

Cancers du sujet âgé : Surveillance

DIU Onco-gériatrie, Paris VI

Fevrier 2012

Hôpital Tenon

La surveillance = trois axes

- Surveillance des toxicités iatrogènes et particularités du sujet âgé
- Surveillance de l'efficacité des traitements cancérologiques = évaluation de la réponse chez des patients ayant un cancer métastatique ou un cancer traité en intention néo-adjuvante
- Surveillance des cancers en rémission complète apparente = diagnostic et dépistage de la rechute (exemple du cancer du sein)

Surveillance et toxicités de la chimiothérapie

Drogue	Type de toxicité	Circonstances d'apparition
Anthracyclines	cardiaque	
Ifosfamide	Neurologique : encéphalopathie	Dose-dépendante
Méthotrexate	rénale	Toxicités excessives des très hautes doses
Asparaginase	Troubles de la coagulation, diabète, pancréatite	Dose-dépendante
Aracytine	Neurologique : encéphalopathie, syndrome cérébelleux	Dose-dépendante
Bléomycine	Pulmonaire	Toxicité cumulée
Camptotécine	Digestive : diarrhées	
Vinca-alcaloïdes Nitrosourées Etoposide Taxanes	Hématologique	

Médicaments anti-cancéreux dont une toxicité est spécifiquement augmentée avec l'âge : Thyss A, 1997

Myélotoxicité et chimiothérapie (1)

- Anomalies de la pharmacocinétique des médicaments anti-cancéreux
 - anomalies de distribution et de l'élimination des drogues
 - diminution de l'eau totale corporelle
 - réduction du taux de protéine et d'albumine
 - réduction de la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire

Myélotoxicité et chimiothérapie (2) : ajustement des doses d'anticancéreux en fonction de l'excrétion rénale (en % de la dose habituelle)

	Clairance de la créatinine (ml/min)		
	< 60	< 45	< 30
Bléomycine	0.70	0.60	NP
Carboplatine	Formule	de	Calvert
Cisplatine	0.75	0.50	NP
Dacarbazine	0.80	0.75	0.70
Fludarabine	0.80	0.75	0.65
Ifosfamide	0.80	0.75	0.70
Melphalan	0.65	0.50	NP
Methotrexate	0.85	0.75	0.70

Kintzel PE et al. 1995

Myélotoxicité et chimiothérapie (3)

- Epuisement médullaire avec l'âge ?
 - En faveur
 - toxicités hématologiques non prévisibles ont été observées
 - concentration en cellules souches pluripotentes circulantes dans le sang après injection de GM-CSF à des volontaires sains est 2 fois plus importante chez des sujets de 20-30 ans que chez ceux de 70-80 ans

Myélotoxicité et chimiothérapie (4) : surveillance et prévention

- Intérêt des contrôles de numérations inter-cycles
- Intérêt de l'ajustement des drogues d'élimination rénale à la clairance de la créatininémie
- intérêt +++ du G-CSF systématique si ATCD d'un épisode de neutropénie fébrile ou quand nécessité de différer un cycle pour non récupération hématologique
- Utiliser précocement les EPO
- intérêt des chimio-protecteurs ?(cardioxane, formes liposomales des anthracyclines)

Autres toxicité d'organes et chimiothérapie

Rein et cisplatine ?

Pas d'arguments formel pour penser que cette toxicité soit majorée par l'âge

Cœur et anthracyclines

- Perte de fibres musculaires et moindre élimination des radicaux libres augmentent le risque de toxicité
- Surveillance accrue de la FeVG après une dose cumulée d'adriamycine $> 250 \text{ mg/m}^2$ (Schneider et al. 1996)
- Proposition de réduire la dose cumulée de l'adriamycine à 350 mg/m^2 au delà de 70 ans

Nerfs périphériques et taxanes, vinca-alcaloïdes:
neurotoxicité majorée

Radiothérapie et toxicités

- Moyenne d'âge > de 5 à 10 ans dans les services de radiothérapie / services de chirurgie voir d'Oncologie Médicale
- Données radio-biologiques : comportement du tissu normal vis à vis des rayons **n'est pas âge-dépendant** (Attention à l'hypofractionnement)
- Tolérance est surtout influencée par les **co-morbidités** (maladies inflammatoires pelviennes, HTA, diabète)

Surveillance et évaluation de la réponse

- Critères d'évaluation OMS ou RECIST (évaluation de la réponse)
 - la même méthode d'évaluation et la même technique doivent être utilisées pour toutes les lésions identifiées et suivies

« New Guidelines to evaluate the response in solid tumors.
Therasse et al, JNCI 2000 »

Méthodes de mesure (1)

- examen clinique (photographies++)
- RP
- scanner et IRM +++
- échographie (uniquement pour la mesure des lésions accessibles à l'examen clinique)

Méthodes de mesure (2)

- **endoscopies et laparoscopie** (utilisées uniquement pour la confirmation d'une réponse complète histologique)
- **marqueurs tumoraux** : pas comme unique méthode d'évaluation de réponse, mais devront être normaux pour que la réponse soit dite complète
- **cytologie et histologie**: évaluation de la nature d'un épanchement ou différencier une réponse partielle d'une réponse complète

Définition maladie mesurable/ non mesurable

- Maladie mesurable : lésion dont le plus grand diamètre est $>$ ou $=$ 2 cm au scanner classique ou 1 cm au scanner spiralé
- Maladie non mesurable
 - petites lésions $<$ 2 cm pour TDM classique ou 1 cm au scanner spiralé
 - lésions réellement non mesurables: lésions osseuses, maladie lepto-méningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie

Critères de réponse au traitement pour les lésions cibles (1)

- Réponse complète (RC) : disparition de toute lésion et normalisation des marqueurs tumoraux
- Réponse partielle (RP) : diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres mesurables
- Stabilisation (MS) : diminution $<$ 30% ou augmentation $<$ 20% de la somme des diamètres mesurables
- Progression (MP) : augmentation $>$ 20% de la somme des diamètres mesurables par rapport à la plus petite valeur observée, ou apparition d'une nouvelle lésion

Critères de réponse au traitement pour les lésions cibles (2)

- La Réponse globale: toutes RC ou RP devra être confirmée dans un délai $>$ ou $=$ 4 semaines
- La meilleure réponse globale: meilleure réponse enregistrée depuis le début du traitement jusqu 'à la progression
- Durée de réponse globale : temps entre la réponse partielle ou complète et la progression
- Durée de réponse complète : temps entre la première réponse complète enregistrée et la progression
- Durée de stabilité : temps entre le début du traitement, et la progression

Rythmes d 'évaluation

- Tous les 2 à 3 mois en pratique

Surveillance des cancers après traitement adjuvant

- Généralités
- Exemple du cancer du sein

Généralités : questions ?

- Fréquence de l'examen clinique
- Fréquence des examens complémentaires
- Durée de suivi
- Intérêt des marqueurs tumoraux



Pic de fréquence de la rechute

- Cancer du sein : pic dans les 2 à 4 ans pour les rechutes précoces



Les rechutes tardives

- Cancer du sein
- cancer du rein
- cancer de la thyroïde
- cancer de la prostate

Connaître l'histoire naturelle des cancers

- Cancer du sein : foie, os, cerveau et poumon
- Cancer du colon : foie
- Cancer de la prostate : os
- Cancer de la thyroïde : os, foie et poumon
- Cancer du poumon : os, surrénales, cerveau et foie

- Exemple du cancer du sein

Intérêts de la surveillance locale

- Dépistage, diagnostic, prise en charge précoce
 - des rechutes locales du sein conservé
 - des rechutes loco-régionales (ADP et nodules de perméation)
 - des cancers du sein contro-latéral

Intérêt de la surveillance générale

- Dépistage de la rechute métastatique
- Dépistage des complications thérapeutiques
- Dépistage des autres cancers
- Dépistage des difficultés psychologiques

Surveillance du sein conservé

- Facteurs de risque des rechutes locales (âge, composante intracanaléculaire extensive, tumeurs multifocales et multicentriques, grade SBR III, emboles vasculaires et lymphatiques et le traitement initial inadapté)
- Objectifs
 - détection, traitement précoces = curabilité et réduire le risque métastatique
 - Constater les modifications post thérapeutiques (aide au diagnostic différentiel des rechutes locales)

Surveillance du sein conservé

- Moyens du diagnostic précoce
 - clinique+++ (30-70%)
 - Mammographie (25-40%); valeur à 6 mois et analyse comparative
 - échographie
 - IRM
 - microbiopsies dirigées
 - une rechute locale impose un bilan d'extension général

Surveillance du sein conservé

- Modalités et rythme
 - Ex clinique ts les 6 mois pdt 5 ans puis annuellement
 - Mammographie ts les ans (la 1ère 6 mois après le traitement)
 - Intervalle de surveillance peut être modulé selon les facteurs de risque

Surveillance de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires

- Calquée sur celle du sein conservé
 - intérêt de l'ex clinique+++
 - valeur de l'analyse cytologique et/ou histologique quand ganglion palpé ou anomalie de cicatrice

Cas particulier des carcinomes in situ traités

- Si traitement conservateur : un examen clinique semestriel pendant 5 ans puis un examen clinique par an, une mammographie bilatérale par an et pas d'autres examens
- Si mastectomie : un examen clinique par an, une mammographie controlatérale par an et pas d'autre examen systémique

Surveillance du sein controlatéral

- Facteurs de risque
- 1er cancer avant ménopause, carcinome lobulaire invasif ou in situ, ATCD familiaux, jeune âge, prédisposition génétique et absence de chimiothérapie
- Objectif
 - améliorer la survie des patientes traitées à un stade précoce

Surveillance du sein controlatéral

- Modalités de surveillance
 - examen clinique+++ (permet diagnostic dans 75% des cas)
 - mammographie annuelle
 - surveillance renforcée quand FDR ? (pas d'études)

Surveillance générale : dépistage des métastases

- Valeur de l'interrogatoire et de l'examen clinique
- Aucune indication à faire des examens complémentaires systématiques à la recherche de métastases en l'absence de signe d'appel (le dépistage avec traitement précoce n'influe pas sur la survie)

Surveillance générale :dépistage des métastases

- Le diagnostic d'une métastase implique un bilan d'extension général
- Le rythme de surveillance clinique générale doit être calqué sur celui de la surveillance locorégionale

Surveillance générale :dépistage des métastases en cas de signes d'appel

- Métastases osseuses (scintigraphie-Rx standards-TDM ou IRM)
- Métastases pleuro-pulmonaires (RP-TDM)
- Métastases hépatiques (Echo-TDM-IRM)
- Métastases cérébrales (TDM-IRM)
- Troubles neurologiques (PL-Calcémie)

Surveillance générale des complications iatrogènes

- Lymphoedème du membre supérieur (kiné et veinotoniques)
- Toxicité cardiaque aux anthracyclines
- Hémopathies chimio-induites (alkylants et intercalants)
- Effets délétères du tamoxifène

Surveillance sous tamoxifène

- Risque cancérigène (\uparrow X 3 à 6 pour K de l'endomètre mais aussi des K digestifs)
- Risque vasculaire (accidents thrombo-emboliques augmentés de 4.3%)
- Risque ophtalmologique
- Risque gynécologique
 - kystes de l'ovaire, reviviscence d'endométriose , K de l'ovaire
 - Valeur de l'échographie pelvienne ?
 - Surveillance gynécologique annuelle+++ (si métrorragies \Rightarrow hystéroscopie et curage biopsique)

Surveillance sous anti-aromatase

- Tolérance meilleure que le tamoxifène sauf
 - asthénie
 - arthralgies (30.3% vs 23.7 pour tamoxifène)
 - œil
 - os+++ (ostéopénie, ostéoporose et événement osseux)

Ostéoporose et anti-aromatase (1) étude ATAC, Lancet 2002

- 7.1 % dans le groupe Arimidex versus 4.4 % dans le groupe tamoxifène ($p < 0.001$)
 - suivi médian : 47 mois

Identification des sujets à risque fracturaire

- Âge
- Antécédent personnel de fracture survenue après 45 ans, dans un contexte non traumatique
- Antécédent familial de fracture, en particulier de fractures ostéoporotiques chez la mère
- Antécédent d'endocrinopathie ou de traitement fragilisant l'os
- Faible indice de masse corporelle
- intoxication tabagique
- diminution de la densité osseuse

Diagnostic et bilan de l'ostéoporose

Ostéodensitométrie

- T-score > -1 = densité normale
- $-1 \leq$ T-score > -2.5 = ostéopénie
- T-score ≤ -2.5 = ostéoporose

Vérifier la normalité des examens suivants:

- NFS, VS, électrophorèse des protides sanguins, calcémie, phosphorémie, créatininémie
- éliminer une dysthyroïdie

Ostéoporose et décision thérapeutique

- Biphosphonates +++
 - pouvoir anti-resorptif puissant d'où le risque d'hypocalcémie lors de leur introduction
 - vérifier l'absence de carence en calcium et/ou vitamine D (dosage de la 25-OH D3)
 - indiqués si T-score ≤ -2.5
 - uniquement dans le cadre d'essai quand $-1 \leq T < -2.5$

Ostéodensitométrie (ODM) et patiente sous anti-aromatase

- $T > -1$: ODM à 5 ans
- $-1 > T > -2.5$: ODM à 1 et 2 ans
- $T \leq -2.5$: traitement par biphosphonates, pas d'ODM

Surveillance générale : dépistage des néoplasies associées

- Risque relatif (RR) ↑ de 1.5 pour K ovaire et colorectal
- RR ↑ de 3 à 4 pour K endomètre

Surveillance générale : dépistage des difficultés psychologiques

- A tout moment, mais surtout en fin de traitement
- Aide du psychologue et/ou du psychiatre

Conclusion (1)

- Examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans avec une surveillance gynécologique annuelle pour les patientes sous tamoxifène
- Mammographie 6 mois après la radiothérapie puis tous les ans
- Ce rythme de surveillance est-il optimal ? Incertitudes sur la durée et la nature de cette surveillance (place de l'IRM ? Du FDG ?) Arrivée de nouvelles thérapeutiques

Conclusion (2)

- Cependant le rythme de surveillance peut être modulé en fonction de plusieurs paramètres
 - FDR et facteurs pronostiques (stade et nature de la tumeur initiale)
 - type du traitement initial
 - profil patient

Conclusion (3)

- La surveillance doit être réalisée en étroite collaboration

+++

- généraliste
- gériatre
- gynécologue
- cancérologue
- patiente

Conclusion (4)

- L'idéal serait de définir pour chaque patiente un profil de surveillance adapté aux facteurs pronostiques de rechute

Exemple du cancer de l'ovaire : diagnostic des rechutes

- Si rémission non complète: surveillance rapprochée (Ca 125, ex clinique et TDM abdomino-pelvienne)
- Si rémission complète
 - sensibilité du scanner 40 à 80% pour la rechute péritonéale, spécificité de 78 à 95 %
 - Ca125
 - ex clinique + Ca125: 90 %
 - rythme tous les 3 à 4 mois (conférence de consensus de Washington, 1994)