

## Chimiothérapie des cancers non colorectaux

---

**Dr Leila BENGRIE LEFEVRE**  
**Hôpital Saint Antoine**  
**PARIS**  
**DIU Oncogériatrie 2011-2012**



- 
- Cancer de l'œsophage
  - Cancer de l'estomac
  - Cancer du pancréas
  - Cancer des voies biliaires
  - Tumeur neuro-endocrine
- 
- Spécificité du sujets âgés
  - Applicabilité des stratégies



## Cancer de l'œsophage

---



## Généralités

---

- Facteurs de risque : tabac + alcool
- Incidence très variable selon les régions
- Contexte de polypathologie et de dénutrition
- Association à d'autres pathologie tumorales
- Carcinome épidermoïde (1/3 sup et 1/3 moyen)
- Adénocarcinome (1/3 inf ; incidence en augmentation)
- Diagnostic = fibroscopie, écho-endoscopie, scanner
- Survie à 5 ans : 5 %
- Survie à 5 ans (patients opérés) : 10 à 20 %

## Cancer de l'œsophage : stratégie thérapeutique

---

- Situation localisée ou métastatique
- Opérabilité +++ : importance des co-morbidités
- Résécabilité : rapport avec les structures de voisinage : médiastin, bronche
- Chirurgie vs radio-chimiothérapie
- Stratégie palliative : jéjunostomie, prothèse, chimiothérapie

## Cancer de l'œsophage : stratégie thérapeutique

---

- Patient résécable, opérable :
  - Chirurgie
  - Radio-chimiothérapie
  - Chimiothérapie néoadjuvante ?
  - Pas d'indication à une chimio ou radio-chimiothérapie adjuvante

## Cancer de l'œsophage : stratégie thérapeutique

---

- Tumeur résécable, non opérable
  - Discussion en fonction d'état clinique et des co-morbidités de l'intérêt de la radio-chimiothérapie ou de la radiothérapie exclusive
  - Chimiothérapie palliative ?
  - Soins de confort +++ (prothese)

## Cancer de l'œsophage : stratégie thérapeutique

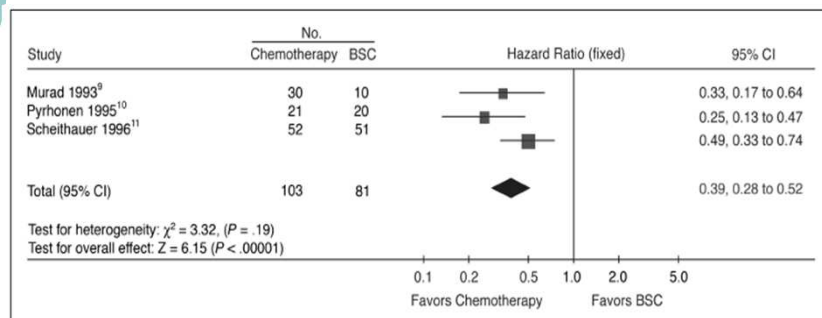
---

- Tumeur non résécable
  - Radio-chimiothérapie exclusive
    - Andersen et al BMC 2007. 25 patients
  - Radio-chimiothérapie pré-opératoire
- Situation métastatique
  - Soins de confort +++
  - Chimiothérapie palliative

## Chimiothérapie des cancers de l'œsophage

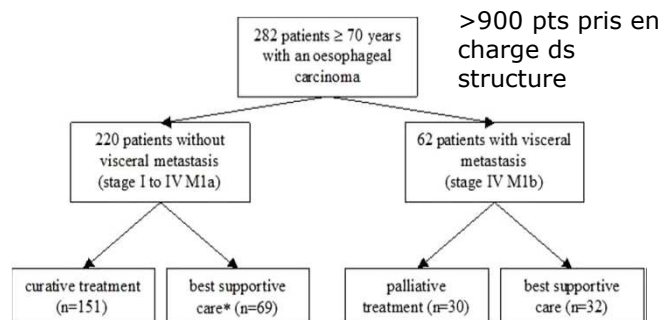
- Nombreuses molécules : CDDP, Oxaliplatine, taxanes, Navelbine, Mitomycine
- Attention aux toxicités spécifiques : fonction rénale, neuropathie
- Bénéfice : qualité de vie
- Pas d'étude spécifique sujets âgés
- Petite série de 15 patients monocentriques sans détails pratiques insistant sur le bénéfice clinique. BMC 2009. Frazzeta

## Chimiothérapie versus BSC



Wagner JCO 2006

## Une analyse retrospective. BMC 2010



Ttt curatif: RCT

Chimiothérapie de référence: 5FU-CDDP.

Médiane de survie identique

**Tougeron et al.  
BMC 2010, 10:510**

## Cancer gastrique

## Généralités

---

- Incidence en diminution (cardia en augmentation)
- 7000 cas/an en France ; 3 % des cancers, 12 % des cancers digestifs
- Facteurs de risque : H > F ; nutritionnels, sociaux, tabac, ATCD de chirurgie gastrique, HP, gastrites
- 5 % de formes familiales
- Adénocarcinomes dans 95 % des cas
- Formes intestinales (bien différenciées), formes diffuses (peu différenciées)
- Survie à 5 ans : 10 à 15 %
- Survie à 5 ans des patients opérés (>50 %) : 30 %

## Stratégie thérapeutique

---

- Formes localisée / situation métastatique
- Co-morbidités +++
- Chirurgie
- Radio-chimiothérapie
- Chimiothérapie

## Formes localisées

- Chirurgie seul traitement curateur
- Stratégie post-opératoire : chimiothérapie adjuvante puis radio-chimiothérapie : pas d'étude permettant de valider l'attitude chez les patients âgés,
- Stratégie néoadjuvante
- Quelle chimiothérapie ?

## Stratégie néoadjuvante

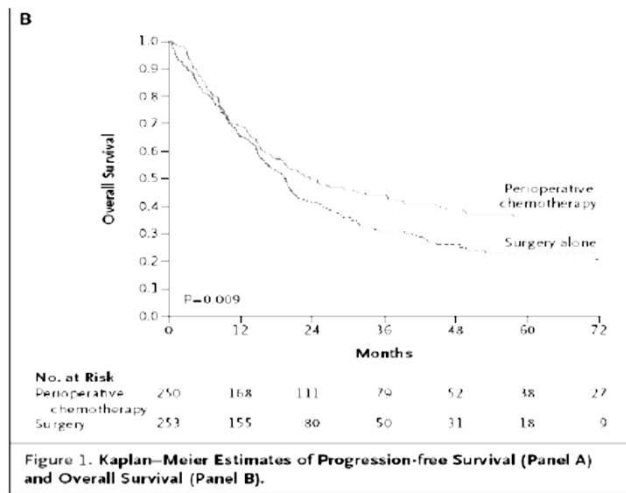
### Pre Treatment Characteristics of the Patients

Characteristic	Peri-operative CT Group (N = 250)	Surgery Only Group (N = 253)
Age		
<60 yr—no. (%)	108 (43.2)	104 (41.1)
60-69 yr—no. (%)	91 (36.4)	95 (36.5)
≥70 yr—no. (%)	51 (20.4)	54 (21.3)
Median—yr	62	62
Range—yr	29 - 85	23 - 81

*Cunningham, NEJM, 2006*



## Stratégie néoadjuvante



## Formes métastatiques

- Traitement palliatif. Médiane de survie à 1 an
- Soins de confort +++
- Chimiothérapie : CDDP, Oxaliplatine, 5-FU, anthracyclines, FOLFIRI
- Attention aux toxicités spécifiques
- Même si pas d'étude spécifique : bonne tolérance globale sous réserve de monitoring

## Formes métastatiques: impact du statut Her 2

---

- Impact pronostic majeur. Augmente le survie de 12 à 15 mois par l'administration d'une thérapie ciblée anti Her2
- Recherche systématique par immunohistochimie
- Etude en concomittant de la chimiothérapie par CDDP
- AMM: « en association à un sels de platines »

## Formes métastatiques

---

- Amélioration de la qualité de vie
- Amélioration de la survie
- Quelles études majeures
  - Etude REAL 2: EOX
  - Etude DCF.
- Quid des associations
  - Bithérapie : FOLFOX, FOLFIRI
  - Trithérapie : DCF, probablement pas

## Quel choix thérapeutique

---

- Bithérapie supérieur à la monothérapie
- Tolérance correcte. Dong JCO 2009 Xelox chez les plus de 70 ans
- Phase II docetaxel hebdo. Abbrederis Crit Rev oncol hemato 2008
- Place de la trithérapie???Mefiance
- Traitement séquentiel.
- Evaluation précoce (4cures) pour changement de ligne si non contrôle
- Permet d'optimiser la prise en charge

## Abstract ASCO 2008. Jatoi et al

---

- Analyse poolée des patients inclus dans les essais thérapeutiques
- 154 des 367 patients plus de 65 ans
- Cut off 65 ans
- Pas de différence de survie mais toxicité supérieur



## Cancer du pancréas

---



## Généralités

---

- Facteurs de risque = tabac, alcool, pancréatite chronique,
- Incidence = mortalité
- Contexte de dénutrition et d'altération de l'état général
- Ictère, douleur
- Adénocarcinome
- Tumeur de la tête du pancréas dans 70 % des cas,
- Nécessité impérative de preuve histologique, parfois difficile

## Généralités

---

- Diagnostic = écho / scan, écho-endo
- Survie à 5 ans : < 5 %
- Survie à 5 ans (patients opérés) : 10 à 20 %
- Médiane de survie (patients non opérés) : 3, 6, 9 mois

## Stratégies thérapeutiques

---

- Formes localisées
- Formes localement avancées, liées à l'envahissement vasculaire
- Formes métastatiques

## Formes localisées

---

- Chirurgie ++
  - Intérêt de l'évaluation gériatrique préalable
  - Risque opératoire ++
  - "Surprise per-opératoire" : envahissement vasculaire, carcinose
  - Intérêt de la dérivation digestive palliative
  
- Chimiothérapie adjuvante
  - Fonction de la récupération post-opératoire
  - Gemcitabine 6 mois bien toléré. Pas de bénéfice en survie mais en DFS. Faut-il le faire?

## Formes localement avancées

---

- Chimiothérapie première : Gemcitabine. Wang. Hepatogastroenterology 2008. Chimiothérapie vs BSC améliore le pronostic.
- Marechal et al. Pancreas 2008: tolerance et efficacité identique chez les plus 75ans
- Aldoss. ASCO GI 2010. 83% abstention avec mediane de 1.7mois chez plus 80ans
- Radio-chimiothérapie : de plus en plus discuter : toxicités digestives +++. Place de la chimiothérapie palliative validée et mieux tolérée

## Formes métastatiques

---

- Soins de confort +++ : prothèse biliaire, prothèse duodénale, antalgique
- Bénéfice d'une chimiothérapie palliative : fonction de l'état général des patients
- Référence : Gemcitabine. Drogue extrêmement bien toléré.
- Place du Tarceva ? Très peu utilisé
- Intérêt de l'anti-coagulation prophylactique
- 2eme ligne? 3eme ligne?

## Formes métastatiques: FOLFIRINOX

---

- 1ere ligne thérapeutique
- Pas de limite d'âge à l'inclusion mais groupe n'allant pas au delà de 76 ans
- Association 5FU, Irinotécan, Oxaliplatine
- Patients PS0 avec bilan hépatique strictement normale
- Taux de neutropénie fébrile, alopecie, asthénie
- Ne doit pas être recommandé chez les patients âgées au vue des complications



## Cancer des voies biliaires

---



### Généralités

---

- Facteurs de risque = lithiase biliaire, âge, HP, kystes du cholédoque, papillomatoses biliaires, cholangite sclérosante, anastomoses bilio-digestives, distomatoses
- Regroupe plusieurs entités (de pronostic variable :
  - Cancers de la vésicule biliaire
  - Cholangiocarcinomes intra-hépatiques
  - Cholangiocarcinomes péri-hilaires (Tumeur de Klatskin)
  - Cholangiocarcinomes extra-hépatiques ampullomes



## Stratégies thérapeutiques

---

- Chirurgie : fonction de la localisation et de l'état clinique
- Résection complète : intérêt de la chimiothérapie adjuvante non complètement démontré en cours d'essai thérapeutique, GEMOX
- Non résécable : intérêt de la radiothérapie
- Drainage +++

## Stratégies thérapeutiques

---

- Chimiothérapies palliatives : essai ayant démontré l'intérêt de l'association Gem CDDP.
- Problème du CDDP chez les patients âgés
- difficulté de traitement. Protocole défini classiquement : GEMOX (pas de phase III).
- Monothérapie par Gemcitabine. Kuriyama hepatogastroenterology 2011. Taux de contrôle de 70%. 23% neutropénie
- Intérêt des thérapie ciblées : place du Cetuximab. Non validé. Pas d'AMM.



## Tumeurs neuro-endocrines

---



### Généralités

---

- Facteurs de risque = prédisposition génétique (NEM<sub>1</sub>, von Hippel-Lindau, neurofibromatose)
- Faible incidence mais en augmentation
  
- TNE bien différenciée grade I (carcinoïdes)
- TNE bien différenciées grade II (Ki67 entre 2 et 20%)
- TNE peu différenciée grade III (Ki67 >20%)



## Diagnostic

---



## Diagnostic

---

- Caractéristique radiologique: aspect hypervascularisé
- Tumeurs sécrétantes et tumeurs non sécrétantes,
- Bilan poly-endocrinien



## Formes localisées

---

- Chirurgie
- d'autant que risque de compression des voies biliaires ou de risque occlusif



## Formes métastatiques

---

- Pour les peu différenciées: chimiothérapie palliative. Faible pronostic
- Pour les bien différenciées: stratégie dépend de l'envahissement hépatique, de l'index de prolifération et de la rapidité d'évolution.

## Formes métastatiques bien différenciées

---

- En pratique
  - Analogue de la somatostatine: etude PROMID. Excellent profil de tolérance: pas de différence d'administration en fonction de l'age
  - (Chimio)embolisation: risque de douleur au moment de la réalisation du geste. Problème technique chez les usjets agées en raison des calcifications et des boucles vasculaires rendant le geste difficile

## Formes métastatiques bien différenciées

---

- Chimiothérapie systémique. Moertel NEJM 1992. Adria STZ. Problèmes de toxicités générales et rénales. Pas de nouvelles données depuis
- Chimiothérapie orale: temodal capecitabine (30 patients de 28 à 77 ans) avec moyenne de 58 ans.

- 
- 2 nouvelles molécules avec l'AMM en 1ere ligne après progression:
    - Sunitinib. Raymond et al. NEJM 2011. Profil de tolérance. Risque vasculaire. Malade inclus jusqu'à 84 ans. Pas d'étude de sous groupe
    - Everolimus. Yao NEJM 2011. Risque de mucite non négligeable. Attention à la pneumopathie interstitielle. Inclusion jusqu'à 87 ans ds le bras traitement.

## En pratique

---

- Un arsenal thérapeutique varié
- Des profils de toxicités très différents
- Pas de notion de stratégies thérapeutiques



## Conclusion

---

- Pathologies graves avec des contraintes différentes en fonction du stade
- Problématique de l'adjuvant
- Impact des traitements palliatifs sur la qualité de vie à discuter au cas par cas