




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



# Traitement du cancer du rein métastatique chez les sujets âgés

Treatment of metastatic kidney cancer in elderly subjects

B. Escudier\*, P. Paparel, Y. Neuzillet,  
J.-A. Long, N. Rioux-Leclercq, J.-M. Correas, H. Lang,  
L. Poissonnier, H. Baumert, A. Mejean, J.-J. Patard

*Unité d'Immunothérapie, Institut Gustave Roussy, Rue Camille Desmoulins,  
94805 Villejuif, France*

## MOTS CLÉS

Cancer du rein métastatique ;  
Sujet âgé ;  
Immunothérapie ;  
Anti-angiogénique

## Résumé

Le traitement du CRM chez les sujets âgés est identique à celui des patients plus jeunes. Alors que les cytokines étaient classiquement contraindiquées chez les patients de plus de 70 ou 75 ans (notamment l'IL2), les nouvelles thérapies ciblées ont été évaluées sans limitation d'âge et l'ensemble des études de phase III a inclus des patients de plus de 80 ans. Globalement, il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité en fonction de l'âge (sauf peut-être pour le temsirolimus). Concernant la tolérance, elle est satisfaisante avec l'ensemble des thérapies. La diminution de doses est un peu plus fréquente, ce qui doit rendre prudent, notamment avec le sunitinib pour lequel une corrélation directe entre la dose administrée et l'efficacité a été rapportée. Compte-tenu des données disponibles, aucune adaptation de dose en fonction de l'âge n'est recommandée dans le CRM. © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Metastatic kidney cancer ;  
Elderly subject ;  
Immunotherapy ;

## Summary

Treatment of metastatic kidney cancer in elderly subjects is identical to treatment of younger subjects. Whereas cytokines were classically contraindicated in patients over 70 or 75 years (notably IL2), new targeted therapies have been evaluated and found to be usable with no age limit, and all of the phase III studies have included patients 80 years old and older. Overall, there seems to be no difference in efficacy based on age (except perhaps for temsirolimus). As for tolerance, it is satisfactory for all therapies.

\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : escudier@igr.fr

## Anti-angiogenic

Dose reduction is slightly more frequent, which calls for caution, notably with sunitinib, for which a direct correlation between the dose administered and efficacy has been reported. Given the data available today, no dose adaptation in relation to age is recommended in metastatic renal cancer.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'incidence du cancer du rein augmente avec l'âge, avec un âge médian au moment du diagnostic à 62 ans, mais plus de 25 % des patients ont plus de 75 ans lorsque le diagnostic est porté [1]. Du fait du vieillissement progressif de la population, la fréquence du cancer du rein devrait continuer à augmenter, tant en pourcentage qu'en nombre absolu [2]. L'âge avancé des patients présente des caractéristiques qui peuvent faire modifier la prise en charge lorsqu'ils sont atteints de cancer du rein métastatique (CRM). En effet, l'état général des patients est souvent moins bon, l'existence de comorbidités est plus fréquente et la multimédication est habituelle, source potentielle d'interactions médicamenteuses. Par exemple, les patients de plus de 70 ans ont en moyenne trois comorbidités, ce qui semble avoir un impact sur l'efficacité des traitements et leur survie [3].

Le deuxième aspect important touche à la perception de cette population de patients âgés. Certains patients âgés estiment que leur espérance de vie est limitée et que les effets secondaires des traitements qui ne font que prolonger leur survie ne sont pas acceptables. À l'inverse, certains patients accepteront stoïquement les effets secondaires, estimant qu'une partie de ces effets est imputable à leur âge. Il est donc important de savoir dans quelle catégorie se trouve un patient donné, pour aider au mieux le choix thérapeutique.

Les effets spécifiques de chaque traitement doivent également être pris en considération pour en évaluer le risque potentiel chez les personnes âgées. Ainsi, il est reconnu que les effets secondaires des cytokines, interleukine 2 et interféron (IFN), sont très mal tolérés chez les patients de plus de 70 ou 75 ans, aussi ces médicaments ne sont pas recommandés chez ces patients.

Finalement, l'efficacité des traitements anticancéreux peut être différente en fonction de l'âge, sans doute en partie expliquée par des différences en toxicité (avec nécessité de réduction de doses), en biodistribution compte tenu de la diminution de la masse musculaire avec l'âge, voire par une prise en charge différente par les oncologues.

## Les différentes modalités thérapeutiques

Le traitement du CRM a considérablement changé au cours des 5 dernières années avec l'arrivée des thérapeutiques ciblées : sorafenib [4], sunitinib [5], temsirolimus [6], bevacizumab (associé à l'IFN) [7] et bientôt everolimus [8]. L'efficacité et la toxicité de ces différentes drogues ont été largement rapportées, mais très peu de résultats détaillés concernant la population des patients âgés sont disponibles.

Le plus souvent, les résultats sont rapportés globalement, avec des analyses comparant les patients de plus ou moins de 65 ans, ce qui ne correspond pas à la vraie définition à utiliser pour un sujet âgé, à savoir patient de plus de 70, voire même de 75 ans. Quelques données peuvent être retrouvées dans la littérature, résumées dans cette mise au point, drogue par drogue.

De manière intéressante, aucune des 5 études pivots pour l'enregistrement des traitements n'avait de limite supérieure d'âge.

## Sunitinib

Dans la phase III pivot du sunitinib comparé à l'IFN, 275 patients (vs 475) avaient plus de 65 ans et l'efficacité du sunitinib était comparable quel que soit l'âge des patients avec un hazard ratio (HR) équivalent (0,42) pour la survie sans progression (SSP) [5]. Aucune distinction dans la survenue des toxicités en fonction de l'âge n'est rapportée. Dans l'*extended access program* de sunitinib, les mêmes toxicités ont été rapportées chez les patients de plus de 65 ans par rapport aux patients plus jeunes, avec une incidence comparable, sauf pour la fatigue [9]. Pour le reste des toxicités non hématologiques, telles que la diarrhée, le syndrome main-pied ou les stomatites, il n'est pas noté de différence d'incidence en fonction de l'âge. Dans cette étude, le bénéfice clinique est comparable, et la SSP des patients âgés est de 10,1 mois contre 8,9 mois pour l'ensemble de la population, confirmant une efficacité identique chez les patients les plus âgés. Il faut noter qu'une relation directe entre la pharmacocinétique de la drogue et la réponse clinique a été rapportée [10]. Ceci souligne l'importance potentielle des diminutions de dose, lorsqu'elles sont nécessaires, ce qui pourrait avoir une implication chez les patients âgés, notamment si des interactions médicamenteuses sont observées chez ces patients d'avantage soumis à de multiples médicaments.

## Sorafenib

Le sorafenib a été approuvé à la suite de l'étude « Target » comparant le sorafenib à un placebo après échec d'un premier traitement, en général des cytokines [5]. Une analyse séparée des patients les plus âgés de cette étude a été récemment rapportée [11]. Dans cette étude, 13 % des patients avaient plus de 70 ans. L'incidence des effets secondaires chez les patients âgés est comparable à celle rapportée chez les patients plus jeunes et la qualité de vie est également équivalente. Certains effets secondaires

semblent néanmoins plus fréquents chez les sujets âgés, telle l'anorexie qui est plus souvent rapportée dans l'étude Target [11]. Il faut savoir que l'anorexie est habituellement multifactorielle et que le contexte psychologique et social joue un rôle important [12]. Les patients âgés vivent plus souvent seuls, et doivent être particulièrement suivis en cas d'anorexie. Il faut également noter que la survenue d'une anémie était plus fréquente chez les patients âgés (11,4 %) par rapport aux plus jeunes (6,8 %). L'impact de cette anémie doit être pris en compte lorsque ces patients sont traités par sorafenib. Bien que cela n'ait pas été retrouvé dans l'étude Target [5], l'anémie peut être moins bien tolérée chez les patients âgés [13]. Au total, dans l'étude Target, les réductions de dose de sorafenib se sont avérées plus fréquentes chez les sujets âgés (21,4 vs 11,3 %). Le bénéfice clinique comme la SSP étaient comparables chez les patients âgés et les patients plus jeunes [11]. Ainsi, la SSP des patients âgés était de 26,3 semaines contre 23,9 chez les patients plus jeunes, et le bénéfice clinique de 84,3 vs 83,5 %.

### Temsirolimus

Dans l'étude princeps démontrant l'efficacité du temsirolimus par rapport à l'IFN en cas de CRM de mauvais pronostic, il existe une tendance à un bénéfice supérieur du traitement chez les patients les plus jeunes, avec un HR de 0,67 et 1,15 chez les patients de moins de 65 ans et de plus de 65 ans respectivement, et des survies respectives de 12 et 8,6 mois [7]. En revanche, les effets secondaires du temsirolimus chez les patients âgés restent moins fréquents que ceux de l'IFN. L'âge ne semble pas avoir d'influence sur les effets secondaires habituels grade 3-4 du temsirolimus. Par exemple, la fatigue survient chez 14 vs 10 % des patients âgés par rapport aux plus jeunes, la dyspnée chez 10 vs 8 %, l'anémie chez 19 vs 20 %.

Le problème du temsirolimus chez les sujets âgés n'est donc pas celui de la tolérance, mais peut-être celui de l'efficacité, qui demandera des études spécifiques dans le futur.

### Association bevacizumab + IFN

L'étude initiale démontrant l'efficacité de l'association, étude Avoren, ne rapporte pas de différence d'efficacité du traitement en fonction de l'âge, même si le HR est supérieur (0,54 vs 0,77) chez les patients de moins de 65 ans [7]. Dans les deux groupes d'âge, la tolérance de l'association bevacizumab + IFN est satisfaisante. Cependant, l'incidence de toxicité grade 3-4 est discrètement supérieure chez les patients de plus de 65 ans. La fatigue et l'asthénie sont principalement concernées par cette différence, la fatigue grade 3-4 survenant chez 18 % (vs 9 %) des sujets âgés. Comme cela a été rapporté, cette fatigue peut imposer des réductions de dose, mais ces réductions de dose d'IFN ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la SSP [14]. Les autres toxicités classiques de cette association bevacizumab + IFN ne sont pas différentes chez les patients âgés par rapport aux patients les plus jeunes.

### Everolimus

L'everolimus est la dernière thérapeutique ciblée ayant reçu l'approbation d'utilisation aux États-Unis (et un avis favorable en Europe) pour les CRM en échec d'inhibiteurs de VEGF [8]. Dans cette étude, le HR démontrant l'efficacité de l'everolimus vs placebo est similaire chez les patients de plus de 65 ans vs ceux de moins de 65 ans (0,29 vs 0,32). La tendance, pour une efficacité inférieure chez les sujets âgés, suggérée avec le temsirolimus n'est donc pas retrouvée avec cet autre inhibiteur de mTOR. Aucune analyse des toxicités rencontrées en fonction de l'âge n'a jusqu'ici été rapportée dans cette étude.

### Discussion

En cancérologie, les patients âgés sont à risque de recevoir des traitements à dose réduite, par crainte de voir se développer des toxicités plus importantes et plus difficiles à contrôler. Dans le domaine du CRM, il est intéressant d'observer qu'aucune limite d'âge n'a été imposée dans les essais récents des thérapeutiques ciblées, tous les essais ayant inclus des patients de plus de 80 ans et environ un tiers de patients de plus de 65 ans. De ce fait, des analyses de sous-groupes de patients âgés peuvent être réalisées. Jusqu'ici, une seule étude détaillée rapporte les résultats d'un des traitements, le sorafenib, chez les sujets de plus de 65 ans [11]. Il est difficile de tirer des conclusions définitives sur l'utilisation de ces nouveaux médicaments chez les sujets âgés. Récemment, un consensus sur les données disponibles dans cette population de patients a été publié [15]. En l'absence d'études comparatives, il est difficile de tirer des conclusions sur la meilleure tolérance d'un traitement par rapport à un autre chez les patients âgés. En revanche, une analyse soigneuse des comorbidités doit être effectuée dans cette frange de la population et des études ciblées sur les personnes âgées sont hautement recommandées dans le futur.

En pratique, le traitement du CRM n'est pas différent chez le sujet âgé, mais la surveillance doit être plus fréquente, surtout à la mise en route du traitement, les toxicités aiguës pouvant avoir des conséquences plus graves. Il est raisonnable de conseiller une consultation tous les 15 jours, les 2 ou 3 premiers mois, pour adapter au plus tôt les doses lorsque cela est nécessaire.

### Conclusion

Le bénéfice des nouveaux traitements du CRM semble équivalent chez les patients âgés et les patients plus jeunes, mais la prise en compte des toxicités telles que l'anémie, l'anorexie, la fatigue doit être encore plus systématique chez ces patients. Aucune des données publiées ne justifie non plus de diminuer systématiquement les doses de traitement chez les patients âgés.

**Conflit d'intérêts :** Bernard Escudier : Essais cliniques en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Bayer, Pfizer, Roche, Novartis, Wyeth) ;

rapports d'expertise (Wyeth, Roche, Novartis) ; activités de conseil (Wyeth, Roche, Novartis, Bayer, Genentech, GSK, Antigenics, Inate Pharma) ; invitations en qualité d'intervenant (Bayer, Pfizer, Roche, Novartis, Wyeth)

P. Paparel, Y. Neuzillet, J.-A. Long, N. Rioux-Leclercq, J.-M. Correas, H. Lang, L. Poissonnier, H. Baumert, A. Mejean, J.-J. Patard: aucun.

## Références

- [1] National Cancer Institute SEER Database. Cancer: renal and kidney pelvis. Available at: <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>. Accessed February 16:2009.
- [2] Martin JE, Sheaff MT. The pathology of ageing: concepts and mechanisms. *J Pathol* 2007;211:111-3.
- [3] Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control*. 2007;14:13-22.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
- [7] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, for the AVOREN Trial Investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
- [8] 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.
- [9] Gore ME, Porta C, Oudard S, Bjarnason G, Castellano D, Szczylik C, et al. Sunitinib in metastatic renal cell cancer: preliminary assessment in an expanded access trial with subpopulation analysis. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annu Meet Proc Part I 2007; 25(18S (June 20 Suppl.)). Abs. 5010.
- [10] Houk BE, Bello CL, Michaelson MD, Bukowski RM, Redman BG, Hudes GR et al. Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a population pharmacokinetic/ pharmacodynamic approach. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annu Meet Proc Part I 2007;25:Abs. 5027.
- [11] Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1454-63.
- [12] Morley JE. Pathophysiology of anorexia. *Clin Geriatr Med*. 2002;18:661-73.
- [13] Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3 suppl):S2-S9.
- [14] Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- $\alpha$ 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470-6.
- [15] Bellmunt J, Négrier S, Escudier S, Awada A, Aapro M. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol*.2009;69:64-72.