• *Traitement de première intention*

Chirurgie : discutée au cas par cas, en tenant compte des paramètres gériatriques (évaluation oncogériatrique approfondie)^{1,2}. Attention à l'impact négatif des comorbidités sur la survie post-opératoire, avec un taux de mortalité post-opératoire de 12 % à 3 mois³. Les techniques de chirurgie mini-invasive chez des patients sélectionnés et réalisées dans des centres experts pourraient réduire la morbi-mortalité postopératoire^{4,5}. Pas de place dans le traitement des tumeurs de l'œsophage cervical. Survie post-opératoire : amélioration de 16 à 30 % à 5 ans⁶.

Chimio-radiothérapie : traitement considéré comme équivalent à la chirurgie en cas de tumeur localisée⁷⁻¹⁰.

En cas d'irradiation exclusive, dose totale limitée à 50,4 Gy (5 x 1,8 à 2 Gy/sem). Étude spécifique en cours : OSAGE¹¹.

- **Faisabilité de la chimiothérapie péri-opératoire** : discutée pour les adénocarcinomes du bas œsophage, spécifiquement chez le sujet âgé, avec un protocole associant 5 FU, leucovorine, oxaliplatine (FLO) +/- taxotère¹⁵ mais surcroît de toxicité dans le bras avec taxotère. En France, le protocole FLO est plutôt remplacé par le protocole Folfox.

- **Si sujet non éligible** : radiochimiothérapie concomitante ou traitement palliatif. Le protocole recommandé est le schéma Folfox avec neuropathie pouvant être limitante. Le schéma carboplatine AUC2 taxol 50mg/m² a tendance à être privilégié même si préconisé dans les schémas préopératoires en raison de son profil de toxicité plus favorable. L'étude OSAGE est encore ouverte testant l'escalade de dose de chimiothérapie en concomitance avec la radiothérapie.

Stade III

• Traitement de première intention

Radio-chimiothérapie concomitante : protocole Folfox privilégié. Depuis peu protocole carboplatine taxol.

Radio-chimiothérapie préopératoire : discuté uniquement pour les patients en excellent état général et réservé aux centres experts. Le schéma de chimiothérapie est le taxol carboplatine avec un excellent profil de tolérance¹⁶. Ce schéma de traitement ouvre la porte à l'immunothérapie adjuvante en cas de maladie résiduelle après radiochimiothérapie (nivolumab). La durée de traitement maximum est de 12 mois¹⁷.

Radiothérapie seule : moins efficace en population globale¹².

• Sujet non éligible

- traitement palliatif ;
- chimiothérapie : si patient inopérable et non éligible à la radiothérapie.

Prothèse œsophagienne+++ : elle améliore la qualité de vie en privilégiant l'alimentation orale.

Stade métastatique

• Traitement de première intention

Chimiothérapie associée à des soins de support¹⁸. Impact du suivi gériatrique évalué par l'étude PREPARE. Impact du suivi palliatif précoce évalué par le protocole EPIC (non spécifique sujet âgé).

L'immunothérapie fait son entrée avec le nivolumab en association avec la chimiothérapie. Pas d'étude spécifique sujets âgés pour les adénocarcinomes de l'œsophage avancé ou métastatique Her2- avec un score CPS > 5 en accès précoce. Le tout en première ligne. La dose recommandée est de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines puis 480 mg toutes les quatre semaines. La durée recommandée est de 24 mois en cas de maladie stable¹⁹. Le pembrolizumab a obtenu un avis favorable pour les cancers de l'œsophage ou les adénocarcinomes de la jonction œsogastrique Sievert 1 exprimant PDL 1 ou un score CPS > 10 en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine. Accès précoce obtenu le 30 mars 2022.

Sites métastatiques les plus fréquemment rencontrés : poumons, os et ganglions.

En première ligne, l'étude REAL218 a montré l'intérêt d'un traitement par association docétaxel, capécitabine, oxaliplatine. Cependant, majoration du risque de neutropénie fébrile. Capécitabine à proposer uniquement en cas de dysphagie peu invalidante. Association Folfox : une option en première intention.

En cas de positivité Her 2, le trastuzumab²⁰ est indiqué en première ligne, en association avec la chimiothérapie.

En deuxième intention, si l'état général du patient le permet, deux options sont envisageables : taxanes ou association Folfiri²¹. Très controversées. Pondérer avec la demande du patient et son état général. Le nivolumab a une AMM en échec d'un traitement par platine mais n'a pas obtenu d'avis favorable au remboursement.

Pas de place pour la chirurgie ; radiothérapie antalgique ou décompressive possible. Discuter l'inclusion dans les essais thérapeutiques.

- **Sujet non éligible : soins de support exclusif**

Soins de support

Prise en charge nutritionnelle fondamentale. Voie orale : compléments alimentaires si la dysphagie le permet, alimentation entérale : sonde nasogastrique ou jéjunostomie d'alimentation (renutrition rapide et physiologique, limite le risque infectieux et améliore le pronostic en cas de chirurgie²² ou de radio-chimiothérapie). La prise en charge nutritionnelle postopératoire sans préhabilitation préthérapeutique est insuffisante pour prévenir la sarcopénie postopératoire chez le sujet âgé^{23,24} et conditionne sa survie ultérieure^{25,26}.

Traitements endoscopiques à visée palliative : dilatactions œsophagiennes, endoprothèses, techniques de destruction tumorale, etc.

Bisphosphonates : en cas de métastases osseuses. Le dénosumab peut être discuté, même si le nombre de patients porteurs de métastases osseuses d'origine œsophagienne est faible dans l'essai.

Surveillance

Tous les 6 mois pendant 5 ans : clinique + scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Examen ORL annuel pour les cancers épidermoïdes et fibroscopie digestive à 2 ans.

En cas de radio-chimiothérapie exclusive : examen clinique + scanner thoraco-abdominal tous les 4 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 5 ans²⁷.

RÉFÉRENCES

¹ Markar SR, Low DE. Physiology, not chronology, dictates outcomes after esophagectomy for esophageal cancer: outcomes in patients 80 years and older. *Ann Surg Oncol* 2013 ; 20 : 1020-6.

² McLoughlin JM, Lewis JM, Meredith KL. The impact of age on morbidity and mortality following esophagectomy for esophageal cancer. *Cancer Control* 2013 ; 20 : 144-50.

³ van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, Steevens J, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, *et al.* Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2013 ; 20 : 371-80.

⁴ Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer : a multicentre, openlabel, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 1887-92.

⁵ Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 152-62.

⁶ Faiz Z, Lemmens VE, Siersema PD, Nieuwenhuijzen GA, Wouters MW, Rozema T, et al. Increased resection rates and survival among patients aged 75 years and older with esophageal cancer: a Dutch nationwide population-based study. *World J Surg* 2012 ; 36 : 2872-8.

⁷ Servagi-Vernat S, Bosset M, Crehange G, Buffet-Miny J, Puyraveau M, Maingon P, et al. Feasibility of chemoradiotherapy for oesophageal cancer in elderly patients aged > or = 75 years: a prospective, single-arm phase II study. *Drugs Aging* 2009 ; 26 : 255-62.

⁸ Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1160-8.

⁹ Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2310-7.

¹⁰ Matsumoto Y, Kimura K, Zhou Q, Sasaki K, Saiki T, Moriyama M, et al. Treatments and outcomes of older patients with esophageal cancer : Comparison with younger patients. *Mol Clin Oncol* 2019 ; 11 : 383-9.

¹¹ clinicaltrial.org

¹² Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1593-8.

¹³ Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 681-92.

¹⁴ Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC) : Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 18s : abstract LBA4003.

¹⁵ Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Jäger E, Al-Batran SE. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer* 2013 ; 108 : 519-26.

¹⁶ Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1090-8.

¹⁷ Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1191-203.

¹⁸ Tougeron D, Hamidou H, Scotté M, Di Fiore F, Antonietti M, Paillot B, *et al.* Esophageal cancer in the elderly: an analysis of the factors associated with treatment decisions and outcomes. *BMC Cancer* 2010 ; 10 : 510.

¹⁹ Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma. *Lancet* 2021 ; 398 : 27-40

²⁰ Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, *et al.* Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 36-46.

²¹ Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki, *et al.* Arastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 687-97.

²² Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RM, van Oijen MG, *et al.* Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer : a systematic review of the literature. *Cancer Metastasis Rev* 2016 ; 35 : 439-56.

²³ Yu G, Chen G, Huang B, Shao W, Zeng G. Effect of early enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function in elderly patients with esophageal cancer or cardiac cancer. *Chin J Cancer Res* 2013 ; 25 : 299-305.

²⁴ Froghi F, Sanders G, Berrisford R, Wheatley T, Peyser P, Rahamim J, *et al.* A randomised trial of post-discharge enteral feeding following surgical resection of an upper gastrointestinal malignancy. *Clin Nutr* 2017 ; 36 : 1516-9.

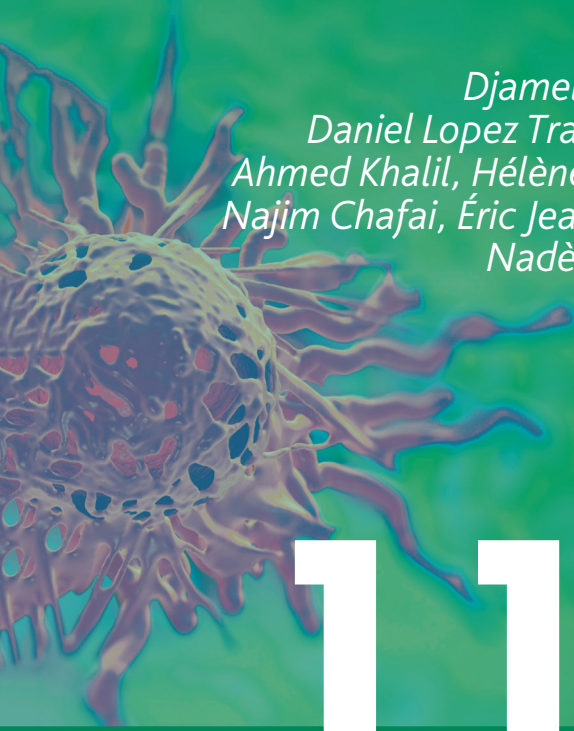
²⁵ Healy LA, Ryan A, Doyle SL, Ní Bhuachalla ÉB, Cushen S, Segurado R, *et al.* Does prolonged enteral feeding with supplemental omega-3 fatty acids impact on recovery post-esophagectomy: results of a randomized doubleblind trial. *Ann Surg* 2017 ; 266 : 720-8.

²⁶ Takahashi K, Watanabe M, Kozuki R, Toihata T, Okamura A, Imamura Y, *et al.* Prognostic Significance of Skeletal Muscle Loss During Early Postoperative Period in Elderly Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2019 ; 26 : 3727-35.

²⁷ <http://www.tncd.org/>

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ESTOMAC

*Djamel Ghebriou,
Daniel Lopez Trabada Ataz,
Ahmed Khalil, Hélène Boussion,
Najim Chafai, Éric Jean Bouvard,
Nadège Lemarie*



Ce chapitre reprend les recommandations de prise en charge du cancer de l'estomac du Thésaurus National de Cancérologie Digestive mis à jour en octobre 2022 (www.tncd.org)¹ non spécifiques du sujet âgé. En l'absence de recommandations existantes spécifiques pour cette population, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Généralités

Le cancer gastrique est fréquent avec une incidence au niveau mondial au 4^e rang chez les hommes et au 7^e rang chez les femmes. Il représente la 4^e cause de mortalité par cancer chez les hommes et la 5^e cause de mortalité par cancer chez les femmes².

L'incidence du cancer de l'estomac selon les projections 2015 de Santé publique France - Institut National de Veille Sanitaire est de 6 585 cas en population globale dont 4 106 (62 %) survenant chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Dans deux tiers des cas, il concerne des hommes. La mortalité globale est de 4 362 cas, dont 2 259 (52 %) chez les patients âgés de plus de 75 ans. Au cours des vingt dernières années, l'évolution est à

la baisse concernant l'incidence (notamment grâce à l'éradication d'*Helicobacter pylori* permettant un meilleur contrôle des facteurs de risque) et la mortalité imputables au cancer de l'estomac.

Traitement des formes localisées

En ce qui concerne les traitements adjuvants ou péri-opératoires, il n'existe aucune étude prospective spécifique chez le patient âgé. Des études de sous-groupes chez le sujet âgé montrent un intérêt et une faisabilité. La chimiothérapie péri-opératoire des formes résécables > IA (T1N0M0) est un standard dès lors que le patient est « *fit* » (pas de comorbidités, autonomie fonctionnelle préservée). Une tumeur hémorragique ou une sténose tumorale importante (ne pouvant être levée par endoprothèse) indique une chirurgie première.

Pour les patients « *fit* » pour recevoir une tri-chimiothérapie : l'association 5FU, oxaliplatine et docétaxel (FLOT, 4 cures) pré et post-opératoire est le **gold standard**. Le schéma FLOT montre une supériorité en comparaison avec le schéma ECF sur la réponse histologique complète (16 % *versus* 6 %), la survie sans récurrence (30 *versus* 18 mois) et la survie globale (50 *versus* 35 mois) dans une population de patients avec tumeur avancée (81 % de T3/T4, 80 % de N+) et dont 25 % avait plus de 70 ans³. Ce schéma doit être administré sous couvert de facteurs de croissance (GCSF). Toutefois, l'administration du schéma FLOT est difficile chez le sujet âgé en dehors du jeune septuagénaire *fit*, en raison de sa toxicité.

Pour les patients non « *fit* » pour le schéma FLOT, soit la majorité des patients âgés, mais « *fit* » pour le traitement péri-opératoire : FOLFOX : 4 à 6 cycles avant et après chirurgie^{4,5}.

Pour les patients T2N0 : une chirurgie d'emblée doit pouvoir être discutée selon le NCCN compte tenu du bon pronostic de ces tumeurs (85 % de survie à 5 ans sans chimiothérapie).

Cas particuliers des tumeurs localisées dMMR/MSI : l'étude NEONIPIGA⁶ est un essai de phase II ayant évalué l'intérêt d'une immunothérapie préopératoire par nivolumab + ipilimumab (6 cycles) et postopératoire par nivolumab seul (9 cycles) chez des patients avec

un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG (Jonction Œsogastrique) classé cT2-T4Nx avec phénotype dMMR/MSI. Sur les 29 patients analysés, le taux de réponse complète histologique (objectif principal) était de 58,6 %. D'autres études sont en cours pour conforter l'efficacité de cette stratégie thérapeutique prometteuse (étude IMHOTEP - NCT04795661). L'algorithme de traitement du TNCD propose de remplacer la chimiothérapie par une immunothérapie pour les tumeurs localisées dMMR/MSI. Néanmoins la double immunothérapie est une séquence de traitement ambitieuse chez le sujet âgé. Davantage de données sont nécessaires en population âgée pour éviter qu'une toxicité excessive ne compromette la séquence chirurgicale.

En cas de cancer de la JOG, un traitement préopératoire par chimio-radiothérapie peut être proposé à la place de la chimiothérapie peropératoire⁷. En cas de résidu tumoral dans la pièce de résection, un traitement par nivolumab adjuvant doit être proposé⁸.

- *Traitement post-opératoire si chirurgie première :*

- chimiothérapie adjuvante par FOLFOX pour 6 mois (si patient « *unfit* » : LV5FU2 ou capécitabine, sinon abstention) ;
- pas de bénéfice démontré de la radio-chimiothérapie sur la chimiothérapie adjuvante en cas de curage ganglionnaire de bonne qualité^{9,10} ;
- toutefois, la radiothérapie sensibilisée par LV5FU2 reste une option pour les patients N+ ou T3 ou en résection R1 dès lors qu'ils sont PS 0-1 avec un bon état nutritionnel (pas de bénéfice dans le sous-groupe des femmes et des adénocarcinomes à cellules indépendantes¹¹). La technique de radiothérapie doit alors être réalisée selon les modalités publiées par la Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO)¹².

Le curage appelé D2 sans splénectomie est recommandé et doit emporter au moins 25 ganglions. Un curage D1 est recommandé pour les cancers de stade I et pour les patients à risque opératoire élevé. Le curage D1 doit emporter au moins 15 ganglions.

Pour les cancers de l'antré, non linéitiques, une gastrectomie des 4/5^e est la référence.

La gastrectomie totale est le traitement de référence pour les limites, les cancers proximaux et les cancers du corps gastrique. Elle est réalisable pour 50 % des cas, tous âges confondus. Elle concerne les formes localisées. Les deux facteurs pronostics après gastrectomie sont l'atteinte séreuse et l'atteinte ganglionnaire. La mortalité péri-opératoire varie entre 3 et 10 %, avec de meilleurs résultats dans les centres à gros volumes¹³.

Le bénéfice d'un traitement chirurgical chez les patients âgés présentant une atteinte ganglionnaire est débattu. Toutefois, nous ne disposons pas d'études prospectives en intention de traiter pour trancher cette question.

Les données du registre de Munich montrent que si l'état général du patient permet la résection oncologique et la chimiothérapie, le résultat est comparable entre les groupes d'âge (50-59, 60-69 et 70-79 ans) concernant la survie à 5 ans (entre 48 et 49,6 %) ¹⁴.

Pas de place pour la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) pour la population âgée > 70 ans avec une carcinose péritonéale limitée.

Une prise en charge nutritionnelle « agressive » est requise dans le contexte péri-opératoire chez le sujet âgé pour optimiser les suites.

Situation métastatique

La chimiothérapie des adénocarcinomes gastriques a été peu étudiée chez les patients âgés.

• *En situation de première ligne métastatique, plusieurs situations existent :*

- *Tumeur ne sur-exprimant pas HER2 (85 % des patients) avec PDL1 CPS < 5 :*
 - chimiothérapie de première ligne par FOLFOX¹⁵ ;
 - si sujet non éligible, discuter les soins palliatifs devant le bénéfice très modeste d'une monochimiothérapie optionnelle par LV5FU2.

Un essai de phase III dans la population âgée avec un cancer gastrique avancé comparant le FOLFOX à dose standard, avec deux autres bras à dose réduite à 80 % et 60 % a été présenté à l'ASCO 2019¹⁶. Il semble que la baisse de dose de diminue pas l'efficacité et permette une meilleure tolérance.

- **Tumeur ne sur-exprimant pas HER2 (85 % des patients) avec PDL1 CPS ≥ 5 :**

- chimiothérapie par FOLFOX-nivolumab ou XELOX-nivolumab.

L'étude de phase III internationale CheckMate 649 montre que pour les patients avec une tumeur PDL1 CPS ≥ 5 , l'ajout du nivolumab permettait d'améliorer significativement la survie sans progression (médiane : 7,7 vs 6,1 mois ; HR = 0,69 [0,59-0,80]) et la survie globale (médiane : 14,4 vs 11,1 mois ; HR = 0,70 [0,60-0,81]). Les études en population asiatique ATTRACTION-4 et ORIENT16 confirment l'intérêt de l'ajout d'un anticorps anti-PD1 à une bi-chimiothérapie à base d'oxaliplatine^{17,18}.

- **Tumeur sur-exprimant HER2 (15 % des patients) :**

- chimiothérapie de première ligne par 5FU-cisplatine et trastuzumab¹⁹, surveillance tous les 3 mois de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Ce schéma sera difficile à administrer chez les sujets âgés et est à réserver aux jeunes septuagénaires *fits* ;
- si contre-indication au cisplatine, ce qui sera la situation la plus courante chez le sujet âgé, remplacement par oxaliplatine pour FOLFOX-trastuzumab ou XELOX-trastuzumab qui font l'objet d'un accord d'expert.
- **Si sujet non éligible :** discuter les soins palliatifs devant le bénéfice très modeste d'une monochimiothérapie optionnelle par LV5FU2.

- **Chimiothérapie de deuxième ligne : 2 options équivalentes²⁰ :**

- docétaxel en monothérapie à 75 mg/m² (SG 5,2 mois)²¹ ou paclitaxel 80 mg/m² 3 sem/4 ;
- irinotecan en monothérapie 350 mg/m²/3 semaines²² ou FOLFIRI ;
- l'association ramucirumab - paclitaxel (SG 9,6 mois)²³ est une option mais n'est pas remboursée en France.

Le trastuzumab deruxtecan a été évalué dans l'étude de phase II DESTINY GASTRIC-02 en deuxième ligne chez les patients présentant une tumeur gastrique métastatique avec un statut HER2 positif (IHC3+ ou IHC2+/FISH+) confirmé par une nouvelle biopsie après progression sous chimiothérapie avec trastuzumab. Cet essai montre

un taux de réponse objective de 38 %, et des médianes de survie sans progression et de survie globale de 5,6 et 12,1 mois respectivement²⁴. L'étude de phase III internationale DESTINY GASTRIC 04 - NCT04704934 est actuellement en cours pour valider ces résultats.

- **Pour les patients porteurs d'une tumeur gastrique dMMR/MSI et naïfs d'immunothérapie :** il existe une AMM pour une deuxième ligne par pembrolizumab (pas de remboursement en France).

- **Si sujet non éligible :** soins palliatifs.

- **Chimiothérapie de troisième ligne :**

- le trifluridine/tipiracil (TAS102) a montré une supériorité du trifluridine/tipiracil *versus* soins de support concernant la survie globale (5,7 vs 3,6 mois ; HR = 0,69 ; $p < 0,001$) chez des patients prétraités par au moins deux lignes de chimiothérapie²⁵ ;
- un traitement par taxane ou irinotecan/FOLFIRI peut être discuté si non utilisé en deuxième ligne ;
- le trastuzumab deruxtecan ne fait pas l'objet d'une AMM européenne en troisième ligne mais bénéficie en France d'une autorisation d'accès précoce pour les patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab. Cette autorisation repose sur l'essai de phase II DESTINY GASTRIC-01 montrant en population asiatique un taux de réponse objective de 51 % dans le bras T-DXd (42,9 % en relecture centralisée) *versus* 14 % dans le bras chimiothérapie ($p < 0,0001$). La survie globale était également significativement améliorée (médiane : 12,5 vs 8,3 mois)²⁶.

- **Si sujet non éligible :** soins palliatifs.

La chirurgie palliative de l'estomac ne doit s'envisager que pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois).

Dépistage des proches au premier degré :

- avant l'âge de 40-45 ans : test respiratoire à l'urée marquée 13 C ou sérologie *Helicobacter pylori* ;
- après l'âge de 45 ans : endoscopie + biopsies.

NB : Le 5FU et la capécitabine étant des drogues majeures dans la prise en charge du cancer gastrique, une **recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) doit être effectuée afin d'ajuster les doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel. Il existe une contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet.

Surveillance après traitement curatif

Pas de standard. Un accord d'experts propose :

- examen clinique tous les 6 mois pendant au moins 5 ans ;
- bilan biologique : la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la surveillance de la numération formule une fois par an ;
- une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans et un cliché thoracique de face tous les ans pendant 3 ans. Ces 2 dernières propositions peuvent être remplacées par un scanner spiralé thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 3 ans puis surveillance clinique et échographie abdominale comme décrit ci-dessus ;
- en cas de gastrectomie partielle, la surveillance du moignon gastrique doit débuter 10 ans après la chirurgie et comporter une endoscopie digestive haute tous les 2 ans avec biopsies systématiques (**accord professionnel**) ;
- surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par écho-endoscopie chez des malades sélectionnés à haut risque de récurrence anastomotique ;
- en cas de splénectomie : vaccination contre la grippe tous les ans et mise à jour du calendrier vaccinal ;
- en cas de gastrectomie totale : vitamine B12 1 mg IM/3 à 12 mois +/- folates.

Ne doivent être surveillées que les malades éligibles à un traitement de la récurrence.

RÉFÉRENCES

- ¹ Zaanan A, Barret M, Buecher B, Benhaim L, Chapelle N, Dubreuil O, *et al.* Cancer de l'estomac. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 2022, en ligne [<http://www.tncd.org>].
- ² Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021 ; 71 : 209-49.
- ³ Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, *et al.* Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019 ; 393 : 1948-57.
- ⁴ Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, *et al.* Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal. *Cancer N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11-20.
- ⁵ Mary F, Zaanan A, Boige V, Artru P, Samalin E, Coriat R, *et al.* AGEO (Association des Gastro-Entérologues Oncologues). Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2016 ; 48 : 1498-502.
- ⁶ André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardièrre C, Louvet C, Adenis A, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol* 2022. Epub ahead of print.
- ⁷ Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1090-8.
- ⁸ Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, *et al.* Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1191-203.
- ⁹ Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, *et al.* Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 268-73.
- ¹⁰ Verheij M, Jansen EPM, Cats A, van Grieken NCT, Aaronson NK, Boot H, *et al.* A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016 ; 15 : 4000.

¹¹ Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, *et al.* Updated analysis of SWOG-directed Intergroup 0116 : A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2327-33.

¹² Créhange G, Huguet F, Quero L, N'Guyen TV, Mirabel X, Lacornerie T. Radiotherapy in cancers of the oesophagus, the gastric cardia and the stomach. *Cancer Radiother* 2016 ; 20s : 161-8.

¹³ Nienhueser H, Kunzmann R, Sisic L, Blank S, Strowitzk MJ, Bruckner T, *et al.* Surgery of gastric cancer and esophageal cancer: Does age matter? *J Surg Oncol* 2015 ; 112 : 387-95.

¹⁴ Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, *et al.* Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995 ; 345 : 745-8.

¹⁵ Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, *et al.* Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1435-42.

¹⁶ Hall PS, Swinson D, Waters JS, Wadsley J, Falk S, Roy R, *et al.* Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019 ; 15s : 4006.

¹⁷ Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, *et al.* Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022 ; 23 : 234-47.

¹⁸ Xu J, Jiang H, Pan Y, Gu K, Cang S, Han L, *et al.* Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol* 2021 ; 32 : S1283-346.

¹⁹ Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 687-97.

²⁰ Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, *et al.* A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of Paclitaxel Versus Irinotecan in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist* 2019 ; 24 : 18-e24.

²¹ Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY *et al.* Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 :78-86.

²² Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, *et al.* Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as secondline chemotherapy in gastric cancer- A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 2306-14.

²³ Wilke H, K Muro, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, *et al.* Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1224-35

²⁴ Ku GY, Bartolomeo MD, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, *et al.* Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients with HER2-positive unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. *Annals of Oncology* 2022 ; 33 : S555-S80.

²⁵ Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, *et al.* Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 1437-48.

²⁶ Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 2419-30.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS

*Nabil Baba Hamed, Sidonie Hubert,
Jérôme Loriau, Damien Levoir*

12

Les éléments essentiels qui caractérisent le cancer du pancréas sont l'altération précoce de l'état général (asthénie, anorexie et amaigrissement), l'envahissement locorégional par la tumeur primitive responsable d'engrainements vasculaires veineux et artériels ainsi que de thromboses, d'atteintes nerveuses (douleurs), duodénales (occlusion haute avec dilatation gastrique), biliaires (ictère), et l'atteinte péritonéale (occlusion et ascite). Aucun de ces éléments n'est spécifique à l'âge, mais le retentissement lié aux complications du cancer peut restreindre les options de traitement, notamment chez les sujets âgés présentant d'autres comorbidités¹.

Bilan initial

La première difficulté est souvent d'obtenir le diagnostic anatomopathologique par une biopsie par voie endoscopique ou transcutanée. En effet, la tumeur primitive est souvent accompagnée d'une forte composante desmoplastique et d'une faible cellularité.

L'étape suivante consiste en un bilan d'opérabilité qui comprendra un dosage du CA19.9, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une IRM du pancréas en cas d'absence de métastases au scanner.

• *Bilan d'extension tumoral*

Les métastases hépatiques ou péritonéales synchrones sont fréquentes et, si elles sont visibles sur l'imagerie initiale, elles contre-indiquent la chirurgie.

L'extension vasculaire : un envahissement de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique ou du tronc cœliaque contre-indique formellement une résection. Il en est de même d'un envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte s'il intéresse plus de la moitié de l'axe veineux, si la partie proximale de la veine mésentérique supérieure est concernée (convergences des veines jéjunales et iléocoliques), ou s'il existe des signes manifestes d'hypertension portale segmentaire.

L'extension ganglionnaire : l'extension métastatique des ganglions de la loge pancréatique (à proximité de la tumeur) n'est pas un critère de non résécabilité à visée curative. En revanche, un envahissement ganglionnaire à distance documenté (hile hépatique, racine du mésentère, rétropéritonéal ou inter-aortico-cave) est un critère de non résécabilité à visée curative car il équivaut en termes pronostiques à une situation métastatique.

• *Bilan général*

La recherche de comorbidités faisant craindre une défaillance viscérale postopératoire (cardiaque, pulmonaire, rénale, cirrhose prouvée avec signe d'hypertension portale...) peut faire récuser la chirurgie si la probabilité de mortalité postopératoire est supérieure à 10 %².

L'existence d'une altération de l'état général, des douleurs mal contrôlées, une perte de poids importante avec dénutrition et l'existence de comorbidités peuvent constituer des obstacles à la réalisation des traitements médicaux et contre-indiquer parfois temporairement ou définitivement la réalisation des chimiothérapies.

La recherche d'une thrombose.

La décision thérapeutique

Une discussion pluridisciplinaire (RCP) s'impose pour définir les options possibles et la stratégie thérapeutique. Chez les patients très âgés (> 85 ans), avec perte

d'autonomie et/ou une ou plusieurs comorbidités, une évaluation oncogériatrique est fortement recommandable au préalable de toute décision finale pour évaluer le rapport bénéfice/risque lié à la mise en place d'une thérapie anti-cancéreuse.

- **La prise en charge des complications de la maladie tumorale**

Une préhabilitation ou réhabilitation portant sur plusieurs points est essentielle dans la prise en charge des malades :

- l'état nutritionnel est essentiel à prendre en compte dès le début de la maladie tumorale ;
- les douleurs doivent également être rapidement contrôlées ;
- la recherche et le traitement des thromboses.

Le drainage biliaire en cas d'ictère, pour une tumeur non résécable, double dérivation chirurgicale ou endoprothèse(s) biliaire(s) métallique(s). Pour les patients avec une estimation de durée de vie supérieure ou égale à 6 mois (absence de métastase viscérale et absence de carcinose), une double dérivation chirurgicale (avec une éventuelle alcoolisation cœliaque à visée antalgique) peut être discutée³⁻⁵. Pour les patients avec une estimation de durée de vie inférieure à 6 mois, un traitement endoscopique des obstructions biliaires ou duodénales par prothèse(s) métallique(s) est préférable. Le drainage biliaire est à envisager en cas d'angiocholite, long délai avant l'intervention, bilirubine ≥ 350 micromol/l (6 150 mg/l) et/ou patient symptomatique, ex-prurit^{6,7}. Il ne doit pas être systématique en préopératoire.

La mise en place d'une endoprothèse duodénale en cas de compression ou d'envahissement tumoral responsable d'une occlusion haute est à envisager.

Chez certains patients dont l'état général est altéré, une prise en charge précoce en soins palliatifs peut être rapidement indiquée.

La prise en charge de la maladie tumorale

- **La résection chirurgicale**

La résection chirurgicale de la tumeur primitive n'est réalisable que chez moins de 20 % des patients et

correspond soit à une duodéno-pancréatectomie céphalique lorsque la tumeur siège au niveau de la tête du pancréas, ou une spléno-pancréatectomie gauche en cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas (sans lymphadenectomie étendue).

Le bénéfice de ces résections secondaires en cas de tumeur initialement jugée à la limite de la résécabilité (« *borderline* »), ou de tumeur « localement avancée » non métastatique, proposées aux seuls patients dont la tumeur régresse ou reste stable sous l'effet du traitement néoadjuvant, par rapport à la poursuite du seul traitement médical doit être discuté, même si ce bénéfice reste à établir par des études prospectives.

• La chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante améliore la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR), indiquée quel que soit le stade de la tumeur opérée. Le schéma par 6 cycles de gemcitabine (1 000 mg/m² en 30 min J1, J8, J15 ; J1 = J28)^{8,9} a été détrôné récemment par le schéma Folfirinox modifié (oxaliplatine 85 mg/m², irinotécan 150 mg/m², acide folinique 400 mg/m² et 5FU en perfusion continue de 2,4 g/m² sur 46 h)¹⁰, car permet nettement une meilleure SG et SSR, mais ce dernier est rarement utilisé chez le sujet âgé en raison de sa toxicité. Le schéma GemCap (gemcitabine 1 000 mg/m² J1, J8, J15 ; J1 = J28 associé à la capécitabine orale 1 660 mg/m² j1 à j21, puis repos de 7 jours) améliore la survie globale par rapport à la gemcitabine seule mais au prix d'une toxicité supplémentaire liée à la capécitabine, mais reste gérable¹¹.

• La chimiothérapie des formes non opérables (localement avancées ou métastatiques)

• Les formes localement avancées

Une étude de phase 3 présentée récemment à l'ESMO 2022 a confirmé ce que faisait déjà la majorité des centres prenant en charge les tumeurs du pancréas, à savoir la supériorité du schéma FOLFIRINOX à la gemcitabine en survie sans progression (critère principal)¹².

• Les formes métastatiques

En première intention, le Folfirinox est utilisé pour les patients en bon état général. Il est administré sous

couvert de GCSF systématique : oxaliplatine 85 mg/m², irinotécan 180 mg/m², acide folinique 400 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m² suivie de 5FU en perfusion continue de 2,4 g/m² sur 46 h¹³. Ce traitement doit être réservé aux patients OMS 0 ou 1, sans pathologie coronarienne et ayant une bilirubine normale ou subnormale (< 1,5N). L'étude princeps n'a inclus « que » des sujets jusqu'à 75 ans et en bon état général avec bilan hépatique normal. Cependant, plusieurs *abstracts* à la SIOG ont montré la faisabilité du traitement, sous réserve d'une sélection reposant sur une évaluation gériatrique et d'une adaptation de dose si besoin.

Une autre association composée de gemcitabine et nab-paclitaxel est également indiquée en première ligne de traitement. Essai avec des critères d'inclusion plus larges que le Folfirinox, donc une option intéressante en cas de non possibilité d'administration de ce dernier, mais le nab-paclitaxel n'est pas remboursé en France, ce qui limite son utilisation¹⁴.

La gemcitabine en monothérapie peut être utilisée en première ligne pour les patients en mauvais état général. Gemcitabine 1 000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4 (schéma de Burris)¹⁵.

Un essai français en cours (GEMFOX) vise à comparer en première ligne chez des patient fragiles non éligibles au FOLFIRINOX, sans limites d'âge, un schéma par FOLFOX à une monochimiothérapie par Gemcitabine.

En deuxième ligne de chimiothérapie, il n'y a pas de standard thérapeutique dans cette situation. Cependant, certains patients restant en bon état général peuvent bénéficier d'une deuxième ligne de chimiothérapie.

L'association GEMPAX (gemcitabine 1,000 mg/m² + paclitaxel 80 mg/m² J1, J8 et J15 reprise à J28) comparée à la gemcitabine seule, permet une meilleure survie sans progression et une meilleure réponse tumorale objective mais sans impact sur la survie globale¹⁶.

L'irinotécan liposomal a été mis sur le marché aux États-Unis en deuxième ligne mais n'est pas encore disponible en France.

Après Folfirinox en première ligne : gemcitabine seul ou associé au paclitaxel¹⁷. Après gemcitabine en

première ligne : Folfox association d'acide folinique, de 5FU et oxaliplatine ou LV5FU.

• La radiothérapie

Il n'y a pas d'intérêt prouvé dans les tumeurs localement avancées (T4)¹⁸, peut être indiquée à visée symptomatique (antalgique) dans certains cas. Elle est utilisée dans plusieurs centres dans les tumeurs *borderline* après induction par chimiothérapie dans une optique chirurgicale mais ce rôle reste à prouver par des études prospectives. Des essais sont en cours concernant les techniques d'irradiation en conditions stéréotaxiques dans les tumeurs localisées non opérables, ce qui permet de délivrer des doses de rayonnements plus importantes que les schémas conventionnels.

• Autres thérapies

Un traitement oral de maintenance par inhibiteurs PARP (poly ADP-ribose polymérase) de type olaparib, chez un petit sous-groupe de tumeurs du pancréas avancées présentant une mutation germinale du gène BRCA 1/2 (environ 4 à 5 % des cas) et contrôlées après une chimiothérapie de 1^{re} ligne à base de sel de platine a montré un bénéfice consistant en un doublement de la survie sans récurrence (critère de jugement principal)¹⁸, mais sans impact sur la survie globale (critère secondaire) malgré un *hazard ratio* à 0.66 en faveur de l'olaparib¹⁹. Ce médicament a une AMM européenne, il reste à définir les modalités de prise en charge de la recherche de cette mutation.

Surveillance

Après traitement à visée curative (résection chirurgicale) : examen clinique tous les 3 à 6 mois. Les examens paracliniques (échographie abdominale + radio de thorax ou scanner thoraco-abdomino-pelvien, bilan biologique dont dosage du CA19.9) seront demandés soit en fonction des symptômes, soit systématiquement tous les 6 mois (pas de consensus).

Après traitement palliatif : les examens paracliniques seront demandés en fonction des symptômes ou selon les protocoles dans les essais thérapeutiques et/ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

RÉFÉRENCES

- ¹ Société Savante des maladies et cancers de l'appareil digestif. (page consultée le 19/12/2014). Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), [en ligne]. <http://www.tncd.org>.
- ² Huguier M, Mason N. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1999 ; 177 : 257-65.
- ³ Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Ducreux M, Bouche O, Guimbaud V, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin (LV), irinotecan (I), and oxaliplatin (O)) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (15s) : abstract 4010.
- ⁴ Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3778-85.
- ⁵ Moss AC, Morris E, Leyden J, Mac Mathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev* 2007 ; 33 : 213-21.
- ⁶ Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 1998 ; 133 : 149-54.
- ⁷ Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002 ; 236 : 17-27.
- ⁸ Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 267-77.
- ⁹ Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. CONKO-001; Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (15s) : abstract 4504.
- ¹⁰ Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2395-406.
- ¹¹ Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 1011-24.

¹² Ducreux MP, Desgrippes R, Rinaldi Y, Di Fiore F, Guimbaud R, Follana P, *et al.* PRODIGE 29-UCGU 26 (NEOPAN): A phase III randomised trial comparing chemotherapy with FOLFIRINOX or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (LAPC). *Ann Oncol* 2022 ; 33 : S592-8.

¹³ Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, *et al.* FOLFIRINOX Versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1817-25

¹⁴ Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, *et al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1691-703.

¹⁵ Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, *et al.* Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403-13.

¹⁶ de la Fouchardiere C, Malka D, Chabaud S, Raimbourg J, Botsen D, Launay S, *et al.* Evaluation of gemcitabine and paclitaxel versus gemcitabine alone after FOLFIRINOX failure or intolerance in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: Results of the randomized phase III PRODIGE 65 - UCGI 36 - GEMPAX UNICANCER study. *Ann Oncol* 2022 ; 33 : S808-S69.

¹⁷ Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, *et al.* Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 ; 315 : 1844-53.

¹⁸ Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, *et al.* Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *Engl J Med* 2019 ; 381 : 317-27.

¹⁹ Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, *et al.* Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2022 ; 14 : JCO2101604.

PRISE EN CHARGE DU CHOLANGIOCARCINOME

Cindy Neuzillet, Tristan Cudennec

13

Données générales

Les **cancers des voies biliaires** (CVB) sont un groupe hétérogène d'adénocarcinomes développés à partir de l'épithélium des voies biliaires. Ils représentent la deuxième tumeur primitive du foie en incidence après le carcinome hépatocellulaire¹. La localisation anatomique permet d'en distinguer quatre sous-types : (1) les cholangiocarcinomes (CCA) intra-hépatiques, développés au sein du parenchyme hépatique ; (2) les CCA péri-hilaires, entre les canaux biliaires de second ordre et le canal cystique, anciennement dénommés tumeurs de Klatskin ; (3) les CCA extra-hépatiques distaux, siégeant au niveau de la voie biliaire principale en-dessous de la bifurcation du canal cystique ; et (4) les adénocarcinomes de la vésicule biliaire².

Les CVB sont des tumeurs rares, avec une incidence d'environ 2 000 à 4 000 nouveaux cas par an en France^{3,4}. Cette incidence, variable dans le monde (supérieure en Asie), est en augmentation, principalement pour les CCA intra-hépatiques⁵. Les principaux facteurs de risque sont les maladies inflammatoires chroniques des voies biliaires (dont la cholangite sclérosante primitive), les parasitoses (douves en Asie), la consommation

chronique d'alcool, les infections par les virus des hépatites B et C, le syndrome métabolique et surtout la présence d'une cirrhose (risque relatif : 20)⁶. Le pronostic des CVB est sombre, avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans inférieur à 20 %, le plus souvent du fait d'un diagnostic tardif, à un stade avancé, en raison de symptômes initiaux peu spécifiques⁷.

Les CVB affectent les sujets âgés, avec un âge moyen au diagnostic de 71 ans ($\pm 12,4$ ans) toutes localisations confondues, plus particulièrement pour les formes péri-hilaires ($73 \pm 12,5$ ans) et distales ($76 \pm 9,7$ ans) que pour les CCA intra-hépatiques ($68 \pm 12,5$ ans)⁸.

Prise en charge du cholangiocarcinome

• Principes généraux

Il n'existe pas de données spécifiques et de recommandations propres à la prise en charge concernant le CCA survenant chez le sujet âgé. Les propositions de prise en charge sont dérivées du Thésaurus National de Cancérologie Digestive dont les dernières recommandations pour le traitement des cancers de voies biliaires datent de 2022⁹ et celles de l'AFEF 2022, en cours de publication.

• Stade localisé

Seulement 30-40 % des CCA sont résécables au moment du diagnostic, la non-résécabilité étant liée à la présence de localisations à distance, à une atteinte vasculaire, et/ou à l'importance de l'envahissement hépatique ne permettant pas de conserver un volume suffisant de parenchyme hépatique sain¹.

Traitement chirurgical

La résection chirurgicale, seul traitement qui permet une survie prolongée, doit être envisagée chaque fois que possible, et discutée au sein d'une équipe multidisciplinaire expérimentée en chirurgie hépato-biliaire^{2,10,11}. L'objectif de la chirurgie est d'obtenir la résection complète (marges R0) de la tumeur et un curage ganglionnaire^{2,10,11}.

La sélection des patients pour la chirurgie est essentielle et basée sur l'analyse minutieuse des imageries pré-opératoires (IRM hépatique avec cholangio-IRM,

scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté) réalisées avant tout geste biliaire, et l'évaluation de l'opérabilité (âge, état général, co-morbidités)^{2,10,11}.

La laparoscopie exploratrice peut modifier l'indication chirurgicale en détectant des métastases non vues à l'imagerie (en particulier, au niveau du péritoine) ; elle doit être discutée, particulièrement avant d'envisager un programme pré-hépatectomie lourde¹²⁻¹⁴.

La chirurgie présente des particularités selon la localisation de la tumeur primitive (intra-hépatique, péri-hilaire, distale, vésicule biliaire). La morbidité et la mortalité des hépatectomies majeures peuvent être diminuées par le drainage biliaire pré-opératoire du futur foie restant en cas d'ictère puis, le cas échéant, l'embolisation portale pré-opératoire du foie à réséquer afin d'hypertrophier le futur foie restant si le volume de celui-ci est insuffisant à la volumétrie tomodensitométrique (< 30 % en l'absence de cirrhose, < 40 % en cas de cirrhose)^{2,10,11,15,16}. Le drainage biliaire peut être complexe et doit être réalisé au sein d'équipes expérimentées.

L'envahissement microscopique des marges de résection (statut R1) (SG à 5 ans < 10 %), l'envahissement ganglionnaire (SG à 5 ans < 5 %) et vasculaire sont les principaux facteurs de mauvais pronostic, ainsi que la taille tumorale, la multifocalité pour les CCA intra-hépatiques et le grade de différenciation¹⁷⁻²⁰.

Les récurrences post-opératoires sont fréquentes et la SG à 5 ans des patients opérés ne dépasse pas 25 %-35 %¹. Ces résultats ont conduit à poser la question de l'intérêt des traitements péri-opératoires.

Traitement néo-adjuvant

Il n'existe pas de données issues d'essais prospectifs randomisés permettant de recommander la réalisation d'un traitement néo-adjuvant (i.e. chimiothérapie et/ou radiothérapie pré-opératoire)^{2,10,11}. Un protocole de radiochimiothérapie (RCT) suivie de transplantation hépatique a été établi par la *Mayo Clinic* pour les patients ayant un CCA péri-hilaire localement avancé, mais n'est pas devenu un standard thérapeutique²¹ ; cette stratégie multidisciplinaire a été évaluée *versus* une approche chirurgicale classique chez les patients ayant une tumeur résécable dans une étude de phase III (étude

TRANSPHIL, NCT02232932), interrompue prématurément. Il est réservé aux sujets jeunes (≤ 68 ans). En France, l'étude SIROCHO (NCT05265208) évalue un traitement néoadjuvant par capécitabine associée à la radiothérapie interne sélective *versus* chirurgie d'emblée pour les CCA intra-hépatiques résécables.

Chimiothérapie adjuvante²

Jusqu'en 2017, le niveau de preuve était trop faible pour recommander de façon systématique un traitement adjuvant chez les patients opérés d'un CVB^{2,10,11} ; la plupart des centres proposaient une chimiothérapie adjuvante, en particulier en cas de résection R1 ou d'envahissement ganglionnaire, sur la base d'un faible niveau de preuve^{22,23}. L'étude française de phase III PRODIGE 12-ACCORD 18, qui a comparé 6 mois de chimiothérapie adjuvante par GEMOX (gemcitabine et oxaliplatine) à la surveillance, s'est révélée négative pour son objectif principal (survie sans récurrence [SSR])²⁴. En revanche, l'étude anglaise de phase III BILCAP, qui évaluait une chimiothérapie adjuvante par capécitabine (selon un schéma classique de 1 250 mg/m², 2 fois par jour, 14 jours sur 21, pendant 6 mois) *versus* surveillance, bien que négative pour son objectif principal (SG sur la population en intention de traiter : 51,1 vs 36,4 mois, *Hazard Ratio* [HR] = 0,81, $p = 0,097$), a montré une amélioration significative de la SG dans la population *per protocole* (HR = 0,75, $p = 0,028$) et après ajustement sur le sexe, grade et statut ganglionnaire (HR = 0,71, $p < 0,01$), et de la SSR avec la capécitabine²⁵. Malgré la non-significativité de l'étude, en raison d'un gain de survie de 15 mois et d'un profil de tolérance favorable, le traitement adjuvant par capécitabine pour 6 mois est considéré comme un nouveau standard, y compris chez les patients âgés, en bon état général (PS 0-1) et sans comorbidité majeure.

Les inclusions dans cette étude étaient possibles jusqu'à 16 semaines après la chirurgie ; il apparaît donc raisonnable d'attendre la récupération des suites post-opératoires pour débiter le traitement, et éventuellement de l'initier à la dose de 1 000 mg/m² x 2/jour (après vérification de l'absence de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase par phénotypage) au premier cycle chez les sujets âgés/fragiles pour en évaluer la tolérance. La capécitabine ayant une élimination rénale, il convient également de porter une attention particulière à la fonction rénale.

Les résultats de l'étude de phase III ACTICCA-1 (CISGEM versus capécitabine en adjuvant, NCT02170090) sont attendus. En France, l'étude PRODIGE IMMUNOBIL-Adj, qui débutera en 2022, évaluera un traitement adjuvant par capécitabine seule ou associée au durvalumab.

• *Stades avancés*

La grande majorité des CVB (70 %-80 %) sont diagnostiqués à un stade avancé et relèvent d'un traitement par soins de confort (incluant la prise en charge de la douleur, du prurit, psycho-sociale, nutritionnelle et la pratique d'activité physique adaptée, ainsi que la gestion des effets indésirables des traitements et des complications thrombo-emboliques), et chimiothérapie lorsqu'elle est possible^{2,10,11}. La SG médiane des patients à ce stade de la maladie varie de 3 à 12 mois selon les études et l'administration ou non d'une chimiothérapie, cette dernière ayant prouvé sa supériorité par rapport aux soins de confort seuls^{26,27}.

Drainage biliaire

Le drainage biliaire constitue la principale mesure thérapeutique palliative en cas de tumeur non résécable ou chez les patients inopérables^{2,10,11}. Il doit être réalisé avant de débuter une chimiothérapie^{2,10,11}.

Le caractère incomplet du drainage biliaire impacte négativement la survie et est source de morbidité (angiocholite, ictère, prurit) ; aussi le drainage doit être le plus complet possible, en privilégiant les secteurs fonctionnels et en minimisant le risque iatrogène (drainage de tout secteur opacifié, antibiothérapie)^{28,29}. En cas de tumeur complexe, il doit être confié à un centre expert possédant les compétences en endoscopie (CPRE et écho-endoscopie) et en radiologie interventionnelle, qui doivent fréquemment être utilisées successivement ou simultanément^{2,10,11}. La cholangio-IRM est dans cette situation l'examen de choix pour planifier la mise en place des prothèses, afin de limiter le risque d'angiocholite post-procédure.

La voie trans-hépatique percutanée est requise en cas d'échec ou d'impossibilité du drainage endoscopique^{2,10,11}. Il convient d'éviter au maximum les drains externes qui impactent négativement la qualité de vie. Les prothèses biliaires métalliques, plus longtemps

perméables, sont préférées aux prothèses plastiques chez les patients ayant une espérance de vie de plus de 3 mois^{2,10,11}. La plupart des patients auront besoin de procédures de drainage itératives au cours de l'évolution de leur maladie ; l'anticipation d'un tel événement est à prendre en considération lors de la mise en place des prothèses^{2,10,11}.

Chimiothérapie

L'objectif de la chimiothérapie est l'augmentation de la SG, mais aussi et surtout le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie et le contrôle des symptômes (ictère, prurit, douleur)^{2,10,11}.

La chimiothérapie par CISGEM (gemcitabine et cisplatine) est le standard thérapeutique dans les CVB avancés en première ligne depuis 2010 sur la base de l'essai de phase III randomisé anglais ABC-02 qui a démontré la supériorité de ce doublet par rapport à la gemcitabine seule en termes de SG (médiane : 11,7 vs 8,1 mois, $p < 0,001$) et de survie sans progression (SSP) (médiane : 8,0 vs 5,0 mois, $p < 0,001$)³⁰. Le cisplatine requiert une surveillance, en particulier chez les patients âgés, de l'audition et de la fonction rénale, mais les petites doses utilisées dans le schéma CISGEM (25 mg/m²) ne nécessitent pas d'hyperhydratation IV ou d'hospitalisation. Une monothérapie par gemcitabine peut être proposée aux sujets fragiles, PS 2 ou présentant des contre-indications au cisplatine (ex. : insuffisance rénale).

Jusqu'à la fin des années 2010, certains centres, en particulier en France, ont largement utilisé le doublet GEMOX, considéré comme une alternative équivalente au CISGEM³¹. Cette pratique a reculé, au profit du CISGEM, suite au positionnement de la chimiothérapie par FOLFOX (5FU et oxaliplatine) en 2^e ligne³².

L'étude randomisée de phase II/III PRODIGE 38-AMERICA (NCT02591030) n'a pas montré de supériorité du FOLFIRINOX modifié (5FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) par rapport au CISGEM et de l'association FOLFIRINOX chez les patients ayant un CVB avancé³³. Des études de phase II avec d'autres molécules (nal-IRI, nab-paclitaxel) ont montré des résultats d'activité intéressants mais nécessitent d'être confirmés en phase III.

Il n'existait pas jusque récemment de standard thérapeutique de deuxième ligne². L'étude ABC-06,

présentée à l'ASCO en 2019, a démontré la supériorité du FOLFOX modifié (5FU, acide folinique, oxaliplatine) par rapport aux soins de support seuls après échec d'une première ligne par CISGEM (SG médiane : 6,2 vs 5,3 mois, HR = 0,69, $p = 0,031$)³². Une vigilance particulière doit être portée chez les sujets âgés à la neuropathie périphérique cumulative induite par l'oxaliplatine, pouvant être responsable de troubles de la marche et de l'équilibre et favoriser le risque de chutes. D'autres chimiothérapies (notamment, à base d'irinotécan sous sa forme classique ou de nal-IRI) ont été évaluées mais uniquement en phase II.

Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées « classiques » (principalement anti-EGFR et anti-angiogéniques) ont échoué à apporter un bénéfice de survie dans le traitement des CVB dans des populations de patients non sélectionnés^{34,35}. Des études génomiques comparatives entre CCA intra-hépatiques, extra-hépatiques et adénocarcinomes de la vésicule biliaire ont permis de révéler l'hétérogénéité moléculaire de ces tumeurs et d'identifier certaines anomalies génétiques spécifiquement présentes dans certaines localisations^{34,36-40}. Ces classifications moléculaires des CVB ont ouvert la voie à des traitements bio-guidés⁴¹. Les altérations d'*IDH* et de *FGFR*, identifiées chacune chez environ 10 %-20 % des CCA intra-hépatiques, sont les deux principales cibles thérapeutiques « modernes » dans les CVB dont le développement clinique est le plus avancé. L'étude de phase III ClarIDHy, a montré la supériorité d'un inhibiteur de la forme mutée d'*IDH*, l'ivosidenib, par rapport au placebo chez des patients atteints de CVB avec mutation *IDH1* pré-traités (SSP : HR = 0,37, $p < 0,001$)⁴². Des études de phase II positives ont également été présentées avec des inhibiteurs de *FGFR* chez les patients dont la tumeur présente une translocation de *FGFR2* (ex. : pemi-gatinib, infigratinib, futibatinib⁴³), et les études de phase III avec ces molécules sont en cours. D'autres molécules sont disponibles pour cibler les amplifications *HER2* (trastuzumab plus pertuzumab, zanidatamab), plus fréquentes dans les CCA extra-hépatiques et les cancers de la vésicule, les mutations *BRAF V600E* (dabrafenib plus trametinib), les fusions *TRK* (larotrectinib) ou l'instabilité des microsatellites (*MSI/dMMR*, pembrolizumab), altérations considérées comme « actionnables » dans la classification de l'ESMO⁴⁴. Comme le statut

des molécules change rapidement je proposerais quelque chose de plus générique : « Plusieurs de ces molécules sont accessibles dans le cadre d'accès compassionnels ou précoces. » Ces évolutions thérapeutiques justifient la réalisation systématique et précoce (dès la 1^{ère} ligne, ces thérapies ciblées pouvant être proposées dès la 2^e ligne) chez tous les patients atteints de CVB avancés, avec un PS ECOG 0-1, d'un profil moléculaire NGS recherchant les mutations IDH1 et BRAF (ADN ou ARN) et les fusions FGFR2 et NTRK (ARN), ainsi qu'un statut HER2 et MMR en immunohistochimie (consensus INCa-ACABi mars 2022). L'étude PRODIGE SAFIR ABC-10, qui débutera en 2023, visera à valider ce concept de médecine de précision en traitement de maintenance des CVB avancés, après une chimiothérapie d'induction par CISGEM.

Par ailleurs, des essais de phase II ont évalué des stratégies d'immunothérapie dont l'étude française PRODIGE 57-IMMUNOBIL (durvalumab plus tremelimumab ± paclitaxel en 2^e ligne, NCT03704480). L'analyse intermédiaire de l'étude de phase III TOPAZ-1, présentée à l'ASCO GI 2022⁴⁵, a montré un bénéfice en taux de réponse, survie sans progression et survie globale du durvalumab comparativement à un placebo en association à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne par CISGEM, chez des patients atteints de CVB avancé en bon état général (PS ECOG 0-1). La magnitude de ce bénéfice était toutefois modérée voire modeste. En analyse de sous-groupes, le bénéfice semblait moindre chez les patients non asiatiques et en cas de carcinome de la vésicule biliaire. L'immunomarquage anti-PD-L1 ne semblait pas pouvoir discriminer une population répondant mieux à l'immunothérapie, y compris et notamment pour les scores élevés. L'ajout du durvalumab à la chimiothérapie ne majorait pas le risque de toxicités. S'il était approuvé par nos autorités réglementaires et accessible, le traitement par CISGEM plus durvalumab devrait devenir le nouveau standard de 1^{ère} ligne dans les CVB avancés. Les résultats d'un autre essai contrôlé randomisé international de phase III (KEYNOTE-966) ne sont pas encore disponibles.

Traitements loco-régionaux

Si les CCA extra-hépatiques sont anatomiquement et biologiquement proches des cancers du pancréas, et sont classiquement des tumeurs peu vascularisées, les CCA intra-hépatiques, à l'inverse, ont la particularité d'être des tumeurs souvent hypervasculaires au temps artériel^{46,47}. Les traitements intra-artériels hépatiques (chimiothérapie, radio-embolisation à l'Yttrium 90, chimio-embolisation intra-artérielle hépatique conventionnelle, et embolisation sélective par micro-billes chargées de chimiothérapie) ont été étudiés pour le traitement des CCA intra-hépatiques localement avancés (non résécables, non métastatiques) dans certains centres^{48,49}. Les effets de la radiothérapie interne sélective avec des micro-sphères d'Yttrium-90 ont été analysés dans une revue systématique de 12 études chez 298 patients atteints de CCA intra-hépatique non résécable : la SG médiane était de 15,5 mois ; une réponse tumorale partielle était observée chez 28 % des patients et une stabilité chez 54 %⁵⁰. Elle est considérée comme une option dans les CCA intra-hépatiques localement avancés et peut permettre, en association avec la chimiothérapie systémique « d'induction », d'obtenir un *downstaging* tumoral chez certains patients et d'envisager une résection secondaire⁵¹. La radiothérapie externe (ex. : stéréotaxie) peut aussi être proposée dans cette indication, et peut être discutée en RCP en alternative à la chirurgie chez des patients fragiles/non opérables⁵²⁻⁵⁴. En raison de la rareté des CVB, aucune de ces approches locorégionales n'a été évaluée dans des essais cliniques randomisés⁵⁵.

Conclusion

Au total, les CVB sont :

- des tumeurs rares, de mauvais pronostic ;
- hétérogènes sur le plan anatomique, épidémiologique et thérapeutique ;
- dont la prise en charge est multidisciplinaire (chirurgiens, endoscopistes, oncologues digestifs, radiothérapeutes, radiologues interventionnels, anatomo-pathologistes) et fait appel à des centres experts (chirurgie, traitements loco-régionaux, et plus récemment plateformes de génomique) ;
- dont le traitement a évolué au cours des dernières années (standardisation de l'adjuvant et des traitements

- de première et deuxième ligne, développement de la médecine personnalisée et des immunothérapies) ;
- et pour lesquelles on dispose de peu de données spécifiques au sujet âgé.

RÉFÉRENCES

¹ Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 1268-89.

² Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : v28-v37.

³ Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip JM, Bedenne L, Faivre J, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population-based study. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 306-10.

⁴ Neuzillet C, Emery C, Teissier C, Bouée S, Lièvre A. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in France: A nationwide retrospective analysis. *Lancet Reg Health Eur* 2022 ; 15 : 100324.

⁵ Patel N, Benipal B. Incidence of Cholangiocarcinoma in the USA from 2001 to 2015: A US Cancer Statistics Analysis of 50 States. *Cureus* 2019 ; 11 : e3962.

⁶ Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020 ; 72 : 95-103.

⁷ National Cancer Institute. Cancer Statistics. SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results. 1975-2007 (SEER 9) : <http://seer.cancer.gov/>.

⁸ Al Mahjoub A, Bouvier V, Menahem B, Bazille C, Fohlen A, Alves A, et al. Epidemiology of intrahepatic, perihilar, and distal cholangiocarcinoma in the French population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 31 : 678-84.

⁹ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer des voies biliaires (mise à jour le 15/07/2022). www.tncd.org.

¹⁰ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer des voies biliaire, actualisation 2019. <http://www.tncd.org>.

¹¹ Hepatobiliary Cancers - version 3.2019. *National Comprehensive Cancer Network Guidelines*.

¹² Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, Carrere N, Sibert A, Vilgrain V, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers: laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc* 2006 ; 20 : 721-5.

- ¹³ Tian Y, Liu L, Yeolkar NV, Shen F, Li J, He Z. Diagnostic role of staging laparoscopy in a subset of biliary cancers: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2017 ; 87 : 22-7.
- ¹⁴ Joseph S, Connor S, Garden OJ. Staging laparoscopy for cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008 ; 10 : 116-9.
- ¹⁵ Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). *HPB (Oxford)* 2008 ; 10 : 130-3.
- ¹⁶ Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2009 ; 11 : 445-51.
- ¹⁷ de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3140-5.
- ¹⁸ Matsuo K, Rocha FG, Ito K, D'Angelica MI, Allen PJ, Fong Y, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg* 2012 ; 215 : 343-55.
- ¹⁹ D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 806-16.
- ²⁰ Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2014 ; 149 : 565-74.
- ²¹ Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 88-98.
- ²² Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1934-40.
- ²³ Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002 ; 95 : 1685-95.
- ²⁴ Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl 4) : abstract 225.
- ²⁵ Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthoney DA, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl) : abstract 4006.

- ²⁶ Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, *et al.* Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4581-6.
- ²⁷ Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, *et al.* Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 593-600.
- ²⁸ Deviere J, Baize M, de Tœuf J, Cremer M. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1988 ; 34 : 95-101.
- ²⁹ Vienne A, Hobeika E, Gouya H, Lapidus N, Fritsch J, Choury AD, *et al.* Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 72 : 728-35.
- ³⁰ Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1273-81.
- ³¹ Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard MJ, Kim S, Demarchi M, *et al.* Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Med* 2014 ; 3 : 1502-11.
- ³² Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, *et al.* Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 690-701.
- ³³ Phelip JM, Desrame J, Edeline J, Barbier E, Terrebbonne E, Michel P, *et al.* Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM Chemotherapy for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 : 262-71.
- ³⁴ Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017 ; 7 : 943-62.
- ³⁵ Neuzillet C, Rousseau B, Kocher H, Bourget P, Tournigand C. Unravelling the pharmacologic opportunities and future directions for targeted therapies in gastro-intestinal cancers Part 1: GI carcinomas. *Pharmacol Ther* 2017 ; 174 : 145-72.
- ³⁶ Jain A, Kwong LN, Javle M. Genomic Profiling of Biliary Tract Cancers and Implications for Clinical Practice. *Curr Treat Options Oncol* 2016 ; 17 : 58.
- ³⁷ Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, *et al.* Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014 ; 9 : e115383.
- ³⁸ Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan PF, Liu Y, Jeck WR, *et al.* Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013 ; 32 : 3091-100.

³⁹ Goyal L, Govindan A, Sheth RA, Nardi V, Blaszkowsky LS, Faris JE, et al. Prognosis and Clinicopathologic Features of Patients With Advanced Stage Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant and IDH Wild-Type Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2015 ; 20 : 1019-27.

⁴⁰ Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, Khazanov N, Ateeq B, Cao X, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013 ; 3 : 636-47.

⁴¹ Verlingue L, Malka D, Allorant A, Massard C, Ferte C, Lacroix L, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer* 2017 ; 87 : 122-30.

⁴² Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 796-807.

⁴³ Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 671-84.

⁴⁴ Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020 ; 31 : 1491-505.

⁴⁵ Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022 ; 1 : EVIDoA2200015.

⁴⁶ Wiggers JK, Ruys AT, Groot Koerkamp B, Beuers U, ten Kate FJ, van Gulik TM. Differences in immunohistochemical biomarkers between intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 29 : 1582-94.

⁴⁷ Guedj N, Zhan Q, Perigny M, Rautou PE, Degos F, Belghiti J, et al. Comparative protein expression profiles of hilar and peripheral hepatic cholangiocarcinomas. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 93-101.

⁴⁸ Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, Zacharias AJ, Johnston FM, Turaga KK, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015 ; 111 : 213-20.

⁴⁹ Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farges O, Tougeron D, Compagnon P, et al. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Yttrium-90-glass-microspheres plus chemotherapy in first-line treatment of advanced cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2017 ; 28 (Suppl 5) : v209-v68.

- ⁵⁰ Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liao SS. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015 ; 41 : 120-7.
- ⁵¹ Edeline J, Touchefeu Y, Guin B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I, et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020 ; 6 : 51-9.
- ⁵² Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 460-8.
- ⁵³ Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, Javle MM, Aloia TA, Shroff RT, et al. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 219-26.
- ⁵⁴ Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 657-64.
- ⁵⁵ Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, Jacobs T, Hubner RA, Palmer D, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev* 2021 ; 99 : 102258.

PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATOCARCINOME

*Alix Durroux, Mohamed Bouattour,
François Cauchy,
Marco Dioguardi Burgio,
Charlotte Fernet*

14

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur hétérogène, qui se développe dans plus de 90 % des cas sur une cirrhose ou une maladie chronique du foie. La prise en charge est multidisciplinaire et tient compte de trois paramètres importants : (i) le stade du cancer, (ii) l'état du foie sous-jacent et (iii) les comorbidités du patient. Les recommandations nationales et internationales actuelles ainsi que les arbres décisionnels ne prennent pas en compte l'âge des patients atteints de CHC.

Stades précoces : tumeurs dans les critères de Milan :
« petits CHC », en l'absence d'invasion vasculaire
et/ou de métastases extra-hépatiques

• **Traitement en première intention : hépatectomie partielle**

La résection chirurgicale chez le sujet âgé est majoritairement discutée pour les tumeurs uniques sans atteinte macrovasculaire tumorale en l'absence de signes d'hypertension portale cliniquement significative (gradient

porto-cave supérieur à 10 mmHg) (cirrhose *Child-Pugh A*, MELD 5-6)¹. Les principes de la résection hépatique chez le sujet âgé sont superposables à ceux des sujets plus jeunes et privilégient une résection anatomique (résection de la tumeur et du parenchyme hépatique portant la vascularisation portale tumorale de deuxième ordre à partir de la lésion) ou une résection non anatomique avec des marges de 2 cm, une limitation des pertes sanguines intra-opératoires avec l'utilisation du clampage pédiculaire intermittent, et une manipulation tumorale précautionneuse afin de limiter le risque de rupture et de circulation sanguine de cellules tumorales². En cas de résection majeure (supérieure à 2 segments), le volume du futur foie restant doit représenter entre 30 % (foie sous-jacent strictement normal) et 40 % (foie sous-jacent cirrhotique) du volume hépatique total en fonction de la nature du parenchyme hépatique sous-jacent. Dans les centres de chirurgie spécialisés, le risque de mortalité ou de morbidité des hépatectomies, même majeures, ne semblent pas augmenter avec l'âge en raison d'une sélection plus stricte des patients âgés et des capacités régénératives hépatiques peu altérées avec l'âge³⁻⁵. De même que chez le sujet jeune, le risque de complications est en revanche plus élevé en cas de cirrhose. Lorsqu'il est envisageable, l'abord mini-invasif (laparoscopique ou robot-assisté) est à privilégier et semble apporter un bénéfice en termes de complications postopératoires, en particulier en ce qui concerne la confusion postopératoire⁶. L'indication chirurgicale doit naturellement être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les patients doivent être bien sélectionnés, avec une évaluation adéquate des risques opératoires dans cette population, une adaptation de l'éventuel geste, une prise en charge nutritionnelle et éventuellement rééducative, ainsi que d'une évaluation du bénéfice attendu en termes de survie^{6,8,9}.

La transplantation hépatique n'est généralement pas retenue après l'âge de 70 ans en raison (i) du vieillissement vasculaire (difficulté à réaliser des anastomoses vasculaires, risque de complications ischémiques), (ii) de l'augmentation de taux des autres comorbidités chez le sujet âgé entraînant un risque de complications majoré et (iii) du stock de greffons disponibles, avec deux fois plus de malades inscrits sur liste annuellement que de malades greffés chaque année.

- ***Si sujet non éligible à la chirurgie :
destruction percutanée***

L'ablation thermique percutanée, par radiofréquence ou micro-ondes, est indiquée chez des patients ayant une cirrhose compensée (*Child-Pugh A/B7*) avec CHC de petite taille (≤ 3 cm), unifocal ou dont le nombre est $\leq 3^1$. L'acte est réalisé sous anesthésie générale et dure en moyenne 20 minutes. Les patients sont hospitalisés en moyenne 24 heures. Les complications majeures liées à l'ablation percutanée (perforation digestive, abcès hépatique, complications biliaires, thromboses, accidents hémorragiques, et autres) sont rares, même chez les sujets âgés^{10,11}. Le bénéfice en termes de survie de l'ablation percutanée chez les sujets âgés est controversé dans la littérature. Certaines études retrouvent des taux de survie globale et de survie sans récurrence comparables entre les patients de plus de 75 ans et ceux moins âgés^{12,13}. Dans d'autres études, ce bénéfice n'a pas été observé de façon évidente^{11,14}. Ainsi, l'indication de la destruction percutanée du CHC chez le sujet âgé doit être évaluée dans un premier temps en RCP puis par le radiologue interventionnel et l'anesthésiste pour sélectionner les meilleurs candidats et minimiser la mortalité et les morbidités liées au geste⁷.

Stade intermédiaire : tumeur localement avancée non accessible à un traitement par chirurgie et/ou par destruction percutanée, en l'absence d'extension extra-hépatique

- ***En première intention : chimioembolisation trans-artérielle (CEL) (en l'absence d'invasion vasculaire ou de métastases extra-hépatiques)***

La CEL consiste en une injection locale de chimiothérapie (la doxorubicine, l'idarubicine ou plus rarement le cisplatine) associée à une embolisation possiblement sélective de l'artère nourricière de la tumeur. La CEL est recommandée pour les patients *Child-Pugh A/B7*, atteints de CHC non éligibles à un traitement par résection ou ablation locale. Il peut s'agir d'une **tumeur unique ou multiple mais sans invasion vasculaire, ni extension extra-hépatique**¹. Initialement, les sujets âgés n'étaient pas considérés comme bons candidats à la CEL¹⁵. Cependant, avec les avancées techniques, il est actuellement admis que les sujets âgés peuvent bénéficier de cette approche¹⁶. En effet, plusieurs études ont

démontré que la CEL améliore significativement la survie globale chez les sujets âgés^{12,17,18}. La CEL est réalisée sous anesthésie locale, nécessite en moyenne une hospitalisation de 2 à 3 nuits. Les complications peuvent être générales et directement en rapport avec la chimiothérapie ou locales liées au geste avec un hématome au point de ponction. Les taux de complications graves et la mortalité directement liée au geste restent faibles^{12,17,18}.

- ***Si sujet non éligible (présence d'invasion vasculaire sans métastase extra-hépatique)***

Le traitement de référence est le traitement systémique par atézolizumab et bévacicumab (voir plus bas).

La radioembolisation (RE) : elle consiste à injecter en intra-artérielle hépatique des microsphères chargées d'Yttrium 90 radioactif permettant de réaliser une irradiation interne sélective. La RE a montré des résultats intéressants en termes de tolérance et d'amélioration de la survie chez les patients âgés dans une cohorte italienne et une autre française^{19,20}. Une étude française multicentrique contrôlée randomisée (étude SARAH), évaluant la RE *versus* le sorafenib chez les patients atteints de CHC localement avancé, n'a pas montré d'amélioration de la survie comparativement au sorafenib²¹. Cependant, la RE a montré un meilleur contrôle local de la maladie, une meilleure tolérance et qualité de vie^{21,22}. Un des avantages de cette technique serait de préserver la qualité de vie et d'éviter les toxicités systémiques chez les sujets âgés²². L'indication de la RE doit être validée en RCP dans les centres spécialisés pour les patients atteints de CHC localement avancé.

Stade avancé : tumeur avec invasion vasculaire et/ou métastases extra-hépatiques

- ***En première intention : la combinaison d'une immunothérapie à un antiangiogénique***

Récemment, la combinaison du traitement systémique par atézolizumab [un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1, *anti-Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)] et du bévacicumab [un anticorps anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)] a démontré une amélioration significative de la survie globale dans le CHC au stade avancé²³. L'étude IMbrave 150, une

étude randomisée de phase 3 a comparé l'atézolizumab et le bévacicumab en intraveineux toutes les 3 semaines au sorafenib par voie orale chez 501 patients, *Child-Pugh A*, en bon état général (PS 0-1), atteints de CHC avancé. Après un suivi médian de 15,6 mois, la combinaison par atézolizumab et bévacicumab a montré une amélioration significative de la survie globale à 19,2 mois (IC 95 % 17,0-23,7) comparé à 13,4 mois avec le sorafenib (*hazard ratio* 0,66 ; IC 95 % 0,52-0,85 ; $p < 0,001$)^{23,24}. Il est à rappeler que dans l'étude IMbrave 150, l'âge médian des patients traités par atézolizumab et bévacicumab était de 64 ans (extrêmes : 56-71 ans). Donc peu de données sont actuellement disponibles chez les sujets âgés. La tolérance du traitement est bonne et la combinaison permettrait de préserver la qualité de vie des patients traités²⁵. Une attention particulière doit être faite pour le risque hémorragique avec le bévacicumab et il est recommandé de réaliser une endoscopie digestive haute avant le traitement chez les sujets à traiter. Par ailleurs, il existe un risque d'hypertension artérielle parfois sévère sous traitement, raison pour laquelle un suivi régulier pour détecter les complications cardiovasculaires est nécessaire. Il faut rappeler qu'en cas d'initiation d'une immunothérapie, une réévaluation régulière de l'autonomie est nécessaire. En effet, les patients âgés sont plus à même d'altérer de façon brutale leur statut fonctionnel, ce qui peut amener à reporter un traitement, à majorer les aides à domicile, et à renforcer et mettre en place une prise en charge de support et de confort.

- ***Si sujet non éligible à un traitement systémique : traitement symptomatique***

En cas de contre-indication à l'atézolizumab et bévacicumab : thérapies moléculaires ciblées

Le sorafenib, une molécule à action antiangiogénique, peut être discuté en cas de contre-indication à un traitement par atézolizumab et bévacicumab chez les patients atteints de CHC avancé, *Child-Pugh A/B* avec un état général conservé (PS 0-2)^{1,26}. Plusieurs études ont rapporté des résultats comparables en termes de sécurité et d'efficacité du sorafenib entre les patients âgés et les plus jeunes^{10,27}. Un suivi régulier et une attention particulière vis-à-vis des effets secondaires sont nécessaires chez les sujets en raison des comorbidités plus

nombreuses dans cette population, notamment cardiovasculaires, conduisant à un taux d'arrêt du traitement plus élevé^{28,29}.

Le lenvatinib, une deuxième molécule antiangiogénique, a montré récemment une efficacité similaire au sorafenib dans une étude de non-infériorité³⁰. Le lenvatinib n'a pas obtenu le remboursement en France pour le CHC.

- ***En deuxième intention : thérapies moléculaires ciblées***

Aucune molécule n'a été évaluée après une première ligne par atézolizumab et bévacicumab. Les traitements seront discutés sur les bases de données disponibles après échec ou intolérance au sorafenib³¹.

Le regorafenib a démontré une efficacité et un profil de tolérance acceptable chez des patients atteints de CHC, progressant après sorafenib mais l'ayant bien toléré³². Le regorafenib doit être évalué chez les sujets âgés atteints de CHC pour évaluer son efficacité et sa tolérance dans cette population.

Le cabozantinib a démontré récemment une amélioration significative de la survie globale en 2^e et 3^e lignes, comparativement au placebo, chez les patients atteints de CHC avancés³³. Le cabozantinib n'a pas été spécifiquement évalué chez les sujets âgés.

Plusieurs études de phase IV sont actuellement en cours, évaluant ces nouvelles molécules antiangiogéniques dans la vraie vie (REFINE pour le regorafenib, CLEARENCE pour le cabozantinib). Ces études devraient permettre de déterminer les profils de tolérance et d'efficacité dans le sous-groupe des sujets âgés.

- ***Si sujet non éligible à un traitement systémique : traitement symptomatique***

En cas de cirrhose décompensée ou d'état général altéré

Traitements symptomatiques et soins de confort : traitement de l'ascite, traitement symptomatique de l'hypertension portale, prise en charge nutritionnelle, traitements antalgiques, etc.

Surveillance

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander une surveillance optimale que ce soit en termes de modalités ou de durée.

Les modalités de surveillance sont décidées en fonction du traitement. Cette surveillance peut être interrompue si aucune option thérapeutique n'est proposée en cas de récurrence.

• *Après résection chirurgicale ou destruction percutanée :*

- clinique, tests hépatiques et AFP tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois ;
- une IRM ou TDM hépatique et thoracique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois.

• *Après traitement par CEL :*

- clinique, tests hépatique et AFP, une IRM ou TDM hépatique à 4-6 semaines ;
- puis au cas par cas en fonction du nombre de séances et de l'efficacité.

• *Sous traitements systémiques :*

- surveillance clinique, test hépatiques et AFP tous les mois ;
- une IRM ou TDM hépatique et thoracique tous les 3 mois ;
- ADL et iADL tous les 3 mois.

RÉFÉRENCES

¹ EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 908-43.

² Yoh T, Cauchy F, Soubrane O. Oncological Resection for Liver Malignancies: Can the Laparoscopic Approach Provide Benefits? *Ann Surg* 2022 ; 275 : 182-8.

³ Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006 ; 243 : 373-9.

⁴ Kondo K, Chijiwa K, Funagayama M, Kai M, Otani K, Ohuchida J. Hepatic resection is justified for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008 ; 32 : 2223-9.

- ⁵ Menon KV, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Prasad RK, Lodge PA, Toogood GJ. Outcomes after major hepatectomy in elderly patients. *J Am Coll Surg* 2006 ; 203 : 677-83.
- ⁶ Cauchy F, Fuks D, Nomi T, Dokmak S, Scatton O, Schwarz L, et al. Benefits of Laparoscopy in Elderly Patients Requiring Major Liver Resection. *J Am Coll Surg* 2016 ; 222 : 174-84e10.
- ⁷ Ozenne V, Bouattour M, Goutté N, Vullierme MP, Ripault MP, Castelnau C, et al. Prospective evaluation of the management of hepatocellular carcinoma in the elderly. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 1001-5.
- ⁸ Portolani N, Baiocchi GL, Coniglio A, Tiberio GA, Prestini K, Gheza F, et al. Limited liver resection: a good indication for the treatment of hepatocellular carcinoma in elderly patients. *J Clin Oncol* 2011 ; 41 : 1358-65.
- ⁹ Iida H, Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Kon M. Assessing the feasibility of clinicopathological features of hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients over 80 years of age. *Mol Clin Oncol* 2017 ; 6 : 29-38.
- ¹⁰ Takahashi H, Mizuta T, Kawazoe S, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Otuka T, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for elderly hepatocellular carcinoma patients. *Hepatol Res* 2010 ; 40 : 997-1005.
- ¹¹ Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Ohara Y, Sakamoto A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and safety in elderly patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2012 ; 21 : 397-405.
- ¹² Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, Zambruni A, Di Micoli A, Frigerio M, et al. Italian Liver Cancer Group. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. *Gut* 2010 ; 59 : 387-96.
- ¹³ Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Ohara Y, Sakamoto A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and safety in elderly patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2012 ; 21 : 397-405.
- ¹⁴ Kao WY, Chiou YY, Hung HH, Su CW, Chou YH, Huo TI, et al. Younger hepatocellular carcinoma patients have better prognosis after percutaneous radiofrequency ablation therapy. *J Clin Gastroenterol* 2012 ; 46 : 62-70.
- ¹⁵ Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994 ; 19 : 1115-23.
- ¹⁶ Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Liver Cancer Study Group of Japan. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8,510 patients. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 461-9.

- ¹⁷ Yau T, Yao TJ, Chan P, Epstein RJ, Ng KK, Chok SH, *et al.* The outcomes of elderly patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Cancer* 2009 ; 115 : 5507-15.
- ¹⁸ Cohen MJ, Bloom AI, Barak O, Klimov A, Nesher T, Shouval D, *et al.* Trans-arterial chemo-embolization is safe and effective for very elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19 : 2521-8.
- ¹⁹ Golfieri R, Bilbao JI, Carpanese L, Cianni R, Gasparini D, Ezziddin S, *et al.* European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres (ENRY) study collaborators. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 753-61.
- ²⁰ Benguerfi S, Estrade F, Lescure C, Rolland Y, Palard X, Le Sourd S, *et al.* Selective internal radiation therapy in older patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 34 : 417-21.
- ²¹ Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, *et al.* Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 1624-36.
- ²² Pereira H, Bouattour M, Dioguardi Burgio M, Assenat E, Grégory J, *et al.* Health-related quality of life in locally advanced hepatocellular carcinoma treated by either radioembolisation or sorafenib (SARAH trial). *Eur J Cancer* 2021 ; 154 : 46-56.
- ²³ Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, *et al.* Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1894-905.
- ²⁴ Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, *et al.* Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022 ; 76 : 862-73.
- ²⁵ Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, *et al.* Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 991-1001.
- ²⁶ Bouattour M, Marijon H, Dreyer C, Faivre S, Raymond E. Thérapies ciblées dans le carcinome hépatocellulaire. *Presse Méd* 2010 ; 39 : 753-64.
- ²⁷ Ziogas DC, Papadatos-Pastos D, Thillai K, Korantzis I, Chowdhury R, Suddle A, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: age is not a problem. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 29 : 48-55.

²⁸ Di Costanzo GG, Tortora R, De Luca M, Galeota Lanza A, Lampasi F, Tartaglione MT, *et al.* Impact of age on toxicity and efficacy of sorafenib-targeted therapy in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013 ; 30 : 446.

²⁹ Morimoto M, Numata K, Kondo M, Hidaka H, Takada J, Shibuya A, *et al.* Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. *Hepatol Res* 2011 ; 41 : 296-302.

³⁰ Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018 ; 391 : 1163-73.

³¹ Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, *et al.* Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021 ; 45 : 101590.

³² Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 56-66.

³³ Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, *et al.* Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 54-63.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU CANAL ANAL

*Laurent Quéro, Élise Cotto,
Nabil Baba Hamed*

15

En l'absence de recommandations existantes spécifiques au sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Le traitement de référence du cancer épidermoïde invasif (T2 \geq 3 cm, T3-T4 et/ou atteinte métastatique ganglionnaire) de l'anus, est la radiothérapie en association concomitante à une chimiothérapie (RCT) par 5-fluorouracile (5-FU) et mitomycine C (MMC) avec un niveau de recommandation 1A pour l'*American Society of Colon and Rectal Surgeons* (ASCRS)¹.

Classification pour l'UICC (8^e classification)² :

- T1 - tumeur \leq 2 cm dans son diamètre maximum ;
- T2 - tumeur $>$ 2 cm mais \leq 5 cm dans son diamètre maximum ;
- T3 - tumeur $>$ 5 cm dans son diamètre maximum ;
- T4 - tumeur qui envahit une (des) structure adjacente(s).

Stade I : Tumeur \leq 2 cm = T1N0

• Le traitement de première intention

Il repose sur la radiothérapie exclusive par une irradiation externe de la tumeur et du mésorectum.

• Si sujet non éligible

Le traitement repose sur la radiothérapie exclusive selon un schéma hypofractionné, curiethérapie interstitielle si la tumeur occupe moins des 2/3 de la circonférence du canal anal et mesure moins de 5 cm.

• La radiothérapie

Elle se déroule classiquement en deux périodes. La première consiste en une irradiation externe loco-régionale à la dose de 45 grays (Gy), à raison de 5 séances (fractions) de 1,8 Gy par semaine, puis d'une pause ou non, modulée selon la tolérance aiguë cutanéomuqueuse, voire digestive ; pause dont la durée doit être la plus courte possible, voire une absence de pause. Ensuite, il est réalisé une irradiation complémentaire (*Boost*) au niveau du volume macroscopique tumoral par une irradiation externe de 15 Gy ou par curiethérapie interstitielle à la dose de 15/20 Gy.

• Un autre schéma d'irradiation

Celui-ci, recommandé par l'EORTC, est également envisageable, consistant en une première série d'irradiations délivrant une dose de 36 Gy suivie d'un complément à la dose de 23,4 Gy³. La dose délivrée lors du complément d'irradiation sera fonction de la taille tumorale initiale, plus accessoirement de la réponse tumorale à la première série d'irradiation. L'intérêt d'utiliser la curiethérapie pour le complément d'irradiation est toujours en cours d'évaluation⁴. Une technique d'irradiation par modulation d'intensité (RCMI, tomothérapie ou bien arcthérapie dynamique) est conseillée afin de diminuer au maximum la dose délivrée aux organes de voisinage, permettant ainsi une diminution des toxicités aiguës cutanées, digestives et hématologiques, toxicités responsables d'interruptions du traitement pouvant compromettre l'efficacité de celui-ci⁵⁻⁷.

Stade II : Tumeur > 2 cm = T2 T3 N0

Concernant les tumeurs localement avancées, la chimioradiothérapie a prouvé sa supériorité par rapport à la radiothérapie seule^{8,9}. La chimiothérapie par cisplatine n'a pas prouvé sa supériorité par rapport à la MMC. En association à la MMC la chimiothérapie par 5-FU peut être remplacée par la capécitabine orale¹⁰.

En cas de tumeur dont la taille est supérieure à 3 cm, les aires ganglionnaires inguinales seront incluses dans le volume d'irradiation. En effet, les tumeurs dont la taille est inférieure à 3 cm ont un faible risque d'atteinte métastatique ganglionnaire inguinale qui est de l'ordre, de façon synchrone, de 5 % contrairement aux tumeurs mesurant plus de 5 cm qui présentent un risque de plus de 20 %¹¹.

• *Traitement de première intention*

Il repose sur la radio-chimiothérapie associant une irradiation externe de la tumeur, du mésorectum, des aires ganglionnaires pelviennes et inguinales en association concomitante à une chimiothérapie par 5-FU et MMC^{12, 13}.

• *Si sujet non éligible*

Le traitement repose sur la radiothérapie à dose réduite délivrant 30 Gy en association concomitante à un cycle de chimiothérapie par 5-FU et MMC. Ce schéma a montré son efficacité dans l'étude princeps de Norman Nigro dans les années 1970 portant sur 21 patients avec un taux de réponse complète histologique de 57 %¹⁴. Une étude pilote de cette même équipe portant sur une série de 45 patients a montré un taux de survie sans maladie de 89 %¹⁵. Une autre étude a confirmé l'efficacité de ce protocole, en particulier pour les tumeurs de moins de 5 cm, avec un taux de survie sans maladie de 90 %¹⁶. Les patients ayant une tumeur T3 ou T4 avaient dans cette étude un taux de survie sans maladie de 38 %. D'autres équipes ont proposé de réduire les volumes d'irradiation à la tumeur et aux aires ganglionnaires atteintes sans irradiation ganglionnaire prophylactique, permettant ainsi de limiter les effets secondaires du traitement et donc d'améliorer son observance¹⁷.

**Stade III : Tumeur atteignant les organes
de voisinage ou associée à un envahissement
des aires ganglionnaires = T1-T3 N1a-N1c ; T4 N0-N1c**

• *Traitement de première intention*

Il repose sur la chimio-radiothérapie associant une irradiation externe de la tumeur, du mésorectum, des aires ganglionnaires pelviennes et inguinales en association concomitante à une chimiothérapie par 5-FU et MMC.

En cas d'atteinte d'organe de voisinage (tumeur T4) ou d'incontinence anale secondaire à la destruction de l'appareil sphinctérien anal par la tumeur, une chirurgie à type d'amputation abdomino-périnéale après une première série d'irradiation doit être discutée.

- ***Si sujet non éligible***

Le traitement repose sur la radiothérapie à dose réduite délivrant 30 Gy en association concomitante à un cycle de chimiothérapie par 5-FU et MMC. Réduction des volumes d'irradiation à la tumeur et aux aires ganglionnaires atteintes sans irradiation ganglionnaire prophylactique.

Une analyse de sous-groupe à partir de la cohorte française ANABASE (cohorte multicentrique prospective ayant intéressé la prise en charge du cancer du canal anal localisé en France entre 2015 et 2020) concernant les sujets ≥ 75 ans (19,9 % = 202 patients) a montré que l'efficacité en termes de réponse complète, survie globale, survie sans récurrence et survie sans colostomie était similaire au groupe < 75 ans ainsi que les profils de tolérance¹⁸. Il est donc important de proposer un traitement optimal aux sujets âgés dont l'évaluation oncogériatrique est favorable.

Stade IV : Atteinte métastatique à distance

- ***Traitement de première intention***

L'association DCF modifié (docetaxel, cisplatine, 5FU) selon un schéma simplifié bimensuel est actuellement considéré comme un standard national français, en raison des résultats très encourageants obtenus par l'essai de phase II non randomisé EPITOPE HPV02¹⁹. Compte-tenu de l'hémo-toxicité de cette association, une prophylaxie primaire par G-CSF pendant 5 jours sera prescrite.

- ***Si sujet non éligible***

Il n'y a pas de traitement de chimiothérapie de référence. Une étude de phase II randomisée InterAACT a montré la supériorité d'un schéma par carboplatine et paclitaxel hebdomadaire par rapport à l'ancienne polychimiothérapie de référence CF (cisplatine, 5FU) en termes de taux de réponse objective et de survie globale, et pourrait convenir aux sujets âgés non éligibles au DCFm²⁰.

Récidive

• *Traitement de première intention*

En cas de récidive locale histologiquement prouvée ou d'absence de réponse après un traitement par radiothérapie ou chimio-radiothérapie, une amputation abdomino-périnéale de rattrapage avec colostomie définitive devra être proposée.

Effets secondaires et séquelles du traitement

• *Toxicité aiguë*

Secondaire à la chimiothérapie : asthénie, nausées, toxicité hématologique liée à la MMC (25 % de grade 2-3 chez les sujets de > 74 ans, probablement due aux réductions, plus fréquentes, des posologies de la chimiothérapie chez les patients âgés de plus de 69 ans)^{21,22}. Toxicité cardiaque et stomatite, diarrhées liées au 5-FU.

Secondaire à la radiothérapie : cutanée (épithélite), digestive (rectorragies, ténésme, diarrhée), urinaire (polakiurie, cystite). Le plus souvent ces toxicités régressent dans les 3 mois suivant la fin de la radiothérapie. Il peut persister des séquelles dans 3 à 20 % des cas qui peuvent se manifester tardivement, parfois plusieurs années après le traitement.

• *Toxicité tardive liée à la radiothérapie*

Cutanée et sous-cutanée : fibrose ou sclérose sous-cutanée, dépilation définitive, télangiectasies.

Digestive : rectite radique (rectorragies, diarrhée, ténésme, douleurs), sténose ou incontinence fécale, grêle radique (diarrhée, syndrome de malabsorption).

Gynécologique, urologique : sténose vaginale, cystite radique (épisodes de cystites intermittentes, hématuries), incontinence urinaire, sténoses urétérales.

Osseuse : fractures, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale. Quelques publications font mention d'un surrisque de fractures pelviennes, dont celles du col fémoral, dans le cancer anal irradié, mais les effectifs en sont si faibles que cela rend toute évaluation du véritable taux d'incidence impossible²³⁻²⁶. De plus, l'impact de la chimiothérapie associée n'est pas connu. Toutefois, tout particulièrement chez les femmes âgées, il faut bien

veiller à la pertinence de l'indication de l'irradiation des territoires ganglionnaires inguinaux et iliaques, d'où la nécessité d'un *staging* initial efficient, tomographie par émission de positons-tomodensitométrie (TEP-TDM) comprise. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité diminuera vraisemblablement ce risque.

Tabagisme et impact thérapeutique

La poursuite du tabagisme a une influence clairement néfaste durant la RCT^{26,27}. Cet item n'apparaît pas explicitement, de près ou de loin, dans les études dédiées aux patients âgés.

Pronostic

La survie globale à 5 ans, tous stades confondus, en utilisant cette stratégie est d'environ 65-75 % et le contrôle local d'environ 60 %. Le taux de colostomie à 5 ans est proche de 25 %.

Surveillance

Surveillance clinique, plus ou moins biologique, hebdomadaire en cours de traitement avec prise en charge des éventuels effets secondaires du traitement.

Évaluation à 3/4 mois : examen clinique = toucher ano-rectal, palpation des aires ganglionnaires inguinales, dosage du SCC (*squamous cell carcinoma antigen*), si celui-ci était augmenté en pré-thérapeutique, écho endoscopie ano-rectale (EEA) ou IRM, TDM abdomino-pelvienne + radiographie du thorax ?

Durant 2 ans : examen clinique tous les 3 mois, SCC, EEA ou IRM, TDM abdomino-pelvienne + radiographie du thorax tous les 6 mois.

Puis durant les 3 années suivantes : examen clinique tous les 6 mois, SCC, EEA ou IRM une fois par an.

Puis au-delà de 5 ans : surveillance uniquement clinique.

Au cours du suivi : en cas de SCC non normalisé ou ré-ascensionné, ou bien en cas de lésion anormale sur les examens de surveillance, il faudra réaliser une TEP-TDM.

On réalisera des biopsies anales seulement en cas de lésion très suspecte et/ou persistante (risque de nécrose locale ou de fistule). On respectera un délai de 3 à 6 mois après le traitement initial en raison de la possibilité de réponses retardées au traitement qui peuvent survenir jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci.

Conclusion

Le cancer épidermoïde de l'anus est un cancer relativement rare, mais dont l'incidence est en augmentation. Il est associé à une infection par le papillomavirus humain (HPV) et est favorisé par le tabagisme. Lors du diagnostic, il est nécessaire de rechercher une infection à VIH associée. Concernant les personnes âgées, l'élément décisionnel majeur de la prise en charge thérapeutique repose sur l'existence de comorbidités associées et non sur l'âge chronologique. Ainsi les patients âgés de plus de 69/74 ans sans comorbidité associée sévère doivent être traités de la même façon que les sujets plus jeunes, mais en intensifiant les traitements de support.

RÉFÉRENCES

¹ Steele SR, Varma MG, Melton GB, Ross HM, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2012 ; 55 : 735-49.

² Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington M, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. New York, NY. 2017.

³ Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, Budach V, Coucke P, Jager JJ, et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 45-51.

⁴ Pommier P, Mirabel X, Hannoun-Levi JM, Malet C, Gerard JP, Peiffert D. Brachytherapy for anal cancers. *Cancer Radiother* 2013 ; 17 : 143-50.

⁵ Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4581-6.

⁶ Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, *et al.* Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1259-73.

⁷ Graf R, Wust P, Hildebrandt B, Gogler H, Ullrich R, Herrmann R, *et al.* Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology* 2003 ; 65 : 14-22.

⁸ UKCCCR. Epidermoid anal cancer : results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996 ; 348 : 1049-54.

⁹ Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, *et al.* Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2040-9.

¹⁰ Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E, *et al.* EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 119-26.

¹¹ Gerard JP, Chapet O, Samiei F, Morignat E, Isaac S, Paulin C, *et al.* Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001 ; 92 : 77-84.

¹² Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, *et al.* Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2527-39.

¹³ Gunderson L, Winter K, Ajani J, Pedersen J, Benson A, Thomas CJ, *et al.* Long-term update of U.S. GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Comparison of concurrent chemoradiation with 5FU-mitomycin versus 5FU-cisplatin for disease-free and overall survival. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4344-51.

¹⁴ Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974 ; 17 : 354-6.

¹⁵ Buroker TR, Nigro N, Bradley G, Pelok L, Chomchai C, Considine B, *et al.* Combined therapy for cancer of the anal canal: a follow-up report. *Dis Colon Rectum* 1977 ; 20 : 677-8.

¹⁶ Smith DE, Shah KH, Rao AR, Frost DB, Latino F, Anderson PJ, *et al.* Cancer of the anal canal: treatment with chemotherapy and low-dose radiation therapy. *Radiology* 1994 ; 191 : 569-72.

¹⁷ Crowley C, Winship AZ, Hawkins MA, Morris SL, Leslie MD. Size does matter: can we reduce the radiotherapy field size for selected cases of anal canal cancer undergoing chemoradiation? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009 ; 21 : 376-9.

¹⁸ Goudiou C, Pommier P, Le Malicot K, Saint A, Campo E, Evin C, et al. Management of localized anal cancer and prognostic factors in the elderly: Results of the French multicenter cohort FFCD - ANABASE. *Ann Oncol* 2022 ; 33 : S136-S96.

¹⁹ Kim S, Francois E, Andre T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 :1094-106.

²⁰ Rao S, Sclafan F, Eng C, Grønlie Guren M, Adams R, Benson A, et al. A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease - An International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : LBA21.

²¹ Allal AS, Obradovic M, Laurencet F, Roth AD, Spada A, Marti MC, et al. Treatment of anal carcinoma in the elderly: feasibility and outcome of radical radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Cancer* 1999 ; 85 : 26-31.

²² Saarialahti K, Arponen P, Vaalavirta L, Tenhunen M, Blomqvist C. Chemoradiotherapy of anal cancer is feasible in elderly patients: treatment results of mitomycin-5-FU combined with radiotherapy at Helsinki University Central Hospital 1992-2003. *Acta Oncol* 2006 ; 45 : 736-42.

²³ Jenkins PJ, Montefiore DJ, Arnott SJ. Hip complications following chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995 ; 7 : 123-6.

²⁴ Allal AS, Mermillod B, Roth AD, Marti MC, Kurtz JM. Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 39 : 1099-105.

²⁵ Tomaszewski JM, Link E, Leong T, Heriot A, Vazquez M, Chander S, et al. with radical chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83 : 552-8.

²⁶ Mai SK, Welzel G, Haegele V, Wenz F. The influence of smoking and other risk factors on the outcome after radiochemotherapy for anal cancer. *Radiat Oncol* 2007 ; 2 : 30.

²⁷ Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect Prev* 2008 ; 32 : 116-20.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE

*Stéphane Culine,
Christophe Hennequin,
Virginie Fossey-Diaz, Yann Neuzillet*

16

Le traitement des cancers de la prostate chez le sujet âgé doit prendre en compte d'une part le terrain du patient (suite à l'évaluation oncogériatrique), et d'autre part les caractéristiques clinico-biologiques de la tumeur prostatique.

Le cancer de la prostate localisé doit être évalué selon ses risques évolutifs. En effet, à partir de la valeur du PSA sérique, du score de Gleason sur les biopsies prostatiques et du stade tumoral, 3 groupes à risque sont identifiés. Actuellement, le score ISUP est utilisé préférentiellement.

Faible risque	PSA > à 10 ng/ml ; et ISUP 1 ; et stade clinique T1c ou T2a.
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/ml ; ou ISUP 2 (intermédiaire favorable) ; ou ISUP 3 (intermédiaire défavorable) ; ou stade clinique T2.
Risque élevé	PSA > 20 ng/ml ; ou ISUP 4-5 ; ou stade clinique T3-T4.

À ces trois groupes peut être ajouté un groupe dit à très faible risque (PSA < 10 ng/ml, ISUP 1 et ≤ 2 biopsies positives). Une IRM prostatique multiparamétrique sans anomalie de score PI-RADS 4-5 est utile pour classer les patients au sein de ce groupe. Le risque de décès lié au cancer de la prostate est inférieur à 5 % à 10 ans dans ce groupe à très faible risque.

Stades localisés

Groupe à faible risque : la surveillance active doit être privilégiée.

Groupe à risque intermédiaire favorable (ISUP 2) : la surveillance active peut être proposée sous couvert d'une surveillance stricte et en particulier si le % de grade 4 est ≤ 20 %. Elle est déconseillée par contre s'il existe une composante cribriforme ou intra-ductale.

Groupe de risque intermédiaire défavorable (ISUP 3) ou à haut risque : si le patient est en bon état général dit « *fit* », avec une espérance de vie ≥ 5 ans voire 10 ans, le traitement proposé est curatif.

• *Recommandations pour le traitement local*

Si elle est justifiée, la **prostatectomie** peut être proposée. Toutefois la récupération postopératoire, fonction de l'état fonctionnel du patient, est moindre avec l'âge. En conséquence, le risque d'incontinence urinaire est plus élevé que chez le sujet jeune. Le taux d'incontinence (> 1 protection/jour) est de moins de 15 % avant 60 ans et de 38 % après 70 ans¹.

Le curage ganglionnaire pelvien est indiqué pour les cancers de risque intermédiaire cumulant les critères le distinguant de ceux à faible risque (PSA entre 10 et 20 ng/ml, et score de ISUP 2-3 et stade clinique T2b) ainsi que pour les cancers de risque élevé. Le taux de complication du curage étendu tel que recommandé est de l'ordre de 20 %.

L'**HIFU** (*High-Intensity Focused Ultrasound*) a été évalué dans le cadre d'une étude clinique observationnelle (étude HIFI) chez les patients de plus de 70 ans, ayant une probabilité de survie d'au moins 7 ans, une tumeur T1-T2 N0, M0, de score de ISUP ≤ 2 sur un maximum de 4/6 zones prostatiques biopsiées, avec un PSA < 15 ng/ml et un

volume prostatique < 50 cc. Les inclusions sont closes depuis le 30 septembre 2019 et les résultats attendus.

La **radiothérapie** est une option thérapeutique particulièrement intéressante chez le sujet âgé. Ses résultats tant dans les stades localisés que localement avancés sont identiques à ceux de la chirurgie. Ses complications ont clairement diminué en fréquence et en intensité avec l'utilisation des nouvelles techniques, en particulier de la modulation d'intensité. Elle n'induit pas, en particulier, d'incontinence urinaire.

La survenue de complications n'est pas liée directement à l'âge mais à l'existence de comorbidités telles que le diabète ou la prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants. Le respect des contraintes de dose aux organes à risque (rectum, vessie) est, comme chez le sujet jeune, un gage de qualité de l'irradiation. En cas de troubles mictionnels préexistants, des gestes locaux urologiques (résection trans-urétrale) peuvent être nécessaires et doivent être réalisés avant l'irradiation. La fonction érectile peut être altérée, d'autant plus qu'un diabète préexiste et que l'âge est avancé.

Plusieurs essais randomisés ont montré l'équivalence de schémas hypofractionnés, avec un nombre moindre de séances. Un schéma qui devient standard est celui de 60 Gy en 20 fractions, qui nécessite cependant un équipement optimal (modulation d'intensité, radiothérapie guidée par l'image). La diminution du nombre de séances est un avantage majeur chez le sujet âgé. La radiothérapie stéréotaxique (5 séances) apparaît donner des résultats similaires dans plusieurs études prospectives, même si l'équivalence avec les schémas actuels n'est pas démontrée. Elle pourrait cependant être proposée chez les patients âgés et se déplaçant difficilement.

Dans les formes à faible risque, la curiethérapie peut être une alternative si le volume prostatique (maximum 60 cc, sans lobe médian) et l'absence de trouble mictionnel ou d'antécédent de résection endoscopique de prostate l'autorisent.

• Faut-il adjoindre une hormonothérapie ?

Les essais réalisés chez des sujets jeunes ont montré, selon les groupes de tumeurs, un bénéfice de l'adjonction d'une hormonothérapie à l'irradiation dans les

groupes de risque intermédiaire et élevé. Dans le groupe de risque intermédiaire « défavorable », une hormonothérapie courte (6 mois) est recommandée. Dans le groupe de risque élevé, une hormonothérapie longue (au moins 18 mois) est recommandée. Pour les formes à très haut risque, l'adjonction d'acétate d'abiraterone améliore significativement la survie.

L'hormonothérapie seule n'est pas recommandée chez les patients à faible risque ou chez les patients ayant une forme localisée ou localement avancée.

Les traitements focaux n'ont pas d'indication en dehors d'essais cliniques.

Récidives biologiques

• *Traitement local après prostatectomie si possible : radiothérapie de rattrapage*

Après chirurgie, la récurrence biologique locale est définie par une ré-ascension du PSA $\geq 0,20$ ng/ml. La récurrence est plus probablement uniquement locale lorsque le PSA a été transitoirement indétectable, augmente avec une cinétique lente, en cas de marge chirurgicale positive et de stade pT > 3a.

Idéalement, chez des patients en très bon état général, un bilan loco-régional peut être effectué incluant un PET scanner au PSMA et une IRM de la région anastomotique. La continence urinaire doit idéalement être récupérée avant de débiter l'irradiation.

Après évaluation de l'état général du patient prenant en compte les comorbidités et l'espérance de vie, le traitement locorégional par irradiation localisée peut être proposé. La recommandation est une irradiation de la loge incluant la région anastomotique.

L'hormonothérapie courte peut y être associée s'il existe des facteurs de mauvais pronostiques.

• *Traitement général en l'absence de traitement local possible ou indiqué*

Il a été clairement démontré qu'une suppression androgénique seule donne des résultats inférieurs à son association avec une radiothérapie. Si un traitement local n'est pas possible, le traitement ne sera pas curatif et ne fera que retarder la survenue de symptômes.

L'indication d'une hormonothérapie doit être bien pesée, mettant en balance les effets secondaires (asthénie, troubles métaboliques, etc.) et le risque évolutif de la maladie : **à ne débiter que** chez les patients dont la maladie est rapidement évolutive (temps de doublement du PSA < 12 mois).

Suppression androgénique intermittente par :

- agoniste de la LH-RH ou ;
- antagoniste de la LH-RH.

Surveillance

PSA, testostéronémie.

Focus os :

- supplémentation calcique et vitaminique D ;
- ostéodensitométrie pré-thérapeutique si hormonothérapie longue (< 12 mois) ;
- acide zolédronique 4 mg IV ou denosumab 60 mg en SC tous les 6 mois si ostéoporose.

Suivi métabolique (poids, tension artérielle, périmètre abdominal, glycémie, cholestérol, triglycérides) et cardiovasculaire.

Recommandation d'activités physiques régulières si possible.

Surveillance du risque des troubles anxio-dépressifs induits par la suppression androgénique.

Stades d'emblée métastatiques

• Traitements

Le traitement de référence repose sur l'association d'une suppression androgénique et d'une hormonothérapie de nouvelle génération.

La suppression androgénique peut être réalisée par un agoniste de la LH-RH, un antagoniste de la LH-RH ou une pulpectomie.

Les hormonothérapies de deuxième génération sont l'abiratéron (inhibiteur enzymatique de la synthèse des androgènes), l'enzalutamide et l'apalutamide (inhibiteurs du récepteur des androgènes).

Ces traitements doivent être administrés de manière continue. L'association permet d'obtenir un gain de survie

par rapport à une castration seule. Les données chez les patients de plus de 75 ans sont néanmoins restreintes en raison de la faible représentation de cette catégorie d'âge dans les études. L'indication d'une castration seule ou de l'association doit être pesée en fonction du terrain et des toxicités attendues.

À ce stade, il n'y a pas d'indication à l'utilisation :

- des anti-androgènes en monothérapie ;
- des thérapies ciblées osseuses anti-résorptives.

• *Surveillance (voir ci-dessus)*

PSA tous les 3 mois, testostéronémie pour vérifier l'obtention de la castration (< 50 ng/dL).

Focus os :

- supplémentation calcique et vitaminique D ;
- ostéodensitométrie pré-thérapeutique si facteurs de risque d'ostéopénie ;
- acide zolédronique 4 mg IV ou denosumab 60 mg en SC tous les 6 mois si ostéoporose.

Suivi métabolique (poids, périmètre abdominal, glycémie, cholestérol, triglycérides) et cardiovasculaire.

Recommandation d'activités physiques régulières si possible.

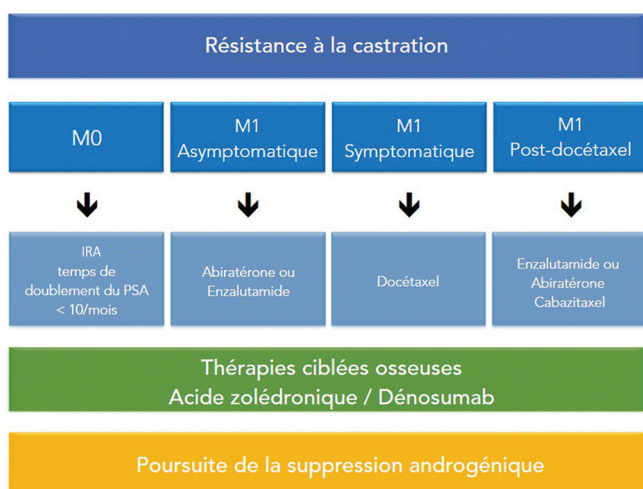
Surveillance du risque des troubles anxio-dépressifs induits par la suppression androgénique.

Résistance à la castration

• *Traitements*

La définition de la résistance à la castration repose sur une valeur de testostéronémie de castration < 50 ng/dl ou $1,7$ nmol/l, et une progression biochimique (trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/ml) ou une progression radiographique (définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST).

La phase de résistance à la castration peut être divisée en **4 étapes** définies par le caractère symptomatique de la maladie et les traitements antérieurement reçus (Figure).



Abréviations : M : métastase ; M0 : pas de métastase décelable ; M1 : métastases ; IRA : inhibiteurs du récepteur des androgènes (apalutamide ou darolutamide ou enzalutamide).

Le bilan biologique pré-thérapeutique doit comprendre un dosage du PSA, de la testostéronémie, une numération-formule sanguine (NFS), un contrôle de la fonction rénale (créatinine, FDG), un ionogramme sanguin, un bilan hépatique avec un dosage des phosphatases alcalines, des lactates déshydrogénases (LDH) et de l'albuminémie.

Les traitements disponibles sont utilisés de manière séquentielle :

- Les hormonothérapies de deuxième génération sont utilisées en première intention si elles n'ont pas été administrées antérieurement. D'une manière générale, les traitements hormonaux de seconde génération ne nécessitent pas d'adaptation de doses chez le patient âgé. L'acétate d'abiratérone nécessite une supplémentation cortisonique, qui peut parfois poser problème chez le sujet âgé. L'enzalutamide peut être responsable d'une asthénie qu'il faudra surveiller et pourra amener à baisser la posologie. L'apalutamide peut être à l'origine de rashes cutanés. Les interactions médicamenteuses potentielles doivent être anticipées et surveillées.

- Pour le docétaxel, la posologie standard est de 75 mg/m²/3 semaines. Chez les patients vulnérables, l'alternative est 50 mg/m²/2 semaines.

- Pour le cabazitaxel, la posologie standard est de 20 mg/m²/3 semaines. Chez les patients vulnérables, l'alternative est 16 mg/m²/2 semaines.
- Tous les schémas de chimiothérapie doivent comporter l'utilisation de G-CSF en prophylaxie primaire.
- Les doses mensuelles d'acide zolédronique doivent être adaptées à la fonction rénale.
- Deux nouvelles familles thérapeutiques seront prochainement utilisables lors de la phase de résistance à la castration après au moins une ligne de chimiothérapie :
- Les inhibiteurs de PARP pour les patients présentant une mutation constitutionnelle ou somatique des gènes BRCA1 ou BRCA2 (environ 10 % des patients) ;
- Le PSMA lutétié, radiothérapie métabolique.

RÉFÉRENCE

¹ Wallerstedt A, Carlsson S, Steineck G, Thorsteinsdottir T, Hugosson J, Stranne J, *et al.* Patient and tumour-related factors for prediction of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Scand J Urol* 2013 ; 47 : 272-81.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN MÉTASTATIQUE

*Philippe Beuzeboc, Raffaele Ratta,
Christine Abraham, Thierry Lebreton,
Yann Neuzillet*

17

La prise en charge du cancer du rein métastatique du sujet âgé pose la double question de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Le traitement du cancer du rein avancé ne doit pas être différent chez le sujet âgé. Néanmoins certaines spécificités concernant l'évaluation des comorbidités, du risque d'insuffisance rénale et d'interactions médicamenteuses ainsi qu'une grande rigueur dans la surveillance et dans l'éducation thérapeutique doivent être prises en compte car le traitement et les toxicités mal contrôlées peuvent entraîner sur ce terrain de graves conséquences. Après une évaluation gériatrique, les décisions doivent être prises lors de réunions multidisciplinaires, garantes de la cohérence du choix thérapeutique.

La place de la surveillance active, des techniques ablatives non chirurgicales (cryothérapie, radiofréquence), des chirurgies partielles par laparoscopie ou robot sont maintenant bien étayées dans les formes localisées.

Dans les formes métastatiques, si les études de phase III d'enregistrement des anti-angiogéniques, des inhibiteurs de mTOR, des inhibiteurs de checkpoints immuns (ICI), et plus récemment des combinaisons d'ICIs et d'anti-angiogéniques/ICIs, n'avaient pas de limite d'âge

dans leurs critères d’inclusion, très peu de résultats détaillés ont été spécifiquement rapportés pour les patients âgés de plus de 75 ans. Un statut de performance (PS évalué par le score ECOG, exigé < 2 le plus souvent) était un critère d’inclusion dans les études posant le problème de la reproductibilité des résultats dans la vraie vie pour des patients avec un PS altéré.

Globalement pour ces nouveaux traitements, il n’a pas été retrouvé de différence en termes d’efficacité chez les sujets âgés. Aucune modification de dosage n’est recommandée car la tolérance est le plus souvent acceptable. Néanmoins les comorbidités, les interactions médicamenteuses chez ces patients souvent polymédiqués, la décroissance de la fonction rénale avec l’âge peuvent rendre plus délicate l’instauration d’un traitement par un anti-angiogénique, un inhibiteur de mTOR, une immunothérapie ou une combinaison thérapeutique.

Il existe pour les formes métastatiques des scores pronostiques qui conditionnent les indications thérapeutiques. Le premier a été le score du MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*). On utilise maintenant le score de l’IMDC (*International mRCC Database Consortium*) ou score de Heng¹. Avec 0 facteur le patient est classé à bon pronostic, avec 1 à 2 facteurs à pronostic intermédiaire, pour 3 facteurs et plus à mauvais pronostic (Tableau 1).

Tableau 1 : Cancer du rein métastatique. Score pronostique de l’IMDC (Heng).

Index de Karnofsky (Performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à un an
Taux d’hémoglobine	Inférieur à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Taux de plaquettes	Supérieur à la normale
Taux de neutrophiles	Supérieur à la normale

- 0 facteur : bon pronostic.
- 1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire.
- 3 facteurs ou plus : mauvais pronostic.

À l'ère des thérapies ciblant le VEGF, les médianes de survie respectives de ces 3 groupes étaient respectivement de 43 mois, 23 mois et 8 mois.

Le sunitinib² et le sorafenib³ ont été enregistrés en 2006, l'évérolimus en 2009⁴, le pazopanib en 2010⁵, l'axitinib en 2012⁶, le cabozantinib en 2016⁷.

En première ligne, le pazopanib dans l'étude COMPARZ⁸ a montré une efficacité comparable au sunitinib avec une médiane de survie globale (SG) de 28,4 mois vs 29,3 mois (HR : 0,908 (95 % IC : 0,762-1,082, $p = 0,275$). Le sunitinib est responsable de plus d'asthénie, de syndrome pied-main, d'altération du goût et de thrombopénie alors que le pazopanib donne plus de diarrhées, d'hypertension artérielle, d'élévation des transaminases, de décoloration des cheveux. Dans l'essai de préférence PISCES⁹ où les patients étaient leur propre témoin, le sunitinib et le pazopanib étant délivrés de façon successive en 2 périodes de 3 mois, patient et médecin étant en aveugle, il a été noté une très forte concordance dans les choix à la fois du patient et de son médecin pour le pazopanib.

Pour optimiser la tolérance du sunitinib, se sont développés des schémas alternatifs 2 semaines sur 3 au lieu de 4 semaines sur 4 qui ont permis d'améliorer la tolérance avec une efficacité comparable¹⁰.

L'efficacité du sunitinib et du sorafenib a été analysée spécifiquement chez les sujets âgés traités pour un cancer du rein métastatique¹¹⁻¹⁵. Les données des principales études de première ligne avec les anti-angiogéniques en fonction de l'âge n'ont pas retrouvé de différence d'efficacité. Une large étude à partir de la base de données internationale de l'IDMC¹⁶ incluant 1 381 patients dont 144 (10 %) avaient plus de 75 ans a montré qu'un âge > 75 ans n'était pas associé à une différence en termes de survie globale (16,8 mois vs 19,7 mois, HR = 1,02 ; IC 95 % : 0,78-1,28) ou de durée de traitement (HR = 1,01 ; IC 95 % : 0,82-1,25) comparé à des adultes jeunes.

Tableau 2 : Étude COMPARZ. Effets indésirables les plus fréquents.

Effets indésirables * %	Pazopanib (n = 554)		Sunitinib (n = 548)	
	Tout Grade	Grade 3/4	Tout Grade	Grade 3/4
Quel que soit l'événement	> 99	59/15	> 99	57/17
Diarrhées	63	9/0	57	7/< 1
Fatigue	55	10/< 1	63	17/< 1
Hypertension	46	15/< 1	41	15/< 1
Nausées	45	2/0	46	2/0
Anorexie	37	1/0	37	3/0
Augmentation ALAT	31	10/2	18	2/< 1
Modification couleur cheveux	30	0/0	10	< 1/0
Syndrome pied/main	29	6/0	50	11/< 1
Agueusie	26	< 1/0	36	0/0
Thrombopénie	10	2/< 1	34	12/4

En deuxième ligne, dans l'étude d'enregistrement AXIS, l'axitinib a montré sa supériorité par rapport au sorafénib en termes de survie sans progression (SSP) sans différence en termes de survie globale. Miyake a rapporté des données d'efficacité et de tolérance rassurantes dans une population de sujets âgés¹⁷.

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de nouvelle génération inhibant plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, MET et AXL).

Il a montré sa supériorité comparé à l'évérolimus dans l'étude de phase III METEOR à la fois en termes de survie sans progression (7,4 mois vs 3,9 mois, HR : 0,51, IC 95 % : 0,41-0,62, *p* : 0,0001) mais également de survie globale (21,4 mois vs 16,5 mois, HR : 0,66, IC 95 % :

0,53-0,83, $p : 0,00026$) s'imposant comme un traitement de deuxième ligne de référence. Il est particulièrement efficace chez les patients avec altérations génomiques de MET. Les résultats du programme d'accès précoce CABOREAL en France ont fourni des données rassurantes de tolérance dans la vraie vie en France¹⁸. L'âge n'a pas d'impact sur le pronostic (médiane de survie globale de 14,6 mois pour les sujets ≤ 75 ans, et de 13,3 mois pour les patients de plus de 75 ans). Certains recommandent de débiter chez le sujet âgé à plus faible dose et d'augmenter progressivement la dose si la tolérance le permet.

La place de l'évérolimus est devenue marginale, y compris chez les sujets âgés, depuis l'arrivée ces dernières années des ICI qui ont bouleversé la prise en charge des cancers du rein métastatiques. Il peut se justifier en cas de mauvaise tolérance d'une adaptation de la dose de 10 mg à 5 mg par jour¹⁹⁻²¹. Les ICI ciblant l'axe PD1 sont devenus des standards thérapeutiques en première et seconde ligne, seuls ou associés à un autre ICI ou à un inhibiteur de VEGFR²²⁻²⁴. Les principaux effets secondaires de ces immunothérapies systémiques sont la fatigue (en dehors d'une hypothyroïdie et d'une insuffisance surrénalienne), les troubles cutanés (rashes, prurit), les troubles digestifs (diarrhées), les pneumopathies interstitielles, les hépatites, les dysthyroïdies, les perturbations hématologiques.

Dans l'étude CHECKMATE 025²⁵, le nivolumab a montré en deuxième ligne sa supériorité par rapport à l'évérolimus en termes de survie globale, critère de jugement principal (HR = 0,73, IC 95 % : 0,57-0,9). L'étude NIVOREN à partir de 729 patients traités en France dans le cadre de l'ATU a confirmé l'efficacité et la bonne tolérance du nivolumab dans une population moins sélectionnée de vie réelle²⁶. Sur le plan de l'efficacité, le taux de réponse globale était de 18,5 %, la médiane de SSP de 4,0 mois (IC₉₅ : 2,9-4,6). La médiane de SG a atteint 18,6 mois (IC₉₅ : 16,0-18,6), et le taux de SG était de 81,7 % (IC₉₅ : 78,1-84,8) à 6 mois et de 66,3 % (61,6-70,5) à 1 an.

En première ligne métastatique, 4 études de phase III ont montré la supériorité de combinaison d'ICI sur le sunitinib en termes de survie globale :

- L'étude CHECKMATE 214 (1 096 patients) a évalué la combinaison nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib dans le cancer du rein métastatique à risque intermédiaire ou élevé (HR = 0,68, IC 95 % : 0,49-0,95, $p = 0,0003$) avec un bénéfice retrouvé particulièrement marqué en cas d'expression de PD-L1 (HR = 0,48, IC 95 % : 0,28-0,82, $p = 0,0003$). En ce qui concerne l'âge, l'analyse en sous-groupe n'a pas montré de bénéfice significatif pour les patients de plus de 65 ans²⁷.

- L'étude KEYNOTE-426 (861 patients, âge médian de 62 ans) a comparé pembrolizumab plus axitinib au sunitinib pour tous les groupes pronostiques (HR = 0,53 (IC 95 % : 0,38-0,74), $p < 0,0001$). L'analyse en sous-groupe a montré un bénéfice similaire pour les patients de moins de 65 ans et de 65 ans et plus²⁸.

- L'étude JAVELIN RENAL 101 (886 patients, âge médian 62 ans) a comparé avelumab plus axitinib au sunitinib. L'analyse en sous-groupe a montré un bénéfice similaire pour les patients de moins de 65 ans et de 65 ans et plus²⁹.

- L'étude de phase III CHECKMATE 9ER³⁰, qui a inclus 651 patients, a montré qu'en première ligne dans les formes avancées ou métastatiques, la combinaison nivolumab + cabozantinib est supérieure au sunitinib. Elle double la médiane de temps jusqu'à progression (16,6 vs 8,3 mois, $p < 0,0001$), mais aussi le taux de RO (55,7 % vs 27,1 %) et améliore la SG ($p = 0,001$). Par ailleurs, la tolérance est acceptable, et le taux d'arrêt de traitement pour toxicité est faible.

Les sujets âgés n'ont représenté qu'une faible proportion (29-40 %) de ces 4 principaux essais de phase III contrastant avec les données SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) où l'incidence des patients de plus de 65 ans représente 65 %. Cette sous-représentation dans les études constitue un important obstacle à la recherche en oncologie pour émettre des recommandations dans cette population de patients âgés sachant qu'il est décrit une sénescence immune pouvant diminuer l'impact des ICI.

L'efficacité des inhibiteurs des ICI chez les sujets âgés traités pour un cancer du rein métastatique a été évaluée à partir de la base de données internationale de l'IDMC³¹. Cette étude a analysé l'efficacité des ICI chez 397 sujets âgés > 70 ans (28 % sur un total de

1 427 patients) traités entre 2009 et 2019 pour un cancer du rein métastatique. L'âge médian était de 74 ans (vs 60 ans pour la population de moins de 70 ans) avec une incidence plus grande de métastases hépatiques (23 % vs 18 %, $p = 0,047$), mais moins importante de métastases cérébrales (3 % vs 7 %). En termes de traitement, les sujets âgés ont moins eu d'ICI en premier traitement (32 % vs 43 %, $p < 0,001$). En analyse univariée, la médiane de survie globale était de 25,1 mois vs 30,8 mois pour les plus jeunes ($p < 0,01$), différence principalement due aux patients recevant un ICI en première ligne : 28,5 mois vs 41,4 mois ($p = 0,01$).

La médiane de survie globale n'était pas statistiquement différente en deuxième ligne ou troisième ligne avec des médianes respectivement de 23,8 mois vs 25,9 mois ($p = 0,3$). En analyse multivariée, un âge plus élevé n'était pas associé à une diminution de la survie (HR = 1,02, IC 95 % = 0,80-1,30, $p = 0,08$).

D'autres études ont confirmé l'efficacité et la tolérance acceptable des ICIs chez les sujets âgés³²⁻³⁵.

Avant l'étude CARMENA³⁶, la néphrectomie de cytoréduction (NC) était le traitement standard des cancers du rein métastatiques d'emblée. CARMENA est une étude de phase III (1:1) de non-infériorité comparant un traitement médical premier par sunitinib (50 mg/j 4/6 sem.) [bras B] à une NC suivie de sunitinib (bras A) dans les CRcc de pronostic intermédiaire ou mauvais. Dans le bras A, la NC était réalisée dans les 28 jours suivant la randomisation. Dans le bras B, le sunitinib était commencé dans les 21 jours suivant la randomisation. Le critère de jugement principal était la SG, les critères secondaires, la SSP, le taux de RO, le bénéfice clinique et la tolérance. L'essai était stratifié selon le groupe pronostique du MSKCC. Au total, 450 patients ont été inclus entre septembre 2009 et septembre 2017. Après un suivi médian de 50,9 mois, les résultats montrent la non-infériorité du bras sunitinib seul (HR = 0,89 ; IC₉₅ : 0,71-1,10, borne supérieure de non-infériorité fixée à 1,2). La médiane de SG était de 18,4 mois dans le bras sunitinib seul *versus* 13,9 mois dans le bras NC suivi de sunitinib.

Conclusion

La prise en charge des formes métastatiques est identique à celle des patients plus jeunes. Aucune adaptation de dose n'est recommandée pour les inhibiteurs de VEGFR et de mTOR même si la prudence s'impose sur des terrains fragiles ou pour un âge très avancé.

Néanmoins pour le sunitinib, en pratique, une diminution de dose est fréquente et des schémas de dose 2 semaines sur 3 peuvent être proposés⁶⁰.

Il faut insister chez le sujet âgé sur l'importance de l'éducation thérapeutique et la surveillance étroite.

Beaucoup de services ont organisé des contacts téléphoniques réguliers systématiques par des infirmières agréées pour pallier le manque de réactivité, qui parfois caractérise les sujets âgés, en particulier en ce qui concerne les troubles digestifs, les mucites, les pertes de la sensation de soif qui peuvent être responsables de déshydratation sévère et d'insuffisance rénale.

Il faut tenir compte du métabolisme des drogues. Le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib, le cabozantinib et les inhibiteurs de mTOR sont métabolisés par le foie. Le sorafenib a été évalué largement en cas de perturbations du bilan hépatique dans le cadre des hépatocarcinomes et aucune réduction de dose n'est recommandée en cas de perturbations modérées (*Child-Pugh* A-B). Le sunitinib est métabolisé par le cytochrome P450-3A4. L'élimination rénale ne représente que 16 %. Le cabozantinib est aussi métabolisé par le cytochrome 3A4. L'évérolimus est métabolisé dans le foie par le cytochrome P45-3A4, 5 % dans les urines. Les inducteurs puissants de CYP3A4 entraînent un risque de majoration des inhibiteurs de tyrosine kinase en diminuant leur métabolisme. À l'inverse, les inhibiteurs de CYP3A4 augmentent le métabolisme des tyrosines kinase et réduisent leur efficacité.

D'une façon générale, la tolérance et l'efficacité des ICIs semblent comparables à celles des sujets jeunes mais les données sont limitées et des données prospectives sont nécessaires avec des études dédiées. Il n'existe jusqu'à présent pas de recommandations spécifiques concernant les traitements médicaux du cancer du rein métastatique des sujets âgés en dehors de la nécessité d'une évaluation gériatrique et de discussion en réunion de concertation multidisciplinaire pour décider du traitement³⁷.

RÉFÉRENCES

- ¹ Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, *et al.* External validation and comparison with others models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 141-8.
- ² Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 115-24.
- ³ Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 125-34.
- ⁴ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 449-56.
- ⁵ Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, *et al.* A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1061-8.
- ⁶ Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell cancer (AXIX): a randomised phase III trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 1931-9.
- ⁷ Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, *et al.* METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 917-27.
- ⁸ Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, *et al.* Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 722-31.
- ⁹ Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, *et al.* Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1412-8.
- ¹⁰ Thiery-Vuillemin A, Mouillet G, Pouessel D, Barthelemy P, Caty A, Sebbagh S, *et al.* Alternative prescription schedules of sunitinib in metastatic kidney cancer: from the underground to the light. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 832-40.
- ¹¹ Brunello A, Basso U, Sacco C, Sava T, De Vivo R, Camerini A, *et al.* Safety and activity of sunitinib in elderly patients (≥ 70 years) with metastatic renal cell carcinoma: a multicenter study. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 336-42.

¹² De Giorgi U, Scarpi E, Sacco C, Aieta M, Lo Re G, Sava T, *et al.* Standard vs Adapted Sunitinib Regimen in Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Cancer: Results From a Large Retrospective Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014 ; 12 : 182-9.

¹³ Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bours MT, Zurawski B, *et al.* Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014 ; 110 : 1125-32.

¹⁴ Poprach A, Lakomy R, Bortlicek Z, Melichar B, Pavlik T, Slaby O, *et al.* Czech Renal Cell Cancer Cooperative Group. Efficacy of Sunitinib in Elderly Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Data from Real-World Clinical Practice. *Drugs Aging* 2016 ; 33 : 655-63.

¹⁵ Esther J, Hale P, Hahn AW, Agarwal N, Maughan BL. Treatment Decisions for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Older Patients: The Role of TKIs and Immune Checkpoint Inhibitors. *Drugs & Aging* 2019 ; 36 : 395-401.

¹⁶ Khambati HK, Choueiri TK, Kollmannsberger CK, North S, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, *et al.* Efficacy of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in the elderly patient population. *Clin Genitourin Cancer* 2014 ; 12 : 354-8.

¹⁷ Miyake H, Harada K, Ozono S, Fujisawa M. Efficacy and safety of axitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2016 ; 33 : 95.

¹⁸ Albiges L, Fléchon A, Chevreau C, Topart D, Gravis G, Oudard S, *et al.* Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer* 2021 ; 142 : 102-11.

¹⁹ Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, *et al.* Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol* 2012 ; 61 : 826-33.

²⁰ Joly F, Eymard JC, Albiges L, Nguyen T, Guillot A, Rolland F, *et al.* A prospective observational study on the evaluation of everolimus-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma after first-line anti-vascular endothelial growth factor therapy: the AFINITE study in France. *Support Care Cancer* 2017 ; 25 : 2055-62.

²¹ Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, *et al.* Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol* 2012 ; 61 : 826-33.

²² Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, *et al.* The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer* 2019 ; 7 : 354.

²³ Canil C, Kapoor A, Basappa NS, Bjarnason G, Bossé D, Dudani S, et al. Management of Advanced Kidney Cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update. *Can Urol Assoc J* 2021 ; 15 : 84-97.

²⁴ Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019 ; 75 : 799-810.

²⁵ Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1803-13.

²⁶ Albiges L, Negrier S, Dalban C, Gravis G, Chevreau C, Oudard S, et al. Safety and efficacy of Nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results from the NIVOREN- GETUG AFU 26. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 577.

²⁷ Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase III trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 1370-85.

²⁸ Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1116-27.

²⁹ Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1103-15.

³⁰ Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bours MT, Zurawski B, et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 829-41.

³¹ Araujo DV, Wells JC, Hansen AR, Dizman N, Pal SK, Beuselinck B, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in the treatment of older adults with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) - an International mRCC Database Consortium (IMDC) analysis. *J Geriatr Oncol* 2021 ; 12 : 820-6.

³² Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer* 2017 ; 82 : 155-66.

³³ Kanesvaran R, Le Saux O, Motzer R, Choueiri TK, Scotté F, Bellmunt J, et al. Elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : e317-26.

³⁴ Maia MC, Adashek J, Bergerot P, Almeida L, Dos Santos SF, Pal SK. Current systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma in older adults: A comprehensive review. *J Geriatr Oncol* 2018 ; 9 : 265-74.

³⁵ Hale P, Hahn AW, Rathi N, Pal SK, Haaland B, Agarwal N. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: a network meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2019 ; 10 : 149-54.

³⁶ Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 417-27.

³⁷ Neuzillet Y, Albrand G, Caillet P, Paillaud E, Mongiat-Artus P. Spécificité de la prise en charge du cancer du rein métastatique chez le sujet âgé. *Prog Urol* 2019 ; 29 : 874-95.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA VESSIE

*Stéphane Culine, Catherine Durdux,
Djamel Ghebriou, Philippe Caillet,
Pierre Mongiat-Artus*

18

Ce chapitre reprend les recommandations de prise en charge des tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical (TVIM) de l'AFU 2020 non spécifiques du sujet âgé ainsi que le rapport de l'AFU 2019 sur l'onco-urologie du sujet âgé¹.

TVIM localisées (T2-T3 N0 M0)

Le traitement curatif de référence des cancers infiltrants repose sur la cystectomie totale complétée d'un curage ilio-obturateur, avec obtention d'un contrôle local supérieur à 80 %. Néanmoins, 30 à 50 % des patients sont récusés au plan chirurgical, en raison notamment de comorbidités cardiovasculaires, en particulier les patients les plus âgés. En pratique, même si la chirurgie reste la recommandation des référentiels de traitement, les trois quarts des patients de plus de 75 ans sont traités par une approche conservatrice^{2,3}, voire par des soins de support exclusifs après évaluation gériatrique⁴.

- **Chez le patient fit (PS 0-1 et DFG > 60 mL/mn/1,73 m² selon MDRD ou CKD-EPI et absence de fragilité gériatrique)**

Cystectomie avec curage ganglionnaire qui est le traitement curatif de référence, précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Préférer une dérivation urinaire non continente (Bricker) et discuter une voie d'abord mini-invasive. La morbidité ainsi que la mortalité post-opératoire (jusqu'à 15 % à 3 mois chez l'octogénaire)^{5,6} augmentent avec l'âge. Les patients âgés semblent tirer le même bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante que les patients jeunes^{5,7,8}. Un protocole d'optimisation de prise en charge péri-opératoire est recommandé (cf. chapitre *Intervention gériatrique péri opératoire - Tome 1 de l'ouvrage*).

La chimiothérapie néoadjuvante de référence est le MVAC dose dense (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine). Ce protocole est plus toxique sur les plans hématologique et digestif que l'association gemcitabine cisplatine (GC) mais permet d'obtenir un meilleur contrôle local et surtout une meilleure survie sans progression de la maladie^{9,10}. Il n'y a pas de raison d'exclure les patients octogénaires fit après évaluation gériatrique d'un programme de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine¹¹. Le nombre de cycles doit être limité à 4. En cas de mauvaise tolérance, la chimiothérapie néoadjuvante doit être suspendue pour ne pas compromettre le traitement local. Les données actuelles ne permettent pas de proposer du carboplatine en remplacement du cisplatine dans cette situation. L'utilisation de la chimiothérapie post-opératoire (si non réalisée en pré-opératoire) reste débattue. Elle sera proposée en cas de tumeur à haut risque de récurrence sur des données anatomopathologiques : pT3 ou pT4, N+, marges chirurgicales positives. Cette chimiothérapie adjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clairance < 60 mL/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas (ce qui sera le plus souvent le cas chez le patient âgé en pratique courante).

- **Chez le patient unfit**

Si *unfit* pour une chimiothérapie néo-adjuvante par gemcitabine-cisplatine, effectuer d'emblée une cystectomie avec curage ganglionnaire.

Le nivolumab est désormais disponible en accès précoce pour les patients ayant bénéficié d'une TVIM à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$:

- ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néo-adjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Si *unfit* pour la cystectomie, effectuer une radiochimiothérapie conformationnelle, idéalement avec du cisplatine, à défaut par l'association 5FU mitomycine C en cas d'altération importante de la fonction rénale ne permettant pas l'utilisation des sels de platine¹². Un hypofractionnement modéré (55 Gy en 20 fractions) est non inférieur au fractionnement classique et semble donc particulièrement indiqué chez le sujet âgé¹³. Le traitement des aires ganglionnaires n'est pas recommandé pour les patients ayant une tumeur cN0¹⁴. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité diminuant la toxicité aiguë est de plus en plus utilisée mais n'est pas recommandée par l'HAS. Ce traitement pourra être précédé d'une chimiothérapie néoadjuvante si le patient est éligible sans toxicité rédhibitoire chez des patients âgés de plus de 70 ans correctement sélectionnés, avec des résultats comparables en survie aux patients plus jeunes¹³.

Si *unfit* pour une cystectomie et une radiochimiothérapie avec une tumeur de vessie localisée : radiothérapie exclusive palliative en cas de douleur ou d'hématurie et en cas d'échec des RTUV itératives.

Pour rappel, les facteurs pronostiques d'échec de la radiochimiothérapie concomitante : tumeur T4 ou multifocale, résection macroscopiquement incomplète lors de la RTUV, statut N+, urétéro-hydronephrose ou présence d'un carcinome *in situ* extensif.

Si une évaluation gériatrique doit être proposée en cas de score G8 inférieur ou égal à 14, les rédacteurs considèrent que le caractère invasif des traitements proposés pourrait justifier d'une évaluation gériatrique systématique, notamment chez l'octogénaire.

TVIM avec envahissement ganglionnaire (T2-T4 N + M0)

Les patients avec une atteinte ganglionnaire pelvienne initiale sur le bilan d'extension (cN+) ont un pronostic beaucoup plus réservé. Une chimiothérapie d'induction suivant les mêmes modalités que pour une chimiothérapie néo-adjuvante (MVAC dose dense ou GC) est la première étape thérapeutique. Pour les patients ayant une réponse radiologique complète, une cystectomie ou une radiochimiothérapie doit être proposée. Les autres patients ont un pronostic proche des patients métastatiques et doivent donc être considérés comme tels pour le traitement et le suivi (grade C).

Traitement des TVIM métastatiques (T2-T4 M+)

• *Prise en charge de première ligne*

- La stratégie repose sur la délivrance d'une chimiothérapie à base de sel de platine (gemcitabine et cisplatine chez le patient *fit*, gemcitabine et carboplatine chez le patient *unfit*), suivie d'une immunothérapie d'entretien par avélumab chez les patients dont la maladie n'a pas progressé en cours de chimiothérapie. Ce traitement d'entretien procure un gain de survie médiane de plus de 6 mois (14,3 mois vs 21,4 mois)¹⁵.

- En cas d'altération importante de l'état général (PS > 2), une prise en charge palliative est recommandée.

• *Prise en charge de deuxième ligne*

- Chez les patients qui n'ont pas reçu au préalable d'immunothérapie, le pembrolizumab procure un bénéfice clinique chez 25 % des patients et un gain de survie médiane de 3 mois par rapport à une chimiothérapie classique (10,3 mois vs 7,4 mois)¹⁶.

- Chez les patients qui ont été traités au préalable par immunothérapie, le traitement de référence est un anticorps conjugué, l'enfortumab vedotin, en raison d'un gain de survie médian de 4 mois par rapport à une chimiothérapie classique (9 mois vs 13 mois)¹⁷. Ce traitement est en cours de demande d'AMM en France et doit être utilisé avec de grandes précautions chez le sujet âgé en raison des effets secondaires notables (troubles digestifs, neuropathie périphérique, rashes

cutanés, déséquilibre glycémique...) et de l'absence d'évaluation dans une population âgée/fragile. Le paclitaxel en schéma d'administration hebdomadaire reste utilisé hors AMM par de nombreuses équipes.

- En cas d'altération importante de l'état général (PS > 2), une prise en charge palliative est recommandée.

RÉFÉRENCES

¹ Neuzillet Y, Geiss R, Paillaud E, Mongiat-Artus. Optimisation de la prise en charge du cancer de la vessie chez les patients âgés. *Prog Urol* 2019 ; 29 : 849-64.

² Chamie K, Hu B, Devere White RW, Ellison LM. Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? *BJU Int* 2008 ; 102 : 284-90.

³ Prout GR Jr, Wesley MN, Yancik R, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 2005 ; 104 : 1638-47.

⁴ Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Évaluation gériatrique approfondie et décision thérapeutique chez les patients âgés atteints d'un cancer : étude de cohorte ELCAPA. *Correspondance en urologie* 2012 ; 3 : 16-8.

⁵ Leveridge MJ, Siemens DR, Mackillop WJ, Peng Y, Tannock IF, Berman DM, et al. Radical cystectomy and adjuvant chemotherapy for bladder cancer in the elderly: a population-based study. *Urology* 2015 ; 85 : 791-8.

⁶ Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol* 2018 ; 73 : 40-50.

⁷ Chau C, Wheeler M, Geldart T, Crabb SJ. Clinical outcomes following neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for bladder cancer in elderly compared with younger patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015 ; 24 : 155-62.

⁸ Leone AR, Zargar-Shoshtari K, Diorio GJ, Sharma P, Boulware D, Gilbert SM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Bladder Cancer: Oncologic Outcomes From a Single Institution Experience. *Clin Genitourin Cancer* 2017 ; 15 : e583-e589.

⁹ Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Daguerre B, et al. Randomized phase III of dose dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as peri-operative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary end-points: chemotherapy toxicity and pathological responses. *Eur Urol* 2021 ; 79 : 214-21.

¹⁰ Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Daguerre B, *et al.* Dose-Dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER trial. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 : 2013-22.

¹¹ Dumont C, Lefèvre M, Aussedat Q, Reignier PL, Masson-Lecomte A, Xylinas E, *et al.* Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for elderly patients with muscle-invasive bladder cancer: is it feasible? *OBM Geriatrics* 2021 ; 5 : doi:10.21926/obm.geriatr.2104183

¹² James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, *et al.* Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1477-88.

¹³ Choudhury A, Porta N, Hall E, Song YP, Owen R, MacKay R, *et al.* Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 246-55.

¹⁴ Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, Mohsin R, Zaeem. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: A single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : e457-62.

¹⁵ Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, *et al.* Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1218-30.

¹⁶ Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, *et al.* Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019 ; 30 : 970-6.

¹⁷ Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, *et al.* Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1125-35.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES

*Vincent Fallet, Armelle Lavolé,
Anne-Marie Ruppert, Pierre Mordant,
Antoine Schernberg*

19

Stade I

Le traitement de première intention est la chirurgie, sous réserve de l'évaluation gériatrique, de la réserve fonctionnelle respiratoire et cardiaque. L'intervention standard est la lobectomie avec curage ganglionnaire. La voie d'abord peut être une thoracotomie, ou une vidéo-thoracoscopie qui semble associée à une morbidité moindre chez les patients âgés. L'adjonction d'une assistance robotique à la vidéo-thoracoscopie semble diminuer le risque de conversion en thoracotomie. La place des résections infra lobaires (résection atypique, segmentectomie) doit être discutée en RCP, et réservée aux tumeurs périphériques de moins de 2 cm. Une étude randomisée japonaise retrouve un bénéfice à la segmentectomie par rapport à la lobectomie dans les tumeurs périphériques de moins de 2 cm, mais le bénéfice de survie à très long terme se fait au prix d'une morbidité précoce plus élevée. La pneumonectomie doit rester exceptionnelle chez des patients très sélectionnés.

À l'issue de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, la tumeur reste le plus souvent de stade I et la chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. En cas d'upstaging N1 (Stade II pathologique, 5-10 % des

Prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules

cas) ou N2 (Stade III pathologique, 5-10 % des cas), l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante est discuté en RCP. En cas de tumeur mutée EGFR de stade II ou III, un traitement adjuvant par osimertinib pour une durée de 3 ans est préconisé, que la chimiothérapie adjuvante soit réalisée ou non.

Si le sujet est non éligible à la chirurgie ou la refuse, les possibilités thérapeutiques sont :

- la radiothérapie stéréotaxique, avec un fractionnement adapté à la localisation tumorale ;
- la thermo-ablation par radio-fréquence sous réserve de la possibilité d'anesthésie générale et de la localisation de la tumeur ;
- les autres méthodes de traitement local, endo-bronchique (cryothérapie, curiethérapie) sont exceptionnellement utilisées.

Le choix entre ces différentes méthodes est fonction de l'accessibilité des techniques pour chaque centre et des habitudes des équipes. Une des questions fréquemment posées est l'application du traitement en l'absence, fréquente, de preuve histologique ce qui nécessite l'accord formel de la RCP.

Stade II

Traitement de première intention : chirurgie idem au stade I. La chimiothérapie adjuvante, recommandée chez les patients jeunes, n'est pas consensuelle chez les patients âgés. En cas de tumeur mutée EGFR, un traitement adjuvant par osimertinib pour une durée de 3 ans est préconisé, que la chimiothérapie adjuvante soit réalisée ou non.

Si le sujet est non éligible ou refus de chirurgie :

- si N0 : radiothérapie en condition stéréotaxique ou conformationnelle classique ;
- si N1 : radiothérapie conformationnelle classique.

Stade III

Le traitement de première intention est une association de radio et chimiothérapie séquentielle : chimiothérapie puis radiothérapie de clôture sur le volume résiduel.

Les doublets utilisés sont exceptionnellement à base de cisplatine chez le sujet âgé ; c'est le carboplatine qui est le plus prescrit. Il sera généralement associé au taxol,

sinon à l'étoposide, à la vinorelbine, voire au pémétréxed en cas de tumeur non épidermoïde (mais en l'absence d'AMM).

Le nombre de cycles optimal à faire avant le début de l'irradiation n'est pas défini. L'usage, si la tolérance le permet, est de faire 4 cycles de chimiothérapie.

L'irradiation est délivrée en fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine) jusqu'à une dose de 66 Gy, ou sur un mode modérément hypofractionné (55 Gy en 20 séances de 2,75 Gy).

L'immunothérapie par durvalumab, en entretien pendant 12 mois au décours de la chimioradiothérapie et en l'absence de progression morphologique sur une évaluation scannographique précoce, apporte un bénéfice en survie et survie sans récurrence (étude PACIFIC), également dans le sous-groupe des patients > 70 ans.

Chez les patients non éligibles à la chimiothérapie, seule la radiothérapie est délivrée.

Les études d'évaluation du bénéfice de l'immunothérapie d'entretien après radiothérapie exclusive hypofractionnée chez les patients âgés fragiles sont en cours.

Stade IV : première ligne

• Sans addiction oncogénique

Avant l'ère de l'immunothérapie :

Un essai de phase III IFCT0501 ayant porté sur 451 patients âgés en moyenne de 77 ans, PS 0 à 2, a montré que le doublet carboplatine-paclitaxel hebdomadaire (4 cures) apportait un bénéfice sur la survie globale comparé à une mono chimiothérapie par gemcitabine ou vinorelbine (survie globale 10,3 vs 6,2 mois, quel que soit le type histologique, malgré une plus grande toxicité [neutropénie fébrile 9,4 % vs 2,7 %]). Il est donc devenu le standard en France dans cette population (référentiels AURA et ONCORIF). L'association carboplatine pémétréxed dans les non épidermoïdes est une option.

L'essai IFCT1201 MODEL a évalué l'intérêt d'une *switch maintenance* par pémétréxed ou gemcitabine et a porté sur 328 patients (âgés en moyenne de 76 ans) dont la maladie était stable ou en réponse après 4 cycles de

Prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules

carboplatine et paclitaxel. La *switch maintenance* augmente la toxicité et n'améliore pas la survie globale et n'est donc pas recommandée dans cette population.

Enfin, l'ajout de bévacizumab dans des études de sous-groupe montre une majoration de la toxicité chez les personnes de plus de 70 ans et l'absence de bénéfice sur la survie globale. La prescription sera faite au cas par cas, en RCP.

Depuis l'ère de l'immunothérapie :

PDL1 > 49 %

Les recommandations en population générale sont soit le pembrolizumab, soit un combo chimiothérapie et pembrolizumab (platine et pémétrexed dans les non épidermoïdes, carboplatine et paclitaxel dans les épidermoïdes). Il n'y a pas d'étude dédiée aux personnes de plus de 75 ans, cependant les analyses poolées des études KN-010, KN-024 et KN-042 ont montré que chez 149 patients > 75 ans, la survie globale était supérieure dans le groupe pembrolizumab comparé à la chimiothérapie et qu'il n'y avait pas plus de toxicité comparé aux personnes de moins de 75 ans. Une monothérapie par pembrolizumab est donc possible en première ligne.

PDL1 < 50 %

Les recommandations en population générale sont également soit le pembrolizumab, soit un combo chimiothérapie et pembrolizumab (platine et pémétrexed dans les non épidermoïdes, carboplatine et paclitaxel dans les épidermoïdes). Il n'y a pas assez de données dans la population âgée, la décision sera prise en RCP, au cas par cas. Il est recommandé d'inclure les patients dans les essais thérapeutiques. Un essai IFCT1805 ELDERLY est en cours, il compare le standard carboplatine paclitaxel à carboplatine paclitaxel + atézolizumab.

• Avec addiction oncogénique

Attention au cas particulier de tumeur présentant des altérations moléculaires accessibles à un traitement oral. La particularité de ces traitements oraux est leur grande efficacité et bonne tolérance, même chez les sujets âgés. Ainsi, dans les cancers avec mutation activatrice de l'EGFR, le traitement de 1^{ère} ligne, quel que soit le statut

PDL1, repose sur l'osimertinib 80 mg/J. En cas de translocation ALK, le traitement de 1^{ère} ligne est l'alectinib (600 mg x 2/j) ou le brigatinib (180 mg/j). En cas de réarrangement ROS1, le crizotinib (250 mg x 2/j) est proposé. En cas de progression sous thérapies ciblées, il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance par la recherche des mutations de résistance par l'ADN tumoral circulant et/ou rebiopsie. Le patient métastatique doit être revu tous les 3 mois. Il est important de coupler la surveillance carcinologique à l'évaluation gériatrique afin d'adapter au mieux la prise en charge globale.

Il peut arriver, du fait de l'état général ou d'une dégradation des fonctions cognitives, que seul un traitement de support soit proposé au malade.

Surveillance

Pour les malades opérés, l'attitude habituellement reconnue est un bilan semestriel pendant deux ans, puis passage à une surveillance annuelle.

Chez les patients irradiés, la surveillance est quadrimestrielle pendant deux ans, puis adaptée en fonction de l'évolution clinique.

Le patient métastatique doit être revu tous les 3 mois. Il est important de coupler la surveillance carcinologique à l'évaluation gériatrique continue afin d'adapter au mieux la prise en charge globale.

RÉFÉRENCES

Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2191-7.

Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere JF. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ; 84 : 340-9.

Greillier L, Gauvrit M, Paillaud E, Girard N, Montégut C, Boulahssass R, et al. Targeted Therapy for Older Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Guidelines from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG) and the French-Language Society of Pulmonology (SPLF)/French-Language Oncology Group (GOLF). *Cancers* 2022 ; 14 : 769.

Prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules

Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G Jr, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer* 2019 ; 135 : 188-95.

Pagès PB, Mariet AS, Madelaine L, Cottenet J, Hanna HA, Quantin C, et al. Impact of video-assisted thoracic surgery approach on postoperative mortality after lobectomy in octogenarians. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019 ; 157 : 1660-7.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012 ; 190 : 477-85.

Quoix E, Audigier-Valette C, Lavolé A, Molinier O, Westeel V, Barlesi F, et al. Switch maintenance chemotherapy versus observation after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL. *Eur J Cancer* 2020 ; 138 : 193-201.

Quoix E, Westeel V, Zalcman G, Milleron B. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011 ; 74 : 364-8.

Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 1079-88.

Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 60-5.

Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022 ; 399 : 1607-17.

Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 84 : 1060-70.

Socinski MA, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, et al. Durvalumab After Concurrent Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (PACIFIC). *Clin Lung Cancer* 2021 ; 22 : 549-61.

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 113-25.

Wisnivesky JP, Bonomi M, Lurslurchachai L, Mhango G, Halm EA.
Radiotherapy and chemotherapy for elderly patients with stage I-II
unresected lung cancer. *Eur Respir J* 2012 ; 40 : 957-64.

Wisnivesky JP, Halm E, Bonomi M, Powell C, Bagiella E.
Effectiveness of radiation therapy for elderly patients with
unresected stage I and II non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit
Care Med* 2010 ; 181 : 264-9.

Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, *et al.*
Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung
Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1711-23.

Zhu J, Sharma DB, Chen AB, Johnson BE, Weeks JC, Schrag D.
Comparative effectiveness of three platinum-doublet chemotherapy
regimens in elderly patients with advanced non-small cell lung
cancer. *Cancer* 2013 ; 119 : 2048-60.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU POUMON À PETITES CELLULES

*Camille Mehlman,
Anne-Marie Ruppert,
Antoine Schernberg,
Éric Jean Bouvard, Armelle Lavolé,
Vincent Fallet*

20

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en s'appuyant sur la littérature médicale.

Le cancer du poumon à petites cellules est généralement très chimio et radiosensible.

Stade I à III - Radiochimiothérapie

Le traitement consiste en une radiochimiothérapie concomitante chez les patients en bon état général^{1,2}. La chimiothérapie associe carboplatine AUC5 (formule de Calvert) J1 et étoposide 100 mg/m² J1 à J3 tous les 21 jours. Les doses peuvent être réduites de 20 % en association à la radiothérapie.

La radiothérapie délivre une dose de 60 à 66 Gy en fractionnement conventionnel de 2 Gy par séance, et doit débuter au plus tard à la 6^e semaine du traitement (au second cycle de chimiothérapie)³.

Chez les patients les plus fragiles (PS = 2), le schéma d'administration peut être séquentiel. Comparativement à un schéma concomitant, le schéma séquentiel permet une diminution des complications hématologiques sans

Prise en charge du cancer du poumon à petites cellules

modification de la fréquence des œsophagites sévères, et avec une moins bonne efficacité sur la survie globale⁴.

En cas de réponse complète, l'irradiation cérébrale prophylactique (IPC) (25 Gy en 10 fractions) est discutée chez les patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2⁵.

La chirurgie est exceptionnelle pour les tumeurs de stade I-II, et doit être complétée d'une chimiothérapie (Platine Etoposide), et éventuellement d'une radiothérapie thoracique.

Stade IV

• Première ligne

La prise en soin repose sur la chimiothérapie associée à l'immunothérapie chez les patients PS 0 ou 1. La place de l'immunothérapie n'est pas démontrée pour les patients PS > 1. Le traitement associe donc un sel de platine (carboplatine AUC5 ou cisplatine) J1, l'étoposide (100 mg/m²) J1 J2 J3, et une immunothérapie (atézolizumab (1 200 mg) ou durvalumab (1 500 mg)) J1. À l'issue de 4 cycles, l'immunothérapie est poursuivie en maintenance selon la tolérance et le contrôle de la maladie^{6,7}. La toxicité reste acceptable chez les patients âgés sous réserve d'associer des facteurs de croissance hématopoïétiques durant le traitement par chimiothérapie. La thrombopénie apparaît être le facteur limitant. Les soins de support jouent un rôle essentiel durant toute la prise en soin.

Une irradiation thoracique complémentaire, débutée dans les 6 semaines après la chimiothérapie, est à discuter en RCP au cas par cas pour les patients PS 0-1 en cas de réponse partielle thoracique après la chimiothérapie, et en présence de moins de 3 sites métastatiques au diagnostic. Elle délivrera une dose de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy. Cette irradiation est généralement bien tolérée, et est associée à un bénéfice en survie globale et sans progression⁸.

• Seconde ligne de traitement

Les patients sont classés en fonction du délai entre la fin du traitement et la récurrence tumorale (presque toujours systématique) :

- « réfractaires » en cas de progression sous traitement ;
- « résistants » en cas de rechute avant 3 mois ;

- « sensibles » entre 3 et 6 mois ;
- ou « hautement sensibles » si la rechute survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne.

Chez les patients « hautement sensibles » et « sensibles », l'association carboplatine et étoposide peut être reproposée.

Chez les patients résistants, il peut être proposé une nouvelle chimiothérapie (topotécan 1,5 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours ou lurbinectedine disponible en accès précoce à la rédaction de ce chapitre). Le traitement par topotécan est responsable de toxicité hématologique de grade 3-4 dans plus de 60 % des cas justifiant l'administration de facteur de croissance hématopoïétique. L'administration du topotécan en hebdomadaire (3 à 4 mg/m² J1 J8 J15 et reprise à J28) peut être une alternative chez les patients les plus fragiles.

En cas de rechute, la radiothérapie cérébrale de l'encéphale *in toto* (30 Gy en 10 fractions de 3 Gy) est systématiquement envisagée.

La radiothérapie stéréotaxique est une option en cas de rechute oligométastatique cérébrale (≤ 4 lésions cérébrales < 3 cm et non symptomatiques) chez un patient contrôlé au niveau extracérébral en cours de traitement systémique.

Surveillance

Les rechutes sont fréquentes et précoces. Les seconds cancers sont fréquents, et surviennent essentiellement au-delà de 3 ans. La poursuite du tabagisme est associée au risque de récurrence et de 2^e cancer. Un sevrage tabagique doit être proposé aux patients. La réalisation d'un scanner crâne thoraco-abdomino-pelvien tous les 3 mois, est recommandée.

RÉFÉRENCES

- ¹ Kim E, Biswas T, Bakaki P, Dowlati A, Sharma N, Machtay M. Comparison of cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide concurrent chemoradiation therapy for limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) in the elderly population (age > 65 years) using national SEER-Medicare data. *Pract Radiat Oncol* 2016 ; 6 : e163-9.
- ² Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, *et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1618-24.
- ³ Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, *et al.* Systematic Review Evaluating the Timing of Thoracic Radiation Therapy in Combined Modality Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4837-45.
- ⁴ Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, *et al.* Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Cisplatin and Etoposide for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3054-60.
- ⁵ Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, *et al.* Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 476-84.
- ⁶ Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, *et al.* First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2220-9.
- ⁷ Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, *et al.* Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 394 : 1929-39.
- ⁸ Slotman BJ, Tinteren H van, Praag JO, Knegjens JL, Sharouni SYE, Hatton M, *et al.* Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 385 : 36-42.

PRISE EN CHARGE DES CANCERS DERMATOLOGIQUES

Ève Maubec, Amélie Aregui

21

Carcinome basocellulaire

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Les carcinomes basocellulaires sont classés en fonction de leur taille, de leur localisation et de leur extension selon la classification AJCC utilisée pour les carcinomes épidermoïdes cutanés en carcinomes basocellulaires de bon, de mauvais ou de pronostic intermédiaire, ce qui guide leur prise en charge.

Carcinome basocellulaire opérable

Traitement de première intention : **Chirurgie d'exérèse**, marge de 3 mm à 5-10 mm en fonction des caractéristiques de la tumeur, le plus souvent sous anesthésie locale.

Si sujet non éligible :

- On peut proposer une radiothérapie ;
- Pour les carcinomes basocellulaires superficiels, on peut proposer :

- un traitement topique par imiquimod pour les petites tumeurs. Il doit être appliqué pendant 6 semaines 5 fois par semaine et laissé au contact de la peau pendant une huitaine d'heures ;
- la thérapie photodynamique : un agent photosensibilisant topique, comme l'acide 5-aminolévulinique, est appliqué sur la tumeur, suivi d'une exposition à une lumière adaptée au photosensibilisant. Le photosensibilisant réagit avec l'oxygène aboutissant à la destruction des cellules tumorales. Ce traitement est douloureux et il peut être nécessaire de répéter les séances. Il est indiqué pour les carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Après réalisation d'une première séance, les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et, si nécessaire, un traitement de deux séances supplémentaires à une semaine d'intervalle doit être réalisé.

Étant donné l'évolution relativement lente et locale de ce type de tumeur, il est essentiel de prendre en compte les comorbidités du patient et son espérance de vie pour décider de l'opportunité d'un geste chirurgical. L'évaluation gériatrique peut également aider à décider si la chirurgie peut être faite sous anesthésie locale ou anesthésie générale en cas de troubles cognitifs.

Carcinome basocellulaire évolué localement, non opérable ou métastatique

• *Traitement de première intention : inhibiteurs de la voie sonic-hedgehog*

Deux molécules sont possibles :

- le vismodegib peut être administré chez les patients atteints de carcinome basocellulaire métastatique symptomatique ou localement évolué pour lesquels un traitement chirurgical ou par radiothérapie ne semble pas envisageable. La posologie est de 150 mg par jour. Dans l'essai pivotal ERIVANCE de phase II, le taux de réponse était de 60 % pour les carcinomes basocellulaires localement évolués et de 48 % au stade métastatique. La durée médiane de réponse est de 20 mois. Le traitement était cependant interrompu chez 80 % des patients en raison de la toxicité (dysgueusie, alopecie, crampes, asthénie, amaigrissement). Il n'y a pas

d'adaptation posologique particulière à envisager chez le sujet âgé ;

- le sonidegib est également approuvé. Une étude de phase II a évalué le sonidegib chez 194 patients ayant une maladie localement évoluée et 39 patients ayant une tumeur métastatique à 2 posologies différentes (200 mg/j et 800 mg/j). Le taux de réponse, à la posologie de 200 mg, était de 47 % chez les patients ayant une tumeur localement évoluée *versus* 15,4 % chez les patients ayant une tumeur métastatique. L'AMM de sonidegib à la posologie de 200 mg/j a été octroyée seulement aux patients ayant un carcinome basocellulaire localement évolué. Les événements indésirables de grades 3-4 les plus fréquemment rapportés sous sonidegib 200 mg ont été : augmentation sérique de la CPK, augmentation de la lipase (6,3 % chacun), asthénie (3,8 %), perte de poids, crampes, hypertension et hypotension (2,5 % chacun).

Si sujet non éligible : les alternatives à la thérapie ciblée sont essentiellement la radiothérapie, les anti-PD-1 qui sont autorisés aux États-Unis (depuis février 2021) et en Europe (depuis mai 2021) en seconde ligne¹. Cependant le remboursement du cemiplimab en France dans cette indication n'est pas encore validé. La chimiothérapie avec du cisplatine peut également être proposée en rattrapage.

Surveillance

Surveillance dermatologique annuelle à vie. Dans le cas d'une irradiation, une surveillance annuelle par l'oncologue radiothérapeute est obligatoire durant les 5 années suivant le traitement.

RÉFÉRENCE

¹ Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, *et al.* Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022 ; 22 : 848-57.

Carcinomes épidermoïdes

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Tableau 1 : *Classification AJCC 2010 des carcinomes épidermoïdes cutanés et facteurs de risque identifiés par cette classification (AJCC Cancer staging manuel, 2010).*

TX	Tumeur primitive non évaluable
T0	Absence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 2 cm et moins de 2 facteurs de risque
T2	Tumeur > 2 cm ou tumeur quelle que soit sa taille avec au moins 2 facteurs de risque élevés
T3	Tumeur avec envahissement du maxillaire de la mandibule, de l'os temporal ou de l'orbite
T4	Tumeur avec envahissement osseux (axial ou des membres) ou invasion péri-nerveuse de la base du crâne
Nx	Les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase unique dans l'aire ganglionnaire homolatérale, de diamètre ≤ 3 cm
N2	Métastase ganglionnaire unique dans l'aire ganglionnaire homolatérale de diamètre > 3 cm ou ≤ 6 cm de diamètre ; ou métastases ganglionnaires homolatérales multiples ≤ 6 cm de plus grande dimension ; ou métastases ganglionnaires multiples bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm de plus grand diamètre
N2a	Métastase ganglionnaire unique dans l'aire ganglionnaire homolatérale de diamètre > 3 cm ou ≤ 6 cm de plus grande dimension
N2b	Métastases ganglionnaires homolatérales multiples ≤ 6 cm de diamètre
N2c	Métastases ganglionnaires multiples bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm de diamètre
N3	Métastase ganglionnaire > 6 cm de diamètre
Mx	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Tx	N3	M0
	T4	Tx	M0
	Tx	Tx	M1

Tumeur primitive (Stade I-III) (TxN0M0)

- *Traitement de première intention :*

Tumeur opérable :

Chirurgie d'exérèse, avec des marges de 5 mm pour un stade T1 et 6-10 mm pour un stade T2 ou T3.

La procédure du ganglion sentinelle peut être proposée en option. Si le ganglion sentinelle est atteint, un geste de curage ganglionnaire régional est proposé.

En cas de signes histologiques de gravité (en particulier en cas de neurotropisme) ou dans le cas d'une tumeur récidivante, une radiothérapie adjuvante doit être discutée. Une étude évaluant le cemiplimab en néoadjuvant 350 mg IV 2 cycles, soit une durée de traitement de 6 semaines, chez des patients ayant un CEC de stade III ou IV opérable de *performans status* 0 ou 1 chez 20 patients a montré que le taux de réponse histologique majeure (moins de 10 % de reliquat tumoral) était de 75 %. À ce jour aucun des patients en réponse histologique majeure n'a rechuté.

Des essais adjuvants sont également en cours.

Si l'exérèse est incomplète, on peut proposer une reprise chirurgicale.

Si cela n'est pas possible, on propose une radiothérapie adjuvante.

• *Tumeur non opérable*

On discute un traitement médical qui pourra être en première ligne une immunothérapie, ou en seconde ligne des anti-EGFR ou une chimiothérapie néoadjuvante dans l'objectif de réduire la masse tumorale, avant d'envisager un geste chirurgical puis une radiothérapie soit, en seconde intention, une radiothérapie seule.

Le traitement par immunothérapie (cemiplimab IV 350 mg toutes les 3 semaines sur 30 min) pour les patients de score ECOG de 0 ou 1 n'est cependant possible actuellement en France qu'en 2^{de} ligne de traitement, ou en 1^{re} ligne chez les patients inéligibles aux sels de platine². La décision est discutée en RCP ainsi qu'avec le patient en prenant en compte les comorbidités.

Une autre alternative à discuter pour une tumeur inopérable localisée sur un membre est une chimiothérapie de membre perfusé (en seconde ligne).

Atteinte ganglionnaire régionale (Stade III)

• *Traitement de première intention : chirurgie et radiothérapie adjuvante*

En cas d'atteinte ganglionnaire palpable, une adénectomie avec contrôle histologique et un curage ganglionnaire, si possible dans le même temps opératoire, seront proposés. Une radiothérapie adjuvante est ensuite proposée sur l'aire ganglionnaire régionale. Les essais évaluant les anti-PD-1 comme traitement adjuvant ou néoadjuvant¹ pourraient impacter la prise en charge du stade III avec atteinte ganglionnaire.

• *Si le sujet est non opérable*

Les alternatives de première ligne sont une première ligne d'immunothérapie suivie si nécessaire d'une seconde ligne avec des anti-EGFR ou une chimiothérapie

néoadjuvante suivie d'une association chirurgie et radiothérapie, soit une radiothérapie seule. La décision est discutée en RCP et avec le patient en prenant en compte les comorbidités. Le traitement par immunothérapie (cemiplimab IV 350 mg/3 semaines) pour les patients de score ECOG de 0 ou 1 n'est cependant possible actuellement en France qu'en 2^{de} ligne de traitement, ou en 1^{re} ligne chez les patients inéligibles aux sels de platine.

Métastases à distance (Stade IV)

• Traitement de première intention

Si métastase unique : chirurgie d'exérèse, si métastases multiples ou inopérables : traitement médical.

• Immunothérapie (1^{re} ligne)

Le traitement par immunothérapie (cemiplimab) pour les patients de score ECOG de 0 ou 1 est autorisé en Europe et, d'après les recommandations européennes et américaines, devrait être administré en 1^{re} ligne. Cependant le traitement par immunothérapie (cemiplimab) n'est possible actuellement en France qu'en 2^{de} ligne de traitement, ou en 1^{re} ligne chez les patients inéligibles aux sels de platine.

• Les chimiothérapies conventionnelles (seconde ligne)

Le schéma habituel associe l'administration de cisplatine et de 5Fluoro-uracile mais, chez le sujet âgé, le carboplatine, mieux toléré et ne nécessitant pas d'hyperhydratation, remplace souvent le cisplatine. Les autres alternatives sont essentiellement, par analogie aux carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL, l'administration de taxanes ou de méthotrexate.

• Thérapie ciblée (seconde ligne)

Un essai de phase II a suggéré l'intérêt du cetuximab en monothérapie chez les sujets âgés atteints de carcinomes épidermoïdes inopérables avec un taux de réponse de 28 % et une tolérance correcte³. Mais aucun essai de phase III n'a été réalisé. Le cetuximab peut être prescrit en association avec la chimiothérapie ou la radiothérapie et l'intérêt de sa combinaison aux anti PD-1

a été montré par P. Bossi à l'ASCO 2022 dans l'essai I-TACKLE combinant le cetuximab avec un anti PD-1 après échec de l'anti PD-1 avec un taux de réponse de 38 %.

En pratique chez le sujet âgé, l'immunothérapie doit être prescrite en première intention selon les recommandations actuelles et du fait de la contre-indication fréquente aux sels de platine.

Surveillance

• Tumeur de stade T1

Une surveillance semestrielle dermatologique est proposée.

• Tumeurs T2 et T3

Une surveillance trimestrielle dermatologique pendant 2 ans est proposée. Une surveillance par imagerie est souvent également proposée pour les tumeurs à risque élevé de récurrence.

Au long terme, une surveillance annuelle dermatologique doit être maintenue à vie.

Dans le cas d'une irradiation, une surveillance annuelle par l'oncologue radiothérapeute est obligatoire durant les 5 années suivant le traitement.

RÉFÉRENCES

¹ Ferrarotto R, Amit M, Nagarajan P, Rubin ML, Yuan Y, Bell D, et al. Pilot Phase II Trial of Neoadjuvant Immunotherapy in Locoregionally Advanced, Resectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res* 2021 ; 27 : 4557-65.

² Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 341-51.

³ Maubec E, Duvillard P, Velasco V, Crickx B, Avril MF. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res* 2005 ; 25 : 1205-10.

Mélanome cutané

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Stade I Mélanome primitif

• *Traitement de première intention*

Chirurgie d'exérèse du mélanome avec des marges adaptées à l'épaisseur du mélanome (Tableau 2) (recommandations SOR 2005).

En général une exérèse limitée du mélanome est pratiquée dans un premier temps, puis une reprise est proposée en fonction de l'indice de Breslow. Dans le cas particulier du mélanome de Dubreuilh *in situ*, des marges, si possible de 10 mm et à défaut de 5 mm, sont proposées d'après les recommandations françaises de 2005¹.

• *Indications de la procédure du ganglion sentinelle*

La biopsie du ganglion sentinelle est recommandée en France¹ chez les patients atteints de mélanome primitif avec un indice de Breslow > 1 mm) et avec un bilan clinique et d'imagerie régional et à distance négatif. Elle est optionnelle chez les patients ayant un mélanome de stade T1b (mélanomes de Breslow 0,8 à 1 mm et mélanomes de moins de 0,8 mm ulcérés). Cette recommandation est indépendante de l'âge, mais doit tenir compte des comorbidités et de l'espérance de vie du patient. Elle n'a d'intérêt que si le patient a compris et accepté le principe d'un traitement adjuvant en cas de positivité du ganglion sentinelle (*cf.* chapitre traitement adjuvant). La tolérance de cette procédure est en général bonne, mais elle nécessite obligatoirement une anesthésie générale et elle peut se compliquer de lymphœdème le plus souvent modéré.

Les indications de procédure du ganglion sentinelle vont évoluer car nous sommes en attente dans les prochains mois en Europe d'une autorisation du traitement adjuvant au stade IIB et IIC par pembrolizumab comme aux États-Unis. Dans ce contexte, une partie des patients qui étaient au préalable éligibles à la procédure du ganglion sentinelle pourront directement bénéficier d'un traitement adjuvant.

Tableau 1 : Classification AJCC 2017, selon Gershenwald et al.

STADE T	Breslow	Statut ulcéré ou non
TX : l'épaisseur du mélanome primitif ne peut être évaluée (ex. diagnostic par curetage)	Non applicable	Non applicable
T0 : absence de tumeur primitive (ex. primitif inconnu ou mélanome complètement régressif)	Non applicable	Non applicable
Tis (mélanome <i>in situ</i>)	Non applicable	Non applicable
T1	≤ 1,0 mm	Inconnu ou non précisé
T1a	< 0,8 mm	Non ulcéré
T1b	< 0,8 mm	Ulcéré
	0,8-1,0 mm	Ulcéré ou non
T2	> 1,0-2,0 mm	Inconnu ou non précisé
T2a	> 1,0-2,0 mm	Non ulcéré
T2b	> 1,0-2,0 mm	Ulcéré
T3	> 2,0-4,0 mm	Inconnu ou non précisé
T3a	> 2,0-4,0 mm	Non ulcéré
T3b	> 2,0-4,0 mm	Ulcéré
T4	> 4,0 mm	Inconnu ou non précisé
T4a	> 4,0 mm	Non ulcéré
T4b	> 4,0 mm	Ulcéré

Tableau 2 : Marges d'exérèse du mélanome primitif en fonction de l'indice de Breslow.

Indice de Breslow	Marge de sécurité
0	0,5 cm (mais 1 cm pour le mélanome de Dubreuilh)
0,1 à 1 mm	1 cm
1,1 à 2 mm	1-2 cm
> 2 mm	2 cm

• Si sujet non éligible

Après avoir été validé et enregistré par une RCP après examen du patient, une surveillance attentive dont les modalités seront guidées par l'état général et les comorbidités du patient sera initiée.

Atteinte ganglionnaire et/ou présence de métastases en transit (stade III)

Tableau 3 : Classification AJCC du stade III.

Classification	Nb de ganglions	Statut
N1	0-1 ganglion	a : 1 ganglion cliniquement indétectable ¹ , absence de métastase en transit/satellite b : 1 ganglion cliniquement détectable, absence de métastase en transit/satellite c : 0 ganglion, présence de métastase en transit/satellite

N2	1-3 ganglions	a : 2-3 ganglions cliniquement indétectables, absence de métastase en transit/satellite b : 2-3 ganglions dont au moins 1 cliniquement détectable, absence de métastase en transit/satellite c : 1 ganglion cliniquement détectable ou indétectable ; présence de métastase en transit/satellite
N3	> 2 ganglions	a : ≥ 4 ganglions tous cliniquement indétectables, absence de métastase en transit/satellite b : ≥ 4 ganglions, au moins 1 ganglion détecté cliniquement/amas ganglionnaire, absence de métastase en transit/satellite c : ≥ 2 ganglions cliniquement détectables ou indétectables ou amas ganglionnaire ; présence de métastase en transit/satellite

Source : EZ Keung, JE Gershenwald, Expert Rev Anticancer Ther 2018 ; 18 : 775-84.

Les ganglions sont cliniquement détectables s’ils sont identifiés à l’examen clinique ou à l’imagerie et s’ils sont confirmés histologiquement après analyse.

• *Atteinte ganglionnaire microscopique*

Traitement de première intention : immunothérapie ou thérapie ciblée adjuvante.

Plusieurs études publiées dans le *New England* montrent un bénéfice de survie sans rechute chez les patients traités en adjuvant soit par bithérapie ciblée soit par anti-PD-1. On ne dispose pas encore de données suggérant un bénéfice de survie dans ces études, en dehors d'une étude comparant l'ipilimumab forte dose au placebo. Trois traitements adjuvants administrés pendant un an sont actuellement remboursés en France incluant le nivolumab et le pembrolizumab quels que soient le statut BRAF et la combinaison dabrafenib plus trametinib en cas de mutation BRAF (cf. chapitre traitement adjuvant).

L'intérêt d'un geste complémentaire de curage ganglionnaire régional en cas d'atteinte ganglionnaire microscopique a été écarté.

- **Atteinte ganglionnaire macroscopique**

Traitement de première intention : curage ganglionnaire régional puis immunothérapie ou thérapie ciblée adjuvante.

En cas d'atteinte ganglionnaire palpable, un curage ganglionnaire régional sera pratiqué après adénectomie et vérification histologique du diagnostic de métastase ganglionnaire si possible dans le même temps opératoire avec l'aide d'un examen extemporané. Ce traitement sera suivi d'un traitement adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée en fonction du statut BRAF. L'intérêt d'une radiothérapie adjuvante en combinaison avec le traitement adjuvant médical n'est pas établi aujourd'hui.

Si sujet non opérable : Un traitement médical par thérapie ciblée ou immunothérapie, voire combinaison dans le cadre d'un essai thérapeutique, sera envisagé. Une radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires atteintes (N+) est à discuter en cas d'échec du traitement médical.

Métastases en transit

En cas de métastase(s) peu nombreuse(s), une chirurgie d'exérèse avec des marges de 1 cm doit être proposée et doit être suivie d'un traitement adjuvant par thérapie ciblée ou immunothérapie (cf. paragraphe traitement adjuvant).

En cas de lésions nombreuses et inopérables, on doit privilégier une immunothérapie ou une thérapie ciblée.

Une chimiothérapie de membre perfusé en cas de métastases localisées sur un membre apporte un bénéfice de survie sans progression mais sans bénéfice de survie. Ce type de traitement n'est à proposer que comme traitement de rattrapage après échec de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée, après avoir écarté l'existence de lésions à distance.

Métastases à distance (stade IV)

Tableau 4 : Classification AJCC stade IV.

Classification	Localisation	LDH sérique
M1a-d	Atteinte cutanée/sous-cutanée/ganglionnaire à distance (a), pulmonaire (b), viscérale autre (c), cérébrale (d)	Non évalué
M1a-d(0)	Atteinte cutanée/sous-cutanée/ganglionnaire à distance (a), pulmonaire (b), viscérale autre (c), cérébrale (d)	Normal
M1a-d(1)	Atteinte cutanée/sous-cutanée/ganglionnaire à distance (a), pulmonaire (b), viscérale autre (c), cérébrale (d)	Élevé

Tableau 5 : *Classification AJCC.*

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a-b-2a T1-2a	N1a N2a	M0
IIIB	T0 T1 a-b-2a T1 a-b-2a T2b-3a	N1b-c N1b-c N2b N1a-2b	M0
IIIC	T0 T0 T1a-3a T 3b-4a T4b	N2b-c N3b-c N2c-3a-c Tout N \geq N1 N1a-2c	M0
IIID	T4b	N3a-c	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Source : EZ Keung, JE Gershenwald, Expert Rev Anticancer Ther 2018 ; 18 : 775-84.

• *Traitement de première intention*

Un traitement chirurgical doit être envisagé en cas de métastase unique. En cas de métastases multiples ou inopérables, un traitement médical sera proposé.

L'immunothérapie constitue dorénavant le traitement de première ligne.

L'immunothérapie repose sur des anticorps monoclonaux anti-PD-1 et anti-CTLA-4.

Les anti-PD-1 (le nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines

pendant 60 minutes et le pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, ou de 400 mg toutes les 6 semaines, pendant 30 minutes) sont associés à des taux de réponse variant de 35 % à 45 % avec des durées de réponse prolongées.

L'anti-CTLA-4, l'ipilimumab, a une efficacité moindre avec un taux de réponse de l'ordre de 15 % et est à l'origine de davantage de toxicités, avec essentiellement des diarrhées et des hépatites observées chez plus de la moitié des patients traités par ipilimumab^{2,3}, mais agit selon un mécanisme d'action différent. Il s'administre à la posologie de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.

Concernant le combo nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg, 4 injections puis relais par nivolumab qui a l'AMM en Europe, le taux de réponse atteignait 57 % en 1^{re} ligne avec toutefois la survenue de toxicités sévères chez 55 % des sujets.

L'étude Dreamseq compare les séquences suivantes dans un essai randomisé chez les patients atteints de mélanome évolué inopérable ou métastatique muté BRAF : ipilimumab plus nivolumab avec relais par nivolumab puis dabrafenib plus trametinib en cas de progression *versus* dabrafenib plus trametinib avec passage à ipilimumab plus nivolumab en cas de progression. Les résultats préliminaires montrent que le traitement séquentiel débutant par ipilimumab plus nivolumab est associé à une survie globale significativement meilleure à partir du 10^e mois que celui débutant par de la thérapie ciblée.

La survie à 2 ans est de 72 % *vs* 52 % (*log-rank* $p = 0,0095$).

Un schéma modifié ipilimumab faible dose à 1 mg/kg et anti-PD-1 à dose standard apporte d'après les résultats de 2 études (Checkmate 511 et Keynote 029) une efficacité du même ordre et une tolérance meilleure⁴.

C'est le schéma à privilégier pour les patients pour lesquels on souhaite une double immunothérapie mais qui sont un peu moins *fit* sur le plan gériatrique que ceux éligibles au schéma standard. Pour les patients très fragiles et/ou dont la surveillance de la tolérance sera délicate, on privilégiera plutôt une mono-immunothérapie.

En cas de métastase cérébrale, en cas de mélanome muqueux, ou en cas d'évolutivité rapide, un schéma ipilimumab + anti PD-1 doit être privilégié et discuté.

En cas de lésion menaçante ou en cas de contre-indication à l'immunothérapie chez les patients ayant un mélanome muté BRAF, une thérapie ciblée pourra être proposée en première ligne.

Thérapie ciblée

Elle est réservée à la seconde ligne de traitement, aux situations menaçantes, et aux rares contre-indications de l'immunothérapie chez les patients ayant un mélanome muté BRAF.

Trois combinaisons associant un inhibiteur de BRAF et un inhibiteur de MEK, ont l'AMM en France en cas de mutation somatique V600E ou K :

- i) le vemurafenib (960 mg x 2/jour) et le cobimetinib (60 mg/jour pendant 3 semaines *on* et 1 semaine *off*) ;
- ii) le dabrafenib (150 mg x 2/jour) et le trametinib (2 mg/jour) ;
- iii) l'encorafenib (450 mg/jour) par jour et binimetinib (45 mg x 2/jour).

Il s'agit de produits administrés *per os* ayant l'AMM en première ligne et en deuxième ligne de traitement. Le taux de réponse est de l'ordre de 70 % avec essentiellement des réponses partielles qui sont maintenues pendant plus d'un an en moyenne mais les échappements secondaires sont fréquents. Pour les inhibiteurs de BRAF, les toxicités souvent modérées peuvent être cutanées (éruptions, hyperkératoses, papillomes, carcinomes épidermoïdes), mais peuvent associer des arthralgies, une asthénie ou de la fièvre⁵. Les inhibiteurs de MEK peuvent entraîner une prise de poids, des œdèmes, une folliculite mais également des toxicités cardiaques (HTA) et oculaires ainsi que des crampes. Des perturbations du bilan hépatique peuvent également survenir⁶ et de rares pneumopathies sévères peuvent menacer le pronostic vital. Chacun de ces traitements a un profil de toxicité variable ; en cas de toxicité on peut tenter de switcher pour une autre combinaison. La première combinaison est responsable de photosensibilité très marquée et est la moins prescrite aujourd'hui en France. La combinaison dabrafenib plus trametinib a pour principal effet indésirable de la fièvre qui survient en général pendant les premières semaines de

traitement ; cette fièvre est le plus souvent gérable et nécessite la suspension transitoire du traitement pour une durée incluant les 24 h suivant sa résolution avec administration d'antipyrétiques. La combinaison encorafenib binimetinib comporte davantage de comprimés à avaler mais peut être administrée au cours des repas. La survenue de fièvre est moins fréquente.

Chimiothérapie

Le taux de réponse à la dacarbazine, à la fotémustine ou au cisplatine est de l'ordre de 10-20 %. Les réponses sont maintenues en général pendant 3 à 6 mois avec quelques cas de longs répondeurs. La dacarbazine est la chimiothérapie qui est la mieux tolérée et aujourd'hui il est extrêmement rare de recourir à d'autres lignes de chimiothérapie. La chimiothérapie est un traitement de seconde ligne ou plus selon le statut BRAF⁷. Le temozolomide administré *per os* n'est pas supérieur à la dacarbazine en termes de survie mais s'administre *per os* et franchit la barrière méningée. La polychimiothérapie n'est pas supérieure à la monochimiothérapie.

Radiothérapie

Le mélanome est peu radiosensible. Une radiothérapie locale peut être proposée dans les cas de mélanome de Dubreuilh *in situ* de résection incomplète sans reprise chirurgicale possible⁸, en cas de résection R1 des métastases et après les résections des volumineuses tumeurs (III, B) si un traitement systémique n'est pas envisageable. Une étude prospective randomisée a montré qu'une radiothérapie postopératoire ganglionnaire après curage ganglionnaire N+ réduisait le risque de rechute d'environ 50 %⁹. La radiochirurgie combinée à l'immunothérapie semble améliorer le contrôle de la maladie intracérébrale. Des essais prospectifs sont nécessaires. La radiothérapie cérébrale *in toto* est à éviter : elle n'apporte pas de bénéfice de survie et entraîne des troubles cognitifs irréversibles.

La radiothérapie palliative est indiquée en particulier pour les localisations secondaires douloureuses osseuses, ganglionnaires et des tissus mous ainsi que pour les compressions neurologiques/épidurites.

Traitement adjuvant

Trois traitements adjuvants sont remboursés en France actuellement pour les patients **au stade III ou au stade IV avec une maladie complètement réséquée**.

- **Le nivolumab** 240 mg/2 semaines sur 30 mn ou 480 mg/4 semaines sur 60 mn.

Un essai de phase III (Checkmate 238) a comparé l'efficacité du nivolumab à la posologie de 3 mg/kg/2 semaines par rapport à celle de l'ipilimumab¹⁰ à forte dose (10 mg/kg) chez des patients de stade IIIB, IIIC, ou IV. L'objectif principal était la survie sans récurrence dans la population en intention de traiter. Le taux de survie sans récurrence à un an était de 70,5 % vs 60,8 % dans les bras nivolumab et ipilimumab respectivement ($p < 0,001$) et le bénéfice était observé quel que soit le statut BRAF. Comparativement à l'ipilimumab, sous nivolumab, il y avait 3 fois moins de toxicité sévère (10 % vs 42 %) et d'arrêt de traitement (9,7 % vs 42,6 %).

- **Le pembrolizumab** (200 mg toutes les 3 semaines).

L'essai Keynote 054 a comparé le pembrolizumab à un placebo pour des patients ayant un stade IIIA à IIIC¹¹. Au stade IIIA, la localisation ganglionnaire devait être supérieure à 1 mm. Les métastases en transit étaient exclues. L'objectif principal était la survie sans récurrence. À un an de suivi, le risque de rechute était réduit de 43 % dans le bras pembrolizumab par rapport au bras placebo (HR = 0,57 ; IC 98,4 %, 0,43-0,74 ; $p < 0,0001$), et cela quel que soit le statut BRAF. Le profil de toxicité du pembrolizumab était conforme aux données de tolérance du produit. La fréquence des toxicités sévères était de 7 % sous pembrolizumab. Un décès secondaire à une myosite survenait.

La combinaison dabrafenib 150 mg 2 fois/jour et de tramétinib 2 mg/jour peut désormais être prescrite en adjuvant en cas de mutation BRAF.

L'étude contrôlée COMBI-AD en double aveugle étudiant l'administration de dabrafenib 150 mg 2 fois/jour et de tramétinib 2 mg/jour *versus* placebo chez des patients ayant un mélanome stade IIIA, IIB ou IIIC mutés BRAF avec comme principal objectif la survie sans rechute et comme objectif secondaire la survie globale, a montré un bénéfice de survie sans rechute à 3 ans de

58 % vs 39 % (HR 0,47 [IC 95 %, 0,39-0,58] ; $p < 0,001$)¹², cela était observé quel que soit le stade de la maladie. La survie à 3 ans était meilleure dans le groupe combinaison (86 % vs 77 %) mais la différence n'était pas significative (données possiblement pas assez matures).

Les données de suivi disponibles pour ces 3 études montrent un maintien du bénéfice dans le temps. **Enfin l'essai Keynote 716 évaluant le pembrolizumab 200 mg/3 semaines vs placebo en adjuvant au stade IIB ou IIC** a montré une réduction du risque de rechute chez les patients sous pembrolizumab par rapport à ceux recevant le placebo avec un HR de 0,65 ($p = 0,00658$)¹³. Il y avait aussi moins de récurrences à distance dans le bras pembrolizumab que dans le bras placebo. La fréquence des effets indésirables (EI) liés au traitement était de 96 % (bras pembro) vs 92 % (bras placebo). La fréquence des EI sévères était de 17 % (bras pembro) vs 5 % (bras placebo).

Cette étude a conduit à l'autorisation du pembrolizumab en Europe en mai 2022. Un remboursement est attendu en France dans les prochains mois.

Surveillance

La fréquence de la surveillance dépend du stade du mélanome. D'après les recommandations de 2016, les modalités de surveillance sont les suivantes :

- **Stades IA et IB** : surveillance dermatologique clinique semestrielle pendant 3 ans puis annuelle clinique.
- **Stade IIA-IIB** : examen clinique 2 à 4 fois/an pendant 3 ans puis 1 fois/an à vie ; échographie ganglionnaire 2 à 4 fois/an pendant 3 ans.
- **Stades IIC et IIIA** : surveillance dermatologique trimestrielle pendant 3 ans puis annuelle. Échographie ganglionnaire 2 à 4 fois/an pendant 3 ans.

À tous les stades, des mesures de photoprotection et une éducation à l'auto-dépistage doivent être proposées. Chez les sujets âgés polypathologiques, la surveillance gériatrique est plus rapprochée et est à définir au cas par cas.

RÉFÉRENCES

- ¹ Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, *et al.* Reprint of: New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group). *Bull Cancer* 2019 ; 106 : 560-73.
- ² Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2517-26.
- ³ Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017 ; 390 : 1853-62.
- ⁴ Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Ribas A, Tarhini AA, Truong TG, *et al.* DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 356154-356154.
- ⁵ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, *et al.* BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2507-16.
- ⁶ Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liszkay G, *et al.* Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 1315-27.
- ⁷ Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, *et al.* Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1118-25.
- ⁸ Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 1042-46.
- ⁹ Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, *et al.* Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 589-97.
- ¹⁰ Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1824-35.
- ¹¹ Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1789-801.
- ¹² Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1813-23.

¹³ Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al ; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022 ; 399 : 1718-29.

Carcinome de Merkel

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Le carcinome de Merkel est une tumeur neuroendocrine cutanée rare mais agressive survenant volontiers chez le sujet âgé. L'immunosuppression et l'exposition au soleil sont les principaux facteurs de risque de cette maladie qui est associée au *Merkel cell polyomavirus* dans 50 à 75 % des cas.

Tumeur primitive : stade I (diamètre < 2 cm) et stade II (diamètre > 2 cm)

- **Traitement de première intention : chirurgie et radiothérapie adjuvante**

Une exérèse large avec des marges latérales de 2 cm reste recommandée quand cela est possible. Si la localisation de la tumeur ne permet pas de respecter ces marges, une exérèse plus limitée avec des marges d'au moins un cm est proposée. En cas d'exérèse incomplète, une reprise chirurgicale sera proposée

Technique du ganglion sentinelle

La recherche avec exérèse du ganglion sentinelle est recommandée chez tous les patients sans adénopathie palpable quel que soit le diamètre de la tumeur. Le ganglion sentinelle est atteint dans 20 à 30 % des cas. On proposera alors un curage régional complémentaire. Dans le cas où la recherche du ganglion sentinelle n'est pas réalisée ou qu'elle se révèle infructueuse, la radiothérapie des aires ganglionnaires satellites doit être proposée.

Radiothérapie adjuvante

Une radiothérapie adjuvante de 50 Gy sera proposée sur le lit tumoral et en cas d'atteinte ganglionnaire régionale. Plusieurs études rétrospectives démontrent

que la radiothérapie adjuvante améliore le contrôle locorégional¹ et la survie globale² par rapport à la chirurgie seule.

Si sujet non éligible

Si la tumeur n'est pas opérable, se discutent soit une immunothérapie néoadjuvante dans l'objectif de réduire la masse tumorale avant d'envisager un geste chirurgical puis une radiothérapie, soit une radiothérapie seule. La décision est discutée en RCP et avec le patient en prenant en compte les comorbidités.

Une autre alternative en cas d'échec thérapeutique pour une tumeur inopérable localisée sur un membre est une chimiothérapie de membre perfusé.

Atteinte ganglionnaire régionale (stade III)

• Traitement de première intention : chirurgie et radiothérapie adjuvante

En cas d'atteinte ganglionnaire palpable, une adénéctomie avec contrôle histologique et un curage ganglionnaire, si possible dans le même temps opératoire, seront proposés. Une radiothérapie adjuvante est ensuite proposée sur l'aire ganglionnaire régionale.

Si sujet non opérable : on discute en RCP soit une immunothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie et d'une radiothérapie, soit une radiothérapie seule.

Métastases à distance (stade IV)

Traitement de première intention : chirurgie si métastase unique opérable, traitement médical si métastases inopérables à distance.

• Si sujet non éligible

L'avelumab³ est associé à un taux de réponse de 62 % en première ligne et de 32 % en seconde ligne de traitement après une chimiothérapie. L'avelumab peut aujourd'hui être prescrit seulement en seconde ligne de traitement en France. Les anti PD-1 dont l'efficacité est démontrée ne sont pas autorisés en France.

Le carcinome de Merkel est chimio-sensible mais un échappement à la chimiothérapie survient en général assez rapidement comme pour le carcinome bronchique à

petites cellules. Le schéma thérapeutique le plus utilisé chez le sujet âgé est l'association carboplatine + étoposide. Des réponses objectives sont obtenues chez environ 2/3 des patients mais il n'y a pas de bénéfice de survie⁴. La chimiothérapie devrait maintenant être réservée à une seconde ligne de traitement.

L'administration de Glivec chez des patients surexprimant c-kit a donné des résultats décevants. Quelques réponses ont été rapportées avec des analogues de la somatostatine.

Surveillance

Aux stades I, II et III : surveillance clinique dermatologique trimestrielle pendant 2 ans, puis semestrielle jusqu'à 5 ans. Il n'existe pas de consensus sur la surveillance paraclinique mais elle est en général proposée.

Dans le cas d'une irradiation, une surveillance annuelle par l'oncologue radiothérapeute est obligatoire durant les 5 années suivant le traitement.

Au-delà des 5 ans, une surveillance dermatologique annuelle est ensuite recommandée en raison du risque de second cancer cutané.

RÉFÉRENCES

¹ Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 693-700.

² Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1043-7.

³ Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 1374-85.

⁴ Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999 ; 85 : 2589-95.

PRISE EN CHARGE DES CANCERS ORL

*Florence Huguet, Esma Saada-Bouزيد,
Sophie Guillerm, Bertrand Baujat*

22

En l'absence de recommandations existantes spécifiques concernant la prise en charge des cancers ORL du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Stade I et II (T1-T2N0M0)

• Traitement de première intention

Après bilan d'opérabilité, le traitement de référence des carcinomes épidermoïdes ORL de stades I et II est l'exérèse chirurgicale de la lésion avec curage ganglionnaire associé. Le curage sera bilatéral pour les lésions médianes.

Récemment, deux essais randomisés d'équivalence ont montré la non infériorité de la technique du ganglion sentinelle en comparaison avec le curage ganglionnaire pour les tumeurs T1-T2 de la cavité orale et de l'oropharynx, avec une morbidité significativement moindre chez les patients traités par technique du ganglion sentinelle, ce qui rend la technique particulièrement attrayante chez le sujet âgé^{1,2}.

Chez des patients sélectionnés en bon état général de plus de 70 ans, les complications opératoires ne sont

pas plus fréquentes que celles des patients plus jeunes et la survie est comparable³.

Le curage n'est pas nécessaire pour les carcinomes épidermoïdes T1N0 du plan glottique. Pour ceux-ci, une irradiation exclusive du plan glottique à une dose de 66 à 70 Gy est une alternative à la chirurgie. Chez les sujets âgés, cette irradiation limitée au plan glottique sera volontiers hypofractionnée⁴.

Après chirurgie, une radiothérapie postopératoire sera proposée en cas d'exérèse incomplète (R1), d'envahissement ganglionnaire multiple (3 ou plus) et/ou de rupture capsulaire.

- ***Si sujet non éligible (non opérable pour raisons médicales ou refusant la chirurgie)***

Une curiethérapie interstitielle exclusive est proposée si la lésion est accessible et de petit volume (T1 de la cavité buccale ou de l'oropharynx) ; dans les autres cas, une radiothérapie exclusive sur le site tumoral et les aires ganglionnaires de drainage sera discutée en RCP.

L'irradiation des aires ganglionnaires sera homolatérale en cas de tumeur bien latéralisée afin de diminuer la sévérité de la xérostomie radio-induite.

La balistique de la radiothérapie devra minimiser la portion de muqueuse buccale irradiée afin d'améliorer la tolérance : une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) sera donc privilégiée⁵.

La prise en charge nutritionnelle est fondamentale et doit intervenir dès le début du traitement.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie n'est pas indiquée pour les patients de plus de 71 ans n'ayant pas montré de bénéfice dans la méta-analyse MACH-NC⁶. Par contre, elle majore la toxicité de la radiothérapie. Elle peut toutefois être discutée chez les patients en très bon état général sans comorbidité après avis oncogériatrique. De même, l'adjonction à la radiothérapie du cetuximab, un anticorps monoclonal inhibant l'activité d'EGFR (*Epidermal Growth Factor*) ne semble pas apporter de bénéfice au-delà de 65 ans^{7,8} mais peut être discutée au cas par cas.

Pour les patients en mauvais état général (« *unfit* »), une radiothérapie avec modification du fractionnement

(hypofractionnement) peut être proposée afin d'améliorer l'observance au traitement⁹⁻¹³. Les résultats de l'essai ELAN RT du GORTEC concluent à une non infériorité d'une radiothérapie hypofractionnée avec split course par rapport à une irradiation normofractionnée en termes de taux de patients en vie à 6 mois avec une tumeur contrôlée sur le plan locorégional dans cette population (35 % *versus* 34 %)¹⁴. Par contre, les patients dans le bras normofractionné avaient une survie globale plus longue (18,9 mois *versus* 13 mois ; $p = 0,055$) faisant préférer ce schéma pour ceux capables de le recevoir.

Stade III (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0)

• *Traitement de première intention*

Après bilan d'opérabilité, le traitement standard est une exérèse chirurgicale de la lésion avec curage ganglionnaire associé. Le curage sera bilatéral pour les lésions franchissant la ligne médiane. Une radiothérapie postopératoire sera proposée en cas d'exérèse incomplète (R1), d'envahissement ganglionnaire multiple et/ou de rupture capsulaire.

• *Si sujet non éligible (non opérable pour raisons médicales ou refusant la chirurgie)*

Une radiothérapie exclusive sur le site tumoral et les aires ganglionnaires de drainage sera discutée en RCP (pour les modalités, cf. stades I-II). La modification du fractionnement de la radiothérapie (radiothérapie accélérée, c'est-à-dire avec augmentation de la dose par fraction et diminution du temps de traitement ou hyperfractionnée avec plusieurs séances par jour) n'a pas montré de bénéfice clair chez les plus de 71 ans dans la méta-analyse de Baujat *et al.*¹⁵. Dans le cas particulier des stratégies de préservation laryngée, l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie peut être discutée selon l'état général et les comorbidités¹⁶.

Pour les patients en mauvais état général (« *unfit* »), une radiothérapie avec modification du fractionnement (hypofractionnement) peut être proposée afin d'améliorer l'observance au traitement et sa tolérance⁹⁻¹³. Les résultats de l'essai ELAN RT du GORTEC concluent à une non infériorité d'une radiothérapie hypofractionnée avec split course par rapport à une irradiation

normofractionnée en termes de taux de patients en vie à 6 mois avec une tumeur contrôlée sur le plan locorégional dans cette population (35 % *versus* 34 %)¹⁴. Par contre, les patients dans le bras normofractionné avaient une survie globale plus longue (18,9 mois *versus* 13 mois ; $p = 0,055$) faisant préférer ce schéma pour ceux capables de le recevoir.

Stade IVa (T4, N2, N3, M0)

• *Traitement de première intention*

Pour les tumeurs de stades IV inopérables ou lorsque la balance bénéfice-risque n'est pas en faveur de la chirurgie, le traitement de référence est une radiothérapie exclusive normofractionnée (5 séances de 2 Gy par semaine pendant 7 semaines) sur le site tumoral et les aires ganglionnaires de drainage. L'irradiation des aires ganglionnaires sera homolatérale en cas de tumeur bien latéralisée afin de diminuer la sévérité de la xérostomie radio-induite. La balistique de la radiothérapie devra minimiser la portion de muqueuse buccale irradiée afin d'améliorer la tolérance : une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) sera donc privilégiée⁵. La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie n'est pas indiquée pour les patients de plus de 71 ans, car elle n'a pas montré de bénéfice dans la méta-analyse MACH-NC⁶. Par contre, elle majore la toxicité de la radiothérapie. Par ailleurs, l'adjonction à la radiothérapie du cetuximab, un anticorps monoclonal inhibant l'activité d'EGFR (*Epidermal Growth Factor*) ne semble pas apporter de bénéfice au-delà de 65 ans^{7, 8}.

Dans le cas particulier des lésions du larynx cT4, le traitement de référence est la laryngectomie totale.

En cas de patient non opérable ou qui refuse la laryngectomie, une irradiation peut être proposée, avec adjonction d'une chimiothérapie concomitante en fonction de l'état général et des comorbidités¹⁶.

• *Si sujet non éligible (« unfit »)*

Une radiothérapie avec modification du fractionnement (hypofractionnement, split course) sera préférée afin d'améliorer l'observance au traitement⁹⁻¹³. Dans tous les cas, des soins de support devront y être associés. Chez certains patients âgés refusant la laryngectomie totale

ou trop fragiles pour la supporter, une survie relativement prolongée et une qualité de vie acceptable peuvent être obtenues au prix d'une trachéotomie lorsque la respiration devient difficile, avec une petite canule munie d'une valve phonatoire. Cette option doit être honnêtement discutée avec le patient et sa famille (données non publiées).

Tumeurs métastatiques ou rechutes locorégionales inopérables (R/M)

• *Traitement de première intention*

Jusqu'en 2019, le traitement standard en première ligne R/M des patients âgés en bon état général était une association de 5FU, carboplatine et cetuximab¹², sous réserve que seulement 18 % des patients inclus dans l'essai EXTREME avaient plus de 65 ans¹⁷. L'essai de phase II ELAN FIT a plus tard montré que la combinaison carboplatine, 5FU, cetuximab était effectivement associée à une efficacité équivalente à celle rapportée dans une population plus jeune (survie globale médiane = 14,7 mois) dans une cohorte de 85 patients âgés sélectionnés (« fit »)¹⁸.

L'immunothérapie a depuis trouvé sa place dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes ORL R/M. Pour la première ligne R/M, le pembrolizumab, un inhibiteur de PDL1, peut être prescrit en monothérapie ou en combinaison à du carboplatine-5FU pour les tumeurs qui expriment PDL1 (score CPS ≥ 1)¹⁹. Les patients âgés de plus de 68 ans n'ayant pas été inclus dans l'essai d'enregistrement (KEYNOTE 048), la vigilance reste de mise puisque le profil de tolérance et l'efficacité de cette combinaison n'ont pas été spécifiquement explorés chez le sujet âgé. En deuxième ligne, le nivolumab peut être prescrit quel que soit le profil d'expression de PDL1 chez des patients pré-traités par sels de platine. L'essai CHECKMATE 141 montre également une survie globale significativement plus longue en 2^e ligne lorsque le nivolumab est comparé au choix de l'investigateur parmi méthotrexate, docétaxel hebdomadaire ou cetuximab (7,5 mois *versus* 5,1 mois, $p = 0,01$)²⁰. L'essai KEYNOTE 040 a également montré une supériorité du pembrolizumab *versus* les mêmes chimiothérapies en 2^e ligne (survie globale 8,4 mois *versus* 6,9 mois, $p = 0,01$), mais le pembrolizumab n'est pas remboursé en France dans cette indication²¹.

Très peu de patients âgés ont été inclus dans les deux études d'enregistrement (5 % des patients de l'essai Checkmate 141 avaient plus de 75 ans, aucun patient de l'essai KEYNOTE 040 n'avait plus de 65 ans). Une étude multicentrique rétrospective française montre que, contre toute attente, le taux de réponse objective est supérieur chez les sujets âgés de plus de 70 ans lorsqu'ils sont comparés aux plus jeunes (23 % *versus* 13 %) et que leur survie était au moins équivalente à celle des plus jeunes sous immunothérapie (survie globale 9,7 *versus* 8,7 mois)²².

• Si sujet non éligible (« unfit »)

Si l'état général le permet (PS 0, ou 1), une immunothérapie (pembrolizumab +/- carboplatine) si CPS \geq 1 ou une monochimiothérapie par méthotrexate ou cetuximab pourra être discutée, suite aux résultats de l'essai ELAN UNFIT mené par le GORTEC¹⁸.

Pour les patients en mauvais état général (PS 2 ou plus), des soins de confort exclusifs sont recommandés, ni l'immunothérapie ni la monochimiothérapie n'ayant montré de supériorité par rapport aux soins de support exclusifs dans cette situation^{18,23}.

Quel que soit le contexte, des soins de support sont toujours indispensables et doivent systématiquement être intégrés à la prise en charge de ces patients.

Surveillance

Pour les carcinomes épidermoïdes des VADS, près de 90 % des rechutes surviennent lors des deux premières années suivant le traitement. Une surveillance rapprochée est par conséquent nécessaire. La surveillance repose sur l'examen clinique. La Société Française d'ORL (SFORL) préconise un examen clinique tous les deux mois pendant la première année, tous les trois mois pendant la deuxième année, tous les quatre mois pendant la troisième année, tous les six mois jusqu'à 5 ans puis un examen clinique annuel²⁴. Une imagerie de référence par scanner ou IRM pourra être réalisée trois mois après la fin du traitement. Elle ne sera pas ensuite renouvelée de manière systématique mais uniquement en cas de signe d'appel. Chez les patients tabagiques, un scanner thoracique annuel est recommandé.

RÉFÉRENCES

- ¹ Garrel R, Poissonnet G, Moya Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B *et al.* Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 4010-8.
- ² Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, *et al.* Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 2025-38.
- ³ Kowalski LP, Alcantara PS, Magrin J, Júnior OP. A case-control study on complications and survival in elderly patients undergoing major head and neck surgery. *Am J Surg* 1994 ; 168 : 485-90.
- ⁴ Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. *Radiother Oncol* 2003 ; 68 : 105-11.
- ⁵ Nguyen NP, Vock J, Chi A, Vinh-Hung V, Dutta S, Ewell L, *et al.* Impact of intensity-modulated and image-guided radiotherapy on elderly patients undergoing chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2012 ; 188 : 677-83.
- ⁶ Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009 ; 92 : 4-14.
- ⁷ Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 21-8.
- ⁸ Falk AT, Hébert C, Tran A, Chand ME, Leysalle A, Thariat J, *et al.* Radiotherapy for elderly patients and cetuximab, a monocentric study. *Arch Otorhinolaryngol* 2017 ; 274 : 1061-5.
- ⁹ Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S, Thakar A, Pathy S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer : AIIMS study. *Radiother Oncol* 2004 ; 71 : 275-80.
- ¹⁰ Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, *et al.* The "QUAD SHOT" - a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005 ; 77 : 137-42.
- ¹¹ Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, Jones M, Hickey B, Baumann K, *et al.* Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment - "Hypo Trial". *Radiother Oncol* 2007 ; 85 : 456-62.

- ¹² Agarwal JP, Nemade B, Murthy V, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Gupta T, *et al.* Hypofractionated, palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2008 ; 89 : 51-6.
- ¹³ Monnier L, Touboul E, Durdix C, Lang P, St Guily JL, Huuet F. Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: The IHF2SQ regimen. *Head Neck* 2013 ; 35 : 1683-8.
- ¹⁴ Ortholan C, Aupérin A, Sun X, Tao Y, Renard-Oldrini S, Lafond C, *et al.* Hypofractionated vs standard radiotherapy in elderly unfit patients with HN cancer: ELAN-RT trial. *ICHNO-ECHNO* 2022.
- ¹⁵ Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, *et al.* Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 12 : CD002026.
- ¹⁶ Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, *et al.* Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2091-8.
- ¹⁷ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1116-27.
- ¹⁸ Guigay J, Auperin A, Mertens C, Even C, Geoffrois L, Cupissol D, *et al.* Personalized treatment according to geriatric assessment in first-line recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell cancer (HNSCC) patients aged 70 or over: ELAN (ELderly heAd and Neck cancer) FIT and UNFIT trials. *Ann Oncol* 2019 ; 30 : v450.
- ¹⁹ Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, *et al.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 ; 394 : 1915-28.
- ²⁰ Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, *et al.* Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1856-67.
- ²¹ Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, *et al.* Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 ; 393 : 156-67.
- ²² Saleh K, Auperin A, Martin N, Borcoman E, Torossian N, Iacob M, *et al.* Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in elderly patients (≥ 70 years) with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2021 ; 157 : 190-7.
- ²³ Even C, Daste A, Saada-Bouazid E, Lefebvre G, Fayette J, Zanetta S, *et al.* A safety study of nivolumab in patients with recurrent and/or metastatic platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head

and neck (R/M SCCHN): Interim analysis on 199 patients - The TOPNIVO study on behalf of the GORTEC and the Unicancer Head & Neck Group. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 6032.

²⁴ Halimi C, Barry B, De Raucourt D, Choussy O, Dessard-Diana B, Hans S, *et al.* Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL), short version. Diagnosis of local recurrence and metachronous locations in head and neck oncology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck* 2015 ; 132 : 287-90.

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA THYROÏDE

Cécile Chougnnet

23

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

**Cancer différencié de la thyroïde (cancer papillaire de la thyroïde ou cancer vésiculaire)
Stade I : T1 ou T2T3a/N0 ou Nx/M0**

• *Traitement de première intention*

1. Surveillance clinique possible si taille du cancer inférieure à 15 mm à l'échographie.
2. Sinon chirurgie : lobo isthmectomie thyroïdienne de préférence ou discuter de thyroïdectomie totale si nodules controlatéraux à l'échographie, +/- évidemment ganglionnaire homolatéral.
3. +/- Substitution par levothyroxine si nécessaire → objectif TSH normale 0,5 à 4 mUI/L si bilan normal.

Stade II : T1 ou T2/N1/M0 ou T3b/N0 ou N1/M0

• *Traitement de première intention*

1. Chirurgie : thyroïdectomie totale +/- associée à un évidement ganglionnaire si anomalie à l'échographie (central +/- latéral).
2. Substitution par levothyroxine à vie : objectif TSH normale 0,5 à 4 mUI/L si bilan normal.
3. Discuter traitement par iode 131 radioactif en hospitalisation : 1 gélule orale après 2 injections IM de TSH recombinante (thyrotropine) puis scintigraphie post thérapeutique.
 - *Si sujet non éligible* : surveillance simple clinique et échographique. Une chirurgie partielle type lobectomie thyroïdienne peut aussi être envisagée (pas iode 131).

Stade III : T4a/N0 ou N1 ou Nx/M0 ou forme histologique agressive type peu différencié

• *Traitement de première intention*

1. Chirurgie : thyroïdectomie totale ± associée à un évidement ganglionnaire, après bilan extension tumoral.
2. Substitution par levothyroxine à vie, objectif TSH normale 0,5 à 4 mUI/L.
3. Traitement adjuvant par iode 131 radioactif en hospitalisation : administration orale d'1 gélule de 3 700 MBq d'iode 131 après 2 injections IM de TSH recombinante (thyrotropine) puis scintigraphie post thérapeutique.
4. Si sujet non éligible : surveillance simple par échographie ou chirurgie partielle seule.
 - *Si sujet non éligible* : surveillance simple par échographie ou chirurgie partielle seule.

Stade IV : T4b ou M1

• *Traitement de première intention après évaluation morbi-mortalité et après avis spécialisé si métastases ou localement avancé*

1. Chirurgie si opérable et après bilan d'extension tumorale complet : thyroïdectomie totale ± associée à un

évidement ganglionnaire (selon échographie et type histologique).

2. Substitution par levothyroxine à vie en post-opératoire, objectif TSH normale 0,5 à 2 mUI/L.

+/- Traitement adjuvant/thérapeutique par iode 131 radioactif en hospitalisation : administration orale (seulement après thyroïdectomie si elle a été possible) d'1 gélule de 3700 MBq d'iode 131 après arrêt levothyroxine ou après 2 injections IM de TSH recombinante, selon décision de RCP et état général.

3. Puis scintigraphie post thérapeutique.

• ***Traitement de première intention si non opérable, localement avancé ou métastatique d'emblée***

1. Traitement spécifique des métastases à visée fonctionnelle et antalgique : chirurgie orthopédique, neurochirurgie, radiologie interventionnelle, radiothérapie.

Si réfractaire à l'iode ou pouvant être considéré comme tel (thyroïdectomie impossible) : discussion avis spécialisé *via* le réseau TUTHYREF (centres experts régionaux), après biopsie pour confirmer le type histologique.

2. Thérapie ciblée orale à posologie réduite de type lenvatinib ou sorafenib (AMM) ou inhibiteur ciblé ou protocole thérapeutique, après évaluation gériatrique et cardiovasculaire.

3. Dans quelques cas d'adénopathies cervicales inopérables, rapidement évolutives et compressives : radiothérapie cervicale.

- *Si sujet non éligible* : prise en charge palliative.

• ***Remarques :***

- stade TNM AJCC utilisé 8^e édition (2017) ;
- la TSH recombinante peut être effectuée par voie sous-cutanée profonde si contre-indication aux injections intramusculaires ;
- l'objectif de TSH à adapter à la fonction cardiaque du patient : attention au surdosage en levothyroxine car hyperthyroïdie clairement délétère chez les sujets âgés (trouble du rythme, amyotrophie, complications osseuses et psychiatriques, etc.)

Cancer indifférencié de la thyroïde ou cancer anaplasique

- prise en charge différente, avis oncologique spécialisé et urgent.

Cancer médullaire de la thyroïde

• *Traitement de première intention*

- chirurgie : thyroïdectomie totale \pm associée à un évidement ganglionnaire, après bilan extension tumoral ;
- après dosage pré opératoire des marqueurs tumoraux calcitonine, ACE ;
- après avoir éliminé éventuel phéochromocytome associé.

Avis spécialisé pour faire recherche mutation gène RET intra tumorale systématique même en l'absence d'antécédent familial (cancer médullaire familial).

RÉFÉRENCES

HaugenBR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, NikiforovYE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016 ; 26 : 1-133.

Gervasi R, Orlando G, Lerosé MA, Amato B, Docimo G, Zeppa P, et al. Thyroid surgery in geriatric patients: a literature review. *BMC Surg* 2012 ; 12 : S16.

Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 923-32.

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES DU PANCRÉAS

Romain Coriat, Anne Chahwakilian

24

219

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs rares dont la prise en charge est complexe. Depuis quelques années un effort d'harmonisation du diagnostic anatomopathologique a été fait avec, notamment, la classification OMS WHO 2010¹, puis depuis 2017 la classification OMS 2017 actuellement reconnue internationalement² et actualisée en 2019³.

Toutes les néoplasies neuroendocrines doivent être classées selon la classification de l'OMS, qui repose sur la différenciation histologique (Tumeurs neuroendocrines (TNE) *versus* carcinomes neuroendocrines (CNE)) et le grade tumoral, basé sur l'index de prolifération qui est mesuré par l'index Ki67 et l'indice mitotique. La dernière version de 2019 (Tableau 1) identifie la catégorie des TNE G3 dans toutes les localisations digestives (WHO Classification of Tumours. 2019). Les autres facteurs pronostiques restent le taux de chromogranine A (Marqueur sérique général considéré comme le témoin

Prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas

de la sécrétion hormonale), le siège de la tumeur, sa taille, et son caractère localisé ou métastatique.

Tableau 1 : Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l’OMS. Adapté et modifié d’après WHO Classification of Tumours. 2019.

	Ki67*	Index mitotique**
Grade 1 (G1)	< 3 %	< 2
Grade 2 (G2)	3-20 %	2-20
Grade 3 (G3)	> 20 %	> 20
	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié
CNE***		Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MiNEN		Néoplasie mixte neuroendocrine - non neuroendocrine

CNE, carcinome neuroendocrine ; TNE, tumeur neuroendocrine.
* L’index de prolifération Ki67 est déterminé par comptage d’au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage.
** L’indice mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm² (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm² (soit une aire totale 10 mm²). Le grade final est basé sur celui des deux indices de prolifération classant la lésion dans la catégorie de plus haut grade.
*** Les CNE sont considérés comme de haut grade (G3) par définition.

La Classification TNM la plus récente reste celle de 2017 (8^e classification Tumor-Node-Metastases (TNM) des TNE selon l’UICC)⁴.

La stratégie de prise en charge dans les TNE pancréatiques (TNEP) doit tenir compte de ces facteurs, ainsi que, chez le sujet âgé, des risques liés aux traitements, et des données épidémiologiques concernant l’histoire

naturelle de ces tumeurs et leurs espérances de vie attendues.

Tumeurs bien différenciées : tumeurs fonctionnelles

• *Traitement de première intention*

Pour les tumeurs responsables de symptômes liés à une production tumorale de peptides ou d'amines, un traitement antisécrétoire doit être instauré en première intention, avec des analogues de somatostatine (ASST) et d'autres agents appropriés au syndrome spécifique.

La recherche d'une NEM 1 (Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1), syndrome de pré-disposition héréditaire, rare chez le sujet âgé, doit être systématique.

• *Cas particuliers des insulinomes*

Traitement chirurgical : résection de la TNEP responsable de l'hypersécrétion d'insuline⁵.

Traitement initial recommandé : le diazoxide⁶.

Traitement médical de 2^e ligne possible si métastases et hypoglycémies persistantes : l'everolimus^{6,7}, donc potentiellement efficace sur le contrôle glycémique⁸.

• *Cas particuliers des gastrinomes et syndromes de Zollinger Ellison (SZE)*

Traitement initial : il repose sur de fortes doses d'inhibiteurs de la pompe à protons⁹, adaptées à la réponse clinique et endoscopique⁵.

• *Cas particuliers des syndromes carcinoïdes*

Traitement reposant sur les analogues de la somatostatine¹⁰ : octréotide ou lanréotide avec objectif de moins de 3 selles et moins de 3 flushs par jour⁵.

• *Cas particulier des VIPomes et glucagonomes*

Traitement de référence : ASST à doses adaptées aux symptômes.

• *Analogues de la somatostatine*

Le lanréotide et l'octréotide se lient aux récepteurs à la somatostatine (SSTR), principalement sst-2 et sst-5, ce

qui inhibe efficacement la sécrétion hormonale, et améliore les symptômes tels que les bouffées vasomotrices et la diarrhée.

80 % des TNE bien différenciées expriment des SSTR *versus* un peu moins de 50 % pour les TNE peu différenciées.

Il n'y a pas de différences entre les deux médicaments sur le contrôle des symptômes ou la réponse biochimique¹¹.

Un nouvel analogue, le paziréotide, qui se lie plus spécifiquement au récepteur 5, est une alternative dans les TNE fonctionnelles réfractaires aux autres analogues¹².

Tumeurs bien différenciées non métastatiques

• *Traitement de première intention*

La chirurgie est et reste quel que soit l'âge le traitement de référence car il est le seul susceptible d'obtenir une guérison, et doit être réalisé dans des centres experts, surtout si syndrome oncogénétique. Elle nécessite obligatoirement en pré-opératoire⁵ :

- une discussion en RCP experte des indications et des procédures chirurgicales, avec évaluation du risque opératoire ;
- un contrôle de toute hypersécrétion hormonale et de ses conséquences cliniques et biologiques ;
- Une prise en charge par un anesthésiste idéalement expérimenté dans la chirurgie des TNE, qui inclura un traitement anti-sécrétoire (IPP à fortes doses pour les SZE, ASST pour les syndromes carcinoïdes, les VIPomes, et les glucagonomes) en péri-opératoire des TNE fonctionnelles⁵.

TNE bien différenciées (G1/G2) isolées

• *TNE ampullaires ?*

= Risque accru de métastases ganglionnaires et de survie plus courte.

Chirurgie radicale + curage recommandée si tumeur \geq 2 cm, à réaliser dans des centres experts.

Option pour les petites tumeurs < 10-15 mm et sans adénopathie suspecte.

Ampullectomie possible en particulier chez les patients présentant des comorbidités qui ne sont pas de bons candidats à une duodéno-pancréatectomie céphalique. Cette chirurgie doit être effectuée dans des centres spécialisés⁵.

- *Tumeur < 2 cm de diamètre, sans métastases à distance, bien différenciée de grade 1 ou 2 bas avec Ki67 < 5 % de seuil non défini avec précision, asymptomatique, avec des signes typiques de TNE de bas-grade à l'imagerie, sans dilatation canalaire pancréatique ou biliaire sur l'imagerie en coupe, et sans progression sur les images de suivi*

Si la résection nécessite une chirurgie lourde, il est possible de ne pas intervenir et de surveiller le patient par échoendoscopie et IRM ou scanner à 6 mois puis tous les ans (Recommandations de l'ENETS, la *European Neuroendocrine Tumor Society*, et du TNCD, le Thésaurus National de Cancérologie Digestive)^{13,14}.

Néanmoins, une étude récente plaide pour la chirurgie, énucléation ou pancréatectomie partielle, pour ces petites tumeurs, avec un bénéfice respectif sur le risque de décès de 75 et 58 %¹⁵ comparé à un simple suivi observationnel. Bien que prometteuse, il y a cependant des limites à cette étude (Entre autres un âge moyen des patients opérés de 56 à 58 ans, et l'absence d'informations concernant les comorbidités) qui justifient d'aller plus loin dans cette alternative, entre autre par une étude prospective randomisée incluant plus de patients âgés.

- *Autres tumeurs < 2 cm et tumeurs ≥ 2 cm*

Traitement de première intention : la chirurgie. Il faut opérer les patients si possible même si extension locorégionale sauf si risque opératoire trop élevé ou si conséquences fonctionnelles postopératoires prévisibles sévères⁵. Aux USA, 75 % des tumeurs < 1 cm et 80 % de celles > 1 cm et ≤ 2 cm sont réséquées avec une survie à 5 ans prolongée¹⁶.

Pancréatectomie centrale ou distale, duodénopancréatectomie céphalique, avec curage ganglionnaire systématique.

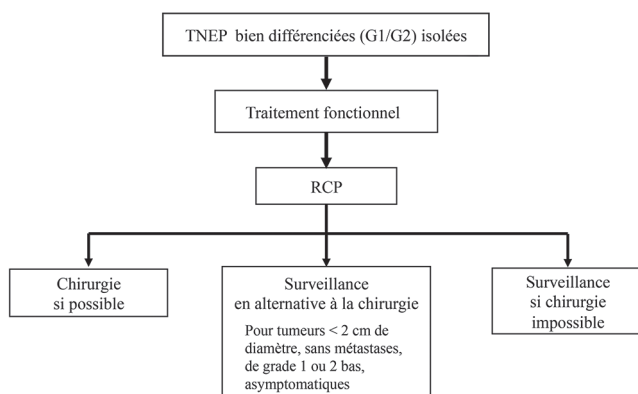
Une cholécystectomie doit être systématiquement discutée chez les patients atteints de TNE pancréatique à haut risque de récurrence, en raison des risques ultérieurs de lithiase vésiculaire associée aux ASST¹⁷.

En cas de pronostic rassurant, une pancréatectomie d'épargne avec un simple *picking* ganglionnaire peut se discuter (Compromis bénéfice-risque). Une alternative pourrait être une nouvelle technique réalisée dans certains centres de recours : la radiofréquence pancréatique. Cette technique, actuellement en développement dans certains centres et toujours non recommandée en routine, consiste à réaliser une destruction des TNEP, dont les insulinomes, de grade 1 (Ki67 < 3 %) par radiofréquence et est donc limitée aux lésions de moins de 2 cm non métastatiques^{18,19}.

La chirurgie des malades atteints de TNE doit être faite dans des centres experts²⁰. Ces traitements seront à discuter en réunion de concertation pluriprofessionnelle (RCP) incluant idéalement une évaluation gériatrique standardisée (EGS) et une consultation d'anesthésie. En effet, les complications sont fréquentes : post-opératoires (hémorragies, retards à la vidange gastrique, fistules pancréatiques, décès^{21,22}, et gériatriques (confusion, déshydratation, chutes et fractures, escarres, syndrome de glissement, etc.)^{23,24}, rendant peu de sujets âgés éligibles comme le suggèrent les moyennes d'âges (50-60 ans) des patients de nombreuses études. Cependant, des études et méta-analyses ont montré que les risques opératoires de la chirurgie pancréatique chez le sujet âgé étaient surtout corrélés au terrain, et en particulier aux comorbidités, et qu'une sélection soigneuse des patients pouvait limiter ces risques²⁴⁻²⁶. La chirurgie cœlioscopique est une alternative intéressante²⁷, l'ensemble des études la comparant aux techniques opératoires par laparotomie montrant des taux de complications moindres²⁷. Mais des essais randomisés sont encore nécessaires, en particulier chez les sujets âgés²⁸. Certains auteurs insistent sur la nécessité de centres spécialisés dans la prise en charge de la chirurgie carcinologique pancréatique des patients très âgés^{29,30}.

• Si la chirurgie est contre-indiquée

La surveillance clinique est une option envisageable, ou une prise en charge similaire (hors chirurgie) aux TNE localement avancées.



Algorithme 1 : Prise en charge des TNEP bien différenciées (G1/G2) isolées.

TNE bien différenciées (G1/G2) avancées et/ou métastatiques

Tous les cas doivent être discutés en RCP experte dédiée aux NNE (En France, dans le cadre du réseau RENATEN)⁵.

Éléments à prendre en considération⁵ :

- le grade et la différenciation tumorale ;
- l'intervalle sans maladie et/ou taux de croissance tumorale ;
- l'expression des récepteurs à la SST en imagerie nucléaire ;
- la fixation en TEP au FDG ;
- le volume tumoral, notamment le taux d'atteinte métastatique hépatique, qui peut être classé semi quantitativement en 4 catégories (0-10, 11-25, 26-50 et > 50 %)³¹ ;
- les métastases extra-hépatiques (en particulier os, péritoine) ;
- la résécabilité de la tumeur primitive et de la maladie métastatique ;
- les caractéristiques des patients (Âge, comorbidités, état général) ;
- les traitements antérieurs et la toxicité cumulative ;
- l'objectif thérapeutique du patient, y compris la qualité de vie ; ceci est particulièrement important car les patients atteints de TNE peuvent avoir une survie très prolongée (> 5-10 ans) même en cas de métastases.

Sujet âgé.

La stratégie thérapeutique doit tenir compte, chez le sujet âgé, en particulier chez le sujet très âgé et/ou avec des comorbidités, du pronostic et des chances de survie à 5 ans. Les données nord-américaines montrent dès 2008 des médianes de survie globale de 136, 77, et 24 mois pour les TNE pancréatiques diagnostiquées respectivement à un stade localisé, localement avancé et métastatiques³². Les taux de survie à 5 ans pour les TNE pancréatiques bien ou peu différenciées sont respectivement de 79 % et 27 %³². Plus récemment, une étude multicentrique a montré tous stades confondus une médiane de survie globale de 6,67 ans avec un taux de survie de 62 % à 5 ans et de 34 % à 10 ans³³. En raison de cette croissance souvent lente des TNE bien différenciées, il est possible d'évaluer l'évolutivité tumorale sur des longues périodes en répétant les scanners thoraco abdomino-pelviens tous les 6 mois.

Tumeur et métastases hépatiques résécables en totalité avec une progression nulle ou faible.

226

Une progression lente peut être arbitrairement définie par une augmentation de la taille de la tumeur ≤ 20 % (critères RECIST) en 12 mois⁵.

Traitement de première intention : la chirurgie. Le traitement chirurgical de la tumeur primitive et des métastases hépatiques peut être proposé si l'évaluation chirurgicale et le bilan gériatrique permettent d'envisager celui-ci^{34,35} après validation en réunion de concertation pluri-professionnelle.

L'importance du geste, le volume hépatique prévisible restant, et les comorbidités doivent être pris en compte par le chirurgien. Le risque de complications et de récives intra-hépatiques peuvent amener, chez le sujet âgé, à valider une non-indication chirurgicale en raison de la morbi-mortalité attendue.

Une cholécystectomie est recommandée⁵.

Un traitement adjuvant anti-tumoral n'est pas indiqué, car sans intérêt démontré.

Une résection chirurgicale peut être reconsidérée en cas de métastases initialement non résécables répondant objectivement au traitement anti-tumoral⁵.

TNE duodéno-pancréatique associée à des métastases non résécables.

Les indications à la résection de la tumeur primitive, en particulier à une duodéno-pancréatectomie, sont rares, et ne concernent pas *a priori* le sujet âgé.

- **Métastases hépatiques non symptomatiques, avec un envahissement hépatique < 50 %, avec un Ki67 < 10 %, et sans progression morphologique**

Traitement de première intention : Analogue de la somatostatine¹²

- Lanréotide³⁶

- Octréotide³⁷

Ils ont une action symptomatique sur les TNEP fonctionnelles³⁴, et une action antiproliférative¹².

L'octréotide à doses moyennes améliore la survie chez les sujets âgés « *fits* »³⁸.

Les sujets très âgés sont le plus souvent exclus des études, comme le prouvent les moyennes d'âges ≤ 65 ans.

- Plus récemment, a été proposé le pasiréotide, qui semble intéressant pour les patients présentant des TNE fonctionnelles n'ayant pas répondu aux autres analogues¹². Il n'y a pas de données actuelles chez le sujet âgé.

Ou simple surveillance si maladie minime ou de faible risque évolutif⁵.

- **Métastases hépatiques progressives et/ou symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou avec un envahissement hépatique > 50 %, et/ou avec un Ki67 > 10 %, et/ou avec métastases osseuses et probablement de TEP au FDG positive ; quand la chirurgie carcinologique n'est pas possible**

Traitement systémique

Chimiothérapie en 1^{re} ligne

Elle est la ligne de traitement après progression sous analogues ou si des critères d'agressivité sont identifiés (Eg : progression RECIST < 1 an), à réaliser car le taux de réponse objective est plus élevé qu'avec les thérapies ciblées ou les analogues de la somatostatine

(uniquement dans les TNE pancréatiques de grade 1 ou 2)³⁹. Le protocole est à valider en interdisciplinarité après évaluation oncogériatrique.

Les schémas utilisés sont :

- streptozocine + 5 FU^{35,40}. Sa néphrotoxicité peut être limitée avec une surveillance stricte⁴¹ ;
- dacarbazine + LV5FU2 ;
- temozolomide + capecitabine (Traitement oral), intéressant chez le sujet âgé à risque de toxicité rénale ou cardiaque³⁹. Le schéma CAPTEM confirme l'intérêt de cette association chez les patients présentant des TNE métastatiques de grades 2 et 3, avec une toxicité gérable⁴² ;
- autres options : FOLFOX (oxaliplatine + 5 FU) ou GEMOX (oxaliplatine + gemcitabine)⁴³. XELOX (capecitabine + oxaliplatine)⁴⁴, FOLFIRI (irinotecan + LV5FU)⁴⁵.

En cas de bonne réponse à la chimiothérapie, la chirurgie peut être rediscutée.

Analogues de la somatostatine en 2^e ligne

Les ASST à des doses augmentées ou à des intervalles réduits, peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous ASST en première ligne⁴⁶.

Thérapies ciblées en 2^e ligne

Elles sont indiquées pour les TNE pancréatiques non résécables ou métastatiques, bien différenciées, et progressives sous analogues de la somatostatine ou sous chimiothérapie, ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie³⁴ :

- le sunitinib, inhibiteur de tyrosine kinase⁴⁷ ;
- l'everolimus, inhibiteur de mTOR⁴⁸.

Le risque d'effets secondaires nécessite une évaluation préthérapeutique rigoureuse et un suivi clinico-biologique rapproché^{47,48}, et peut justifier une interruption de traitement. La tolérance est mal connue chez le sujet âgé. Cela impose une évaluation gériatrique avant toute décision thérapeutique en réunion de concertation pluriprofessionnelle, ainsi que des soins de support. Les études de ces molécules ont mis en évidence, chacune *versus* placebo, un doublement de la survie mais sans effet net sûr, car le taux de réponse sur le volume tumoral était inférieur à 10 %³⁵.

Le bevacimuzab, en association au 5 FU + streptozotocine, semble prometteur⁴⁹.

Traitements loco-régionaux

Thérapies intra-artérielles

- Chimioembolisation intra-artérielle intra-hépatique (CEIAH)

Le taux de réponse de ce traitement varie entre 52 et 86 %⁵⁰. Cette technique est possible chez le sujet âgé, avec un taux de complications comparable à celui des patients plus jeunes⁵¹, mais après évaluation en RCP du rapport bénéfices/risques pour le patient. Elle semble plus efficace que l'embolisation seule⁵².

- Radioembolisation

Cette technique consiste à délivrer en intra-artériel des microsphères chargées à l'Yttrium 90. Elle permet d'obtenir une réponse objective tumorale dans 40 % à 65 % des cas⁵². L'absence de données chez le sujet âgé et le bilan pré-thérapeutique assez lourd en limitent l'utilisation dans cette population, même si cette technique semble assez bien tolérée.

Radiofréquence

Il s'agit d'une technique peu invasive pour une petite métastase < 5 cm ou 3 métastases < 3 cm ou une somme des diamètres < 8 cm⁵⁰. C'est une alternative intéressante chez le sujet âgé non accessible à la chirurgie^{53,54} mais qui peut supporter une anesthésie générale. Au regard des données de la littérature, l'indication principale de la RFP concerne le traitement de tumeurs neuroendocrines pancréatiques de moins de 2 cm avec un Ki67 < 3 %.

Radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Ou PRRT (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*).

Cette technique consiste en une irradiation ciblée de la tumeur et des métastases après administration d'un analogue de la somatostatine marqué au Lutétium (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), qui délivre un rayonnement bêta cytotoxique⁵⁵.

Ce traitement fait l'objet de travaux prometteurs⁵⁶ dans les TNEP, mais n'est pas remboursé même s'il a l'AMM dans cette indication. Zandee *et al.* ont

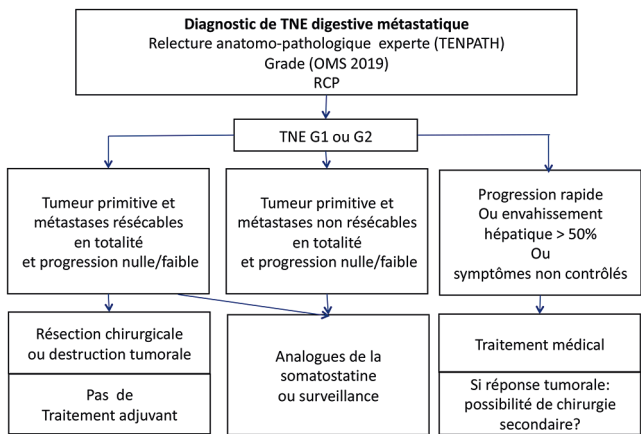
ainsi montré rétrospectivement une réponse partielle ou complète chez 59 % des patients et un taux de contrôle de la maladie de 78 %, avec une relative bonne tolérance. Une étude randomisée incluant plus de patients, en particulier très âgés, est donc souhaitable. Mais ce traitement apparaît intéressant en première intention pour les TNEP fonctionnelles métastatiques du sujet âgé.

Alternative : la chirurgie de réduction tumorale sur les métastases hépatiques

Ce type de chirurgie est une alternative aux thérapies locales en cas de tumeur fonctionnelle symptomatique, ou de tumeur non fonctionnelle peu évolutive avec métastases hépatiques macroscopiquement résécables ou destructibles en totalité. Elle peut être pratiquée en plusieurs temps, et être associée à de la radiofréquence. Le traitement sera à envisager après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire, et reste réservé à des situations très sélectionnées⁵.

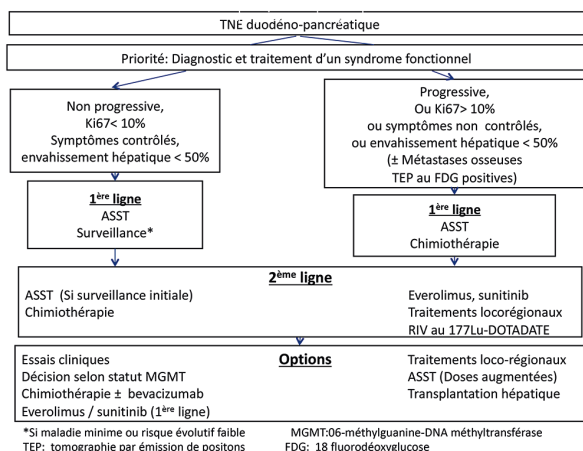
La transplantation hépatique

Exceptionnelle, ne concerne pas les sujets âgés.



Algorithme 2 : Algorithme de prise en charge des TNE digestives G1 G2 métastatiques

(D'après le Thesaurus National de Cancérologie Digestive Version 2020)



Algorithme 3 : Prise en charge des TNE digestives G1 G2 métastatiques non résécables.

(D'après le Thésaurus National de Cancérologie Digestive Version 2020)

Carcinomes neuroendocrines du pancréas (grades 3 peu différenciés)

Ces tumeurs sont rares (5 à 10 % des TNEP), et restent de pronostic péjoratif⁵⁷. Une fois le diagnostic posé, le traitement constitue une urgence relative.

CNE métastatiques

• Traitement de première intention : la résection chirurgicale⁵⁷

Ce geste n'est possible que dans 20 à 30 % des cas, pour les tumeurs localisées, et que si l'état général est très bon. En effet, les complications sont fréquentes²¹, avec des taux de mortalité et de morbidité de la résection chirurgicale de respectivement de 5 à 50 % en fonction du type d'intervention⁵⁸, avec de plus un risque de récurrence non négligeable. L'indication est donc rarement posée chez le sujet âgé.

En théorie, un traitement adjuvant peut être envisagé compte tenu de l'agressivité potentielle de ces lésions.

• Chimiothérapie

Adjuvante. Ce traitement doit être débuté rapidement et adjuvant si le traitement chirurgical est curatif.

Le protocole recommandé classique associe cisplatine et étoposide^{59,60}. La tolérance médiocre de ce protocole en limite sa prescription chez les sujets âgés, du fait des risques rénaux et cardiaques.

Une alternative en cas de contre-indication au cisplatine est l'association carboplatine + étoposide.

Néoadjuvante. Une chimiothérapie par etoposide + cisplatine (ou carboplatine) peut être envisagée en néoadjuvante en cas de contre-indication ou de retard à la chirurgie.

• *Autres thérapeutiques*

Il y a actuellement trop peu de données concernant la place des traitements tels que analogues de la somatostatine, thérapies ciblées, chimioembolisation, radiothérapie interne vectorisée, dans le traitement des tumeurs neuroendocrines grade 3.

CNE métastatiques

• *1^{re} ligne ; la chimiothérapie*

Etoposide + cisplatine (ou carboplatine). Taux de réponse d'environ 40-50%, SSP d'environ 6-9 mois, et survie globale médiane d'environ un an⁶¹⁻⁶³.

Efficacité de la chimiothérapie à évaluer / 2-3 cycles, pour un total de 6 cycles suivis d'une pause en l'absence de progression :

Si progression après 4 à 6 mois de pause : reprendre la même chimiothérapie.

Si progression pendant les 4 à 6 mois de pause : chimiothérapie de 2^e intention.

• *2^e ligne*

Pas de traitement de 2^e ligne de référence.

Options : FOLFIRI⁶⁴ et FOLFOX⁶⁵ avec des taux de réponse objective < 30 % et une SSP médiane < 5 mois. A réserver à des patients ECOG PS 0-1 ou « fits ».

A noter une possible bonne activité anti-tumorale de l'association bevacizumab - FOLFOX ou FOLFIRI⁶⁶, demandant à être confirmée par des essais thérapeutiques en cours.

TNE pancréatiques de grade 3 bien différenciées

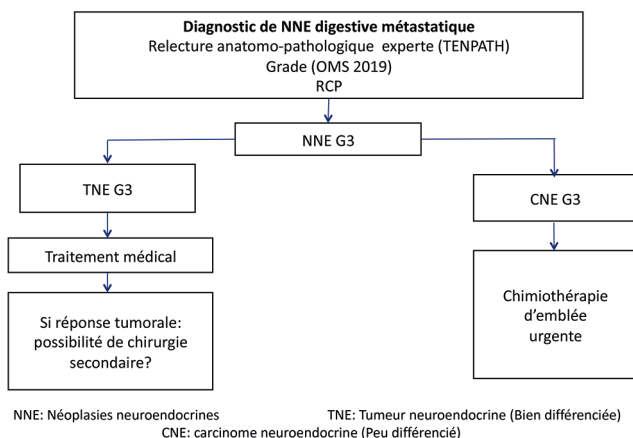
Il n'y a pas beaucoup de recommandations actualisées du fait de l'hétérogénéité de ces tumeurs⁶⁰. Il existe en effet des TNE de grade 3 d'index mitotique et/ou Ki-67 > 20 % bien différenciées. Dans tous les cas, une relecture par un membre du réseau TEN Path est indispensable. La prise en charge repose en effet sur l'anatomopathologie (en particulier le caractère de différenciation de la tumeur, et son grade histologique corrélé à la prolifération cellulaire), et le statut métastatique⁵.

• Chirurgie traitement de première intention pour les tumeurs localisées⁵⁷

Cette chirurgie est donc également possible pour les petites TNE pancréatiques bien différenciées de grade 3.

• Chimiothérapie

Le protocole est comparable à celui des TNE pancréatiques de grade 2 bien différenciées pour les formes avec un grade de prolifération modérément élevé³⁵, un récent travail remettant en question les chimiothérapies à base de platine dans les TNEP de grade 3 bien différenciées avec un ki67 \leq 55-60 %⁶⁷.



Algorithme 4 : Algorithme de prise en charge des NNE digestives G3 métastatiques.

(D'après le Thésaurus National de Cancérologie Digestive Version 2020)

Surveillance

Dans tous les cas, quel que soit le projet thérapeutique décidé en RCP, il faut profiter de la RCP pour faire avec le gériatre un projet de soins de support, entre autres nutritionnels⁶⁸, de Soins de Suite éventuellement, de suivi rapproché, et de qualité de vie.

Le suivi sera sur le long terme du fait du risque très tardif de récurrence métastatique métachrone⁵.

1) Si un simple suivi est décidé :

- le suivi devra être semestriel pour les petites TNEP isolées de grade 1 ou 2 ;
- le suivi devra être trimestriel ou en fonction de l'évolution pour les autres TNE pancréatiques.

2) Suivis pré, péri, et post-opératoires :

TNE non métastatiques avec chirurgie curative :

Après 3 à 6 mois

Puis/6-12 mois pendant 5 ans

Puis/12-24 mois pendant 10 ans

TNE métastatiques :

À 3 mois puis/3-6 mois ou en fonction de la clinique et/ou de la biologie.

3) Surveillances des analogues de la somatostatine

4) Surveillance des chimiothérapies

5) Effets secondaires iatrogènes tardifs à dépister

- insuffisance rénale (Streptozocine, RIV) ;
- insuffisance cardiaque (Sunitinib, doxorubicine) ;
- atteinte médullaire (RIV, agents alkylants).

RÉFÉRENCES

- ¹ Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, *et al.* Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO classification of tumours of the digestive system. *International Agency for Research on Cancer* 2010 : 13-4.
- ² Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, Klimstra DS, Komminoth P, Osamura RY, *et al.* WHO classification of neoplasms of the neuroendocrine pancreas. pp : 211-4. In: WHO classification of tumours of endocrine organs. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, eds. WHO/IARC Classification of tumours, 4th Edition, Lyon: *IARC Press*. 2017 ; pp 210-39.
- ³ WHO Classification of Tumors. Digestive System Tumours. IARC. Lyon.
- ⁴ Bierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C & International Union against Cancer 2017 TNM Classification of Malignant Tumours. Oxford, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- ⁵ Thesaurus National de Cancérologie Digestive - Chapitre 11 : Néoplasies Neuroendocrines Digestives (NNED) - 17/03/2020. www.snfge.org.
- ⁶ Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, *et al.* Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol* 2013 ; 74 : 523-33.
- ⁷ Cuesta Hernández M, Gómez Hoyos E, Marcuello Foncillas C, Sastre Valera J, Díaz Pérez JÁ. Advanced malignant insulinoma. Everolimus response and toxicity. *Endocrinol Nutr* 2014 ; 61 : e1-e3.
- ⁸ Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruszniewski P, Niccoli P, *et al.* Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2013 ; 168 : 665-74.
- ⁹ Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012 ; 95 : 98-119.
- ¹⁰ Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 125-38.
- ¹¹ Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003 ; 10 : 459-62.
- ¹² Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : 1682.

- ¹³ Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 153-71.
- ¹⁴ Gaujoux S, Partelli S, Maire F, D'Onofrio M, Larroque B, Tamburrino D, *et al.* Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : 4784-9.
- ¹⁵ Jordan R, Martin JA, Yoon JY, Schwartz M, Sarpel U, Labow DM, *et al.* Outcomes After Differing Surgical Strategies in Patients With Small Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2019 ; 48 : e50-1.
- ¹⁶ Chivukula SV, Tierney JF, Hertle M, Poirier J, Keutgen XM. Operative Resection in Early Stage Pancreatic Neuroendocrine Tumours in the United States: Are we over- or undertreating patients? *Surgery* 2020 ; 167 : 180-6.
- ¹⁷ Brighi N, Lamberti G, Maggio I, Manuzzi L, Ricci C, Casadei R, *et al.* Biliary stone disease in patients receiving somatostatin analogs for neuroendocrine neoplasms. A retrospective observational study. *Dig Liver Dis* 2019 ; 51 : 689-94.
- ¹⁸ Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2019 ; 51 : 836-42.
- ¹⁹ Ratone JP. Radiofréquence biliaire et/ou pancréatique : un nouvel outil pour la destruction tumorale? Association de Formation Médicale Continue d'Hépatogastro-Entérologie. Post'U (2021). www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/radiofrequence.
- ²⁰ Levi S, Gough BI, Darcy CE, Petrelli NJ, Bennett JJ. Pancreas Resection: 30 and 90-Day Outcomes in octogenarians. *Surg Oncol* 2021 ; 37 : 101319.
- ²¹ Jilesen AP, van Eijck CH, in't Hof KH, van Dieren S, Gouma DJ, van Dijkum EJ. Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review. *World J Surg* 2016 ; 40 : 729-48.
- ²² Faitot F, Gaujoux S, Barbier L, Novaes M, Dokmak S, Aussilhou B, *et al.* Reappraisal of pancreatic enucleations: A single-center experience of 126 procedures. *Surgery* 2015 ; 158 : 201-10.
- ²³ Pedziwiatr M, Malczak P, Mizera M, Witowski J, Torbicz G, Major P, *et al.* Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Head Tumours in the Elderly: Systematic review and Meta-analysis. *Surg Oncol* 2018 ; 27 : 346-64.
- ²⁴ Tan HJ, Saliba D, Kwan L, Moore AA, Litwin MS. Burden of Geriatric Events Among Older Adults Undergoing Major Cancer Surgery. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1232-41.

- ²⁵ Casadei R, Ricci C, Lazzarini E, Taffurelli G, D'Ambra M, Mastroberto M, *et al.* Pancreatic resection in patients 80 years or older: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas* 2014 ; 43 : 1208-18.
- ²⁶ Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M, Smith J, DeVito P. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. *HPB (Oxford)* 2012 ; 14 : 649-57.
- ²⁷ Tamburrino D, Partelli S, Renzi C, Crippa S, Muffatti F, Perali C, *et al.* Systematic review and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNEs). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 11 : 65-73.
- ²⁸ Guilianni A, Ceccarelli G, Rocca A. The Role of laparoscopic Distal Pancreatectomy in Elderly Patients. *Minerva Chir* 2018 ; 73 : 179-87.
- ²⁹ Sperti C, Moletta L, PozzaWorld G. Pancreatic resection in very elderly patients: A critical analysis of existing evidence. *J Gastrointest Oncol* 2017 ; 9 : 30-6.
- ³⁰ Tan E, Song J, Lam S, D'Souza M, Crawford M, Sandroussi C. Postoperative outcomes in elderly patients undergoing pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2019.
- ³¹ Zappa M, Hentic H, Vullierme MP, Lagadec M, Ronot M, Ruzsiewicz P, *et al.* Is visual radiological evaluation of liver tumour Burden in patients with neuroendocrine tumours reproducible? *Endocr Connect* 2017 ; 6 : 33-8.
- ³² Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, *et al.* One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3063-72.
- ³³ Jimenez-Fonseca P, Monleon Getino A, Krug S, Fierro Maya F, Tamagno G, DeHerder W, *et al.* A univariate analysis of factors influencing survival in advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Conference: 13th annual ENETS conference for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumor disease. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 (Suppl 1) : abstract 1403.
- ³⁴ Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 153-71.
- ³⁵ Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 172-85.

³⁶ Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 224-33.

³⁷ Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4656-63.

³⁸ Shen C, Xu Y, Dasari A, Shih YC, Yao JC. Octreotide LAR Dosage and Survival Among Elderly Patients With Distant-Stage Neuroendocrine Tumors. *Oncologist* 2016 ; 21 : 308-13.

³⁹ Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology* 2009 ; 89 : 471-6.

⁴⁰ Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-Doxorubicin, Streptozocin-Fluorouracil, or Chlorozotocin in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 519-23.

⁴¹ Mitry E, Lombard-Bohas C, Caroli-Bosc FX, Legoux JL, Ruszniewski PB, Seitz JF, et al. 2014a Renal effects of streptozocin: Preliminary results of the STREPTOTOX prospective study. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 15155.

⁴² Sahu A, Jefford M, Lai-Kwon J, Hicks R.J, Michael M. CAPTEM in Metastatic Well-Differentiated Intermediate to High Grade Neuroendocrine Tumours. A Single Centre Experience. *J Clin Oncol* 2019 ; 2019 : 1-7.

⁴³ Dussol AS, Joly MO, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec JY, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer* 2015 ; 121 : 3428-34.

⁴⁴ Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 ; 59 : 637-42.

⁴⁵ Brix-Benmansour H, Jouve JL, Mitry E, Bonnetain F, Landi B, Hentic O, et al. Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 912-6.

⁴⁶ Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, et al. 2012 Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. *J Endocrinol Invest* 2012 ; 35 : 326-31.

⁴⁷ Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-

Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 501-13.

⁴⁸ Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 514-23.

⁴⁹ Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial) - A phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014 ; 50 : 3098-106.

⁵⁰ de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur J Endocrinol* 2015 ; 172 : R151-66.

⁵¹ Cohen MJ, Levy I, Barak O, Bloom AI, Fernández-Ruiz M, Di Maio M, et al. Trans-arterial chemo-embolization is safe and effective for elderly advanced hepatocellular carcinoma patients: results from an international database. *Liver Int* 2014 ; 34 : 1109-17.

⁵² De Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V. Liver Transarterial embolization in metastatic neuroendocrine tumours. *Rev Endoc Metab Disord* 2017 ; 18 : 459-71.

⁵³ Borzio M, Dionigi E, Parisi G, Raguzzi I, Sacco R. Management of hepatocellular carcinoma in the elderly. *World J Hepatol* 2015 ; 7 : 1521-9.

⁵⁴ Aparicio T, Mitry E, Sa Cunha A, Girard L. Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 1014-23.

⁵⁵ Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. 177Lu-dotatate significantly improves progression-free survival in patients with mid gut neuroendocrine tumours: results of the phase III NETTER-1 trial. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 : S710.

⁵⁶ Zandee WT, Brabander T, Blazevic A, Kam BLR, Teunissen JJM, Feelders RA, et al. Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 1336-44.

⁵⁷ Crippa S, Partelli S, Belfiori G, Palucci M, Muffatti F, Adamenko O, et al. Management of neuroendocrine carcinomas of the pancreas (WHO G3): A tailored approach between proliferation and morphology. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 : 9944-53.

⁵⁸ Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997 ; 226 : 248-57.

- ⁵⁹ Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist* 2016 ; 21 : 1191-9.
- ⁶⁰ Fazio N, Milione M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer Treat Rev* 2016 ; 50 : 61-7.
- ⁶¹ Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999 ; 81 : 1351-5.
- ⁶² Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991 ; 68 : 227-32.
- ⁶³ Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 152-60.
- ⁶⁴ Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* 2012 ; 19 : 751-7.
- ⁶⁵ Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015 ; 22 : 289-98.
- ⁶⁶ Collot T, Fumet JD, Klopfenstein Q, Vincent J, Bengrine L, Ghiringhelli F. Bevacizumab-based Chemotherapy for Poorly-differentiated Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Res* 2018 ; 38 : 5963-8.
- ⁶⁷ Heetfels M, Chougnet CN, and other Knowledge Network members. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015 ; 22 : 657-64.
- ⁶⁸ La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and Pancreatic Surgery: Prevalence and outcomes. *J Surg Oncol* 2013 ; 107 : 702-8.

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS CÉRÉBRALES

*Florence Laigle-Donadey,
Loïc Feuvret, Philippe Cornu*

25

Ce chapitre reprend les recommandations concernant les prises en charge des tumeurs cérébrales spécifiques du sujet âgé. En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé dans certains types histologiques ou certaines phases de la maladie, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature médicale.

Gliome malin chez un patient avec $IK \geq 70$

• *Traitement de première intention*

Chirurgie

Depuis les résultats présentés à l'EANO 2021 de l'essai français prospectif randomisé « CSA », évaluant l'impact de la « chirurgie » versus la « biopsie » chez les patients âgés : recommandation, en cas d'opérabilité, et en l'absence de contre-indication anesthésique, d'une résection chirurgicale après évaluation neurologique et gériatrique du rapport bénéfice/risque (essai n'ayant pas permis de montrer de bénéfice de la chirurgie d'exérèse sur la survie, mais retrouvant un impact positif sur la qualité de vie et l'autonomie : dégradation moins sévère de celles-ci, ainsi qu'une amélioration significative, bien que modeste, de la survie sans progression).

Si résection non retenue : biopsie.

Radiothérapie avec chimiothérapie concomitante et adjuvante à la radiothérapie par témozolomide

Transposition du schéma dit de « Stupp » à la population âgée, devenue depuis la publication des données de l'essai prospectif randomisé Européen et Canadien, « EORTC 26062-22061 » le nouveau traitement de référence, sous réserve d'un bon état général et fonctionnel.

Schéma de radiothérapie : privilégier un schéma « court » de radiothérapie (40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines), plutôt que le schéma « classique » de 60 Gy sur 6 semaines, long et contraignant.

Chimiothérapie seule

Alternative à la radio-chimiothérapie accélérée parfois utilisée au cas par cas, surtout chez les patients ayant un statut méthylé du promoteur de la MGMT en fonction du contexte, après discussion en RCP (données rétrospectives + évaluation par deux essais randomisés réalisés dans les pays nordiques « NOA-8 » et « NORDIC trial »).

• Traitement des récurrences ultérieures

1^{re} récurrence :

- a. vérification de l'opérabilité de la récurrence : nouvelle chirurgie le cas échéant ;
- b. chimiothérapie par témozolomide mensuel (150-200 mg/m² j1-J5) pour les patients n'ayant pas reçu initialement de chimiothérapie par témozolomide concomitante et adjuvante.

2^e récurrence :

- a. en l'absence de contre-indication : traitement ciblé par bevacizumab après discussion en RCP, et information du patient et de sa famille sur le caractère hors AMM de la prescription et les risques de ce traitement, souvent en association à une chimiothérapie par CCNU en commençant à doses réduites ;
- b. si contre-indication au bevacizumab : CCNU seul ;
- c. possibilité d'envisager dès ce stade des soins de support seuls en fonction de l'état clinique et de la qualité de vie du patient et de son souhait et/ou celui de l'entourage.

3^e récurrence : discussion d'un éventuel changement de ligne pour une chimiothérapie par carboplatine *versus* soins de support seuls.

Chacun de ces différents traitements ne sera envisagé qu'en l'absence de contre-indication, et sera fonction de l'éligibilité du sujet à recevoir le traitement. Dans ce contexte de gliome malin dont le pronostic est particulièrement sombre à cet âge, il conviendra de toujours peser le bénéfice d'un traitement en termes de qualité de vie, et de privilégier le confort dans le cadre d'un accompagnement de qualité tout au long de la maladie.

Gliome malin chez un patient avec IK < 70

• Traitement de première intention

Chirurgie

Biopsie ou exceptionnellement en cas de qualité de vie très médiocre et de souhait familial de privilégier le confort, et ce après réalisation d'une IRM multimodale, peut, exceptionnellement, être prise la décision sur mesure de traitement sans preuve histologique.

À l'inverse, en cas d'opérabilité, en l'absence de contre-indication anesthésique, et en cas de souhait familial d'une prise en charge « vigoureuse » chez un patient dont l'IK reste situé entre 50 et 70 %, peut se discuter, au vu des résultats de l'essai « CSA », une résection chirurgicale dans un objectif d'amélioration de la qualité de vie et de l'autonomie.

Chimiothérapie

Chimiothérapie isolée par témozolomide : alternative intéressante chez les patients âgés avec mauvais état fonctionnel initial chez lesquels la radiothérapie n'est habituellement pas indiquée, avec une amélioration clinique pouvant être marquée (1/4 des patients atteignant un IK \geq 70 dans l'essai ANOCEF « TAG »). Cependant, un schéma de radiothérapie hyperaccélérée sur mesure (5 x 5 Gy) pourrait également être une option, et est à l'étude dans cette population.

• Traitement des récives ultérieures

Étant donné le pronostic particulièrement sombre à cet âge et dans cette sous-population, il est nécessaire de peser davantage le bénéfice d'un traitement de 2^e ou 3^e ligne (cf. supra) en termes de qualité de vie, et de privilégier en fonction du contexte, une prise en charge purement palliative.

Surveillance

IRM tous les 2 mois, pouvant être rapprochée de façon mensuelle en cas de nécessité (en l'absence de contre-indication IRM).

RÉFÉRENCES

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, *et al.* Phase 3 study comparing radiotherapy with supportive care in older patients with newly diagnosed anaplastic astrocytomas or glioblastoma multiforme: an ANOCEF group trial. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1527-35.

Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I, Taillandier L, Guillamo JS, *et al.* Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3050-5.

Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, *et al.* Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 916-26.

Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, *et al.* A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1027-37.

Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, *et al.* International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 4145-50.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 987-96.

Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, *et al.* NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 707-15.

Laigle-Donadey F, Metellus P, Guyotat J, Menei P, Proust F, Dufour H, Chinot O, Honnorat J, Faillot T, Paquis P, Peruzzi P, Emery E, Guillamo JS, Carpentier A, Wager M, Lebbah S, Hajage D, Delattre JY, Cornu P on behalf of ANOCEF-IGCNO. PL03.1.A. Surgery for glioblastomas in the elderly: an ANOCEF trial (CSA). EANO 2021. *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue Supplement 2, September 2021, Page ii2.

Lymphome cérébral primitif du sujet âgé de plus de 65 à 75 ans et « fit »*

- * « Fit » : $IK \geq 60$ et score < 6 à l'échelle gériatrique CIRS-G (sans tenir compte des symptômes directement liés au LCP)

Étant donné la rareté de ces tumeurs, existence d'une RCP nationale de recours « LOC » « Lymphomes Oculocérébraux » tous les 1^{ers} et 3^{es} mardis du mois à 17 h en webconférence (contact : caroline.houillier@aphp.fr).

• *Traitement de première intention*

Chimiothérapie à base de méthotrexate (MTX) haute dose, la meilleure combinaison de chimiothérapie à associer au MTX restant discutée. Un schéma de type R-MPVA- « Rituximab-Méthotrexate-Procarbazine-Vincristine-Aracytine ») peut être proposé.

Radiothérapie de consolidation : n'est plus recommandée, en particulier en cas de réponse complète sous chimiothérapie seule (risque important de neurotoxicité), incitant à la différer à la rechute ou à la supprimer au profit d'une chimiothérapie de seconde ligne.

Chimiothérapie intrathécale (MTX et/ou cytarabine) prophylactique : n'est pas indiquée quand on utilise du MTX en intra-veineux à haute dose ($> 3 \text{ g/m}^2$). En revanche, elle peut être proposée en complément en cas de dissémination méningée avérée (cytologie du LCR positive ou IRM évocatrice) si, après une première évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie par MTX en intra-veineux seule, celle-ci ne suffisait pas (PL après deux cycles de MTX à 1 mois).

Une intensification peut en revanche se discuter au décours de 8 cycles de MTX, avec autogreffe adaptée à l'âge, avec « Thiotepa » - BCNU.

• *Traitement des récurrences ultérieures*

Si rechute après réponse prolongée à la première chimiothérapie, peut être rediscutée une réinduction avec une chimiothérapie à base de MTX à haute dose (type R-MPVA ou R-MTX/TMZ).

Si rechute précoce ou patient réfractaire :

- chimiothérapie de seconde ligne discutée au cas par cas en RCP (ifosfamide-carboplatine-étoposide (ICE),

témzolomide seul, PCV, DHAP : cytarabine-cisplatine ou ESHAP : cytarabine-VP16 ; lenalidomide associé ou non au rituximab, ibrutinib et essais cliniques).

Lymphome cérébral primitif du sujet âgé de 65 à 75 ans et « unfit » ou > 75 ans

- Chimiothérapie à base de méthotrexate (MTX) haute dose seul (pour 1 à 2 cures de debulking) suivie d'une association de chimiothérapie au MTX de type MPVA - « Méthotrexate-Procarbazine-Vincristine-Aracytine »), sans Rituximab.

NB : Pour tous les patients > 65 ans : adaptation des doses de MTX

RÉFÉRENCES

Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger A, Preusser M, Ruda R, *et al.* Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : e322-32.

Omuro O, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, *et al.* Methotrexate and Temozolomide (MT) versus Methotrexate, Procarbazine, Vincristine and Cytarabine (MPV-A) for Primary CNS Lymphoma in the Elderly: An Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II Trial. *Lancet Haematol* 2015 ; 2 : e251-9.

Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, Minnema MC, Seute T, Durian M, *et al.* Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 216-28.

Recommandations nationales de bonnes pratiques-Réseau LOC (www.reseauloc.org).

MÉTASTASES CÉRÉBRALES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Loic Feuvret, Julian Jacob

26

247

La prise en charge des métastases cérébrales chez les personnes âgées repose sur une approche multidisciplinaire usuelle agrémentée d'une évaluation oncogériatrique permettant de moduler les décisions thérapeutiques proposées. La chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques constituent le trépied thérapeutique à l'instar de la prise en charge des personnes « non âgées ». L'utilisation du modèle pronostique récemment mise à jour par Sperduto *et al.* est recommandée (*Diagnosis Specific-Graded Prognosis Assessment*) [DS-GPA]¹. Dans ce chapitre, nous proposons un schéma directeur reposant sur le nombre de métastases cérébrales diagnostiquées^{2,3}.

Métastase unique

• Chirurgie

L'exérèse neurochirurgicale est proposée en l'absence de contre-indication anesthésique, en cas de bon état général, en fonction de la topographie de la lésion, et dans l'une des situations suivantes : examen histologique nécessaire, métastase > 3 cm de diamètre, hypertension intracrânienne, hydrocéphalie, et symptomatologie neurologique invalidante (déficit moteur...).

• Radiothérapie

Une radiothérapie stéréotaxique de la cavité opératoire est à envisager d'après les résultats de deux essais randomisés^{4,5}.

Une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (non ou pluri-fractionnée selon le volume de la lésion) est proposée en l'absence d'exérèse chirurgicale^{6,7}.

Métastases multiples

• Radiothérapie

Entre deux et cinq métastases

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (non ou pluri-fractionnée selon le volume des lésions) constitue l'option préférentielle chez les patients présentant moins de cinq métastases. En effet, l'irradiation panencéphalique est mal tolérée chez le sujet âgé et n'a pas apporté de bénéfice en termes de survie globale⁸.

Plus de cinq métastases

Chez les patients en bon état général, présentant entre cinq et dix métastases cérébrales avec un volume tumoral total inférieur à 25 cc, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (non ou pluri-fractionnée selon le volume des lésions) constitue une option thérapeutique^{9,10}.

Radiothérapie panencéphalique : technique de référence chez les sujets jeunes (par exemple de 30 Gy en 10 fractions) mais mal tolérée chez les sujets âgés, en particulier de plus de 70 ans. Chez les patients présentant un état général très altéré, ce traitement n'apporte pas de bénéfice significatif en termes de qualité de vie comparativement aux meilleurs soins palliatifs¹¹. Si elle est absolument nécessaire, il faudrait favoriser les doses par fraction moins fortes (entre 2 et 2,5 Gy).

• Chirurgie

L'exérèse chirurgicale pourrait discutée chez les patients en bon état général, en l'absence de contre-indication anesthésique et dans l'une des situations cliniques précédemment décrites.

• Traitements oncologiques systémiques

Les traitements oncologiques systémiques, telles l'immunothérapie, les thérapies ciblées, ont montré une efficacité thérapeutique à l'étage intracrânien, notamment en regard de métastases infracentimétriques asymptomatiques¹². Ils constituent une option thérapeutique à envisager en fonction du contexte oncologique global.

Nouvelle évolution cérébrale

En cas d'apparition de nouvelle(s) lésion(s), les différentes options thérapeutiques évoquées ci-dessus seront discutées.

Lors d'une suspicion de récurrence locale en regard d'une métastase irradiée, le diagnostic de radionécrose devra être écarté à l'aide de différentes approches diagnostiques (IRM avec séquences spécifiques, TEP - scanner voire exérèse chirurgicale).

En cas de récurrence locale confirmée, la chirurgie et une réirradiation en conditions stéréotaxiques (mono- ou pluri-fractionnée) peuvent être discutées. La radiothérapie panencéphalique ne peut être délivrée qu'une fois. En cas d'impossibilité d'un traitement local, un traitement systémique ou des soins de support exclusifs en fonction du cancer primitif et de l'état général peuvent être proposés.

Surveillance

Le premier contrôle IRM est à envisager dans les deux premiers mois suivant le début du traitement puis tous les 3 mois en l'absence d'événement neurologique intercurrent. Cet examen peut être rapproché en cas de nécessité. Une imagerie multimodale (IRM avec séquences spécifiques, TEP à la F-DOPA) peut être prescrite en cas de doute diagnostique entre une récurrence locale et une radionécrose.

En cas de contre-indication à l'IRM, un scanner cérébral, idéalement avec injection de produit de contraste iodé, peut être utilisé comme examen de diagnostic, préthérapeutique et de suivi.

RÉFÉRENCES

- ¹ Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, *et al.* Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3773-84.
- ² Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, *et al.* EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee. EANO-ESMO Clinical Practice. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2021 ; 32 : 1332-47.
- ³ Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, *et al.* Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 : 492-516.
- ⁴ Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, *et al.* Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 1049-60.
- ⁵ Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, *et al.* Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 1040-8.
- ⁶ Chen L, Shen C, Redmond KJ, Page BR, Kummerlowe M, McNutt T, *et al.* Use of Stereotactic Radiosurgery in Elderly and Very Elderly Patients With Brain Metastases to Limit Toxicity Associated With Whole Brain Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017 ; 98 : 939-47.
- ⁷ Noel G, Bollet MA, Noel S, Feuvret L, Boisserie G, Tep B, *et al.* Linac stereotactic radiosurgery: an effective and safe treatment for elderly patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 1555-61.
- ⁸ Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, *et al.* Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 134-41.
- ⁹ de Crevoisier R, Supiot S, Créhange G, Pommier P, Latorzeff I, Chapet O, *et al.* External radiotherapy for prostatic cancers. *Cancer Radiother* 2022 ; 26 : 329-43.
- ¹⁰ Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, *et al.* Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 387-95.

¹¹ Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, *et al.* Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016 ; 388 : 2004-14.

¹² Wang Y, Zhang Q, Chen C, Hu Y, Miao L, Zhou Y. Association of Brain Metastases With Immune Checkpoint Inhibitors Efficacy in Advanced Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021 ; 11 : 721760.

PRISE EN CHARGE DES SARCOMES DES TISSUS MOUS

*Pascaline Boudou-Rouquette,
Charles Honoré, Clément Korenbaum*

27

253

En l'absence de recommandations spécifiques au sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions de prise en charge en se basant sur la littérature appliquée à tous les patients adultes.

La prise en charge des GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) ou des chordomes n'est pas abordée dans ce chapitre.

Introduction

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs mésoenchymateuses malignes qui peuvent survenir dans toutes les localisations anatomiques. Ce sont des cancers rares qui touchent chaque année 4 000 personnes en France. Il s'agit dans 42,8 % des cas de patients de plus de 60 ans, dans 7,6 % des cas de patients de plus de 80 ans, et dans 0,9 % de patients de plus de 90 ans. Le traitement généralement multimodal doit s'effectuer dans un centre spécialisé du réseau de référence NETSARC+.

Prise en charge diagnostique

Toute masse des tissus mous sans étiologie évidente, profonde (sous-aponévrotique) quelle que soit sa taille

ou superficielle de taille ≥ 5 cm doit faire l'objet d'un avis dans un centre spécialisé NETSARC+. Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de malignité, et le rapport malin/bénin dans ces tumeurs des tissus mous est de 1/200. La démarche diagnostique initiale devant toute suspicion de sarcome est indépendante de la localisation tumorale, et fait l'objet de recommandations émises par la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO, www.esmo.org), mises à jour tous les 2 ans.

Cette démarche se résume en 4 points clefs. Sur une population à risque, c'est-à-dire devant toute masse superficielle inexpliquée de l'adulte de plus de 5 cm quelle que soit sa localisation, devant toute masse profonde inexpliquée de l'adulte quelle que soit sa taille ou sa localisation, il faut avant d'envisager tout traitement :

- demander une imagerie adaptée (scanner et/ou IRM) ;
- réaliser une biopsie coaxiale, percutanée, multiple et de large calibre pré-thérapeutique sous contrôle d'imagerie (échographie ou scanner), en concertation avec le chirurgien (pour le trajet de biopsie) ;
- demander une relecture anatomopathologique systématique par un pathologiste spécialisé (réseau NETSARC+) si la biopsie a été faite hors réseau ;
- discuter le dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le cadre du réseau NETSARC+.

Le bilan d'imagerie comprendra :

- un bilan d'extension locorégional par IRM des parties molles avec coupes axiales en T1 et T2 ou STIR prenant largement au-dessus et en dessous de la lésion ; des coupes avec injection de gadolinium en axial et en coronal ou sagittal et des coupes prenant tout le compartiment atteint pour un sarcome de membres, de paroi et pelvien ; une TDM thoraco-abdo-pelvienne pour un sarcome viscéral et rétropéritonéal ;
- un bilan d'extension à distance par TDM thoracique non injectée ;
- un bilan spécifique complémentaire pourra être demandé en fonction de l'histologie afin d'évaluer l'extension ganglionnaire (PET-scanner/sarcome épithélioïde, sarcome à cellules claires, sarcome d'Ewing), osseuse (scanner thoraco-abdomino-pelvien et IRM rachidienne ou IRM corps entier/liposarcome myxoïde) ou cérébrale (IRM/angiosarcome, sarcome

alvéolaire). La scintigraphie osseuse n'est pas un standard en cas de sarcomes des tissus mous.

La classification des STM se base sur un ensemble composite qui prend en compte le recueil d'informations cliniques générales comme l'âge et la localisation tumorale, mais également l'histologie rapportée selon la dernière classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'analyse de l'agressivité tumorale évaluée par le grade histologique de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) et l'évaluation de l'extension tumorale résumée par le stade TNM de l'American Joint Cancer Committee (AJCC) et de l'union internationale contre le cancer (UICC). Peu d'anatomopathologistes ont une expérience exhaustive de ces tumeurs dont la classification est en constant remaniement, d'où l'importance de lectures collégiales, des aides au diagnostic que sont l'immunohistochimie et, plus récemment, des techniques de biologie moléculaire. Depuis janvier 2010, une relecture par l'un des anatomo-pathologiques du Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes (RRePS) qui a récemment été fusionné au sein du réseau NETSARC+ est demandée par l'Institut National du Cancer, pour toute masse inexploquée des tissus mous.

Les STM du sujet âgé sont souvent des sarcomes « à génomique complexe », les sous-types les plus fréquents incluant les sarcomes indifférenciés à cellules pléiomorphes (UPS), les myxofibrosarcomes, les léiomyosarcomes et les angiosarcomes. Dans une étude chez les patients de plus de 90 ans en France, les sarcomes du sujet âgé étaient plus souvent de localisation superficielle, et situés au niveau des membres et de la sphère ORL. En cas de localisation au niveau des membres, le retentissement fonctionnel, la perte d'autonomie et l'altération de l'état général, sont souvent plus prononcés que chez les sujets jeunes. Les patients âgés atteints de STM ont un accès plus limité aux traitements multimodaux en raison des comorbidités souvent présentes. Dans une étude rétrospective impliquant 11 centres en France et aux États-Unis, 34 % des patients âgés de plus de 75 ans recevaient des soins de support exclusivement. Une évaluation gériatrique spécifique complémentaire est souvent indispensable pour garantir un traitement approprié.

Traitement

• *Stade localisé, résécable*

Traitement de référence est la chirurgie réalisée par un opérateur entraîné au sein du réseau NETSARC+ (exérèse « en bloc » avec une marge minimale planifiée selon le type histologique, les traitements péri-opératoires, la morbidité associée au geste et la présence de barrières anatomiques).

Une radiothérapie adjuvante est généralement recommandée en cas de tumeur profonde de grade intermédiaire ou haut (FNCLCC G2-3). Elle se discute en RCP au cas par cas en cas de lésion superficielle de plus de 5 cm, quel que soit le grade, et en cas de lésion profonde de bas grade quelle que soit la taille. La radiothérapie préopératoire n'a pas clairement démontré son utilité dans le traitement des sarcomes du rétropéritoine, peut-être à l'exception des liposarcomes et des sarcomes de bas grade.

Une chimiothérapie est à discuter en préopératoire en cas de tumeur de haut grade (FNCLCC G3) ou rapidement évolutive, pour faciliter une chirurgie, et de surcroît sur les types histologiques réputés chimiosensibles. La chimiothérapie adjuvante n'améliore pas la survie globale, et n'est pas un standard dans les STM. Le nomogramme *sarcuator* est un outil valide qui peut être utile afin d'identifier les candidats à une chimiothérapie néoadjuvante et dans de rares cas adjuvante, pour les patients pour lesquels il prédit une probabilité de survie globale à 10 ans inférieure à 60 %. Pour ces patients à haut risque de mortalité, la chimiothérapie peut être discutée. Cet outil est à utiliser avec précaution chez les sujets âgés dont l'espérance de vie à 10 ans peut être influencée par de nombreux facteurs telles que l'espérance de vie naturelle et les comorbidités.

En cas d'exérèse marginale (R1, marges microscopiques envahies) non planifiée ou macroscopiquement incomplète (R2), le traitement postopératoire n'est pas standardisé et doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée au sein du réseau NETSARC+.

- **Stade localisé, tumeur non résécable (localement avancé)**

Une chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou une radiothérapie doivent être discutées pour rendre possible une chirurgie.

Si la résection est impossible, le traitement sera basé sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie exclusive.

- **Stade métastatique**

Le traitement de référence des sarcomes métastatiques est la chimiothérapie.

Les métastases pulmonaires isolées peuvent être prises en charge par un traitement local (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, radiologie interventionnelle) à chaque fois que cela est possible, après discussion en RCP.

Les chimiothérapies envisageables sont :

- anthracyclines en monothérapie (doxorubicine 75 mg/m² J1, J1 = J21, sous réserve d'une fonction cardiaque normale), excepté lorsqu'une réponse rapide est nécessaire, chez les sujets âgés en excellent état général où une bithérapie avec ajout d'ifosfamide (ou de dacarbazine pour les léiomyosarcomes) peut se discuter ;
- le pazopanib en première ligne a été évalué comme non-inférieur à la doxorubicine en monothérapie spécifiquement dans une population âgée de plus de 60 ans ;
- certains sous-types histologiques ont des chimio-sensibilités particulières :
 - taxol hebdomadaire pour le traitement des angiosarcomes ;
 - gemcitabine et dacarbazine pour le traitement des léiomyosarcomes ;
 - imatinib en traitement des dermatofibrosarcomes ;
 - anti-angiogéniques pour les sarcomes alvéolaires des parties molles.
- traitement de deuxième ligne et lignes ultérieures, chez des patients PS 0-1 et une prudence redoublée chez les patients âgés :
 - ifosfamide (selon la fonction rénale) ;

- trabectedine (non remboursée actuellement dans cette indication) ;
- pazopanib (en tenant compte des possibles interactions médicamenteuses et à la fonction cardiaque) ;
- eribuline (liposarcomes) ;
- dacarbazine ;
- gemcitabine (angiosarcomes et léiomyosarcomes) ;
- cyclophosphamide ou etoposide oral métronomique.

- en cas d'état général altéré : traitement palliatif.

Il sera proposé aux patient(e)s de participer en fonction de l'état général et de la situation clinique, à des essais cliniques dédiés, comme par exemple l'essai GERICO-14 comparant la doxorubicine au cyclophosphamide en 1^{ère} ligne métastatique dans les sarcomes des tissus mous chez les patients de plus de 65 ans.

Surveillance

• *Stade localisé*

Les 5 premières années : clinique et imagerie tous les 6 mois (TDM thoracique et TDM ou IRM du site primitif).

Les 5 années suivantes : clinique et imagerie annuelle.

• *Stade avancé*

Évaluation clinique et radiologique (TDM) tous les 3 à 6 mois selon le profil évolutif.

Particularités des sarcomes utérins et des tumeurs desmoïdes

• *Particularités des sarcomes utérins*

Ils regroupent les léiomyosarcomes utérins (LMS), les sarcomes du stroma endométrial (SSE) et les sarcomes indifférenciés de l'endomètre (SIE).

Le traitement de ces sarcomes au stade localisé repose sur l'hystérectomie totale sans fragmentation. L'annexectomie systématique n'a pas solidement fait la preuve de son intérêt. Le curage ganglionnaire est pourvoyeur de morbidité sans efficacité démontrée. Il est à considérer pour les SSE où l'atteinte ganglionnaire peut être présente dans 10 % des cas.

Dans les LMS, La radiothérapie adjuvante n'est généralement pas recommandée. C'est également le cas pour la chimiothérapie adjuvante.

Les SSE sont des cancers potentiellement hormono-sensibles. Le traitement anti hormonal est à réserver aux formes avancées (inhibiteurs de l'aromatase, analogue de la LH-RH). Le tamoxifène est contre-indiqué du fait de son activité agoniste sur l'endomètre, de même que les traitements hormonaux de la ménopause.

Les SSE de haut grade et les SIE sont des cancers à haut risque métastatique, qui justifient le plus souvent l'usage d'une chimiothérapie adjuvante, malgré l'absence de preuve de niveau A.

• *Particularités des tumeurs desmoïdes*

Tumeurs de potentiel évolutif incertain, ne métastasent pas.

Très rares chez la personne âgée, leur histoire naturelle est imprévisible, avec des stabilisations ou régressions spontanées. En dehors des atteintes dans des localisations à risque, une surveillance attentive initiale (« *Wait & See* ») est le plus souvent proposée, car l'absence d'évolution est fréquente (taux de survie sans progression : 50 % à 5 ans et taux de régression spontanée de 20 à 30 %). L'IRM est l'examen de surveillance de choix. Les décisions sont à prendre au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée et en débutant avec les traitements les moins morbides : anti-inflammatoires non-stéroïdiens (avec un sur-risque chez la personne âgée), traitement anti-hormonal, chimiothérapie à faible dose (methothrexate, vinca-alcaloïdes), inhibiteurs de tyrosines kinases VEGFR/PDGFR (sorafenib, pazopanib), mais également radiothérapie ou thermoablation/cryothérapie en radiologie interventionnelle. Lorsqu'un traitement systémique est indiqué, les agents associés aux meilleurs taux de réponse sont les suivants (par ordre décroissant de taux de réponse) : association methotrexate faible dose et vinblastine/vinorelbine, pazopanib, sorafenib, imatinib. La chirurgie des tumeurs desmoïdes est souvent morbide et est à réserver aux cas réfractaires aux traitements moins invasifs.

RÉFÉRENCES

Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, *et al.* Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol* 2019 ; 30 : 1143-53.

Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMOeEURACANeGENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021.

Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, Ferrari S, Martin Broto J, Lopez-Pousa A, *et al.* Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): longterm follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 2283-88.

Hoven-Gondrie ML, Bastiaannet E, Ho VKY, van Leeuwen BL, Liefers GJ, Hoekstra HJ, *et al.* Worse Survival in Elderly Patients with Extremity Soft-Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23 : 2577-85.

Greto D, Saieva C, Loi M, Desideri I, Paoli CD, Russo ML, *et al.* Patterns of Care and Survival in Elderly Patients With Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2019 ; 42 : 749-54.

Jones RL. Sarcomas and old age: few options for such a large patient population. *Future Oncol* 2019 ; 15 : 11-5.

Honoré C, Méeus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg* 2015 ; 152 : 223-30.

Garbay D, Maki RG, Blay JY, Isambert N, Piperno Neumann S, Blay C, *et al.* Advanced soft-tissue sarcoma in elderly patients: patterns of care and survival. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 1924-30.

Basse C, Italiano A, Penel N, Mir O, Chemin C, Toulmonde M, *et al.* Sarcomas in patients over 90: natural history and treatment - A nationwide study over 6 years. *Int J Cancer* 2019 ; 145 : 2135-43.

The Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur Jour of Cancer* 2020.

Grunwald V, Karch A, Schuler M, Schoffski P, Kopp HG, Bauer S, *et al.* Randomized Comparison of Pazopanib and Doxorubicin as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma Age 60 Years or Older: Results of a German Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3555-64.

Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, *et al.* Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 1366-77.

PRISE EN CHARGE DES SARCOMES OSSEUX

*Pascaline Boudou-Rouquette,
Clément Korenbaum*

28

261

En l'absence de recommandations existantes spécifiques du sujet âgé, les auteurs ont formulé des propositions en se basant sur la littérature médicale et leur expérience clinique en centre expert.

Ce sont des tumeurs rares, la qualité de prise en charge initiale est un facteur déterminant du pronostic, les bonnes pratiques nécessitent le recours à un comité de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre spécialisé à chaque étape, y compris avant la biopsie.

Les sarcomes osseux les plus fréquents chez le sujet âgé sont les chondrosarcomes. Plus rarement, sont observés des ostéosarcomes et exceptionnellement des tumeurs d'Ewing.

Lourde de conséquences, la réalisation de la biopsie est le premier geste discuté lors de la RCP. Sa planification doit comprendre une réflexion sur le positionnement (voie d'abord) afin de ne pas contaminer des structures capitales proches, tout en prévoyant un trajet qui doit pouvoir être emporté en bloc avec la résection tumorale.

En ce qui concerne les ostéosarcomes et chondrosarcomes, le bilan radiologique initial comprend une

imagerie locale avec radiographie standard, IRM/TDM osseux prenant l'articulation sus et sous-jacente et une scintigraphie osseuse + TDM thoracique pour le bilan d'extension.

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement, elle doit être carcinologique « en bloc » et pratiquée par un chirurgien expert. Excepté en cas de tumeur non accessible à la chirurgie ou de refus de la chirurgie, l'irradiation locale exclusive à visée curative n'est pas indiquée dans le traitement de l'ostéosarcome et du chondrosarcome en première intention, ces tumeurs étant peu radio-sensibles. Le traitement local des sarcomes d'Ewing repose sur la chirurgie, la radiothérapie ou l'association des deux.

À un stade localisé, le standard de traitement des ostéosarcomes de haut grade et des tumeurs d'Ewing associe une chimiothérapie néoadjuvante, une chirurgie (+/- radiothérapie pour les tumeurs d'Ewing) et une chimiothérapie adjuvante, mais qui n'a été validé par des essais de phase III que sur des populations jeunes.

Ostéosarcomes

L'âge avancé est un facteur pronostic défavorable des ostéosarcomes. Chez le sujet âgé, le méthotrexate haute dose n'est pas utilisé compte-tenu de sa néphrotoxicité. Des protocoles associant de la doxorubicine ± du cisplatine ± de l'ifosfamide peuvent être proposés chez les sujets sélectionnés « *fits* » (protocole AP-AI par exemple). À un stade métastatique, en 2^e ou 3^e intention, peuvent être efficaces ifosfamide ± étoposide, gemcitabine ± docetaxel, celltop-endoxan, étoposide métronomique, endoxan-sirolimus, regorafenib ou cabozantinib. Des traitements locaux des métastases (chirurgie, radiologie interventionnelle, radiothérapie stéréotaxique) se discutent au cas par cas.

Chondrosarcomes différenciés

Ce sont des tumeurs moins chimiosensibles que les ostéosarcomes et les tumeurs d'Ewing. Dans les formes métastatiques et au cas par cas dans les formes localisées, peut être indiquée une chimiothérapie par doxorubicine ± cisplatine ou ± ifosfamide.

Tumeurs d'Ewing

On proposera une bi ou tri-thérapie à base des drogues les plus actives dans cette pathologie (doxorubicine, vincristine, actinomycine, étoposide, ifosfamide, cyclophosphamide).

Autres sarcomes osseux rares

Une étude récente rétrospective du Groupe Sarcome Français a montré dans une cohorte de 145 patients atteints de sarcomes osseux rares (léiomyosarcomes, UPS et en terrain radique), que l'âge > 60 ans était le seul facteur pronostic péjoratif en termes de survie sans maladie, en analyse univariée. La chimiothérapie néo et adjuvante n'améliorait pas la survie globale, mais il y avait une tendance à une meilleure survie sans maladie.

Un des points essentiels de la prise en charge médicale de ces traitements chez le sujet âgé est l'expertise pluridisciplinaire dans l'analyse des risques de toxicité : gériatre, diététicienne, pharmacien, etc.

Surveillance

La surveillance se fait tous les 4 mois avec une imagerie locale et un TDM thoracique pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5^e année et annuelle jusqu'à 10 ans.

RÉFÉRENCES

Grimer RJ1, Cannon SR, Taminiau AM, Bielack S, Kempf-Bielack B, Windhager R, et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 157-63.

Boudou-Rouquette P, et al. Outcome of 114 osteosarcoma patients older than 50 years: a retrospective study from the French Group Sarcoma (GSF-GETO). CTOS 2016. Abstract 2554555. Poster 111.

Grignani G, Palmerini E, Dileo P, Asaftei SD, D'Ambrosio L, Pignochino Y, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 508-51.

Perret A, Dômout J, Chamseddine AN, Dumont SN, Verret B, Briand S, et al. Efficacy and safety of oral metronomic etoposide in adult patients with metastatic osteosarcoma. *Cancer Med* 2021 ; 10 : 230-6.

Rochefort P, Italiano A, Laurence V, Penel N, Lardy-Cleaud A, Mir O, *et al.* Ewing sarcoma Family of Tumors in Older Patients (EFyTOP): Management and outcome of Ewing sarcoma family of tumors (EFTs) in patients older than 50 years. *J Clin Oncol* 2016 ; 15 (Suppl) : Abstract 11023.

Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, Penel N, Piperno-Neumann S, Bompas E, *et al.* Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 446-55.

Hompland I, Ferrari S, Bielack S, Palmerini E, Hall KS, Picci P, *et al.* Outcome in dedifferentiated chondrosarcoma for patients treated with multimodal therapy: Results from the EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study. *Eur J Cancer* 2021 ; 151 : 150-8.

Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 120-33.

Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, *et al.* Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021 ; 32 : 1520-36.

Boudou-Rouquette P, Martin E, Kempf E, Penel N, Toulmonde M, Bompas E, *et al.* Rare bone sarcomas: A retrospective analysis of 145 adult patients from the French Sarcoma Group. *Int J Cancer* 2022 ; 150 : 825-36.

Ma C, Yu R, Li J, Guo J, Xu J, Wang X, Liu P. Preoperative prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index predict survival outcomes in osteosarcoma: A comparison between young and elderly patients. *J Surg Oncol* 2022 ; 125 : 754-65.

Bellesœur A, Gataa I, Jouinot A, Mershati SE, Piketty AC, Tlemsani C, *et al.* Prevalence of drug-drug interactions in sarcoma patients: key role of the pharmacist integration for toxicity risk management. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021 ; 88 : 741-51.

PRISE EN CHARGE DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Driss Chaoui

29

265

Bilan initial

Le diagnostic de la LLC est aisé. Il s'agit de l'exploration d'une hyperlymphocytose chronique ($> 5\,000/\text{mm}^3$ pendant plus de 3 mois). Un simple phénotypage lymphocytaire des lymphocytes circulants permet de faire le diagnostic (CD5+, CD23+, FMC7-, CD79b faible, faible expression immunoglobulines de surface). Une LLC est retenue si le score de Matutes est > 3 . Plus de 30 % des patients n'auront pas besoin d'indication à un traitement.

Indications thérapeutiques

Recommandations IWCLL 2008. Traitement en présence d'au moins un critère de maladie active¹ :

- insuffisance médullaire avec majoration anémie/thrombopénie ;
- splénomégalie volumineuse ($> 6\text{ cm}$ sous le rebord costal) ou progressive ou symptomatique ;
- adénopathie volumineuse ($> 10\text{ cm}$) ou progressive ou symptomatique ;
- augmentation lymphocytose de $> 50\%$ en 2 mois ou temps de doublement des lymphocytes $< 6\text{ mois}$;

Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique

- anémie/thrombopénie immune répondant insuffisamment aux corticostéroïdes ;
- signes généraux : perte de poids > 10 % dans les 6 mois, asthénie avec PS selon ECOG ≥ 2 , fièvre > 38° plus de 2 semaines sans signe d'infection, sueurs nocturnes > 1 mois sans signe d'infection.

• *Bilan pré-thérapeutique uniquement en cas d'indication thérapeutique :*

- bilan d'hémolyse, recherche d'une hypogammaglobulinémie, sérologies virales en particulier hépatite B, créatinémie, BH ;
- scanner thoraco-abdomino-pelvien ;
- recherche mutation p53 en FISH et en biologie moléculaire (les LLC avec anomalie p53 ne répondent pas à la chimiothérapie) ;
- définition du statut mutationnel IGVH (les patients mutés anomalie P53 répondent bien à la chimiothérapie).

• *Stratification du traitement en fonction de 3 paramètres (recommandations groupe FILO 2021) :*

- présence ou non d'une délétion 17p ou mutation TP53 (résistance à l'immunochimiothérapie) ;
- éligibilité ou non à une chimiothérapie type FCR (Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab) ;
- facteurs génétiques défavorables (caryotype complexe et délétion 11q) ;
- à noter la disparition de la stratification du traitement en fonction du score de comorbidités CIRS qui permettaient d'identifier les patients FIT et UNFIT2.

Traitements actuels et orientations futures : disparition de la chimiothérapie

• *Traitements de 1^{re} ligne chez les patients éligibles à une chimiothérapie type FCR et absence de délétion 17p ou mutation TP53*

Le traitement de référence (FC-R) associant fludarabine, cyclophosphamide et rituximab présente une survie sans progression et une survie globale inférieures à l'association rituximab-Ibrutinib sauf les LLC mutées³. Cette association annonce le début de la fin de la chimiothérapie à l'exception des patients sans facteur génétique

défavorable qui peuvent encore bénéficier d'une chimiothérapie de type FCR.

• **Traitements de 1^{re} ligne chez les patients inéligibles au FCR et en l'absence de la délétion 17p ou mutation TP53**

L'association bendamustine rituximab est inférieure en termes de survie sans progression à l'association ibrutinib-rituximab qui est équivalente à l'ibrutinib. Cela suggère qu'il n'est pas nécessaire d'associer le rituximab à l'ibrutinib⁴.

Chez les patients *unfit* (CIRS > 6), le GA101 ou obinituzumab en association avec le chlorambucil, traitement de référence jusqu'alors, est inférieur en termes de survie sans progression à l'obinituzumab-ibrutinib⁵ et à l'association obinituzumab-acalabrutinib⁶.

Enfin, l'association obinituzumab-venetoclax pendant une durée fixe de 1 an a montré également sa supériorité par rapport à l'association obinituzumab-chlorambucil⁷.

Ces données, comme chez les sujets plus jeunes, mettent fin à la chimiothérapie.

Ainsi, en l'absence de facteur génétique défavorable, le groupe FILO recommande soit des protocoles sans chimiothérapie (chemo-free (Ibrutinib ou Acalabrutinib ou Obinituzumab Venetoclax) en attente avis commission de transparence) soit une immunochemiothérapie (O-Chlorambucil ou Bendamustine-Rituximab). En cas d'une génétique défavorable, privilégier les protocoles chemo-free.

Les données à long terme de l'utilisation de l'ibrutinib sont rassurantes avec des résultats jamais atteints jusqu'alors. Dans l'étude Resonate 2 (comparaison ibrutinib au chlorambucil), après un suivi médian de 5 ans, 58 % des patients sont toujours sous traitement et 70 % sont en survie sans progression⁸. Chez les sujets très âgés, une réduction de la dose de 420 mg à 280 mg est souvent nécessaire du fait des toxicités (infections, arthralgies, saignements, diarrhée, FA, toxicités hématologiques) mais ne semble pas avoir d'impact sur les résultats⁹. Le profil de tolérance cardiovasculaire de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib (moins d'HTA et

Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique

d'arythmie) pourrait faire privilégier l'acalabrutinib chez les patients à risque de ce type de complications¹⁰.

• **Traitement en cas de del (17p) ou mutation TP53 :**

- ibrutinib (420 mg par jour).

En cas de contre-indication à l'ibrutinib :

- acalabrutinib (100 mg x 2/j) ou R-idelasilib (150 mg 2 fois par jour) ou venetoclax (introduction à 20 mg/j puis augmentation progressive hebdomadaire jusqu'à 400 mg la 5^e semaine).

• **Traitements des rechutes⁹**

3 paramètres doivent être considérés :

- état général du patient : *Fit* et *Unfit* ;
- le type de traitement et la réponse au traitement de première ligne ;
- réponse au 1^{er} traitement > ou < à 3 ans (patients réfractaires) ;
- délétion 17p ou mutation TP53 ou mutation TP53.

Les patients présentant une délétion 17p ou mutation TP53 se verront proposer les solutions suivantes :

- ibrutinib : inhibitrice de la BTK (*Bruton Tyrosine Kinase*). En monothérapie à la dose de 420 mg/j, 71 % des patients sont répondeurs (68 % si del 17p). À 26 mois, 75 % des patients n'ont pas progressé¹¹ ;
- acalabrutinib : efficacité équivalente à l'ibrutinib en rechute mais avec un meilleur profil de tolérance cardiovasculaire (moins d'HTA et d'arythmie)¹⁰ ;
- venetoclax (introduction à 20 mg/j puis augmentation progressive hebdomadaire jusqu'à 400 mg la 5^e semaine)¹². L'étude Murano évaluant également le venetoclax en rechute, mais en association au rituximab et pour une durée fixe de traitement de 24 mois, a montré sa supériorité face au R-bendamustine¹³ ;
- idelasilib : inhibitrice des PI3K. En association avec le R pendant 6 cycles puis en continu jusqu'à progression. Supériorité en comparaison au R + placebo dans une étude de phase III incluant des LLC ayant progressé moins de 24 mois après le dernier traitement et qui ne peuvent pas recevoir d'autres chimiothérapies pour l'une des raisons suivantes : clairance < 60 ml/mn, CIRS > 6, cytopénies sévères. Le taux de réponse globale est de 81 %. À 2 ans, 93 % des patients n'ont pas progressé¹⁴.

En première ligne comme en rechute, on note une quasi disparition de la place de la chimiothérapie classique. Le choix sera fonction des comorbidités en particulier cardiovasculaires (éviter les inhibiteurs de BTK) et fonction du souhait du patient : une durée fixe avec l'Obinutuzumab Venetoclax (12 mois en première ligne, 24 mois en rechute) *versus* un traitement en continu pour les inhibiteurs de BTK.

Les combinaisons Venetoclax-inhibiteurs de BTK +/- anticorps antiCD20 avec une durée fixe en fonction de la maladie résiduelle sont en cours d'évaluation.

• Traitements associés

Une prévention de la pneumocytose et des réactivations des virus herpès et VZV doit être prescrite en cas d'immunochemiothérapie. En cas d'infections à répétition et d'hypogammaglobulinémie, prescrire des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes.

RÉFÉRENCES

¹ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008 ; 111 : 5446-56.

² Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968 ; 16 : 622-6.

³ Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, *et al.* Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 432-43.

⁴ Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, *et al.* Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2517-28.

⁵ Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel Flinn IW, Kamdar M, *et al.* Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020 ; 395 : 1278-91.

⁶ Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, *et al.* Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 43-56.

Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique

⁷ Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, *et al.* Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 2225-36.

⁸ Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, *et al.* Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2019 [Epub ahead of print].

⁹ Michallet AS, Campidelli A, Lequeu H, Dilhuydy MS, Tournilhac O, Fornecker LM, *et al.* Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France : A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. *J Hematol* 2017 ; 92 : E105-7.

¹⁰ Seymour JF, Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, *et al.* Characterization of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi)-Related Adverse Events in a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 2021 ; 138 : 3721.

¹¹ Byrd J, Furman R, Steven E. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 32-42.

¹² Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, *et al.* Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 311-22.

¹³ Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, *et al.* MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2018 ; 132 : 184.

¹⁴ Furman R, Sharman J, Steven E. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 997-1007.

PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

*Driss Chaoui, Thierry Landré,
Virginie Fossey-Diaz,
Florence Rollot-Trad*

30

Diagnostic des SMD

Un myélogramme et un caryotype sont requis pour le diagnostic et le pronostic des SMD.

Classification des SMD

Actuellement la classification utilisée est celle de l'OMS 2016¹ (Tableau 1).

Tableau 1 : *Classification des SMD selon l'OMS.*

CATÉGORIE OMS	SANG	MOELLE
Cytopénie réfractaire uni lignée (RCUD) : anémie réfractaire (AR), neutropénie réfractaire (NR), thrombopénie réfractaire (TR)	Anémie < 1 % de blastes	Dysérythro- poïèse seulement < 5 % blastes < 15 % sidéroblastes

Prise en charge des syndromes myélodysplasiques

ARRS : anémie réfractaire avec Sidéroblastes en couronne	Cytopénie (2 ou 3) < 1 % blastes, pas de corps Auer	Dysérythro-poïèse seulement < 5 % blastes > 15 % sidéroblastes ou \geq 5 % si mutation SF3B1 présente
CRDM : cytopénies réfractaires avec dysplasies multiples : au moins 2 lignées atteintes	Cytopénie (2 ou 3) < 1 % blastes, pas de corps Auer	Dysplasie dans plus de 2 lignées myéloïdes < 5 % blastes, corps Auer absent, < 15 % sidéroblastes
AREB-1 : anémie réfractaire excès de blastes-1	2-4 % blastes circulants, pas de corps Auer	Dysplasie 1 ou plusieurs lignées, 5-9 % blastes, Auer-
AREB-2 : anémie réfractaire excès de blastes-2	5-19 % blastes circulants, +/- corps Auer	Dysplasie 1 ou plusieurs lignées, 10-19 % blastes, Auer +/-
SMD-NC : non classables	Cytopénie < 1 % blastes	Dysplasie < 10 % cellules, 1 ou plusieurs lignées + Anomalie cytogénétique associée SMD, < 5 % blastes
SMD associés à 5q-	Anémie Plaquettes normales ou élevées < 1 % blastes	Mégas normaux ou anormaux avec noyaux hypolobés, < 5 % blastes 5q seule anomalie, Auer-

Facteurs pronostiques

Le score pronostique IPSS² qui permettait de distinguer 4 groupes pronostiques en termes de survie et de risque de transformation en leucémie aiguë (faible risque, risque intermédiaire 1, risque intermédiaire 2, haut risque) a été remplacé par l'IPSS-R (révisé)³. Avec ce dernier score, 5 groupes pronostiques sont définis : très bon, bon, intermédiaire, défavorable, très défavorable (Tableaux 2 et 3).

Approche gériatrique des SMD selon Balducci

Balducci a proposé une stratégie intégrant l'autonomie et le nombre de comorbidités dans la décision thérapeutique⁴. Cette approche a été récemment actualisée en y intégrant d'autres paramètres gériatriques⁵. La classification avec l'arbre décisionnel de soins proposé par Balducci présente plusieurs limites. Elle n'a jamais été évaluée dans les SMD. De plus, le seul critère d'âge supérieur ou égal à 85 ans suffit à considérer le patient comme fragile et à le priver d'un traitement spécifique (Tableau 4). La proposition récente d'un nouveau score combinant des critères gériatriques (fragilité et comorbidités) au score IPSS-R semble plus pertinente puisqu'elle améliore l'impact pronostique du score IPSS-R en termes de survie globale⁶.

Thérapeutique

• *Bas risques selon IPSS*

Objectif : améliorer la qualité de vie.

• *Traiter avant tout l'anémie*

EPO

L'EPO doit être débutée **précocement** et à **fortes doses**. L'objectif est de maintenir un taux d'hémoglobine > à 10 g/dL sans dépasser un taux d'Hb de 12 g/dl et de retarder le recours à la transfusion.

Les taux de réponse observés sous EPO sont de l'ordre de 50 % avec une durée moyenne de réponse de 24 mois.

Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse sont l'indépendance transfusionnelle ainsi qu'un taux d'EPO inférieur à 200 U/l et un taux médullaire de blastes < à 10 %⁷.

En cas d'inefficacité, des réponses supplémentaires pourraient être obtenues avec l'association EPO-GCSF à faible dose ou l'association EPO-Lenalidomide⁸.

Tableau 2 : Calcul du score IPSS-R.

Points	0	2	4	6	8
Cytogénétique	Très bon	Bon	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
% Blastos med.	< 5 %	5 à 10 %	11 à 20 %	21 à 30 %	
Hémoglobine gr/dl	> 10	< 10			
Plaquettes G/l	> 100	< 100 et > 50	< 50		
PNN G/l	> 0,8	< 0,8			

Tableau 3 : *IPSS-R*.

Groupes pronostiques	Nombre de points	Survie globale médiane (ans)	Transformation en LAM 25 % (ans)
Très bon	0 à 2	8,8	NA
Bon	3 à 5	5,3	10,8
Intermédiaire	6 à 7	3	3,2
Défavorable	8 à 9	1,6	1,4
Très défavorable	> 9	0,8	0,7

Tableau 4 : *Classification selon Balducci L.*

Typologie du patient	Paramètres	Traitement
Sujets « harmonieux »	ADL et IADL préservées Pas de comorbidité significative Pas de syndrome gériatrique	Traitement optimal identique à celui d'un sujet jeune
Sujets « vulnérables »	ADL préservées IADL altérées Comorbidités contrôlées Trouble cognitifs modérés et/ou dépression Pas de syndrome gériatrique	Traitement adapté individualisé
Sujets « fragiles »	Âge > 85 ans ≥ 3 Comorbidités sévères Syndrome(s) gériatrique(s)	Soins de support exclusifs Prise en charge palliative

Transfusions

Les patients en échec vont nécessiter une transfusion en culots globulaires à intervalles plus ou moins réguliers et sont alors exposés au risque d'**hémochromatose** post transfusionnelle.

Il est recommandé une **chélation** si la ferritinémie est supérieure à 1 000 ou s'il y a une transfusion de plus de deux culots par mois pendant un an⁹.

La balance bénéfice/risque du traitement chélateur est difficile à définir chez les sujets âgés¹⁰.

Trois molécules existent : le **déféroxamine** (SC de 8 à 12 heures, 5 à 7 jours par semaine) contraignante d'utilisation et exposant à des risques d'atteinte cochléovestibulaire et rétinienne.

Le **déférasirox**, administré *per os* est utilisé si la fonction rénale est correcte. Il a pour effets indésirables des troubles digestifs, des rashes cutanés et l'augmentation de la créatininémie¹¹.

La **défériprone**, *per os* n'a d'AMM que dans les thalassémies et expose les patients à un risque d'agranulocytose dans 1 à 2 % des cas.

Luspatercept

Cette molécule piège les ligands de la superfamille des TGF- β qui jouent un rôle inhibiteur de l'érythropoïèse. Des résultats particulièrement intéressants chez les patients en échec de l'EPO ont été rapportés au cours des MDS présentant des sidéroblastes en couronne (ARS) et/ou mutation SF3b¹². Le remboursement devrait être effectif courant 2022.

Traiter la thrombopénie

Les transfusions plaquettaires présentent un risque important d'allo-immunisation rendant le patient réfractaire aux transfusions plaquettaires.

Les androgènes tels que le danazol permettent une amélioration de la thrombopénie chez certains patients¹³. Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO) sont en cours d'évaluation dans les SMD.

Cas particulier des syndromes 5q- avec score IPSS bas ou int-1

Ce syndrome associe fréquemment une anémie, et un taux de plaquettes normal voire élevé. Un traitement par EPO peut être testé. En cas d'échec, le **lenalidomide** à la dose de 10 mg/j, 21 jours par mois, permet l'obtention d'excellents résultats avec une indépendance

transfusionnelle de 67 %¹⁴. Une neutropénie et une thrombopénie modérée à sévère ont été observées chez respectivement 55 % et 44 % des patients. Une insuffisance rénale nécessite une adaptation des doses.

• *Hauts risques selon IPSS*

Objectif : retarder l'évolution vers la LAM et prolonger la survie globale.

Allogreffe

C'est le seul traitement curatif. Exceptionnellement proposée aux patients de plus de 65 ans, l'allogreffe requiert un parfait état général.

Agents déméthylants

L'**azacitidine** a l'AMM pour les patients hauts risques.

L'administration se fait en SC à la **posologie de 75 mg/m² pendant 7 jours/mois**.

L'efficacité du traitement est habituellement évaluée après **4 à 6 cycles**.

La question de l'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal reste posée.

L'azacitidine ralentit la progression du SMD vers la LAM avec une médiane de transformation de 13 mois *versus* 7 mois pour la prise en charge standard, et améliore la survie globale avec une médiane de 24,5 mois *versus* 15 mois¹⁵. Dans cette étude, une amélioration des cytopénies a été observée chez 49 % des patients avec une indépendance transfusionnelle chez 45 %.

En termes de survie chez les plus de 75 ans, ce traitement montre des bénéfices similaires à ceux obtenus chez les sujets jeunes.

La survie globale est impactée par un PS ECOG > 1, un caryotype intermédiaire ou défavorable, une blastose circulante et un besoin transfusionnel de plus de 4 culots globulaires toutes les 8 semaines.

La toxicité majeure (grade III-IV) du traitement est hématologique : 13 % d'anémie, 61 % de neutropénie, 50 % de thrombopénie. La toxicité n'est pas différente chez les patients de plus de 80 ans.

La **décitabine**, autre agent déméthylant, peut également être utilisée dans les hauts risques en deuxième intention.

RÉFÉRENCES

- ¹ Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127 : 2391-405.
- ² Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997 ; 89 : 2079-88.
- ³ Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012 ; 120 : 2454-65.
- ⁴ Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000 ; 5 : 224-37.
- ⁵ Stauder R. The challenge of individualised risk assessment and therapy planning in elderly high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) patients. *Ann Hematol* 2012 ; 91 : 1333-43.
- ⁶ Buckstein R, Wells RA, Zhu N, Leitch HA, Nevill TJ, Yee KW, *et al.* Patient-related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: an MDS-CAN prospective study. *Br J Hematol* 2016 ; 174 : 88-101.
- ⁷ Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, *et al.* Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008 ; 111 : 574-82.
- ⁸ Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, *et al.* Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia* 2016 ; 30 : 897-905.
- ⁹ Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008 ; 88 : 24-9.
- ¹⁰ Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Rev* 2011 ; 25 : 17-31.
- ¹¹ List AF, Baer MR, Steensma DP, Raza A, Esposito J, Martinez-Lopez N, *et al.* Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2134-9.
- ¹² Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, *et al.* The Medalist Trial: Results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of luspatercept to treat anemia in patients with very low-, low-, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions. Presented at the 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology; San Diego, CA: 2018.

Prise en charge des syndromes myélodysplasiques

¹³ Chan G, Divenuti G, Miller K. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2002 ; 71 : 166-71.

¹⁴ List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, *et al.* Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1456-65.

¹⁵ Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, *et al.* Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 223-32.

PRISE EN CHARGE DES MYÉLOMES

Laurent Garderet, Youlia Kirova

31

Traitement systémique

Le traitement est initié quand la maladie est symptomatique, c'est-à-dire quand le patient présente au moins une des manifestations suivantes : une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie ou une lésion osseuse¹. De nouveaux critères ont été élaborés qui incitent à traiter plus tôt : une plasmocytose médullaire > 60 % ou un rapport des chaînes légères sériques kappa sur lambda > 100 ou plus d'une lésion focale (> 10 mm) à l'IRM². Le traitement du myélome du sujet de plus de 65 ans, qualifié d'âgé et non éligible à une autogreffe, a été transformé avec la disponibilité de nouvelles molécules, en particulier deux classes médicamenteuses : les immunomodulateurs (IMiDs) et les inhibiteurs du protéasome. On peut associer au traitement de référence melphalan + prednisone (MP), établi dans les années 1960 par le Dr Alexanian, du thalidomide (MPT) ou du bortézomib (MPV)³⁻⁶, ou bien utiliser l'association lénalidomide + dexaméthasone (Rev-Dex)⁷.

En première ligne

Il y a actuellement quatre associations qui ont une AMM : melphalan + prednisone + thalidomide (MPT), melphalan

+ prednisone + bortézomib (MPV) et lénalidomide + dexaméthasone et ce que l'on peut considérer désormais comme un nouveau standard de traitement l'association lénalidomide + dexaméthasone + daratumumab.

L'association MPV est préférée en cas de maladie agressive, d'antécédent thrombo-embolique ou de cytogénétique défavorable et MPT si un traitement entièrement ambulatoire est souhaité. MP seul est encore proposé pour les patients particulièrement « fragiles ». L'association lénalidomide + dexaméthasone est supérieure à MPT⁷, et une étude récente a montré la supériorité de la combinaison bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone sur l'association lénalidomide + dexaméthasone⁸.

Les deux traitements, MPT et MPV, sont possibles en cas d'insuffisance rénale. Le lénalidomide peut également être prescrit dans ce contexte, mais sa posologie doit être strictement adaptée à la clairance de la créatinine. Plus le patient est âgé, plus les doses doivent être diminuées. Il est impératif de suivre le patient de façon très rapprochée à l'initiation du traitement pour, en particulier, adapter les doses à la toxicité. Une consultation mensuelle est nécessaire les six premiers mois et elles pourront être espacées tous les trois mois ultérieurement.

La durée du traitement est de 18 mois pour l'association MPT, de 9 cycles de 6 semaines pour MPV et au moins 18 mois pour Rev-Dex. Un traitement d'entretien peut être envisagé. L'association Rev Dex Daratumumab est donnée jusqu'à progression. On associe toujours un traitement prophylactique anti-thrombotique, au minimum à base d'aspirine, avec le MPT et le Rev-Dex (chaque fois qu'un IMiDs est prescrit), mais cette prophylaxie n'est pas indispensable pour le MPV. À l'inverse, on associe systématiquement une prophylaxie antivirale avec l'association MPV pour éviter la réactivation du virus herpes-zona. Le valacyclovir, 500 mg x 2 par jour, peut convenir.

En deuxième ligne

L'association lénalidomide + dexaméthasone a l'AMM dans cette indication. Elle est particulièrement indiquée si la première ligne a été MPV. À l'inverse, si le traitement initial a été Rev-Dex, MPV est le schéma préféré. On peut

éventuellement reprendre le traitement initial si la rechute est survenue tardivement après l'arrêt du traitement (au moins 6 mois). Une autre association particulièrement adaptée au sujet âgé est la combinaison bendamustine + bortézomib + dexaméthasone⁹. Le choix se fait en fonction des comorbidités et de la toxicité des traitements antérieurs, en particulier de la neurotoxicité¹⁰.

Un traitement de la maladie osseuse à base de biphosphonate est associé au traitement systémique après un bilan dentaire.

Développements thérapeutiques récents

Quatre essais majeurs ont montré l'intérêt d'associer un anticorps monoclonal, un anti-CD38, le daratumumab aux traitements de référence.

En première ligne, l'association MPV + daratumumab est supérieure à MPV¹¹ et l'adjonction du daratumumab à la combinaison lénalidomide-dexaméthasone permet des résultats remarquables¹². Cet essai a inclus des patients de plus de 65 ans dont 45 % avaient plus de 75 ans. Les patients étaient randomisés entre lénalidomide-dexaméthasone ou lénalidomide-dexaméthasone + daratumumab jusqu'à progression. Les résultats sont impressionnants. La survie sans progression (SSP) à 30 mois est de 70,6 % dans le bras daratumumab contre 55,6 % dans le bras contrôle ($p < 0,001$). Le pourcentage de patients obtenant une réponse complète ou meilleure est de 47,6 % contre 24,9 % ($p < 0,001$), et l'obtention d'une maladie résiduelle indétectable dans 24,2 % contre 7,3 % ($p < 0,001$) (respectivement daratumumab versus contrôle). La dernière actualisation¹³, avec un suivi médian de 56 mois, rapporte une médiane de SSP non atteinte avec l'association lénalidomide + dexaméthasone + daratumumab et une SSP de 34 mois dans le bras sans daratumumab. La médiane de survie globale n'est pas atteinte dans les deux bras. On observe un peu plus de cytopénies et de pneumopathies avec le daratumumab. Cette association a désormais l'AMM en première ligne chez les patients non éligibles à une autogreffe. C'est une nouvelle référence dans le traitement du myélome et l'administration du daratumumab par voie sous-cutanée facilite son administration.

En rechute, l'adjonction du daratumumab au bortézomib-dexaméthasone¹⁴ et l'adjonction du daratumumab

au lénalidomide-dexaméthasone¹⁵ ont l'AMM après au moins une ligne de traitement.

Un autre développement thérapeutique important est la diminution de la corticothérapie, modification particulièrement importante chez les sujets âgés. Un essai¹⁶ a comparé la référence (avant l'introduction du daratumumab) de la première ligne qui associe lénalidomide plus dexaméthasone jusqu'à progression à un bras identique mais sans corticoïdes après 9 mois. Ils observent chez les patients avec une corticothérapie de durée fixe une meilleure survie sans événements, une SSP identique et même une tendance à une meilleure survie globale.

La place de la radiothérapie dans le traitement des myélomes multiples et les plasmocytomes solitaires chez la personne âgée

La radiothérapie fait partie de la prise en charge multidisciplinaire des localisations osseuses de différentes origines chez la personne âgée d'origine hématologique comme les myélomes multiples, plasmocytomes et lymphomes¹⁷⁻²⁰.

La radiothérapie (RT) peut être utilisée comme traitement radical (dans le cadre de plasmocytomes), mais aussi comme un traitement de consolidation (dans le cadre de la maladie myélomatose diffuse), aussi bien comme un traitement antalgique²⁰.

Les buts de la RT sont :

- effet antitumoral ;
- antalgique ;
- consolidation et prévention des fractures ;
- décompression, amélioration neurologique.

La particularité de la prise en charge chez la personne âgée est que cette radiothérapie doit être réalisée « sur mesure » avec un rythme et une technique d'irradiation adaptés à l'âge, l'état général, les possibilités de se déplacer, les comorbidités²⁰. Il faut adapter le volume, la durée et le nombre de fractions à chaque personne - radiothérapie hypo fractionnée (1 x 8 Gy, 2 x 6,5 Gy, 5 x 4 Gy ; 10 x 3 Gy).

Il est très important aussi de pouvoir traiter cette population de patients avec des techniques peu toxiques et en même temps adaptées. Les particularités comme la portée

de *pacemakers*, par exemple, doivent être évaluées et le traitement ainsi que la surveillance doivent s'adapter²⁰.

Les nouvelles techniques d'irradiation comme la radiothérapie avec la modulation d'intensité (RTMI) semblent particulièrement intéressantes pour les personnes âgées²⁰. La Figure 1 montre la distribution des doses dans le cadre du traitement par tomothérapie d'une lésion plasmocytaire chez une personne âgée, traitée par plusieurs lignes de traitement systémiques.

Durant la période COVID, des protocoles d'une radiothérapie hypofractionnée ont été conseillés par les Sociétés savantes comme ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) avec, pour les myélomes : une radiothérapie à une seule séance de 8 Gy est acceptable sauf en cas de compression médullaire, dans ce cas le schéma 5 x 4 Gy peut être proposé, protocoles particulièrement bien adaptés à la personne âgée^{21,22}.

Conclusion

Le traitement du myélome du sujet âgé avec de nouvelles molécules et de nouvelles techniques d'irradiation doit être réalisé « sur mesure » en fonction du profil du patient avec ses antécédents et ses comorbidités.

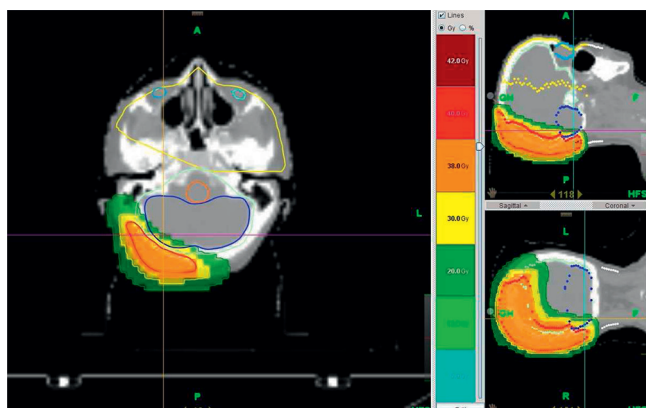
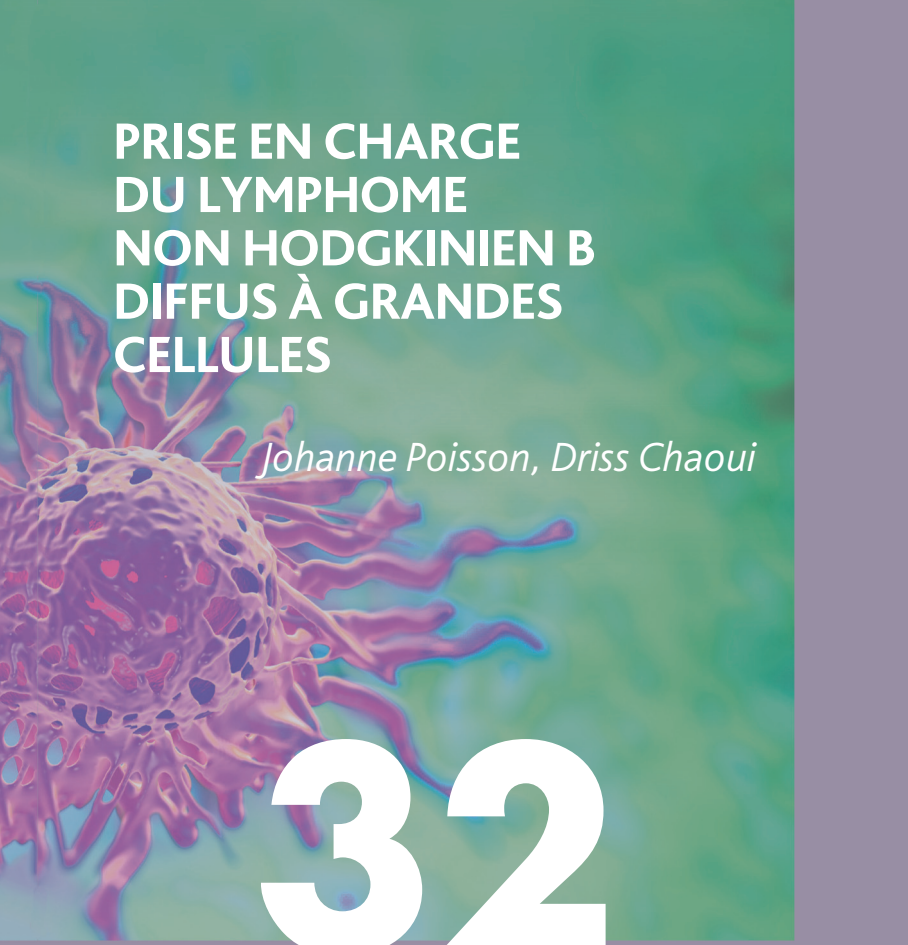


Figure 1 : Distribution des doses dans le cadre du traitement par Tomothérapie d'une lésion plasmocytaire chez une personne âgée, traitée par plusieurs lignes de traitement systémiques. Ce traitement hautement conformationnel (RTMI) permet d'éviter la toxicité qui peut être liée à l'irradiation des organes à risque comme le cerveau, les yeux dans le cas présenté.

RÉFÉRENCES

- ¹ Rollig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet* 2015 ; 385 : 2197-208.
- ² Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, *et al.* International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e538-e48.
- ³ Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orlowski RZ, Moreau P, *et al.* International myeloma working group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009 ; 23 : 1716-30.
- ⁴ Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, *et al.* Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) : a randomised trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1209-18.
- ⁵ Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, *et al.* Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3664-70.
- ⁶ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 906-17.
- ⁷ Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, *et al.* Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 906-17.
- ⁸ Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 519-27.
- ⁹ Rodon P, Hulin C, Pegourie B, Tiab M, Anglaret B, Benboubker L, *et al.* Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. *Haematologica* 2015 ; 100 : e56-9.
- ¹⁰ Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, *et al.* Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016 ; 30 : 1005-17.
- ¹¹ Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, *et al.* Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 518-28.

- ¹² Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 2104-15.
- ¹³ Plesner T. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 1582-96.
- ¹⁴ Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 754-66.
- ¹⁵ Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1319-31.
- ¹⁶ Larocca A, Bonello F, Gaidano G, D'Agostino M, Offidani M, Cascavilla N, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2021 ; 137 : 3027-36.
- ¹⁷ Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasmacytoma. *Oncology* 2000 ; 14 : 101-11.
- ¹⁸ Kirova YM, Menard J, Chargari C, Mazal A, Kirov K. Case study thoracic radiotherapy in an elderly patient with pacemaker: the issue of pacing leads. *Med Dosim* 2012 ; 37 : 192-4.
- ¹⁹ Chargari C, Hijal T, Bouscary D, Caussa L, Dendale R, Zefkili S, et al. The role of helical tomotherapy in the treatment of bone plasmacytoma. *Med Dosim* 2012 ; 37 : 26-30.
- ²⁰ Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 ; 101 : 794-808. Review. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 ; 102 : 1602.
- ²¹ Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U, Ng A, Mikhaeel NG, Vogelius IR, et al. ILROG emergency guidelines for radiation therapy of hematological malignancies during the COVID-19 pandemic. *Blood* 2020 ; 135 : 1829-32.
- ²² Kirova Y. Guide pratique pour la radiothérapie des hémopathies malignes dans la situation d'épidémie de COVID-19 : recommandations de l'International Lymphoma Radiation Oncology Group [Practical guidelines for the radiotherapy for patients presented with haematological malignancies in the epidemic COVID-19 situation: International Lymphoma Radiation Oncology Group recommendations]. *Cancer Radiother* 2020 ; 24 : 194-5.



PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME NON HODGKINIEN B DIFFUS À GRANDES CELLULES

Johanne Poisson, Driss Chaoui

32

289

Diagnostic

Le diagnostic nécessite un prélèvement histologique de bonne qualité (ganglionnaire ou extra-ganglionnaire).

Bilan initial et pré-thérapeutique

Le bilan initial doit comporter, entre autres, une NFS à la recherche de cytopénies qui peuvent faire suspecter un syndrome d'activation macrophagique ou un envahissement médullaire, les LDH comme facteur d'agressivité de la maladie, un bilan d'extension avec un scanner thoraco-abdominopelvien. Le TEP scanner est recommandé au diagnostic et en fin de traitement. Une biopsie ostéo-médullaire (ou myélogramme) se discute dans certains cas (cytopénies avec suspicion d'un syndrome myélodysplasique). L'échographie cardiaque (FEVG avant l'utilisation des anthracyclines) et les sérologies virales VIH, hépatite B et C font partie du bilan initial¹.

Facteurs pronostiques classiques du LNHBGC

Après une analyse morphologique, immuno-histo-chimique +/- moléculaire, le phénotype centre germinatif (GC) ou non centre germinatif (A B C) : ainsi que

le sous-type LNH de haut grade double ou triple HIT (réarrangement C-Myc, Bcl2, Bcl6) sont déterminés. Les patients ayant un LNH double ou triple HIT ont un pronostic très péjoratif et présentent un risque plus important d'atteinte neuro-méningée.

L'index Pronostique International (IPI) ajusté à l'âge (plus ou moins 60 ans) (IPIaa) comprend 3 facteurs : le statut OMS selon ECOG (0, 1 *versus* 2, 3, 4), le taux des LDH (normal *versus* augmenté) et le stade selon la classification Ann Arbor (I, II *versus* III, IV).

Il est important d'évaluer le risque de rechute neuroméningée avec le score CNS-IPI qui inclut l'âge, les LDH, le performans status, le stade, l'atteinte extra-ganglionnaire et l'atteinte rénale ou des glandes surrénaliennes. Les patients avec un CNS-IPI élevé ont un risque de rechute neuroméningée post RCHOP proche des 10 % et justifient de mesures d'explorations et préventions appropriées².

Traitements

• Objectif thérapeutique

Dans la cohorte de Coiffier *et al.*, la survie sans récurrence à 10 ans après une première ligne de traitement par 8 cures de chimiothérapie de type R-CHOP (rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m², prednisone 1 mg/kg de J1 à J5) chez des patients atteints de LNHGBG âgés de 60 à 80 ans était de 64 %³. Selon Peyrade *et al.*, chez les patients de plus de 80 ans traités par 6 cures de RminiCHOP (rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 400 mg/m², doxorubicine 25 mg/m², vincristine 1 mg/m², prednisone 40 mg de J1 à J5), 47 % étaient en survie sans récurrence à 2 ans⁴. Ces résultats appuient le fait que l'objectif thérapeutique est la guérison, même chez des patients âgés et très âgés.

• Traitements standards

Pour les patients de 60 à 80 ans, comme le sujet jeune, le nombre de cures est déterminé par le score IPIaa. Un total de 4 cures doit être administré aux patients avec un score IPIaa = 0, et un total de 6 cures pour les autres patients. La chimiothérapie de référence est le R-CHOP à 21 jours d'intervalle. Le Polatuzumab (Anticorps

conjugué antiCD79 couplé à la MMAE poison du fuseau) en association au RCHP améliore la survie sans progression en comparaison au RCHOP. Ce traitement ne fait pas l'objet d'une AMM⁵.

Pour les plus de 80 ans, le traitement de référence est 6 cures de R-miniCHOP à 21 jours d'intervalle quel que soit le score IPIaa⁴. Il est recommandé de réaliser une pré-phase à J7 du R-miniCHOP associant de la prednisone (60 mg/m²) à la vincristine 1 mg dose totale. Elle permet de diminuer les complications graves survenant lors du premier cycle¹. La prévention neuro-méningée reste débattue. Le score CNS-IPI permet de la guider.

• Particularités du sujet âgé

Tenir compte des comorbidités

Les sujets âgés présentent plus de comorbidités que les sujets jeunes. Ces comorbidités peuvent amener à adapter le schéma standard⁶ :

- une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50 %, contre-indique l'utilisation des anthracyclines. Il est possible de les supprimer (R-COP)⁷ ou de les remplacer par l'étoposide (R-CEOP). Fields *et al.*⁸ ont proposé de remplacer la doxorubicine par le gemcitabine (R-COP à J1 + gemcitabine à J1 et J8) avec un intervalle entre les cycles de 21 jours. La médiane d'âge était de 75 ans. Les patients inclus avaient une FEVG < 50 %. La survie globale à 2 ans était de 55 % et la médiane de la survie sans progression (SSP) de 16 mois avec 49 % en SSP à 2 ans. Une toxicité hématologique grade 3/5 était retrouvée chez 34 % des patients. Trois patients sont décédés d'une complication cardiaque et 5 événements cardiaques de grade 3/4 et 15 de grade 1/2 ont été observés, reflétant la fragilité de cette population ;
- la neuropathie contre-indique l'utilisation de la vincristine ;
- un renforcement des mesures antidiabétiques doit être mis en place chez les diabétiques lors des 5 premiers jours de chaque cycle du fait de la corticothérapie ;
- au diagnostic, les patients fragiles et les patients présentant une nette altération de l'état général, peuvent bénéficier d'une chimiothérapie de pré-phase avec soit une corticothérapie seule, soit une corticothérapie associée à la vincristine, soit une chimiothérapie

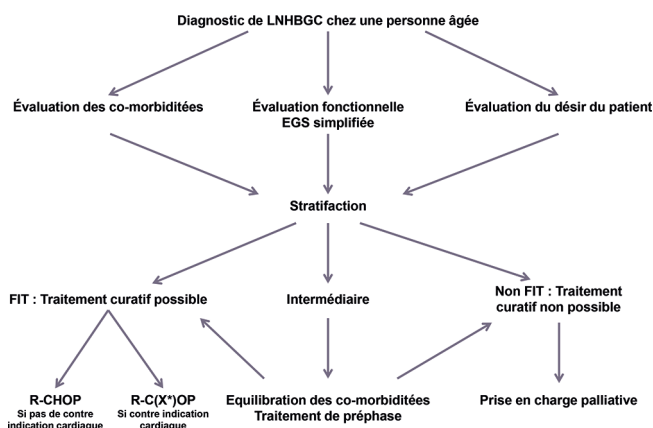
Prise en charge du lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules

de type COP ou R-COP. Il est possible dès la 2^e cure de revenir à une chimiothérapie standard de type R-CHOP ou R-miniCHOP⁹.

Tenir compte de l'évaluation gériatrique standardisée (EGS)

Il a été montré que l'adaptation du protocole et des doses de chimiothérapie selon les comorbidités et des critères de l'EGS (ADL-IADL) permettait une bonne efficacité tout en limitant la toxicité¹⁰.

Une étude récente rétrospective incluant des patients de plus de 70 ans atteints d'un LNHBGC est venue confirmer cette donnée. Un score de fragilité a été construit sur 5 522 patients puis validé sur 5 262 autres patients. Trois groupes ont pu être identifiés : « FIT », « UNFIT » et « FRAIL ». Les survies à 2 ans sont respectivement de 82 %, 47 % et 14 %. Pour les patients « FIT » il est préférable de faire du RCHOP que du RminiCHOP. En revanche, pour les « UNFIT et FRAIL », le RCHOP n'est pas supérieur au R-miniCHOP et un schéma sans anthracyclines était associé à une durée de survie moindre¹¹. Une application facile d'utilisation a ainsi été mise en place <https://wide.shinyapps.io/app-frailty/>. Une étude prospective italienne publiée, avait également classé les patients en 3 groupes « FIT », « intermédiaire » et « FRAIL ». Il n'a pas été observé d'amélioration significative de la survie avec un traitement curatif *versus* un traitement adapté dans les groupes « intermédiaire » et FRAIL¹².



• Soins de support

La prévention de la neutropénie fébrile par l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) est cruciale et doit être systématique chez le sujet de plus de 60 ans atteint d'un LNHBGC sous chimiothérapie de type R-CHOP, mais également les plus de 80 ans traités par R-miniCHOP (40 % de neutropénie grade 3 ou plus)^{4,13}. Elle permet une diminution des complications infectieuses graves, et permet également d'éviter la réduction de la dose-intensité en maintenant l'intervalle entre les cures et les doses de chimiothérapie¹⁴.

Une prévention de la pneumocytose et des réactivations des virus herpès et VZV doit être prescrite pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière cure de chimiothérapie. En cas d'infections à répétition, il convient de rechercher une hypogammaglobulinémie et la traiter par des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes.

Pour l'hépatite B, avant l'introduction du rituximab, toute positivité en dehors des patients vaccinés (positivité isolée des Ac antiHBs), doit être complétée par une charge virale hépatite B. Un traitement est recommandé pour les patients avec des Ag positifs et les patients avec des Ac anti-HBc positifs isolés. Des réactivations existent également chez les patients que l'on considérerait comme guéris (Ac anti HBS et antiHBc positifs). Ils doivent être surveillés de manière étroite avec la charge virale si un traitement préventif n'est pas prescrit, mais la tendance actuelle est également de les traiter. L'hépatite C ne contre-indique pas l'utilisation du rituximab. Devant toute hépatite avec positivité de la charge virale, un bilan complet auprès des hépatologues doit être réalisé avant le début du traitement (fibrotest, etc.)¹⁵.

• Traitement des rechutes

Les patients de plus de 60 ans ne sont pas éligibles à l'autogreffe. Les traitements de rattrapage classiques de type : R-ESHAP sujets âgés, R-GEMOX donnent très peu de guérisons. L'association tafasatimab jusqu'à progression (anticorps anti-CD19) en association avec le lénalidomide pendant 12 mois, disponible en ATU actuellement dès la 2^e ligne pour les patients inéligibles aux CAR-T Cells, donne des résultats très prometteurs. La médiane d'âge des patients inclus était de 71 ans (41-86). Après un

suivi de plus de 35 mois, la SSP médiane était de 23,5 mois et la SG médiane de 45,7 mois *versus* respectivement 7,6 mois et 15,5 mois en 3^e ligne de traitement¹⁶.

Depuis 2019, deux types de CAR-T Cells (chimeric antigen receptor T) ont l'AMM (tisagenlecleucel and axicabtagene-ciloleucel) en 3^e ligne. Cette procédure initialement réservée aux patients de moins de 70 ans en raison des risques de complications graves liées à la neurotoxicité et au syndrome de relargage cytokinique (CRS) est actuellement accessible aux patients plus âgés avec un bon état général. Ram *et al.* ont récemment rapporté une étude rétrospective comparant les patients de plus et moins de 70 ans après appariement. Il n'a pas été observé de différence significative en termes de toxicité et en termes de SG et SSP¹⁷.

• *Prise en charge palliative*

Elle concerne les patients très fragiles du fait des comorbidités, en perte d'autonomie complète et dont la qualité de vie ne rend pas « raisonnable » un traitement curatif. En cas de LNHBGC localisé chez des patients fragiles ou dans certaines situations palliatives, une radiothérapie peut être proposée. Une simple corticothérapie +/- étoposide et chlorambucil ou cyclophosphamide (CEP) peut permettre de soulager des symptômes (en particulier douloureux) liés au lymphome.

En conclusion, on retiendra les progrès très significatifs en particulier en rechute et l'évolution vers IPI incluant des paramètres gériatriques.

RÉFÉRENCES

¹ Thieblemont C, Bernard S, Molina T. Management of aggressive lymphoma in very elderly patients. *Hematol Oncol* 2017 ; 35 : 49-53.

² Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, *et al.* CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016 Sep 10 ; 34 (26) : 3150-6.

³ Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, *et al.* Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010 ; 116 : 2040-5.

- ⁴ Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Émile J-F, Castaigne S, *et al.* Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 460-8.
- ⁵ Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, *et al.* Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 351-63.
- ⁶ Janssen-Heijnen MLG, van Spronsen DJ, Lemmens VEPP, Houterman S, Verheij KDGW, Coebergh JWW. A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 597-606.
- ⁷ Laribi K, Denizon N, Bolle D, Truong C, Besançon A, Sandrini J, *et al.* R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2016 ; 95 : 1705-14.
- ⁸ Fields PA, Townsend W, Webb A, Counsell N, Pocock C, Smith P, *et al.* De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 282-7.
- ⁹ Fields PA, Linch DC. Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012 ; 157 : 159-70.
- ¹⁰ Spina M, Balzarotti M, Uziel L, Ferreri AJM, Fratino L, Magagnoli M, *et al.* Modulated Chemotherapy According to Modified Comprehensive Geriatric Assessment in 100 Consecutive Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist* 2012 ; 17 : 838-46.
- ¹¹ Isaksen KT, Mastroianni MA, Rinde M, Rusten LS, Barzenje DA, Ramslien LF, *et al.* A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL. *Blood Adv* 2021 ; 5 : 4771-82.
- ¹² Tucci A, Martelli M, Rigacci L, Riccomagno P, Cabras MG, Salvi F, *et al.* Comprehensive Geriatric Assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma: A prospective multicenter evaluation on 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma* 2015 ; 56 : 921-6.
- ¹³ Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, *et al.* Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007 ; 12 : 1416-24.
- ¹⁴ Lugtenburg P, Silvestre AS, Rossi FG, Noens L, Krall W, Bendall K, *et al.* Impact of age group on febrile neutropenia risk assessment and management in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012 ; 12 : 297-305.

Prise en charge du lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules

¹⁵ Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, *et al.* Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatol Baltim Md* 2014 ; 59 : 2092-100.

¹⁶ Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, *et al.* Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021 ; 106 : 2417-26.

¹⁷ Ram R, Grisariu S, Shargian-Alon L, Amit O, Bar-On Y, Stepensky P, *et al.* Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years compared to younger patients - a matched control multicenter cohort study. *Haematologica* 2022 ; 107 : 1111-8.

LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE

*Catherine Conti, Sylvie Glaisner,
Florence Rollot-Trad*

33

La leucémie aiguë myéloïde est une maladie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic de 68 ans, et une incidence augmentant progressivement au-delà de 70 ans plus de 30 % des patients atteints de LAM ont plus de 75 ans.

La survie globale (SG) a augmenté ces dernières années mais varie en fonction de l'âge avec une SG à 5 ans de 60 % pour les patients de moins de 50 ans contre moins de 20 % entre 65 et 74 ans et moins de 5 % après 75 ans.

Comme dans beaucoup d'autres pathologies, l'âge reste donc un facteur déterminant dans l'approche thérapeutique, mais ne doit pas être le seul critère décisionnel et doit prendre en compte les autres variables pronostiques directement liées à la maladie.

Définition, diagnostic et pronostic

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) = maladies clonales caractérisées par la prolifération des blastes, précurseurs de la lignée myéloïde qui perdent totalement ou partiellement leur capacité à se différencier.

Le diagnostic repose sur le prélèvement médullaire qui permettra également d'évaluer le pronostic de la maladie : classification OMS 2016 intégrant la cytologie, l'immunophénotype et l'étude génétique basée sur le caryotype, l'hybridation *in situ* (FISH) explorant quelques gènes d'intérêt et la biologie moléculaire explorant l'expression d'un panel de gènes (panel myéloïde) ayant un intérêt diagnostique, pronostique ou thérapeutique (thérapie ciblée).

Diagnostic :

- frottis médullaire (myélogramme) décrivant > 20 % de blastes d'allure myéloïde.

Pronostic :

- étude cytogénétique ;
- immunophénotype des blastes ;
- étude moléculaire, pouvant également guider certains choix thérapeutiques (thérapies ciblées).

Diagnostic et pronostic :

1. Le caryotype

Risque cytogénétique		Survie à 5 ans	
FAVORABLE	t(8;21)(q22;q22)	} CBF LAP	60-80 %
	inv(16)/ t(16;16)(p13q22) t(15;17)(q22;q12-21)		
INTERMEDIAIRE	Caryotype normal +8, +21 Autres anomalies		≈ 40-50 %
DEFAVORABLE	-7/del7q, -5/del5q, add5q Anomalies 3q26, 17p 11q23 sauf t(9;11) t(6;9), t(9;22) Caryotypes complexes (>3)		<20%

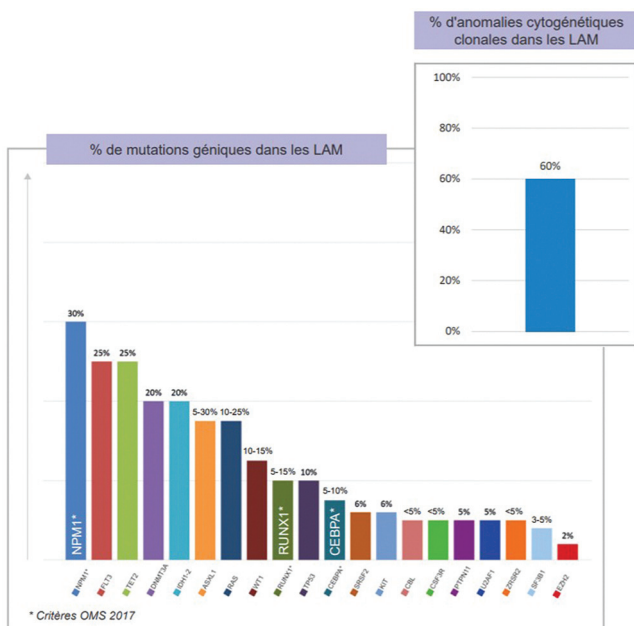
Grimwade, Blood 1998

2. Le panel NGS (Next Generation Sequencing) myéloïde

- Selon l'OMS 2017, le statut mutationnel de NPM1, CEBPA et RUNX1 participe aux critères diagnostiques de la classification OMS des leucémies aiguës myéloblastiques associées à une mutation somatique (« LAM avec mutation génique »).
- Valeur pronostique (recommandations ELN 2017¹) en permettant de définir des facteurs moléculaires de

pronostic défavorable (NPM1 non muté et FLT3-ITD *high*, mutation RUNX1, mutation ASXL1, mutation TP53) ou favorable (mutation NPM1 sans FLT3-ITD ou avec FLT3-ITD *low*, mutation biallélique CEBPA). Cette stratification pronostique moléculaire complète la stratification pronostique cytogénétique. L'OMS 2017 positionne également la valeur pronostique d'anomalies moléculaires au sein même des groupes cytogénétiques : valeur pronostic défavorable d'une mutation CKIT dans les LAM avec t(8;21)(q22 ; q22.1) ou inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22), d'une mutation de WT1, TET2, ASXL1, DNMT3A ou IDH1/2 dans les LAM à caryotype normal, d'une mutation TP53 dans les LAM à caryotype complexe.

- Apports théranostiques, conditionnant le choix d'une thérapie ciblée : la recherche de mutation FLT3, cKIT, IDH1, IDH2 ou NPM1.



Chez le sujet âgé

La survie a très peu évolué depuis les 4 dernières décennies chez les patients de plus de 65 ans : médiane de survie de 4 à 6 mois entre 65 et 75 ans et de 2 à 3 mois entre 75 et 90². Beaucoup de sujets âgés ne bénéficient en effet pas d'un traitement spécifique de la maladie, influençant les mauvais résultats^{3,4}.

Facteurs pronostiques impliqués dans le mauvais contrôle de la maladie du sujet âgé

- Résistance au traitement en lien avec les anomalies cytogénétiques ou génétiques, leucémie secondaire à un traitement à base de chimio-radiothérapie ou à une autre hémopathie,
- État général du patient rarement pris en compte dans les études donc difficilement extrapolables.

Chez le sujet âgé, la première cause de décès est directement liée aux complications et à l'évolution de la maladie plutôt qu'aux complications du traitement (TRM) impliquant qu'un traitement insuffisamment efficace joue un rôle majeur dans la survie et la qualité de vie du sujet âgé atteint de LAM⁵.

Les registres européens et américains confortent l'utilisation des traitements intensifs chez la plupart des sujets âgés jusqu'à 80 ans chez qui on observe une meilleure survie comparée à celle des patients traités de façon non invasive, y compris chez les patients à risque de complications et d'échecs de traitement incluant l'âge, les comorbidités et les anomalies cytogénétiques. Ces études comportent néanmoins des biais de sélection (patients « Fit »)⁶.

Cette amélioration de la survie chez les patients traités de façon intensive, ne présage pas de la qualité de vie, critère essentiel en population gériatrique. Dans ce sens, les nouveaux protocoles tendent à prendre en compte l'évaluation de la qualité de vie. Une étude en cours de recrutement dans le Nebraska compare les schémas intensifs standards à des traitements de plus faible intensité. Parmi les critères de jugements secondaires, figurent des variables gériatriques, notamment la qualité de vie (mesurée par l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*)⁷.

Prérequis à la décision thérapeutique

- Évaluer la TRM : multifactorielle, devant prendre en compte une combinaison de facteurs tels que : âge, *performance status*, albumine, créatinine, nombre de leucocytes et de plaquettes, pourcentage de blastes circulants, caractère *de novo* ou secondaire de la leucémie⁸.

- Chances de rémission à l'induction et de survie : de nombreuses études ont porté sur les chances d'obtention d'une rémission complète (RC ou RCi), portant sur différents marqueurs cytogénétiques et moléculaires en complément de l'âge et du *performance status* définissant des groupes à risque faible, intermédiaire et élevé influençant la survie globale^{9,10}.
- Évaluation gériatrique : pour apprécier le degré de vulnérabilité du patient (patient *Fit* versus non *Fit*) et donc la faisabilité d'un traitement intensif.
- L'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) a récemment publié des lignes directrices sur l'oncologie gériatrique¹¹.
- Abel et Klepin proposent une revue de la littérature sur l'appréciation de la fragilité chez les personnes âgées atteintes de cancers hématologiques¹².
- Dans une série de 1 424 patients âgés de 75 ans et plus atteints d'hémopathie maligne, Liu et ses collègues démontrent que la vitesse de marche est un précieux indicateur des résultats, indépendamment de l'âge, du *performans status*, des comorbidités, de l'agressivité du cancer et du type de traitement. Bien que simple à mesurer, la vitesse de marche repose en fait sur un processus complexe intégrant six systèmes physiologiques : le système nerveux central, le système nerveux périphérique, la perception, les muscles, les os et articulations et la production d'énergie (reflétant état nutritionnel, comorbidités cardiopulmonaires, anémie, etc.)¹³.
- SOROR *et al.* ont publié un score composite prenant en compte l'*Hematologic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index*, HCT-CI initialement développé pour évaluer l'éligibilité à l'allogreffe, l'hypoalbuminémie, la thrombopénie, le taux de LDH, l'âge et les critères de risques cytogénétiques et moléculaires. Ce score permet d'évaluer la mortalité à 1 an du traitement initial et a surtout mis en évidence que les patients ayant un score faible ou intermédiaire avaient un bénéfice significatif en termes de survie avec un traitement intensif comparé au traitement non intensif. La différence était non significative pour les patients ayant un score élevé¹⁴.

- Ferrara décrit trois groupes à risque : les patients *FIT* (en forme) qui semblent bénéficier du traitement intensif alors que les *UNFIT* (vulnérables) ont des résultats similaires avec les traitements non intensifs. Les *FRAIL* (fragiles) ne semblent bénéficier d'aucun traitement hormis les soins de support¹⁵.

Traitements disponibles dans la prise en charge des LAM

• Patients *Fit*, 1^{re} ligne

- Chimiothérapie intensive (induction) par daunorubicine et aracytine (schéma de type 3 + 7)¹⁶.
- Chimiothérapie intensive (consolidation) par aracytine à forte dose¹⁷.
- RYDAPT (midostaurine), inhibiteur de tyrosine kinase en complément de la chimiothérapie d'induction chez les patients avec une LAM FLT3 muté¹⁸.

AMM : Rydapt est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose suivie, pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par Rydapt en monothérapie.

- Gemtuzumab Ozogamicin, anticorps humanisé anti-CD33, en complément de la chimiothérapie d'induction (Mylotarg)¹⁹.

AMM : Mylotarg est indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë *de novo*, précédemment non traitée, ayant une cytogénétique favorable ou intermédiaire ou une mutation FLT3-ITD.

- Allogreffe de cellules souches, essentiellement dans le cadre très contrôlé d'essais thérapeutiques (protocole français Alpha 1200, clos, en cours d'évaluation). Elle est néanmoins à discuter pour tout patient *FIT* selon les scores pronostiques indépendants liés à l'allogreffe²⁰ sauf chez les patients à cytogénétique de bon pronostic.

• **Patient Fit ou intermédiaire Fit, avec leucémie secondaire ou cytogénétique de mauvais pronostic, 1^{re} ligne**

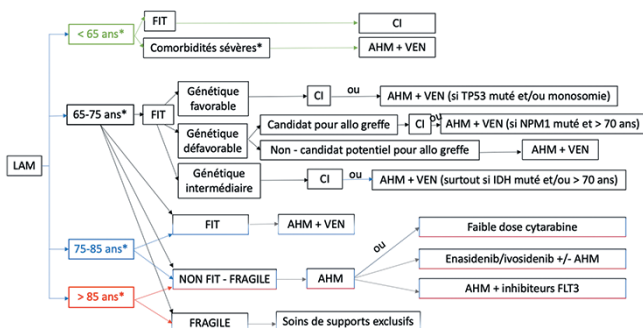
- Le venetoclax, inhibiteur sélectif de BCL2, est indiqué en association avec l'azacytidine, agent déméthylant : comparé au traitement de référence (azacytidine), il améliore la survie (SG 14,7 *versus* 9,6 mois), le taux de RC cytologique (66,4 *versus* 28,3 %) et la durée de cette RC (17,8 *versus* 13,9 mois). L'association bénéficie à tous les groupes de risque mais plus particulièrement pour les risques intermédiaires et *IDH* mutés. Elle est néanmoins associée à un risque non négligeable de toxicité hématologique prolongée et de complications infectieuses²¹⁻²³.
- CPX-351, chimiothérapie intensive liposomale à base de cytarabine et daunorubicine.

AMM (non remboursé) : dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC), uniquement chez les patients âgés de 60 à 75 ans²⁴.

• **Patients non Fit, 1^{re} ligne**

- Agents déméthylants : décitabine (pas d'AMM en France), azacitidine²⁵. L'association azacitidine-venetoclax se discute mais la tolérance hématologique peut être un frein à cette association et certains proposent la réalisation préalable de quelques cycles d'azacitidine seule¹⁹.
- Aracytine à faible dose²⁶.
- Hydroxycarbamide et soins de support.

Proposition d'algorithmes décisionnels en 1^{re} ligne de traitement selon les critères initiaux d'évaluation (traduction Urbino *et al.*²⁹).



Abréviations : Allo greffe : allo greffe de cellules souches hématopoïétiques ; CI : chimiothérapie intensive ; AHM : agent hypométhylant ; VEN : venetoclax.

• **Patients Fit ou non Fit, en rechute ou réfractaires : place aux thérapies ciblées si indiquées**

- Inhibiteurs d'IDH (isocitrate déshydrogénase) : d'IDH1 ivosidenib et d'IDH2 énasidenib (IDHIFA) pour les patients porteurs d'une mutation de ces gènes. ATU en monothérapie dans les rechutes (2 ou 3^e ligne)^{27,28}.
- Agents déméthylants seuls : azacitidine ou en association avec le venetoclax.
- Nouvelles drogues dans le cadre d'essais thérapeutiques et médecine de précision prenant en compte les marqueurs moléculaires de la maladie pour guider les choix thérapeutiques (activateur de p53, tripléte azacitidine/venetoclax/inhibiteurs IDH...).

Conclusion

Aujourd'hui de multiples approches médicamenteuses existent pour traiter la LAM. Le choix des molécules proposées dépend des caractéristiques de la LAM mais aussi et surtout dans le grand âge, des capacités du patient à faire face. Les comorbidités, les fragilités gériatriques et le souhait de la personne âgée sont à considérer pour (ré)adapter le plan de soin. Soulignons l'importance en oncologie gériatrique de l'intégration précoce des soins palliatifs et de la ré-évaluation régulière des besoins, rapidement changeant par rapport aux patients plus jeunes.

Les soins de support se mêlent systématiquement au traitement curatif tout le long du parcours en oncologie hématologique, quel que soit l'âge.

RÉFÉRENCES

¹ Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 ; 129 : 424-47.

² Meyers J, Yu Y, Kaye JA, Davis KL. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Appl Health Econ Health Policy* 2013 ; 11 : 275-86.

³ Wandt H, Schäkel U, Kroschinsky F, Prange-Krex G, Mohr B, Thiede C, et al. MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients. *Blood* 2008 ; 111 : 1855-61.

⁴ Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol* 2015 ; 94 : 1127-38.

⁵ Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie KE, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 7000.

⁶ Sorror M, Storer B, Elsayy M, Fathi A, Brunner A, Gerds A, et al. Relative benefit for intensive versus non-intensive induction therapy for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) using a composite, agecomorbidity-cytogenetic, model [abstract]. *Haematologica* 2016 ; 101 : 221-2.

⁷ Bhatt V. Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia. *ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT03226418.

⁸ Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4417-23.

⁹ Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstern H, Bornhäuser M, et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood* 2010 ; 116 : 971-8.

¹⁰ Pastore F, Dufour A, Benthaus T, Metzeler KH, Maharry KS, Schneider S, *et al.* Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1586-94.

¹¹ Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, *et al.* Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 2326-47.

¹² Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood* 2018 ; 131 : 515-24.

¹³ Liu MA, DuMontier C, Murillo A, Hsieh TT, Bean JF, Soiffer RJ, *et al.* Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Blood* 2019 ; 134 : 374-82.

¹⁴ Sorrow ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, *et al.* Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1675-82.

¹⁵ Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, Tosi P, Zinzani P, Tura S. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* 2013 ; 27 : 997-9.

¹⁶ Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Mohamedali H, *et al.* Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. *J Geriatr Oncol* 2015 ; 6 : 262-71.

¹⁷ Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debussche L, *et al.* On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European organization for research and treatment of cancer leukemia group. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1268-74.

¹⁸ Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, *et al.* Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 454-64.

¹⁹ Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, *et al.* Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 986-96.

²⁰ Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005 ; 106 : 2912-9.

²¹ DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, *et al.* Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 617-29.

²² Winters AC, Gutman JA, Purev E, Nakic M, Tobin J, Chase S, *et al.* Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019 ; 3 : 2911-9.

²³ Lachowiec CA, Loghavi S, Furudate K, Montalban-Bravo G, Maiti A, Kadia T, *et al.* Impact of splicing mutations in acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents combined with venetoclax. *Blood Adv* 2021 ; 5 : 2173-83.

²⁴ Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, *et al.* CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 2684-92.

²⁵ Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, *et al.* International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood* 2015 ; 126 : 291-9.

²⁶ Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, *et al.* A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007 ; 109 : 1114-24.

²⁷ DiNardo CD, De Botton S, Stein EM, Roboz GJ, Mims AS, Pollyea DA, *et al.* Ivosidenib (AG-120) in mutant IDH1 AML and advanced hematologic malignancies: results of a phase 1 dose escalation and expansion study [abstract]. *Blood* 2017 ; 130 : 725.

²⁸ Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017 ; 130 : 722-31.

²⁹ Urbino I, Secreto C, Olivi M, Apolito V, D'Ardia S, Frairia C, *et al.* Evolving Therapeutic Approaches for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia in 2021. *Cancers* 2021 ; 13 : 5075.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Delphine Rea



Résumé

La prise en charge, le pronostic vital et la qualité de vie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) ont été radicalement transformés à partir de 2001 par l'utilisation de thérapies orales ciblant l'oncogène BCR-ABL1.

Ces traitements dont le pionnier est l'imatinib sont des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Cette classe médicamenteuse s'est progressivement enrichie. Cinq ITK compétitifs de l'ATP formant 3 générations disposent d'une AMM en France et un inhibiteur allostérique de BCR-ABL1 a rejoint la panoplie, inhibiteur le plus sélectif de tous de par son mode d'action.

Cet article synthétise des questions spécifiques aux sujets âgés en termes de choix thérapeutiques, qui se doivent de répondre au double objectif d'une efficacité la plus optimale possible et d'une iatrogénie minimale.

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une leucémie de faible incidence caractérisée par une anomalie cytogénétique acquise dans les cellules souches

hématopoïétiques, le chromosome Philadelphie (Ph1). Ph1 est issu de la translocation réciproque $t(9;22)(q34;q11)$, qui engendre une fusion du gène *BCR* sur le chromosome 22 avec *ABL1* sur le chromosome 9¹. L'oncoprotéine BCR-ABL dérégule de nombreuses voies de signalisation intracellulaire et instaure un état d'instabilité génétique responsable de la progression de la LMC vers la leucémie aiguë en l'absence de traitement adapté.

L'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL1 (ITK), le moteur de la maladie, a révolutionné le devenir des patients. La LMC peut survenir à tout âge, mais les populations âgées sont particulièrement concernées car l'âge médian au diagnostic se situe aux alentours de 60-65 ans dans les pays dits « à hauts revenus »¹. Avant l'ère des ITK, un âge avancé était un facteur pronostic péjoratif de par une mauvaise tolérance des thérapeutiques historiques tel l'interféron alpha et l'inéligibilité des patients âgés à des stratégies lourdes telles l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques¹. Ceci explique le poids important de l'âge parmi les paramètres pris en compte dans le calcul des scores pronostiques Sokal et Euro mis au point avant l'arrivée des ITK². À l'ère des ITK, un âge élevé semble néanmoins faire partie des facteurs de risque de décès lié à la progression de l'hémopathie, au moins sous imatinib, et le score ELTS semble mieux évaluer ce risque que le Sokal ou l'Euro³⁻⁷. Sous réserve d'une réponse anti-leucémique optimale, la survie globale et la survie sans progression sont excellentes, l'espérance de vie des patients diagnostiqués en phase chronique (PC) est proche de celle de la population générale et les bénéfices thérapeutiques sont observés quelle que soit la tranche d'âge des patients⁸. Sous traitement bien conduit, l'impact des comorbidités sur la survie devient même plus important que celui de l'hémopathie⁹.

Cinq ITK compétitifs de l'ATP disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la LMC de l'adulte en France. L'imatinib (1^{re} génération) est utilisé en 1^{re} ligne depuis le début des années 2000. Le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib (2^e génération), sont plus puissants que l'imatinib et sont utilisables en 1^{re} intention ou en cas de mauvaise tolérance ou de résistance à l'imatinib. Le ponatinib (3^e génération) est utilisé en cas d'échec des autres ITK et dans les résistances liées à l'émergence de la mutation ponctuelle T315I de

BCR-ABL1. En 2022, l'inhibiteur allostérique asciminib est venu compléter la panoplie. Il dispose d'une AMM en 3^e ligne après avoir démontré son intérêt en phase 1 puis sa supériorité en termes d'efficacité et de tolérance face au bosutinib¹⁰⁻¹². À haute dose, il peut être utilisé contre les résistances liées à la mutation T315I. Il est actuellement évalué en 1^{re} ligne et en 2^{de} ligne et combiné aux ITK compétitifs de l'ATP.

Si l'efficacité des 5 ITK compétitifs de l'ATP n'est pas impactée par l'âge des patients, leur tolérance en revanche l'est de manière substantielle. En effet, l'imatinib chez le sujet âgé est fréquemment responsable d'anémies et de rétention hydrosodée. Les ITK de 2^e ou 3^e génération, quoique plus efficaces que l'imatinib, peuvent être responsables d'effets secondaires préoccupants, en particulier de nature cardiovasculaire, cardiaque, pulmonaire, métabolique ou hépatique. La fréquence de ces effets secondaires est d'autant plus importante que l'âge des patients augmente ou qu'il existe des comorbidités. Par ailleurs, tous les ITK interagissent avec les médicaments métabolisés via la fraction CYP3A4 du cytochrome P450. Or, la polymédication est très fréquente chez les patients âgés atteints de LMC¹³. En conséquence, si les patients âgés atteints de LMC doivent être traités par ITK comme les plus jeunes, les choix thérapeutiques doivent être personnalisés et mûrement réfléchis, les objectifs de réponse moléculaire éventuellement adaptés à l'espérance et la qualité de vie attendue et les risques médicamenteux évités dans la mesure du possible.

Il n'existe actuellement pas de consensus international de prise en charge de la LMC pour les personnes âgées. Il est important de noter que ces patients sont sous-représentés dans les essais cliniques et que la plupart des études disponibles se basent essentiellement sur une appartenance à une tranche d'âge particulière et rarement sur une approche plus globale de type oncogériatrique. Les recommandations internationales comme celles de l'*European Leukemia Net* (ELN) conseillent simplement, sans plus de précision, d'adapter les choix thérapeutiques aux caractéristiques intrinsèques de la LMC et aux comorbidités propres à chaque patient, probablement du fait de l'hétérogénéité importante de l'état de santé des personnes âgées¹⁴. L'objectif de cet article est de synthétiser les connaissances actuelles et les problèmes posés par les ITK chez

le sujet âgé atteint de LMC, à l'exclusion des phases avancées de la maladie.

Tolérance des ITK chez les personnes âgées

• *Imatinib*

Les essais cliniques prospectifs posant spécifiquement la question de la tolérance de l'imatinib chez le sujet âgé sont quasi inexistants mais les quelques données disponibles pointent un risque de moins bonne tolérance du médicament à la dose standard de 400 mg/j. L'essai prospectif français AFR04 mené chez 30 patients âgés d'au moins 70 ans et atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée a évalué l'imatinib à 400 mg/j en une prise orale¹⁵. Les anémies de grade 2 ou 3 ont été particulièrement fréquentes, touchant environ 30 % des patients. Du fait de leur caractère symptomatique, ces anémies ont dû être corrigées par l'administration d'érythropoïétine recombinante. Des phénomènes de rétention hydrique ont été rencontrés chez environ 50 % des patients, nécessitant chez certains l'administration de diurétiques du fait d'un risque de défaillance cardiaque gauche, surtout en cas d'altération préexistante de la fonction myocardique. Enfin, 30 % des patients ont développé une diarrhée. L'ensemble de ces effets indésirables a engendré de nombreuses interruptions thérapeutiques et réductions posologiques de l'imatinib, le plus souvent à la dose de 300 mg/j. L'étude prospective observationnelle espagnole ELDERGLI, réalisée chez 36 patients âgés de 65 à 87 ans, a confirmé ces données de tolérance, les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés étant la rétention hydrique, les troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements), les cytopénies et les douleurs musculosquelettiques¹⁶. Une interruption thérapeutique s'est avérée nécessaire dans 30 % des cas et là encore, la dose de l'imatinib a dû être fréquemment réduite à 300 mg/j. Enfin, l'imatinib est suspecté d'altérer la fonction rénale à long terme, cependant il faut se méfier des facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique tels que l'hypertension et le diabète, et de la diminution de la fonction rénale avec l'âge, qui pourraient représenter des facteurs confondants¹⁷.

Dans l'essai britannique DESTINY s'adressant à des patients adultes de toute catégorie d'âge, il a été démontré qu'une diminution de dose de l'imatinib après

obtention d'une réponse optimale permettait le maintien d'une telle réponse dans la majorité des cas et une amélioration de la tolérance du médicament¹⁸. Une étude espagnole a confirmé ces résultats¹⁹. La possibilité d'initier l'imatinib d'emblée à dose réduite chez les personnes âgées n'a jamais été formellement évaluée, bien que cette stratégie soit parfois adoptée en pratique clinique. Ainsi, l'optimisation de la posologie chez les patients âgés pourrait être une voie d'avenir dans l'amélioration de la tolérance du médicament.

• *Dasatinib*

La posologie recommandée du dasatinib est de 100 mg/j en une prise orale dans la LMC-PC, que le médicament soit utilisé en 1^{re} intention ou au-delà de la 1^{re} ligne. La tolérance du médicament chez le sujet âgé a été évaluée au sein d'études académiques rétrospectives ou d'analyses de sous-groupes de patients inclus dans des essais cliniques. Le dasatinib est fréquemment responsable d'épanchements pleuropéricardiques²⁰. Les épanchements pleuraux uni ou bilatéraux de nature exsudative à prédominance lymphocytaire sont en général non sévères en l'absence de comorbidité cardio-pulmonaire sous-jacente et ils régressent après interruption et/ou diminution de dose du dasatinib. Les ponctions évacuatrices et/ou exploratrices ne sont effectuées qu'en cas de retentissement clinique sévère ou de doute quant à l'imputabilité du médicament. La dose du dasatinib et l'âge des patients influencent significativement le risque de survenue d'épanchement pleural et le caractère récidivant de ces épanchements peut poser problème^{21,22}. Dans l'essai d'enregistrement du dasatinib en 1^{re} ligne DASISION, la fréquence des épanchements pleuraux après une durée totale d'observation de 60 mois était de 16 % chez les patients âgés de moins de 46 ans, 37 % chez les patients de 46 à 65 ans et de 60 % chez les patients de plus de 65 ans²². Dans une étude multicentrique rétrospective italienne menée chez 65 patients de plus de 65 ans et traités par dasatinib en 1^{re} ligne, des épanchements pleuraux sont survenus dans 18,5 % des cas après une durée médiane de traitement de 3 mois et le taux de récurrence des épanchements a été de l'ordre de 58 %²³. La moitié des patients ayant développé un épanchement pleural a dû arrêter le dasatinib définitivement. Dans une autre étude multicentrique rétrospective italienne conduite

chez 172 patients de plus de 60 ans et traités par dasatinib après échec ou intolérance de l'imatinib, des épanchements pleuraux ont été observés chez 30,2 % des patients après une durée de traitement médiane de 11 mois, une récurrence est survenue chez 48 % d'entre eux et 21,1 % de ces patients ont dû arrêter le dasatinib²⁴. Si l'efficacité du dasatinib n'est pas mise en doute chez les patients âgés dont la plupart sont porteurs d'une ou plusieurs comorbidités, le profil de tolérance pulmonaire du médicament à 100 mg/jour pose question. Des études évaluant la tolérance et l'efficacité du dasatinib à des doses inférieures à 100 mg/jour ont été réalisées ainsi que d'autres basées sur l'adaptation de posologie du dasatinib au résultat du dosage plasmatique à la résiduelle du médicament^{25,26}.

• *Nilotinib*

La posologie recommandée du nilotinib est de 300 mg x 2/j dans la LMC-PC *de novo* et de 400 mg x 2/j après intolérance ou résistance à l'imatinib. Là encore, la tolérance du nilotinib chez le sujet âgé n'a été évaluée qu'au sein d'études académiques rétrospectives ou d'analyses de sous-groupes de patients inclus dans des essais cliniques. Le nilotinib est associé à un risque de survenue d'accidents artériels ischémiques ainsi qu'à des dyslipidémies et de diabète de type 2²⁷. Un lien entre le risque cardiovasculaire intrinsèque des patients et la survenue d'accidents cardiovasculaires a été démontré dans plusieurs études indépendantes, et l'âge est un des facteurs de risque majeur de maladie cardiovasculaire dans la population générale. Ainsi dans une étude rétrospective monocentrique française effectuée chez 57 patients atteints de LMC-PC et traités par nilotinib en 1^{re} ligne ou au-delà, la survie sans accident artériel à 48 mois était de 33 % chez les patients à haut ou très haut risque artériel et de 97 % chez les patients à risque faible ou modéré selon la classification européenne ESC 2012²⁷. Dans l'essai européen *ENESTfirst*, il a été observé que la fréquence des accidents artériels sous nilotinib à 300 mg x 2/j en 1^{re} ligne augmentait avec l'âge des patients²⁸. Dans l'essai d'enregistrement du nilotinib en 1^{re} ligne *ENESTnd*, la fréquence des accidents artériels ischémiques était significativement plus élevée sous nilotinib que sous imatinib et elle augmentait d'autant plus sous nilotinib que le score de Framingham était élevé et que la dose du nilotinib était

importante²⁹. L'ensemble de ces résultats a conduit le groupe français FiLMC (France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques) à émettre des recommandations afin de minimiser le risque d'accident artériel sous nilotinib chez les patients atteints de LMC³⁰. Outre des mesures de prévention cardiovasculaire primaire classiques, il est fondamental de rechercher à l'interrogatoire des antécédents de maladies cardiovasculaires et d'évaluer l'état artériel des patients, en particulier les sujets âgés, avant d'envisager un traitement par nilotinib. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'études évaluant l'intérêt du nilotinib à des doses initiales inférieures à 300 mg x 2/j chez le sujet âgé mais des stratégies de baisse de dose précoces basées sur la réponse moléculaire émergent.

• *Bosutinib*

Le bosutinib possède une AMM à la dose initiale de 500 mg/j dans les échecs et intolérances aux autres ITK et de 400 mg/j en 1^{re} ligne (essai BFORE). Les principaux problèmes de tolérance posés par le bosutinib sont les diarrhées extrêmement fréquentes en début de traitement et dépendantes de la dose, ainsi que la cytolysé hépatique moins sensible à la baisse de dose du bosutinib¹⁷. Une analyse des effets indésirables selon l'âge a été effectuée au sein de l'essai de phase 1/2 de développement du médicament et il a été retrouvé que les patients âgés de plus de 65 ans souffraient plus fréquemment de fatigue (38 % des cas), de manque d'appétit (27 %) et d'épanchements pleuraux (22 %)³¹. En fait, les épanchements pleuraux concernent plus particulièrement les patients ayant antérieurement développé un épanchement pleural sous dasatinib. Actuellement une étude académique de phase 2 est en cours en Italie, visant à tester des doses de bosutinib de 200 mg/j au-delà de la 1^{re} ligne chez le sujet âgé de 60 ans ou plus, augmentées à 300 mg/j après 2 semaines puis par paliers de 100 mg selon la réponse moléculaire, dont l'objectif est de déterminer la dose minimale efficace pour chacun des participants.

• *Ponatinib*

La posologie initiale recommandée du ponatinib est de 45 mg/j et ce médicament est réservé aux situations d'échec des ITK et aux patients porteurs de mutation

T315I suite aux résultats de l'essai PACE^{32,33}. Du fait d'un risque élevé d'accident artériel ischémique et d'hypertension artérielle *de novo* ou aggravée par le médicament, il est recommandé de baisser la dose une fois une réponse optimale obtenue. Si le ponatinib n'a pas été évalué spécifiquement chez les personnes âgées, il a été clairement retrouvé que l'âge et les antécédents d'accidents ischémiques sont associés à un risque d'autant plus accru d'accident cardiovasculaire sous ponatinib^{32,33}. Un essai clinique appelé OPTIC a comparé le ponatinib 45 mg/j au ponatinib 30 mg/j, suivi d'une réduction systématique de la posologie à 15 mg/j en cas de réponse optimale³⁴. Cet essai a permis l'optimisation de l'utilisation du ponatinib car si la dose initiale de 45mg/j est la plus efficace, une baisse rapide à 15 mg/j permet de diminuer la toxicité du médicament tout en préservant dans la majorité des cas son efficacité. Mais cette étude a exclu les patients à très haut risque cardiovasculaire, et donc de fait l'âge médian des patients était relativement jeune, entre 46 et 51 ans.

Il paraît donc sage de discuter les indications et la posologie du ponatinib chez le sujet âgé au cas par cas et en cas d'indication formelle ou en l'absence d'alternative satisfaisante, d'expliquer les risques et bénéfices potentiels au patient et de faire intervenir des spécialistes en médecine cardiovasculaire dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire. Le groupe français FiLMC a émis des recommandations afin de minimiser le risque d'accident artériel sous ponatinib chez les patients atteints de LMC³⁵.

• **Asciminib**

L'asciminib est le premier inhibiteur allostérique au monde à avoir été évalué chez l'homme et à avoir obtenu une AMM¹². Il bloque de façon très sélective l'activité TK de BCR-ABL1¹⁰. Les données de recherche chez l'homme indiquent une activité importante anti-T315I. Si l'on considère que la plupart des effets secondaires des ITK, en particulier de nature cardiovasculaire ou pulmonaire, sont liés à des effets « hors cibles », le profil de tolérance de l'asciminib pourrait s'avérer très intéressant y compris dans des populations fragiles. L'asciminib pourrait donc représenter une opportunité importante notamment pour les patients fragiles du fait de sa sélectivité mais ceci nécessite des études dédiées pour le prouver.

Objectifs thérapeutiques dans la LMC : problèmes posés chez le sujet âgé

L'obtention d'une réponse optimale est cruciale dans la LMC, car une telle réponse confère un bénéfice clinique maximal, c'est-à-dire une diminution drastique du risque de résistance secondaire et de transformation aiguë ainsi que l'espoir d'une espérance de vie similaire à celle d'une population du même âge indemne de LMC. La réponse optimale est définie par une diminution progressive de la masse leucémique jusqu'à l'obtention d'une RMM entre le 12 et le 18^e mois de traitement, puis par le maintien d'une telle réponse sous traitement¹². En cas d'échec, il est très important de changer de stratégie en prenant en compte la présence et le type d'une mutation ponctuelle du domaine kinase d'ABL1¹⁴. Alors qu'il était recommandé de poursuivre les ITK à vie, la découverte selon laquelle, sous réserve d'une réponse moléculaire profonde (RMP) et durable, certains patients pouvaient demeurer en réponse optimale sans traitement, fait actuellement évoluer les concepts de prise en charge. Bien que les RMP n'apportent pas de bénéfice substantiel supplémentaire en termes de survie comparé à celui conféré par une RMM simple, elles sont devenues un nouvel objectif à atteindre, en vue d'un arrêt de traitement^{14,36}. Les essais randomisés d'enregistrement des ITK de 2^e génération en première ligne ont formellement démontré une probabilité plus importante de RMP avec ces médicaments face à l'imatinib. Trois types de stratégies sont donc théoriquement possibles en 1^{re} ligne : ITK de 2^e génération pour tous, ce qui n'est pas sans risque, ITK de 2^e génération en l'absence de comorbidité majeure ou en cas de LMC à risque intermédiaire ou élevé, ou enfin, imatinib pour tous et changement de traitement si besoin. Chez les patients les plus âgés, la 3^e option semble être la plus équilibrée en termes d'efficacité et de risque médicamenteux sévère, cependant cette vision dogmatique peut être mise en question chez les personnes âgées autonomes en bonne santé par ailleurs, à condition d'optimiser l'utilisation des ITK de nouvelle génération³⁷. La question du changement de traitement en cas d'efficacité insuffisante de l'ITK de 1^{re} ligne est également une question importante chez le sujet âgé et une adaptation au cas par cas est nécessaire : ainsi chez les personnes les plus fragiles, le maintien du même traitement malgré une réponse suboptimale n'est pas

illégitime³⁷. Enfin, la question d'un traitement palliatif par hydroxyurée se pose parfois chez les personnes très âgées particulièrement comorbides ou en perte d'autonomie avec éventuellement altération des fonctions cognitives. Il est important de rappeler qu'un tel choix implique une détérioration potentielle de la qualité de vie en raison notamment de la nécessité de prises de sang très fréquentes pour adapter la posologie et de l'effet cytotoxique non sélectif de l'hydroxyurée sur toutes les lignées hématopoïétiques. En fait, l'obtention d'une réponse hématologique complète stable sans cytopénies sous ITK chez de telles personnes permet un meilleur confort de vie.

Conclusions et perspectives

L'efficacité des ITK dans la LMC du sujet âgé est remarquable et les patients âgés doivent bénéficier comme les autres des progrès fantastiques apportés par cette classe médicamenteuse. Cependant, l'âge est un facteur de risque de toxicité potentiellement plus marquée avec les ITK compétitifs de l'ATP, notamment en cas de comorbidités particulières telles les artériopathies, le diabète et les pathologies pulmonaires chroniques, ou en cas de polymédication. Il reste à déterminer si cet état de fait demeure avec l'asciminib, plus sélectif. Il est fondamental d'adapter les choix thérapeutiques au cas par cas chez les sujets âgés, qui en fait représentent une catégorie de patients hétérogènes. Des études visant à optimiser la tolérance des ITK chez ces personnes sont indispensables, dans l'objectif de conserver une efficacité maximale mais aussi d'améliorer leur confort de vie et de limiter les risques médicamenteux graves. Si les hématologues en charge de la LMC coopèrent de plus en plus avec leurs confrères d'autres spécialités, notamment cardiologues, pneumologues, diabétologues et hépatologues, dans la prévention et prise en charge des risques des ITK, la relation avec les oncogériatres demeure timide.

Remerciements

L'auteur tient à remercier les patients dont la participation active est indispensable à l'amélioration de leur prise en charge médicale. L'auteur remercie également ses collègues du groupe français de la LMC (FiLMC), ses collègues du Service d'Hématologie Adulte et du

Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Louis, ainsi que tous ses collègues issus d'autres hôpitaux en France et à l'étranger pour leur travail et échanges fructueux dans la lutte contre la LMC.

RÉFÉRENCES

- ¹ Cortes J, Pavlovsky C, Sauße S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2021 ; 398 : 1914-26.
- ² Pffirmann M, Lauseker M, Hoffmann VS, Hasford J. Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death. *Ann Hematol* 2015 ; 94 : S209-S18.
- ³ Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Beth Rios M, Shan J, et al. Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2003 ; 98 : 1105-13.
- ⁴ Rosti G, Iacobucci I, Bassi S, Castagnetti F, Amabile M, Cilloni D, et al. Impact of age on the outcome of patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase: results of a phase II study of the GIMEMA CML Working Party. *Haematologica* 2007 ; 92 : 101-5.
- ⁵ Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, Breccia M, Intermesoli T, Capucci A, et al. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2011 ; 117 : 5591-9.
- ⁶ Gugliotta G, Castagnetti F, Apolinari M, Pirondi S, Cavo M, Baccarani M, et al. First-line treatment of newly diagnosed elderly patients with chronic myeloid leukemia : current and emerging strategies. *Drugs* 2014 ; 74 : 627-43.
- ⁷ Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot F, Cervantes F, Ossenkopele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016 ; 30 : 48-56.
- ⁸ Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 2851-7.
- ⁹ Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia : results of the randomized CML study IV. *Blood* 2015 ; 126 : 42-9.
- ¹⁰ Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017 ; 543 : 733-7.

¹¹ Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2315-26.

¹² Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021 ; 138 : 2031-41.

¹³ Iurlo A, Nobili A, Latagliata R, Bucelli C, Castagnetti F, Breccia M, et al. Imatinib and polypharmacy in very old patients with chronic myeloid leukemia: effects on response rate, toxicity and outcome. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 80083-90.

¹⁴ Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020 ; 34 : 966-84.

¹⁵ Rousselot P, Cony-Makhoul P, Nicolini F, Mahon FX, Berthou C, Réa D, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib mesylate (Gleevec®) in elderly patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia: results of the AFR04 study. *Am J Hematol* 2013 ; 88 : 1-4.

¹⁶ Sánchez-Guijo FM, Durán S, Galende J, Boqué C, Nieto JB, Balanzat J, et al. Evaluation of tolerability and efficacy of imatinib mesylate in elderly patients with chronic phase CML : ELDERGLI study. *Leuk Res* 2011 ; 35 : 1184-7.

¹⁷ Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016 ; 30 : 1648-71.

¹⁸ Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Pocock C, Smith G, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY) : an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017 ; 4 : e310-6.

¹⁹ Cervantes F, Correa JG, Pérez I, García-Gutiérrez V, Redondo S, Colomer D, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Ann Hematol* 2017 ; 96 : 81-5.

²⁰ Wang X, Roy A, Hochhaus A, Kantarjian HM, Chen TT, Shah NP. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib : retrospective exposure-response analysis of a Phase III study. *Clin Pharmacol* 2013 ; 5 : 85-97.

²¹ Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3204-12.

²² Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION : The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 2333-40.

²³ Latagliata R, Stagno F, Annunziata M, Abruzzese E, Iurlo A, Guarini A, et al. Frontline Dasatinib Treatment in a "Real-Life" Cohort of Patients Older than 65 Years with Chronic Myeloid Leukemia. *Neoplasia* 2016 ; 18 : 536-40.

²⁴ Latagliata R, Breccia M, Fava C, Stagno F, Tiribelli M, Luciano L, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol* 2013 ; 31 : 103-9.

²⁵ Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, Anderson K, Dellasala S, Yilmaz M, et al. Long-term follow-up up low-dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2020 ; 126 : 67-75.

²⁶ Rousselot P, Mollica L, Guilhot J, Guerzi A, Nicolini FE, Etienne G, et al. Dasatinib dose optimisation based on therapeutic drug monitoring reduces pleural effusion rates in chronic myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 2021 ; 194 : 393-402.

²⁷ Rea D, Mirault T, Raffoux E, Boissel N, Andreoli AL, Rousselot P, et al. Usefulness of the 2012 European CVD risk assessment model to identify patients at high risk of cardiovascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015 ; 29 : 1206-9.

²⁸ Giles FJ, Rea D, Rosti G, Cross NCP, Steegmann JL, Griskevicius L, et al. Impact of age on efficacy and toxicity of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st subanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017 ; 143 : 1585-96.

²⁹ Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issagarisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016 ; 30 : 1044-54.

³⁰ Rea D, Ame S, Charbonnier A, Coiteux V, Cony-Makhoul P, Escoffre-Barbe M, et al. Management of the cardiovascular disease risk during nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia: 2015 recommendations from the France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques. *Bull Cancer* 2016 ; 103 : 180-9.

³¹ Brümmendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Kim DW, Schafhausen P, et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *Br J Haematol* 2016 ; 172 : 97-110.

³² Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1783-96.

³³ Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018 ; 132 : 393-404.

³⁴ Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia : a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood* 2021 ; 138 : 2042-50.

³⁵ Réa D, Messas E, Mirault T, Nicolini FE. French Chronic Myeloid Leukemia Intergroup 2022 recommendations for managing the risk of cardiovascular events on ponatinib in chronic myeloid leukemia. *Bull Cancer* 2022 ; 109 : 862-72.

³⁶ Rea D, Cayuela JM. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2018 ; 108 : 355-64.

³⁷ Rabian F, Lengline E, Rea D. Towards a Personalized Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2019 ; 14 : 492-500.

MALADIE DE HODGKIN

Driss Chaoui, Youlia Kirova



Généralités

La maladie de Hodgkin (MDH) a une distribution bimodale avec 2 pics : un chez le sujet jeune et un pic après 50 ans. L'âge a clairement un impact pronostique. Les sujets âgés présentent un stade plus avancé au diagnostic, un état général plus altéré. Le diagnostic nécessite un prélèvement histologique de bonne qualité (ganglionnaire ou extra-ganglionnaire) avec une analyse morphologique, immuno-histochimique. Les formes de cellularité mixte et liées à l'EBV sont plus fréquentes chez les sujets âgés.

Bilan initial et pré-thérapeutique

Le bilan initial comporte les critères pronostiques de la MDH : une NFS, vitesse de sédimentation, taux sérique des LDH et dosage de l'albuminémie, la radiographie de thorax face et profil avec la mesure du rapport médiastino-thoracique (impact pronostique pour les formes localisées : diamètre transverse de la masse médiastinale rapporté au diamètre thoracique mesuré dans l'espace T5-T6, sur un cliché thoracique de face). Un scanner thoraco-abdominopelvien, un TEP scanner sont réalisés pour le bilan d'extension, une échographie

cardiaque avant l'utilisation des anthracyclines, et des explorations fonctionnelles respiratoires avant la bléomycine. Le bilan pré-thérapeutique doit intégrer une évaluation gériatrique avec, entre autres, les comorbidités, l'autonomie, l'état général, nutritionnel. Cette évaluation permet un dépistage des fragilités et a un impact pronostique.

Traitements en première ligne chez les patients FIT

• *Le protocole standard ABVD +/- radiothérapie*

Les formes localisées (stade I, II) sont traitées par l'association chimiothérapie (3 à 4 cycles d'ABVD) et radiothérapie. Les formes avancées (stade III, IV) sont traitées par la chimiothérapie seule (6 cycles d'ABVD). La chimiothérapie de référence en première ligne est l'ABVD. Un cycle d'ABVD comporte 2 cures à 15 jours d'intervalle (J1-15) : doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine. La toxicité de ce protocole augmente avec l'âge : plus d'infections, plus de fibroses pulmonaires liées à la bleomycine¹. Il en résulte une mortalité de 20 à 30 % selon les études chez les patients de plus de 65 ans². L'essai RATHL a démontré que l'on pouvait se passer de la bleomycine après 2 cycles d'ABVD si le TEP scanner est négatif après les 2 premiers cycles d'ABVD³. Le protocole AVD-brentuximab présente également un avantage en termes de réduction de la toxicité pulmonaire de la bléomycine. L'essai ECHELON 1 qui a comparé l'ABVD à l'AVD-brentuximab n'a cependant pas montré de bénéfice chez les sujets de plus de 60 ans⁴. La même association utilisée de manière séquentielle (brentuximab puis AVD puis brentuximab) a montré d'excellents résultats avec une SSP à 2 ans de 84 % et une moindre toxicité en particulier neurologique⁵.

Le groupe Allemand a développé le protocole PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicine, gemcitabine) du groupe allemand. Il y a moins de toxicité pulmonaire mais l'incidence des infections reste importante⁶.

Le protocole PVAB (prednisone, vinblastine, doxorubicine, bendamustine) du groupe français LYSA garde également une certaine toxicité. Après un suivi médian de 23 mois, 4 % de décès toxique et un 31,5 % d'événements indésirables graves ont été observés⁷.

Traitements en première ligne chez les patients fragiles

Le brentuximab en association avec la dacarbazine représente une option proche du schéma classique type ABVD. Cette combinaison a été évaluée chez les patients de plus de 60 ans. Le taux de réponse globale est de 100 % dont 62 % de réponse complète. La SSP médiane est de 17,9 mois. Le schéma brentuximab bendamustine évalué dans la même étude a été compliqué d'une toxicité considérée comme inacceptable⁸.

Traitements en rechute

Le brentuximab représente une excellente option chez les sujets âgés en rechute. La toxicité neurologique semble cependant plus fréquente⁹. Le nivolumab a une AMM en rechute après un traitement par brentuximab¹⁰. La médiane de SSP est de 15 mois. Le pembrolizumab a également une AMM en rechute après 2 lignes de traitements. Une efficacité meilleure est observée avec le pembrolizumab (médiane SSP 13,2 mois) en comparaison au brentuximab (médiane SSP 8,2 mois). Pour l'ensemble de ces études, il est difficile de tirer des conclusions pour les personnes âgées qui étaient sous-représentées¹¹.

La radiothérapie : surtout pour les rechutes localisées en complément d'une chimiothérapie¹².

Évolution des techniques de radiothérapie

Au cours des 15 dernières années la radiothérapie a fait des progrès énormes avec le développement des techniques comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité de la dose (RTCMI), des techniques d'irradiation guidées par l'image (comme l'IRM, le PET). Ces techniques sont devenues la référence dans le traitement de plusieurs maladies comme le cancer de la prostate, les tumeurs ORL avec un contrôle locorégional amélioré et une réduction de la toxicité grâce à la réduction de doses au niveau des organes à risque^{12,13}.

Malheureusement, il n'a pas de consensus de l'utilisation de la RTCMI dans le cadre du traitement de la maladie de Hodgkin. Récemment, suite à la publication d'un article éditorial du Pr R. Hoppe¹³, la RTCMI est autorisée et remboursée aux États-Unis. En France, la

RTCMI se développe avec une vitesse importante et on l'utilise pour plusieurs localisations^{14,15}. Il a été déjà démontré que l'utilisation de RTCMI par VMAT ou tomothérapie, ainsi que l'utilisation des protons dans certains cas sélectionnés peuvent réduire les doses au niveau des organes à risque (OAR) comme le cœur, les poumons, ce qui a permis un changement radical des pratiques dans certaines institutions¹⁴⁻¹⁷.

Pour les patients avec une présentation médiastinale, le standard du traitement doit être une irradiation de type « *involved site* » (IS) selon les recommandations de l'*International Lymphoma Radiation Oncology Group* (IL-ROG)¹² avec une technique adaptée de type RTCMI pour éviter les complications à long terme. Les organes à risque doivent être contourés pour une meilleure optimisation dosimétrique (Figure 1).

Dans cette époque de développement de nouvelles techniques d'irradiation beaucoup plus sûres et bien tolérées doivent être proposée aux patients âgés qui ont un bénéfice.

Évolution du fractionnement

Depuis le début de la crise COVID-19, des recommandations internationales ont permis de réaliser une radiothérapie hypofractionnée, qui semble très adaptée à la personne âgée^{19,20}. Pour la maladie de Hodgkin :

- Maladie de Hodgkin (formes favorables) : on peut utiliser 5 x 3 Gy comme alternative de la radiothérapie 10 x 2 Gy. Dans le cadre de formes médiastinales (en raison des organes à risque) il faut aller à 6 x 3 Gy.
- Maladie de Hodgkin (formes non favorables ou lymphomes non hodgkiniens (LNH) en rémission complète) : 5 x 5 Gy comme alternative du standard de 30 Gy/15 fractions. Pour les formes médiastinales en raison des organes à risque (OAR) : 9 x 3 Gy.
- Maladie de Hodgkin (formes agressives) ou en rémission partielle : 6 x 5 Gy pour remplacer le standard de 36 Gy/18 fractions. Pour les formes médiastinales en raison des organes à risque (OAR) : 11 x 3 Gy.

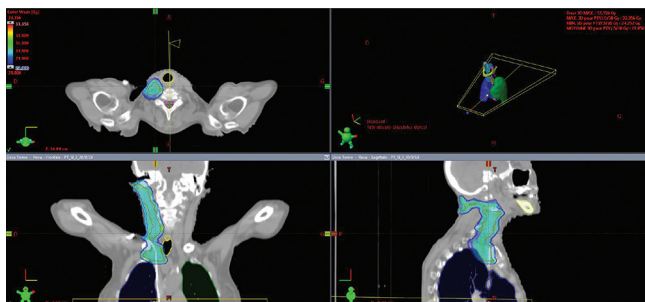


Figure 1 : Exemple de patiente âgée de 73 ans traitée par TOMOTHERAPY sur un volume IS cervico sus claviculaire pour une MDH à la dose de 30 Gy/15 fractions. Ce traitement a permis de réduire les doses au niveau des OAR (glandes salivaires, région mandibulaire, poumons).

RÉFÉRENCES

- ¹ Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, Mareschal S, Camus V, Rahal I, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol* 2015 ; 170 : 179-84.
- ² Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Dühmke A, et al. Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5052-60.
- ³ Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 2419-29.
- ⁴ Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 331-44.
- ⁵ Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 3015-22.
- ⁶ Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011 ; 118 : 6292-8.

⁷ Ghesquieres H, Casasnovas O, Nicolas-Virelizier E, Gandhi D, Laurent, Delwail V, *et al.* Prednisone, Vinblastine, Doxorubicin and Bendamustine (PVAB) Regimen in First Line Therapy for Older Patients with Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Phase II Trial of the Lymphoma Study Association (LYSA). *Blood* 2019 ; 134 : 2832.

⁸ Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordon RE, Cline VJM, Donnelly DP, Flynn PJ, *et al.* Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged > 60 years with HL. *Blood* 2017 ; 130 : 2829-37.

⁹ Gopal AK, Bartlett NL, Forero-Torres A, Younes A, Chen R, Friedberg JW, *et al.* Brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas: a retrospective evaluation of safety and efficacy. *Leuk Lymphoma* 2014 ; 55 : 2328-34.

¹⁰ Armand Ph, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, *et al.* Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 1428-39.

¹¹ Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, *et al.* Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 512-24.

¹² Specht L, Aleman B, Eich H, Illidge TM, Kirova Y, Mikhaeel NG, *et al.* International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). Recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 1069-70.

¹³ Hoppe RT. Are Advanced Radiation Therapy Technologies Required for Treating Patients With Hodgkin Lymphoma? *J Natl Compr Canc Netw* 2016 ; 14 : 2-3.

¹⁴ Pernin V, Zefkili S, Peurien D, Fourquet A, Kirova YM. Can we reduce the toxicity of the mediastinal irradiation using new highly conformal techniques? *J Leuk* 2014 ; 2 : 4.

¹⁵ Horn S, Fournier-Bidoz N, Pernin V, Peurien D, Vaillant M, Dendale R, *et al.* Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy. *Cancer Radiother* 2016 ; 20 : 98-103.

¹⁶ Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol* 2007 ; 2 : 20.

¹⁷ Besson N, Pernin V, Zefkili S, Kirova YM. Evolution of radiation techniques in the treatment of mediastinal lymphoma: from 3D conformal radiotherapy (3DCRT) to intensity-modulated RT (IMRT) using helical tomotherapy (HT): a single-centre experience and review of the literature. *Br J Radiol* 2016 ; 89 : 20150409.

¹⁸ Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constone LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ; 89 : 854-62.

¹⁹ Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U, Ng A, Mikhaeel NG, Vogelius IR, et al. ILROG emergency guidelines for radiation therapy of hematological malignancies during the COVID-19 pandemic. *Blood* 2020 ; 135 : 1829-32.

²⁰ Kirova Y. Guide pratique pour la radiothérapie des hémopathies malignes dans la situation d'épidémie de COVID-19 : recommandations de l'International Lymphoma Radiation Oncology Group [Practical guidelines for the radiotherapy for patients presented with haematological malignancies in the epidemic COVID-19 situation: International Lymphoma Radiation Oncology Group recommendations]. *Cancer Radiother* 2020 ; 24 : 194-5.

LE JOG Journal oncogériatrie



Édité par



www.le-jog.com

Scannez
le QR code
pour vous inscrire
dès maintenant

Le JOG devient un fil d'actualité digital
pour être au plus près
de l'actualité oncogériatrique



Gratuit • 100% digital
Fil d'actualité • Formats dynamiques



ACTUALITÉS
COMMENTÉES



ACTUALITÉS
CONGRÈS



PROGRAMMES
PÉDAGOGIQUES



LIVRE
DU FROG



BIBLIOTHÈQUE
D'ARCHIVES

SOUS L'ÉGIDE D'UN COMITÉ ÉDITORIAL



Thomas APARICIO
Oncologue (Paris)



Capucine BALDINI
Oncologue (Villejuif)



Anne-Laure COUDERC
Gériatre (Marseille)



Tristan CUDENNEC
Gériatre (Boulogne-Billancourt)



Djamel GHEBRIOU
Oncologue (Paris)



Achevé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S.A.
14110 Condé-en-Normandie
N° d'Imprimeur : 22100530 - Dépôt légal : mai 2023

Imprimé en France