

# Sujet Agé et Recherche Clinique

Etienne GC Brain, MD PhD  
Oncologie Medicale  
Centre René Huguenin, Saint-Cloud  
& PAC GERICO, FNCLCC, Paris



Centre René Huguenin - Saint-Cloud



## Sujet âgé : ce qui est disponible ?

- Essais thérapeutiques **non spécifiques**
  - **Mais** patients âgés moins prétraités ou moins représentatifs que dans la population générale
- Essais thérapeutiques **spécifiques**
  - **Mais** rares pour les sujets âgés les plus fréquents (avec comorbidités)
  - **Mais** difficultés de recrutement (longueur)
- Etudes **rétrospectives**
  - Bases de données (SEER)
  - Méta-analyses, observatoires

## Essais thérapeutiques non spécifiques

## Représentativité & études

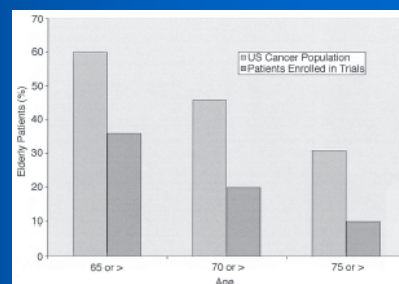
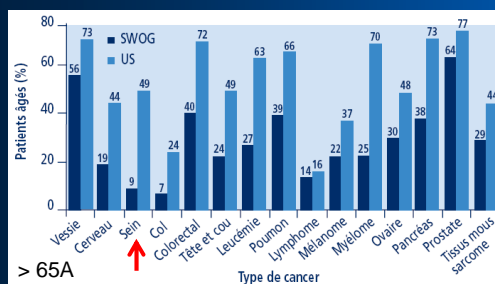
- **SWOG**

- 164 études (1993-1996)
- 16000 sujets

- **FDA**

- 55 études AMM
- 29000 sujets

**35% de tous les cancers > 75A = 10% des inclusions**

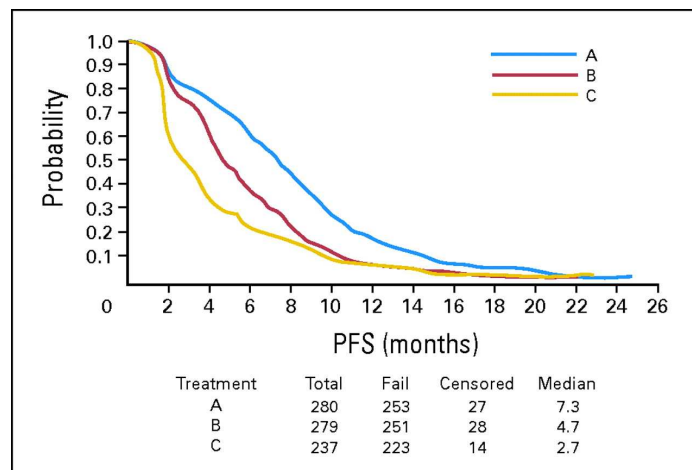


Hutchins NEJM 1999 ; Talarico JCO 2004

## Des grands biais de sélection !

- Exemple du cancer de la prostate
  - Les patients inclus dans les essais d'enregistrement AMM du docetaxel représentent seulement 10% de la population réelle !!!!
- Cancer du sein
  - Anti-aromatases
  - Trastuzumab
  - Bevacizumab

Fig 2. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS)  
(A = FOLFOX + beva, B = FOLFOX, C = beva)



Giantonio, B. J. et al. J Clin Oncol; 25:1539-1544 2007

## Risque ATE et bevacizumab

Événements ATE	CT seule	CT + beva
	N = 782	N = 963
Global	1.7	3.8
Aucun FDR	1.0	1.8
< 65A	1.4	2.1
≥ 65A (N = 279)	<b>2.5</b>	<b>7.1</b>
ATCD épisode ATE	<b>3.4</b>	<b>15.7</b>
≥ 65A + ATCD	<b>2.2</b>	<b>17.9</b>

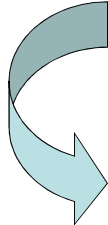
Scappaticci J Natl Cancer Inst 2007

## ECOG 4599 : < vs > 70A

Toxicité grade 3-5 (%)	PCB		p	PC		p
	> 70A	< 70A		> 70A	< 70A	
Neutropénie	<b>34</b>	<b>22</b>	<b>0.02</b>	22	15	0.08
Méléna	<b>3.5</b>	<b>0</b>	<b>0.005</b>	1.8	0	0.07
Protéinurie	<b>7.9</b>	<b>1.3</b>	<b>0.001</b>	0	0	NS
Fatigue	7.8	2.2	0.02	4.3	3.1	0.55
Neuropathie	3.5	0.6	0.05	2.6	1.5	0.44
Vertiges	7.9	1.6	0.003	2.6	1.5	0.44
Grade 3-5	87	71	< 0.001	65	61	0.50
Décès toxiques	6.3	2.6	0.08	1.8	0	0.07

Ramaligam J Clin Oncol 2007

## En contexte

- Eligibilité de sujets 70A+ au bevacizumab (2004-2006) pour CCR (adjuvant ou M+)
  - N = 91, 76A (70-84)
  - 65 sujets (71.4%) avec **comorbidités**
    - 39 cardiovasculaire
    - 17 cardiovasculaire + GI
    - 5 GI
    - 2 rein + cardiovasculaire
    - 2 rein + cardiovasculaire + GI
  - CIRSG
    - 26 (28.6%) sans
    - 29 (31.9%) grade > 2
    - 36 (39.5%) grade 1
- 
- < 1/3 de la population

Pasetto ASCO 2006

**Essais thérapeutiques spécifiques**

## Chimiothérapie adjuvante

- 338 sujets > 65A (3.1991-4.2001)
- TAM<sub>30 mg</sub> 3A vs TAM<sub>30 mg</sub> 3A + E<sub>30 mg</sub> J1J8J15 q4w x 6 cycles

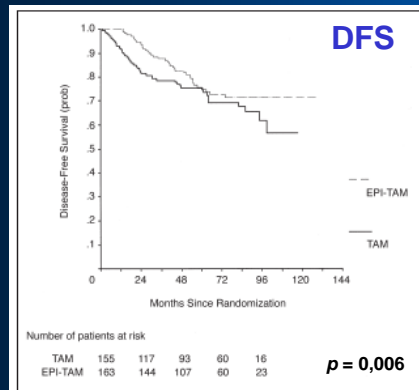


Fig 1. Six-year disease-free survival: 69.3% tamoxifen (TAM) v 72.6% (epirubicin plus TAM [EPI-TAM]);  $P = .14$  (univariate) and  $P = .006$  (multivariate).

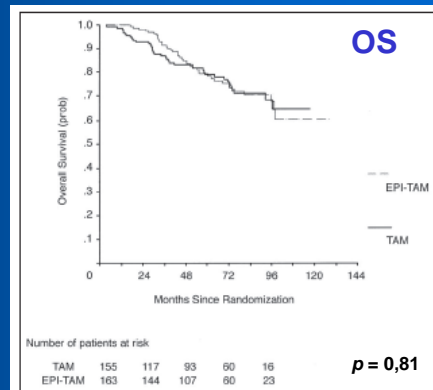


Fig 3. Six-year overall survival: 75.8% (tamoxifen [TAM]) v 75.4% (epirubicin plus TAM [EPI-TAM]);  $P = .81$ .

Farget JCO 2004

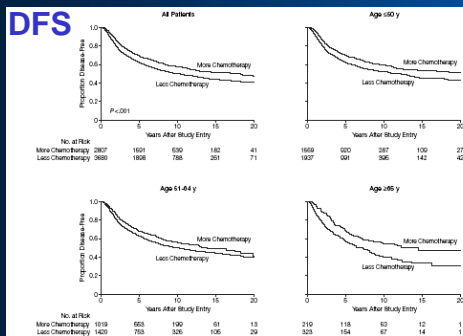
## Chimiothérapie

- Des doses spécifiques
  - CMF et adaptation du CPA à la fonction rénale
  - Xeloda® 1000 mg/m<sup>2</sup> x 2/J
  - Taxol® < 80 mg/m<sup>2</sup>/s
  - Taxotère® : PK identique mais risque accru de neutropénie ± fièvre > 65A
    - q3w 75 mg/m<sup>2</sup> 63% et 16% vs 30% et 0%
    - qw 35 mg/m<sup>2</sup> > 50% grade ≥ 3 (RD : 26 mg/m<sup>2</sup>)
    - q2w 50 mg/m<sup>2</sup> GERICO-04

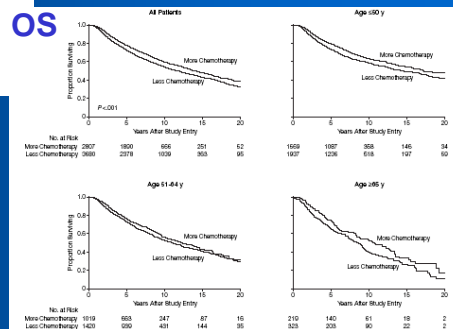
Gelman JCO 1984, Crivellari JCO 2000, Bajetta JCO 2005  
Del Mastro Ann Oncol 2005, ten Tije JCO 2005

# Etudes rétrospectives

## Différences entre chimiothérapies

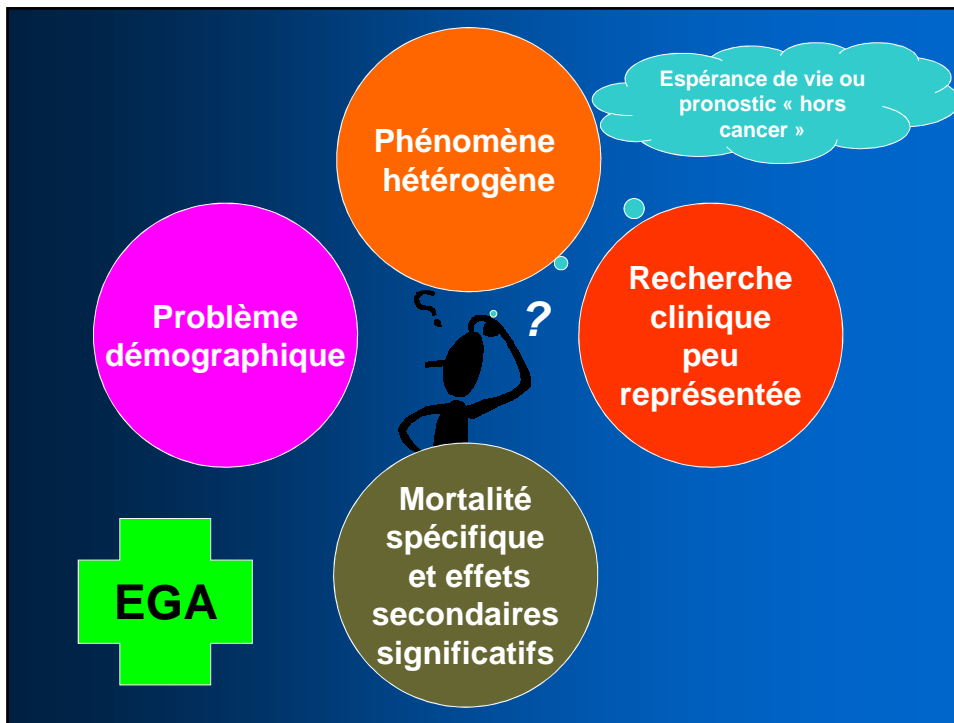


- CALGB (1975-1999)
- 4 essais randomisés
- 6487 sujets
  - > 65A 542 (8%)
  - > 70A 159 (2%)



- Résultats
  - Bénéfice **identique**
  - Toxicité **vigilance !!**
    - Décès toxiques : 1,5%

Muss JAMA 2005



## Comprehensive Geriatric Assessment

Paramètres	Outils	Impact
Autonomie	PS, Activity of Daily Living Scale (ADL), Instrumental Activity of Daily Living Scale (IADL)	Espérance de vie, dépendance, stress
Comorbidités	Nombre, sévérité (Index de comorbidités)	Espérance de vie, stress (pronostic ?)
Socio-économique	Conditions de vie, aidants, soignants	
Cognition	Folstein Mini-mental status (MMS)	Espérance de vie, dépendance
Emotion	Echelle de dépression gériatrique (GDS)	Survie (motivation au traitement ?)
Médicaments	N, indications, interactions	Interactions
Nutrition	Mini Nutritional Assessment Scale (MNA)	Réversible (survie ?)
Syndromes gériatriques	Démence, délire, chutes	Survie, dépendance

Balducci Oncology 2006



## Heterogeneity of ageing

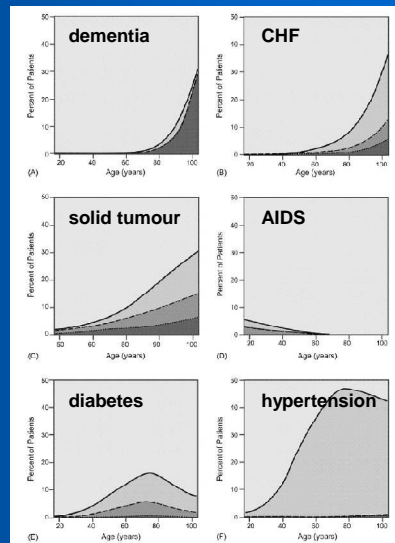
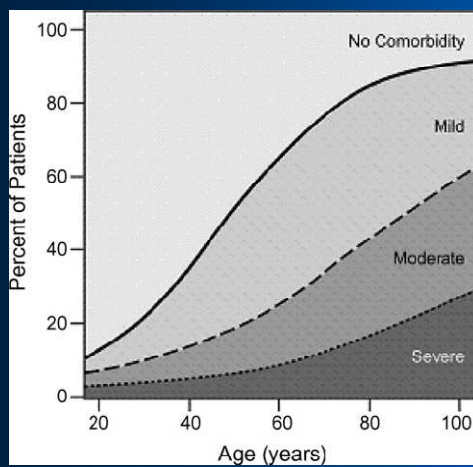


### Life expectancy

Age	Top 25 <sup>th</sup> % Fit	50 <sup>th</sup> % Intermediate	Lowest 25 <sup>th</sup> % Sick
50	40	33	24.5
70	21.3	15.7	9.5
75	17	11.9	6.8
80	13	8.6	4.6
85	9.6	5.9	2.9
90	6.8	3.9	1.8
95	4.8	2.7	1.1

Walter. JAMA 2001

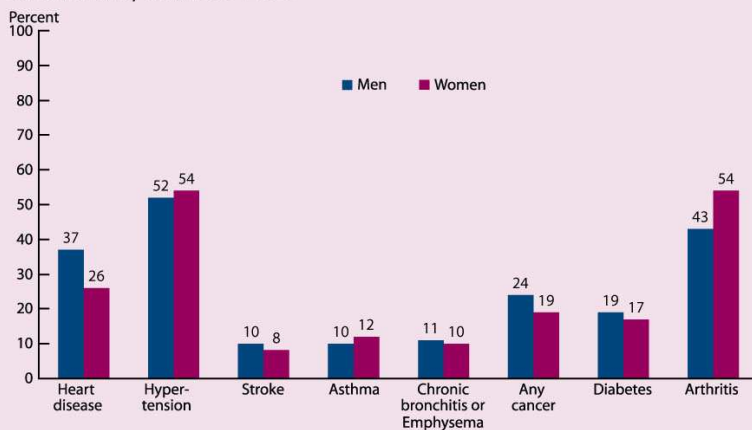
## Comorbidity across age



Piccirillo. Critical Rev Oncol Haematol 2008

## Co-morbidity @ AgeingStats.Gov

Percentage of people age 65 and over who reported having selected chronic conditions, by sex, 2005–2006

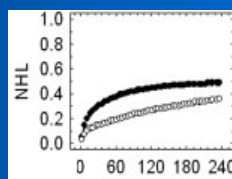
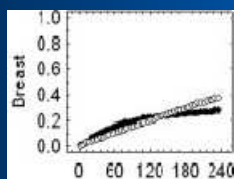


Note: Data are based on a 2-year average from 2005–2006.  
 Reference population: These data refer to the civilian noninstitutionalized population.  
 Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Health Interview Survey.

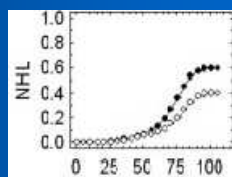
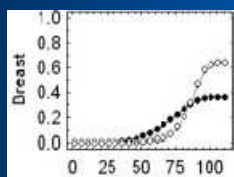
[http://www.agingstats.gov/Agingstatsdotnet/Main\\_Site/Data/2008\\_Documents/Health\\_Status.aspx](http://www.agingstats.gov/Agingstatsdotnet/Main_Site/Data/2008_Documents/Health_Status.aspx)

## Competing causes of mortality

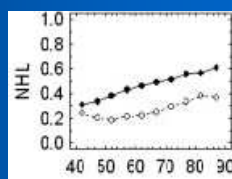
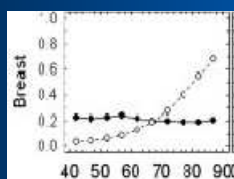
Cumulative probability of death



Cumulative probability of death vs attained age



Competing HR of death



Deaths attributed to the primary cancer (solid dots) and those attributed to comorbidity (open circles)

Kendal. Cancer 2008

### 3-year mortality rates by level of comorbidity for women w/ BC

No. of co-morbidity	Cause of death			Ratio of BC to other causes of death
	All	BC	Other	
None	47.7	34.0	8.3	4.1
1	68.6 (0.04)	41.0 (>0.2)	24.3 (0.01)	1.7
2	108.3 (<0.001)	47.4 (>0.2)	56.2 (<0.001)	0.8
3+	188.4 (<0.001)	40.3 (>0.2)	162.6 (<0.001)	0.3

Satariano & Ragland 1994

## Etat Nutritionnel

- Malnutrition
  - 20% des sujets âgés à domicile > 65 ans
  - Réversible
  - Accentue effets secondaires de la chimiothérapie

Hughes Am J Clin Nutr 2004

## L'Autonomie

- ADL (Katz)  
*Activities of Daily Living*
  1. Soins corporels
  2. Habillage
  3. Toilette
  4. Transfert
  5. Continence
  6. Alimentation
- IADL (Lawton)  
*Instrumental ADL*
  1. Utiliser le téléphone
  2. Faire ses courses
  3. Préparation des repas
  4. Entretien de la maison
  5. Blanchisserie
  6. Utiliser les moyens de transport
  7. Prendre ses médicaments
  8. Gérer son budget

## L'Autonomie

Dépendance sur $\geq 1$ volet	Mortalité à 2A	Aide
ADL	30%	Temps plein
IADL	15%	Partielle

Walter Ann Intern Med 2004 ; Inouye JAMA 1998

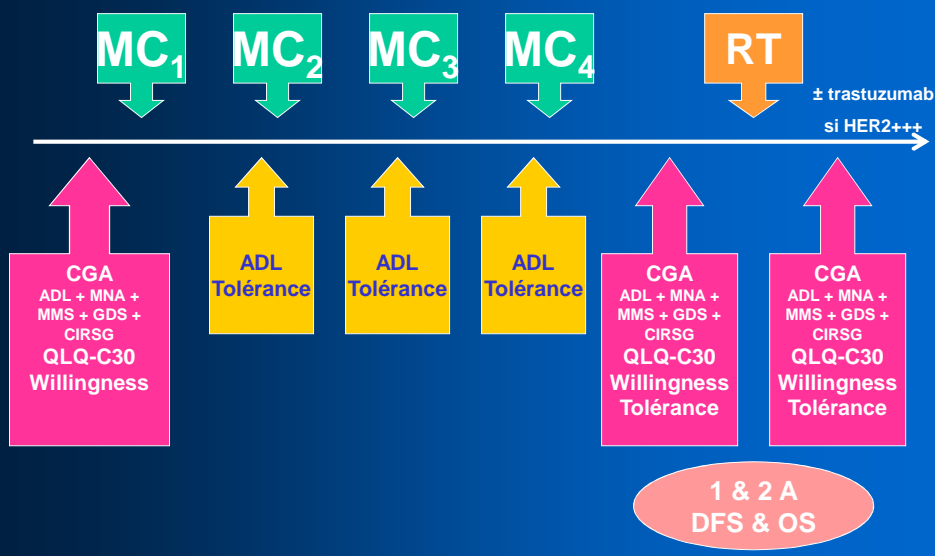
## Bilan PAC GERICO



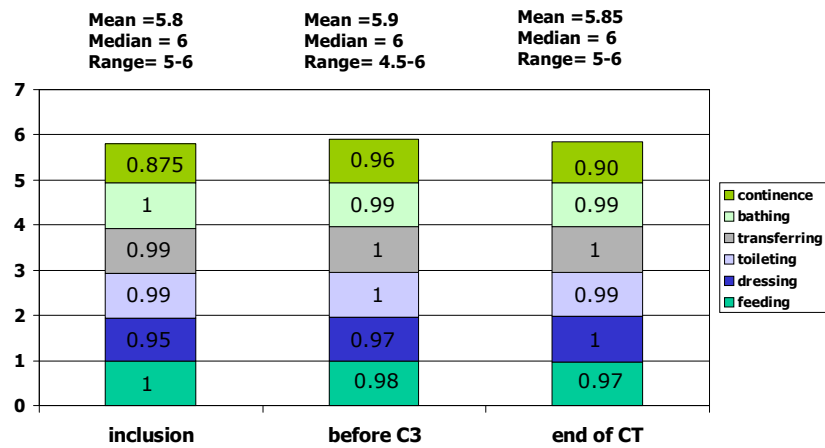
- 2002 **Création** (Drs F Pein & AC Braud)
- 2002 **G-01** CT sein, poumon, prostate M+, **ADL** (N = 80)  
**G-02** CT XELOX CCR M+, **ADL** (N = 60)
- 2004 **G-03** RT interstitielle per opératoire sein, N- < 3 cm, **technique** (N = 40)
- 2005 **G-04** CT sein M+, **IADL** (N = 27/58)  
**G-05** CT poumon M+, **IADL** (N = 5/58)
- 2006 **G-06** CT sein adjuvante “standard” MC (RH-, N+ & N- “high risk”), **ADL** (N = 40)
- 2008 **G-07** “CRASH-like”  
**G-08** CCR XELOX bevacizumab, % **réalisation vs TTP ?**  
**G-09** sein M+ HER2+ capecitabine lapatinib, **RR vs IADL ?**  
**G-10** CT adjuvante triple neg, **DFS ?**  
**Aegide** Sarcomes + GCSF  
**Rétrospective L1** CT sein M+ (Bergonié)  
**DOGMES** intergroupe avec Gineco/Arcagy, **RR**  
**OLD PHRC** prédiction toxicité (Dr E Carola)  
**Prostate M+**



## GERICO 06/0502 - Design



## GERICO 06/0502



## Questions de recherche

1. A quoi sert l'EGA ?
  - Dépister et anticiper
  - La « simplifier » : screening

## PACE (preop assessment in elderly Ca pt)

- 460 sujets 76.9 A (70-95)
  - Sein 47%, GI 31%, GU 15%
  - BUPA score : major 62%, 28% complex major, 9% moderate
- Etude
  - Complications
    - Mortalité et morbidité post-opératoire
  - Durée hospitalisation
- « PACE » score = 20'
  - MMS, ADL, IADL, GDS, BFI, ECOG, ASA, Satariano
- Etude multifactorielle
  - Complications
    - PS, **fatigue modérée/sévère (x1.46), IADL (x1.36)**
  - Durée d'hospitalisation
    - PS, IADL, **ADL (x2)**

Audisio CROH 2007

## Etude d'intervention gériatrique

- Pennsylvanie, recul de 44 mois
- Chirurgie pour cancer 2/1993-12/1995



Standard

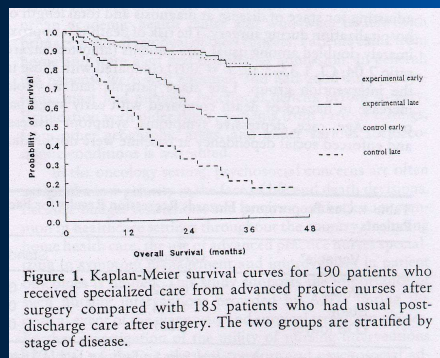
375 pts

1/ OS 2/ Dépression,  
anxiété, statut  
fonctionnel (EDSD)

**Intervention : 3 visites  
à domicile + 5 appels  
téléphoniques par  
infirmières entraînées**

McCorkle JAGS 2000

	Standard	Intervention	<i>p</i>
<b>N</b>	185	190	
<b>Stade avancé (%)</b>	26	38	0.01
<b>Décès (%)</b>	28	22	0.02
<b>SG<sub>2A</sub></b>			
<b>stade précoce (%)</b>	88	90	NS
<b>stade tardif (%)</b>	40	67	< 0.05



COX  
 HR 2.04  
 (IC95% 1.33-3.12, *p* = 0.001)

McCorkle JAGS 2000

## INOAD

- Intervention Nutritionnelle en Onco-Gériatrie chez les patients A Risque de Dénutrition
- PHRC national 2006
- I. BOURDEL-MARCHASSON



## ONCODAGE

Item	Question	Codage
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? (ADL)	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois) (ADL)	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids (3)
C	Motricité (ADL & Get up and go)	0 : Du lit au fauteuil 1 : Autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuro-psychologiques (GDS15 & MMS)	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle (MNA & ADL)	0 : IMC < 18,5 1 : IMC = 18,5 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 c 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments (CIRSG)	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleur ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge (GDS15, CIRSG & ADL)	0 : moins bonne 1 : ne sait pas 2 : aussi bonne 3 : meilleure
	Age	0 : >85 1 : 80-85 2 : <80
	<b>TOTAL</b>	<b>0-17 (seuil 14)</b>

## ONCODAGE

- PHRC 2007
  - CCR, poumon, ORL, sein, prostate, LNH
  - Prise en charge initiale (chirurgie, RT, CT)



CS oncologie : **G8** + RCP

< 14 jours : CS oncogériatrie (gold) : CIRSG, ADL, IADL, MMS, MNA, GDS15, Get up and go et QLQC30, évaluation sociale, RCP oncOG (UPCOG)  
1 résultat anormal dans 1 ou plusieurs questionnaires suffira à classer le patient dans le groupe à risque

1500 pts

1/ G8 vs EGA 2/ albumine, CL<sub>créat</sub>, CRP, IL6

(valeurs indépendantes ou index comme facteurs prédictifs de survie ou corrélés à la fragilité)

P Soubeyran

## Questions de recherche

1. A quoi sert l'EGA ?
  - Dépister et anticiper
  - La « simplifier » : screening
2. Revenir à des critères de jugement « plus carcinologiques » en intégrant espérance de vie selon âge (± co-morbidités ? Echelles de pronostic du groupe de Covinsky ?) ou Q-TWiST

## 4-year mortality score

- Health retirement study
- Construction/validation 11,701/8,009 subjects > 50 yo (40% > 70 yo)
- Independent factors for prediction of 4-year mortality
  - Age
    - 60-64 (+1) 65-69 (+2) 70-74 (+3) 75-79 (+4) 80-84 (+5) > 85 (+7)
  - Sex H (+2)
  - Comorbidities
    - diabetes (+1) cancer (+2) CHF (+2) CPD (+2) tobacco use (+2) BMI < 25 (+1)
  - Functional status
    - ADL, IADL, Rosow Breslau Functional Health Scale et Nagi Index
    - bathing (+2), walking several blocks (+2) managing finances (+2) pushing/pulling heavy objects (+1)

Score	4-year mortality (%)	% population
0-5	< 4	57-59
6-9	15	29
10-13	42	10-11
≥ 14	64	3

Lee JAMA 2006

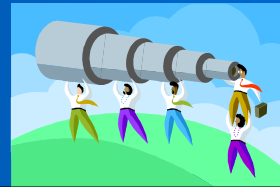
## Questions de recherche

1. A quoi sert l'EGA ?
  - Dépister et anticiper
  - La « simplifier » : screening
2. Revenir à des critères de jugement « plus carcinologiques » en intégrant espérance de vie selon âge ( $\pm$  co-morbidités ? Echelles de pronostic du groupe de Covinsky ?) ou Q-TWIST
3. Eviter les biais de sélection
  - Sujets « fit » et « thérapies simples »
    - intégration aux essais standard
  - Sujets  $\pm$  fragiles
    - essais spécifiques nécessaires, ajustement doses, PK : **G8 et G9**
4. Bases de données : **Bergonié**
5. Biologie du cancer et du vieillissement : ??
  - Télomères
  - Métabolisme

	Phase	Critère principal de jugement	Pathologie & question	Traitement
<b>GERICO 01</b>	II	ADL	Cancers métastatiques de la prostate, du sein et du poumon Concept de chimiothérapie orale	capecitabine + vinorelbine
<b>GERICO 02</b>	II	ADL	Cancer colo-rectal métastatique Concept de chimiothérapie orale	capecitabine + oxaliplatine
<b>GERICO 03</b>	II	Qualité radiophysique	Cancer du sein	technique d'irradiation focale du sein après traitement chirurgical conservateur
<b>GERICO 04</b>	II	IADL	Cancer du sein métastatique	docetaxel bimensuel
<b>GERICO 05</b>	II	IADL	Cancer du poumon métastatique	docetaxel bimensuel
<b>GERICO 06</b>	II	ADL	Cancer du sein hormonorésistant en contexte adjuvant	chimiothérapie adjuvante doxorubicine liposomale non pégylée (Myocet®) + cyclophosphamide
<b>GERICO 07</b>	Projet	Cohorte prospective	Tumeurs solides variées avec traitements standard de chimiothérapie	validation du score CRASH (score prédictif de toxicité à la chimiothérapie)
<b>GERICO 08</b>	II randomisée	Temps jusqu'à échec	Colorectal métastatique	capecitabine + oxaliplatine $\pm$ bevacizumab
<b>GERICO 09</b>	II	Critère composite (IADL + bénéfice clinique)	Cancer du sein métastatique HER2 +	capecitabine + lapatinib
	Phase	Critère principal de jugement	Pathologie & question	Traitement
<b>FAG 3</b>	II	Impact pronostique des désordres émotionnels	Cancer de l'ovaire avancé Valeur pronostique et prédictive de toxicité des télomères	carboplatine
<b>DOGMES</b>	II	Taux de réponse tumorale	Cancer du sein métastatique Modélisation de la toxicité hématologique	doxorubicine liposomale pégylée

## La perception du sujet âgé évolue

- Introduction en pratique clinique +++
  - Evaluation individuelle (EGA), score gériatrique
  - Collaborations avec équipes de gériatrie
  - Essais cliniques tenant compte de
    - Age physiologique & comorbidités
    - Espérance de vie, pronostic et préférences ++
- Groupes
  - PAC GERICO (FNCLCC)
  - Task Force for Elderly (EORTC) et SIOG
  - EPO-G & GEPO-G
  - Autres : IBCSG, ECOG...



## From a prejudice-based to an evidence-based medicine...

- 10 institutions CALGB
  - 77 « paires » cancer du sein (< 65A vs > 65A)
  - Etude des cas de propositions d'essai

	< 65A N (%)	> 65A N (%)	<i>p</i>
I	11/35 (31)	13/40 (33)	
II	<b>22/34 (68)</b>	<b>11/29 (38)</b>	<b>0.0004</b>
IV	2/2 (100)	1/2 (50)	
Total	36/71 (51)	25/71 (35)	

- Analyse multifactorielle : stade, âge (comorbidités contrôlées)
- **Aucune différence de participation si proposition +++ : 56% vs 50%**

Kemeny JCO 2003

**Screening success and inclusion failure rates in a prospective trial of adjuvant chemotherapy for breast cancer in elderly women by the French geriatric oncology group GERICO**

- 70+, HR-, pN+ or “high risk” pN0 (> 2 cm and grade III)
- 4 cycles of adjuvant MC
- Screening for eligible cases based on age  $\geq 70$  and HR- status
- 12 centres, 40 pts
- 9 centres participated to this substudy
  - 70 cases screened
  - 34 pts eventually included
- 60 evaluable cases (data collection ongoing for 10)
  - 12 (20%) actually ineligible [11 pN0 grade II (5)  $\pm$  pT <2 cm (2 pT1b, 6 pT1c), 1 bilateral pN+]
  - 48 cases
    - 40 were offered participation to the trial (**83% screening success rate**)
    - only 2 declined (**4% failure rate**)
    - causes for non proposition: incorrect inclusion criteria other than pN0 (4: delay from surgery, second primary, distant metastasis at complementary work-up, pN+ without breast primary), low cognitive functions  $\pm$  depression at geriatric assessment (2), temporary suspension of inclusions for intermediate analysis (1), unknown (1)
  - However of these 8 “non-proposed” and 12 initial ineligible pts, 7 and 3 respectively received adjuvant anthracyclines-based CT according to standard local guidelines