



Cancer du rein métastatique (CRM) chez le sujet âgé

Frédéric Di Fiore

Réunion Normande en onco-gériatrie, 2^o edition

Samedi 11 octobre 2014

Généralités

Epidémiologie

- 3% des cancers
- 6^{ème} rang en France
- 2 hommes pour 1 femme
- Carcinome à cellules claires (80%)

Pronostic

- **Survie à 1 an = 79%**
- **Survie à 5 ans = 65%**

Cancer du Rein

CR Localisé

- **Résection tumorale complète**
- Bon pronostic
- Evolution métastatique: 20-30 %

CR Métastatique (CRM)

- **Résection tumorale ??**
- **Traitement médical:**
 - Thérapies ciblées depuis 2006
 - Survie médiane à 24 mois

Généralités

- CRM : un large arsenal thérapeutique

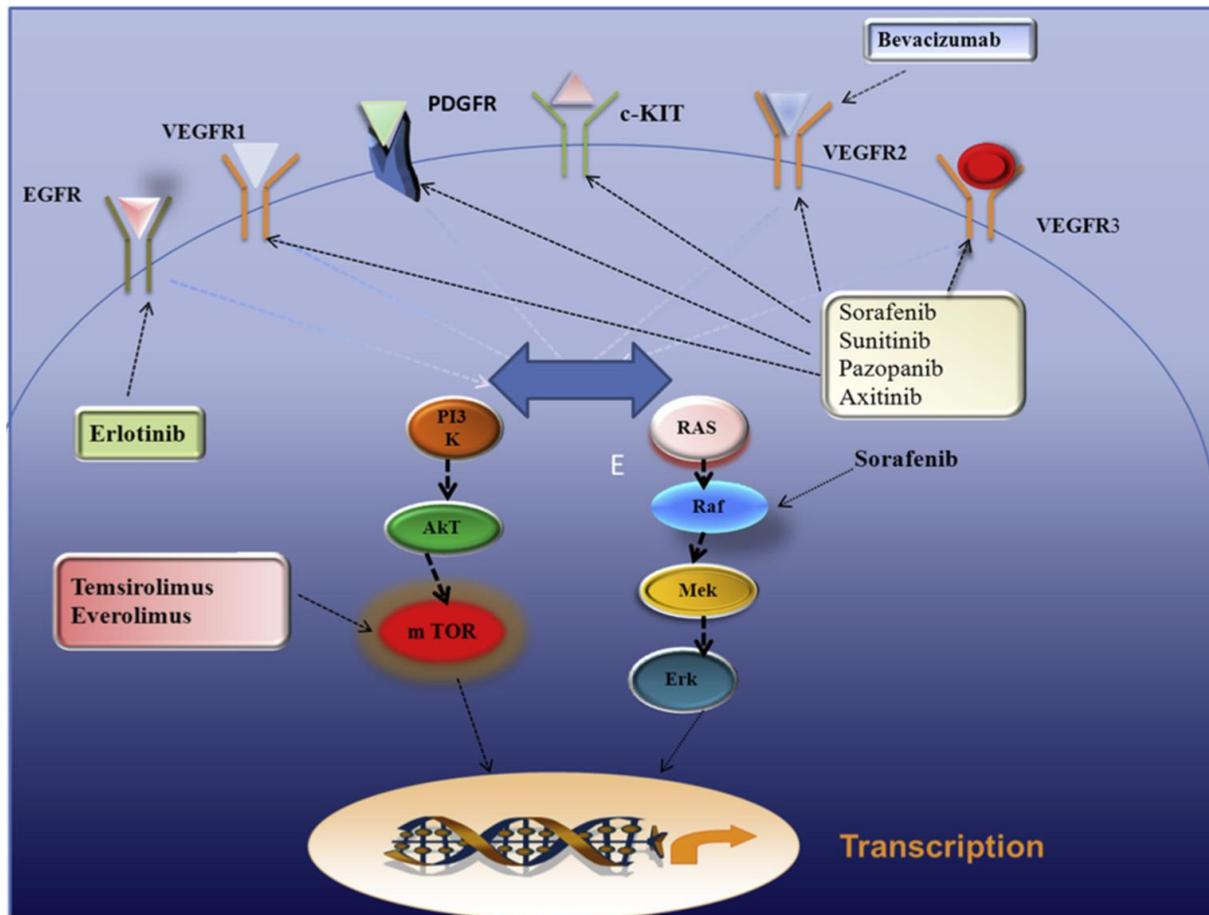


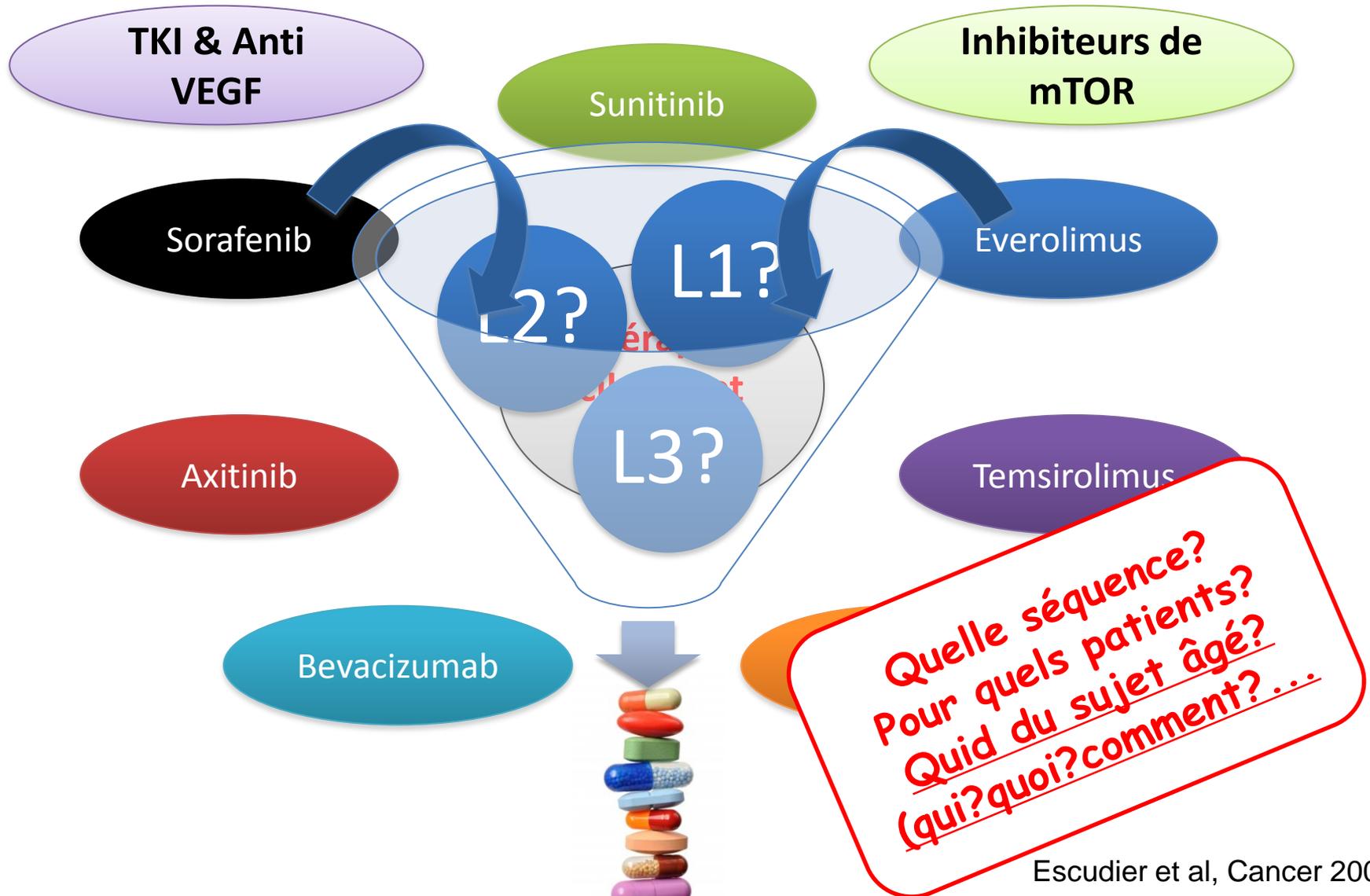
Table 1 | Molecular target profile of TKIs

Sunitinib ¹⁴	Sorafenib ^{13,17,18}	Pazopanib ¹⁶	Axitinib ¹⁵
c-KIT	c-KIT	c-KIT	c-KIT
FLT3	FLT3	–	–
RET	RET	–	–
VEGFR1	–	VEGFR1	VEGFR1
VEGFR-2	VEGFR-2	VEGFR-2	VEGFR-2
VEGFR-3	VEGFR-3	VEGFR-3	VEGFR-3
PDGFR- α	–	PDGFR- α	PDGFR- α
PDGFR- β	PDGFR- β	PDGFR- β	PDGFR- β
–	c-RAF	–	–
–	b-RAF	–	–
CSF-1R	–	CSF-1R	–

Abbreviation: TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- ➡ Anti-angiogéniques multicibles
- ➡ Inhibiteurs mTOR

Généralités



Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études randomisées
 - Analyse poolée de 6 études randomisées et sponsorisées (sunitinib, IFN α)

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études randomisées
 - Analyse poolée de 6 études randomisées et sponsorisées (sunitinib, IFN α)
 - Patients ≥ 70 ans : 18%
 - Patients sélectionnés et données par conséquent « limitées »
 - ECOG 0-1
 - Pas d'insuffisance rénale, hépatique et cardiaque
 - HTA autorisée si bien contrôlée

Sujet âgé et CRM: contexte

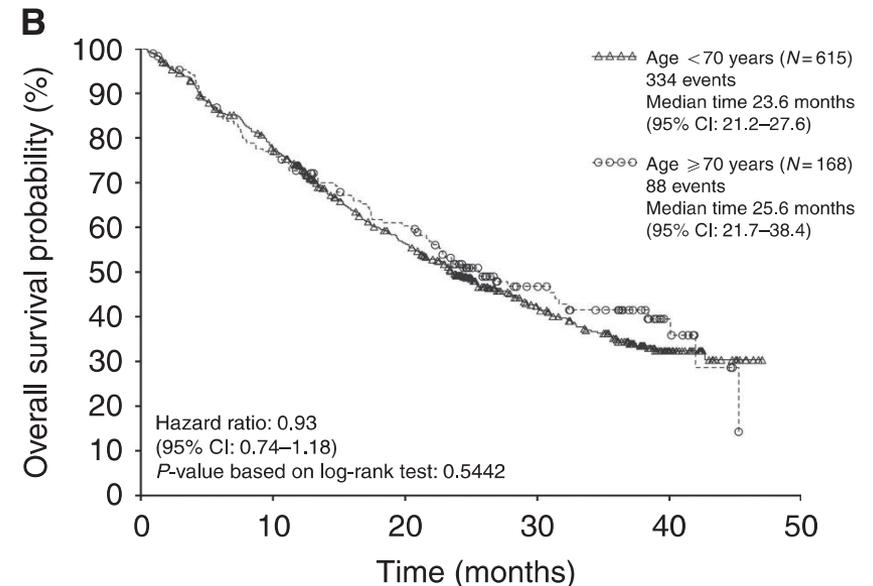
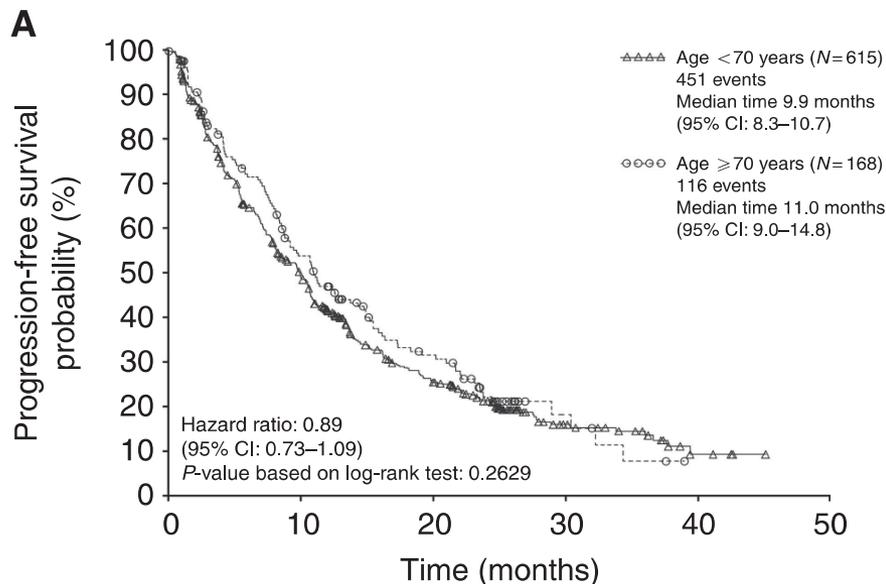
- Le sujet âgé et cancer du rein : études randomisées

Characteristic	Sunitinib	
	Age <70 years (n = 857)	Age ≥70 years (n = 202)
Median (range) age, years	57 (24–69)	73 (70–87)
Male/female, %	73/27	59/41
ECOG PS, n (%)		
0	533 (62)	114 (56)
1	309 (36)	81 (40)
2	15 (2)	7 (3)
Risk factors based on published MSKCC data, n (%)^a		
0 (favorable)	342 (40)	74 (37)
1–2 (intermediate)	326 (38)	88 (44)
≥3 (poor)	37 (4)	8 (4)
Missing	152 (18)	32 (16)
Histology, n (%)^b		
Clear cell	833 (97)	194 (96)
Other	22 (3)	7 (4)
Mean (range) time since initial diagnosis, years	2.4 (0–28.3)	3.1 (0–24.6)
Prior nephrectomy, n (%) ^b	690 (81)	143 (71)

Données limitées
sur la population
ECOG...

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études randomisées



Pas de différence d'efficacité sujet âgé vs sujet jeune

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études randomisées

Mais certaines toxicités plus fréquentes

Toxicité	<70 ans	≥ 70 ans	p
Fatigue	60	69	0.01
Sd main-pied	32	24	0.02
Toux	20	29	0.005
Anémie	18	25	0.01
Oedeme	17	27	0.001
Atteinte capillaire	20	8	<0.0001
Thrombopénie	16	25	0.003
Perte de poids	16	24	0.005
Perte d'appétit	13	29	<0.0001
Déshydratation	10	18	0.0017

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études randomisées

Mais certaines toxicités plus fréquentes



+15%
de grades 3/5

Maximum CTCAE grade	Number of patients (%)		P-value ^a
	Age <70 years (n = 857)	Age ≥70 years (n = 202)	
1	33 (4)	2 (1)	<0.001
2	170 (20)	18 (9)	
3	452 (53)	137 (68)	
4	130 (15)	29 (14)	
5	69 (8)	15 (7)	
Missing/unknown	3 (<1)	1 (<1)	

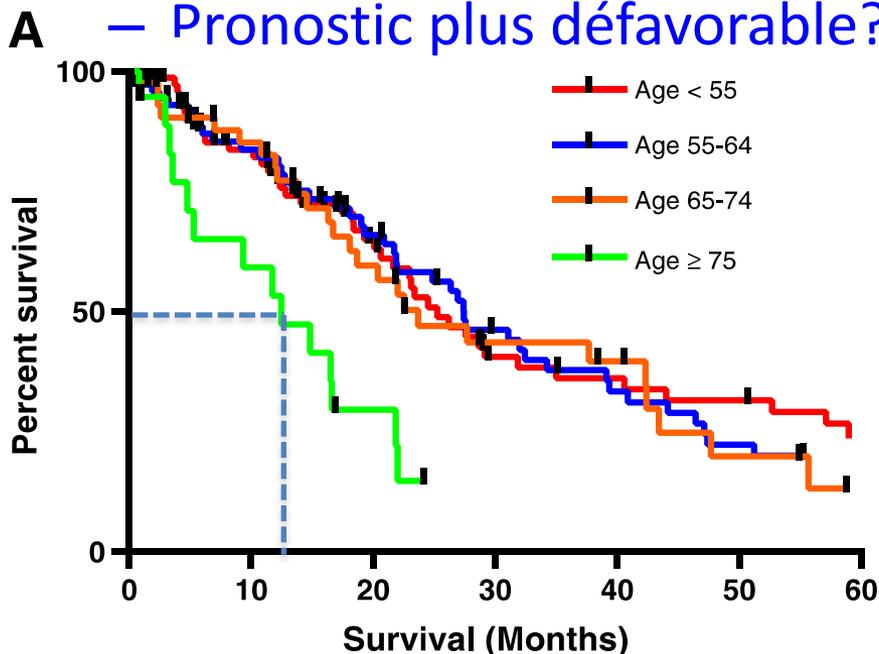
Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives
 - Pic d'incidence entre 60 et 70 ans
 - Diagnostic dans plus de 50% des cas après 65 ans
 - Pronostic plus défavorable?

Ljungberg et al. Eur Urol 2010;
Alterkruse SEER 2010;
Janssen-Heijnen et al, J Clin Oncol 2010
Fox and Richards. Prev Chronic Dis 2013
Pal et al, J Geriatr Oncol 2013

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives
 - Pic d'incidence entre 60 et 70 ans
 - Diagnostic dans plus de 50% des cas après 65 ans
 - Pronostic plus défavorable?



N	Age < 55	Age 55-64	Age 65-74	Age ≥ 75
	79	77	43	20
Receipt of systemic therapy				
Yes	62 (78%)	57 (74%)	30 (70%)	6 (30%)
No	17 (22%)	20 (26%)	13 (30%)	14 (70%)

Ljungberg et al. Eur Urol 2010;
Alterkruse SEER 2010;
Janssen-Heijnen et al, J Clin Oncol 2010
Fox and Richards. Prev Chronic Dis 2013
Pal et al, J Geriatr Oncol 2013

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives
 - Sunitinib vs sorafénib en 1^o ligne
 - Patients ≥ 70 ans
 - N=48
 - Analyses co-morbidités, score Charlson

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives

	Groupe sunitinib	Groupe sorafenib
Charlson ≥ 2	54%	54%
HTA	46%	38%
Apnée sommeil/BPCO	50%	58%
Diabète	25%	21%

Comorbidités fréquentes

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives

Adverse event, no (%)	Sorafenib 1st line	Sunitinib 1st line	p value
 ≥1 toxicity	23 (96)	22 (92)	1.00
Gastrointestinal	13 (54)	6 (25)	0.07
Dermatologic	17 (71)	6 (25)	0.003
Hypertension	6 (25)	4 (17)	0.72
Neutropenia	0 (0)	6 (25)	0.021
Thrombopenia	0 (0)	4 (17)	0.10
Asthenia	14 (58)	18 (75)	0.35
Stomatitis	0 (0)	3 (13)	0.23

Au moins une toxicité grade $\geq 3/4$ = 94%

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives

No (%)	Sorafenib 1st line	Sunitinib 1st line	p value
↓ Dose	7 (29.1)	10 (41)	0.54
Interruption	3 (12.5)	4 (16.6)	1.00
Suspension for toxicity	2 (8.3)	4 (16.6)	0.66
 ↓ Dose, interruption or suspension	12 (50)	18 (75)	0.13

Modification de la séquence de traitement = 50-75%

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives

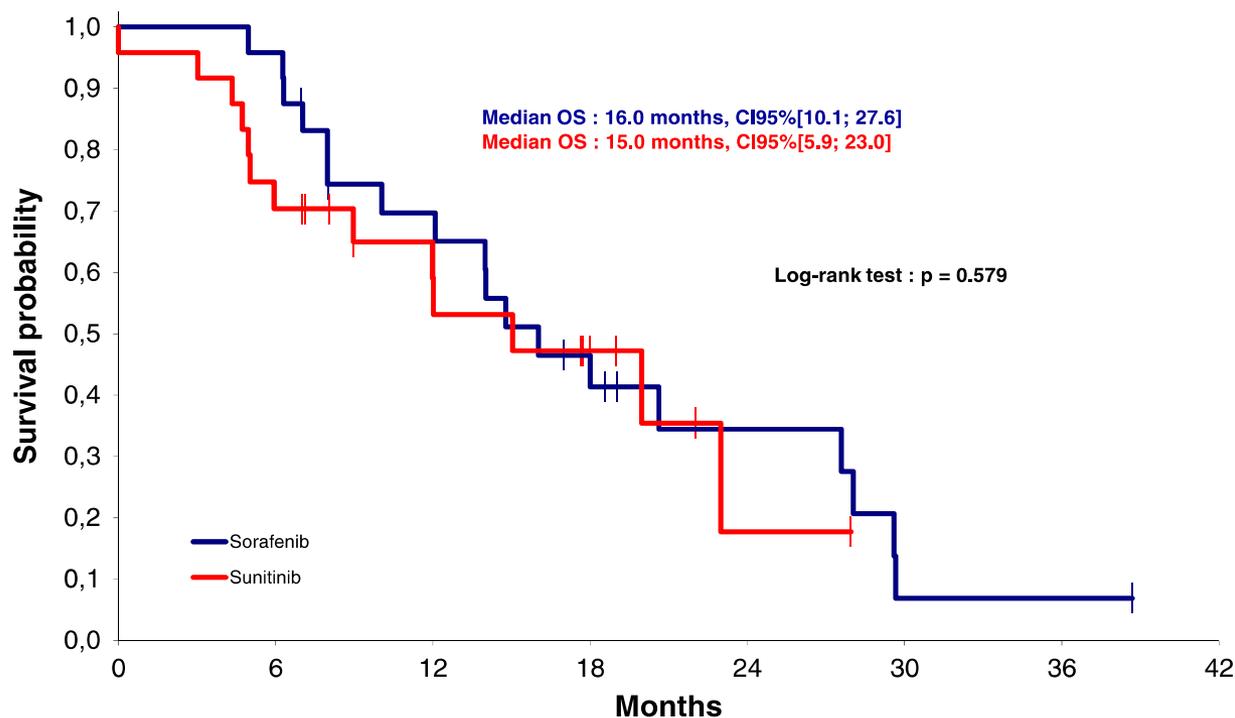


Fig. 2 – Overall survival after first line treatment.

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives
 - Etude 1^o ligne sur 102 patients
 - Patients ≥ 70 ans vs < 70 ans

	≥ 70 ans	< 70 ans	p
Toxicité globale	96%	89%	0.20
Toxicités sévères	64%	41%	0.02
Réduction dose	65%	35%	0.05
Arrêt pour toxicité	48%	21%	0.008

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives avec **Evaluation Gériatrique**
 - Etude 1^o ligne multicentrique rétrospective
 - 68 patients ≥ 70 dont 50% avec EGA
 - 2/3 ont débuté à 50 mg/jour

Risk factor	N patients	%
Hypertension (alone/with other risk factors)	40 (19/21)	58.8
Diabetes	12	17.6
Smoke	10	14.7
Ischemic cardiopathy	9	13.2
Hypercholesterolemia/hypertrygliceridemia	9	13.2
Arrhythmias	9	13.2
Obesity	4	5.9
Peripheral vasculopathy	2	2.9
Cardiac transplant	2	2.9



EGA
13 fit
14 vulnérables
7 fragiles

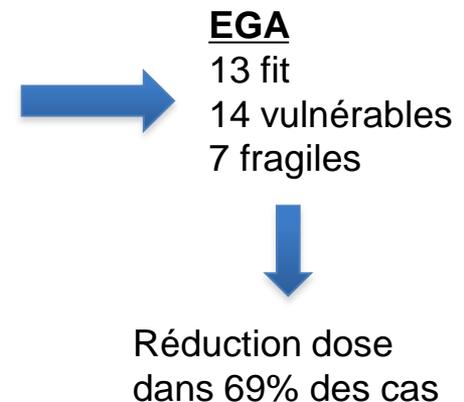
Pas d'association entre EGA et toxicités

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives avec **Evaluation Gériatrique**
 - Etude 1^o ligne multicentrique rétrospective
 - 68 patients ≥ 70 dont 50% avec EGA
 - 2/3 ont débuté à 50 mg/jour

Risk factor	N patients	%
Hypertension (alone/with other risk factors)	40 (19/21)	58.8
Diabetes	12	17.6
Smoke	10	14.7
Ischemic cardiopathy	9	13.2
Hypercholesterolemia/hypertrygliceridemia	9	13.2
Arrhythmias	9	13.2
Obesity	4	5.9
Peripheral vasculopathy	2	2.9
Cardiac transplant	2	2.9

Pas d'association entre EGA et toxicités



Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives
 - Etude 1^o ligne sunitinib, multicentrique
 - 185 patients ≥ 70 ans
 - Doses standard (66.5%) vs adaptée (33.5%)

	Dose standard	Dose adaptée	P
Age ≥ 75	32.5%	56.5%	0.003
Comorbidités ≥ 1	60.2%	74.8%	0.085

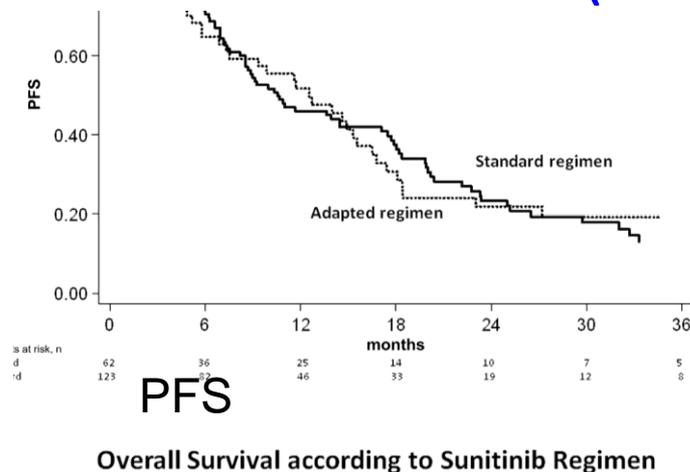
Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives
 - Etude 1^o ligne sunitinib, multicentrique
 - 185 patients \geq 70 ans
 - Doses standard (66.5%) vs adaptée (33.5%)

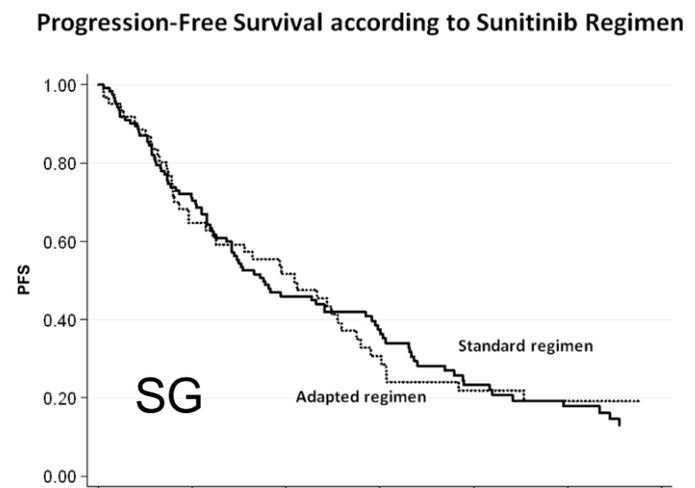
	Dose standard	Dose adaptée	P
Age \geq 75	32.5%	56.5%	0.003
Comorbidités \geq 1	60.2%	74.8%	0.085
Toxicités	70.7%	51.6%	0.016
Réduction de dose	66.7%	41.9%	0.002

Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et cancer du rein : études rétrospectives
 - Etude 1^o ligne sunitinib, multicentrique
 - 185 patients ≥ 70 ans
 - Doses standard (66.5%) vs adaptée (33.5%)



NS



Sujet âgé et CRM: contexte

- Le sujet âgé et CRM:
 - Etudes randomisées
 - Bénéfice similaire que sujets plus jeunes, mais
 - Population plus exposée aux toxicités
 - Population sous représentée dans les études randomisées
 - Population peu représentative
 - Etudes rétrospectives
 - Comorbidités dans 2/3 des cas
 - Place de l'EGA reste à préciser
 - Population plus exposée aux toxicités
 - Réductions dose dans 2/3 des cas
 - Des protocoles adaptés possibles sans effet délétère sur la survie