



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



# Spécificité de la prise en charge du cancer du rein métastatique chez le patient âgé



*Specificity of the management of metastatic renal cancer in the older patient*

Y. Neuzillet<sup>a,\*</sup>, G. Albrand<sup>b</sup>, P. Caillet<sup>c</sup>, E. Paillaud<sup>c</sup>,  
P. Mongiat-Artus<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Service d'urologie et de transplantation rénale, hôpital Foch, université de Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France

<sup>b</sup> Service UCOG-IR, pavillon 1C Louis-Lortet, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

<sup>c</sup> Service de gériatrie, unité d'oncogériatrie, hôpital européen Georges-Pompidou, université de Paris-Descartes, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

<sup>d</sup> Inserm UMR, S1165, service d'urologie, unité de chirurgie et d'anesthésie ambulatoires, hôpital Saint-Louis, université de Paris-7-Denis-Diderot, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

Reçu le 3 août 2019 ; accepté le 19 août 2019

## MOTS CLÉS

Cancer du rein ;  
Immunothérapies ;  
Personne âgé ;  
Thérapies ciblées

## Résumé

**But.** – Définir les aménagements du traitement médical par les anti-angiogéniques, l'inhibiteur de mTOR ou les immunothérapies systémiques lors de la prise en charge du cancer du rein métastatique chez les patients âgés.

**Méthode.** – Recherche bibliographique à partir de la base de données bibliographiques Medline (NLM outil Pubmed) et Embase à partir des mots-clés suivants : cancer du rein métastatique, personne âgé, traitement.

**Résultats.** – Les critères de sélections du traitement médical du cancer du rein métastatique chez les patients âgés sont le score IMDC nécessairement complété par le *performance status*, le profil de tolérance du traitement, les interactions médicamenteuses plus fréquentes, l'observance du traitement, la capacité de gestion de ses effets secondaires et la préférence des patients. Chacun de ces critères est détaillé de manière critique.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [y.neuzillet@hopital-foch.org](mailto:y.neuzillet@hopital-foch.org) (Y. Neuzillet).

*Conclusion.* – L'efficacité et la tolérance de traitements médicaux du cancer du rein métastatique n'ont pas été rapportées comme différentes en fonction de l'âge. Aucune adaptation posologique n'est recommandée de principe. Toutefois, la prévention et le traitement précoce des effets secondaires des traitements doivent être renforcés chez les patients âgés.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Kidney cancer;  
Elderly;  
Immunotherapies;  
Targeted therapies

## Summary

*Aim.* – To define the necessary arrangements of medical treatment with anti-angiogenics, mTOR inhibitor or systemic immunotherapies in the management of metastatic renal cell carcinoma in elderly patients.

*Method.* – Bibliographical search was performed from the Medline bibliographic database (NLM Pubmed tool) and Embase focused on: metastatic renal cell carcinoma, elderly, treatment.

*Results.* – The selection criteria for the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma in elderly patients are the IMDC score, necessarily complemented by performance status, the tolerability profile of treatments, more frequent drug interactions, treatment adherence, management capacity of side effects, and patient preference. Each of these criteria is detailed in critical ways.

*Conclusion.* – The efficacy and tolerability of medical treatments for metastatic renal cancer have not been reported as different depending on age. No dosage adjustment is recommended in principle. However, prevention and early treatment of side effects of treatment should be strengthened in elderly patients.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La prise en charge du cancer du rein métastatique chez le patient âgé soulève la double question de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Ces deux éléments sont déterminés par les essais cliniques qui aboutissent à l'enregistrement des médicaments et où les patients âgés et particulièrement ceux fragiles et comorbides sont sous-représentés [1,2]. Les études de phase 3 qui ont permis l'enregistrement des thérapies ciblées et des immunothérapies pour le traitement du cancer du rein n'avaient pas défini de limite d'âge à l'inclusion des patients et la quasi-totalité ont inclus des patients de plus de 70–75 ans (Tableau 1). Les recommandations d'usage de ces médicaments ne précisent pas d'adaptation posologique en fonction de l'âge. Toutefois, l'accumulation de comorbidités [3], des interactions médicamenteuses liées à leurs traitements [4], et la décroissance de la fonction rénale avec l'âge [5] rendent plus délicate l'instauration d'un traitement médical par un anti-angiogénique, un inhibiteur de mTOR ou une immunothérapie systémique [6].

L'objectif de cette analyse de la littérature a été de définir les aménagements du traitement médical par les anti-angiogéniques, les inhibiteurs de mTOR ou les immunothérapies systémiques lors de la prise en charge du cancer du rein métastatique chez les patients âgés.

## Méthode

Les données sur les traitements médicaux du cancer du rein métastatique chez les patients âgés ont été

recherchées dans Medline ([www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)) et Embase ([www.embase.com/](http://www.embase.com/)) en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : « metastatic renal cell carcinoma » ; « elderly » ; « treatment ». Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés en fonction de la combinaison des éléments suivants : méthodologie, langue publications (anglais/français) pertinence par rapport au sujet traité et date de publications. Ainsi, 1753 articles ont été revus et 85 ont été sélectionnés.

## Résultats

Critères de sélection du traitement médical du cancer du rein chez les patients âgés.

La sélection du traitement se fait selon des critères indépendants de l'âge, dépendant des conditions générales liées à l'âge et des comorbidités plus fréquentes avec l'âge. Ces critères peuvent être classés en fonction du niveau de preuve scientifique qui les sous-tendent.

### Le score IMDC

Les études ayant évalué les traitements anti-angiogéniques [7–12,15,17–21,23,24,26,31–39], les inhibiteurs de mTOR [13,14,16,21–23,38,39] et les immunothérapies systémiques [22,25,27–29] dans le traitement du cancer du rein ont permis des recommandations d'utilisation [6,40] (Tableau 1). Celles-ci se déterminent en premier lieu par la classification IMDC qui comporte 6 critères (pronostiques ?) [41] :

**Tableau 1** Données concernant l'âge des patients inclus dans les études sur le traitement médical par anti-angiogénique, inhibiteur de mTOR ou immunothérapie systémique du cancer du rein (CCR) métastatique ou localement avancé et les données comparant par analyse multivariée la survie sans progression (PFS) chez les patients âgés. Présentation du hazard ratio et son intervalle de confiance de 95 % concernant le risque de décès par rapport au patient moins âgés (Réf.).

Références	Drogues	Phase d'étude	Nombre de patients	Type de CCR	Âge médian des patients (min.max.)	Données comparatives sur la PFS
<b>Traitement adjuvant</b>						
Ravaud A et al. N Engl J Med. 2016 [7]	Sunitinib vs Placebo	3	615	Cellules claires	57 (25–83) Sunitinib 58 (21–82) Placebo	
Haas NB et al. Lancet 2016 [8]	Sunitinib vs Sorafenib vs Placebo	3	1943	Tous	56 (IQR = 49–64) Sunitinib 55 (IQR = 48–63) Sorafenib 57 (IQR = 49–64) Placebo	HR ≤ 56 ans = 1,03 [0,78–1,23] Sunitinib vs Placebo = 0,98 [0,74–1,29] Sorafenib vs Placebo = 1,01 [0,78–1,30] Sunitinib vs Placebo = 0,98 [0,75–1,27] Sorafenib vs Placebo
Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2017 [9]	Pazopanib vs Placebo	3	1538	Cellules claires	58 (22–83) Pazopanib, 59 (21–82) Placebo	
Gross-Goupil M et al. Ann Oncol. 2018 [10]	Axitinib vs Placebo	3	724	Cellules claires	58 (IQR = 51–66) Axitinib 58 (IQR = 51–66) Placebo	
<b>Traitement de 1<sup>re</sup> ligne</b>						
Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2007 [11] & Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2009 [12]	Sunitinib vs Interferon	3	750	Cellules claires	62 (27–87) Sunitinib 59 (34–85) Interferon	HR < 65 ans = représentation graphique ; PFS supérieure avec Sunitinib HR ≥ 65 ans = représentation graphique ; PFS supérieure avec Sunitinib

Tableau 1 (Continued)						
Références	Drogues	Phase d'étude	Nombre de patients	Type de CCR	Âge médian des patients (min.max.)	Données comparatives sur la PFS
Hudes G et al. N Engl J Med. 2007 [13]	Temsirolimus vs Interferon vs Temsirolimus + Interferon	3	626	Tous	58 (32–81) Temsirolimus 60 (23–86) Interferon 59 (32–82) Temsirolimus + Interferon	HR < 65 ans = représentation graphique ; PFS supérieure avec Temsirolimus HR ≥ 65 ans = représentation graphique ; PFS similaires
Négrier S et al. Lancet Oncol. 2011 [14]	Temsirolimus + Bevacizumab vs Sunitinib vs Interferon + Bevacizumab	2	171	Tous	62 (33–83) Temsirolimus + Bevacizumab 61 (33–83) Sunitinib 62 (40–79) Interferon + Bevacizumab	HR <
Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2012 [15]	Sunitinib Intermittent vs Sunitinib Continu	2	292	Cellules claires	61 (35–84) Intermittent 64 (44–86) Continu	
Rini BI et al. J Clin Oncol. 2013 [16]	Temsirolimus + Bevacizumab vs Interferon + Bevacizumab	3	791	Cellules claires	59 (22–87) Temsirolimus + Bevacizumab 58 (23–81) Interferon + Bevacizumab	HR < 65 ans = 1,00 [0,90–1,30] HR ≥ 65 ans = 1,30 [0,90–1,80]
Hutson TE et al. Lancet Oncol. 2013 [17]	Axitinib vs Sorafenib	3	288	Cellules claires	58 (23–83) Axitinib 58 (20–77) Sorafenib	HR < 65 ans = 0,80 [0,56–1,14] HR ≥ 65 ans = 0,68 [0,33–1,39]
Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2013 [18]	Tizopanib vs Sorafenib	3	517	Cellules claires	59 (22–83) Tizopanib 59 (23–85) Sorafenib	HR < 65 ans = représentation graphique ; PFS similaire HR ≥ 65 ans = représentation graphique ; PFS similaire

Tableau 1 (Continued)

Références	Drogues	Phase d'étude	Nombre de patients	Type de CCR	Âge médian des patients (min.max.)	Données comparatives sur la PFS
Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2013 [19]	Pazopanib vs Sunitinib	3	1102	Cellules claires	61 (18–88) Pazopanib 62 (23–86) Sunitinib	HR < 65 ans = représentation graphique ; PFS similaire HR ≥ 65 ans = représentation graphique ; PFS similaire
Escudier B et al. J Clin Oncol. 2014 [20]	Pazopanib puis Subitinib vs Sunitinib puis Pazopanib	3	168	Tous	62 Sunitinib puis Pazopanib 64 Pazopanib puis Sunitinib	
Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2014 [21]	Everolimus puis Sunitinib vs Sunitinib puis Everolimus	2	471	Tous	62 (20–89) Everolimus-Sunitinib 62 (29–84) Sunitinib-Everolimus	
Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2015 [22]	Nivolumab vs Everolimus	3	821	Cellules claires	62 (23–88) Nivolumab 62 (18–86) Everolimus	HR < 65 ans = 0,78 [0,60–1,01] ; PFS similaire HR 65 – < 75 ans = 0,64 [0,45–0,91] ; PFS supérieure avec le Nivo HR ≥ 75 ans (n = 34) = 1,23 [0,66–2,31] ; PFS similaire
Armstrong AJ et al. Lancet Oncol. 2016 [23]	Everolimus vs sunitinib	2	131	Non à cellules claires	59 (24–100) Sunitinib 64 (29–90) Everolimus	
Choueiri TK et al. J Clin Oncol. 2017 [24]	Cabozantinib vs Sunitinib	3	157	Cellules claires, risques intermédiaire et élevé	63 (40–82) Cabozantinib 64 (31–87) Sunitinib	

Tableau 1 (Continued)						
Références	Drogues	Phase d'étude	Nombre de patients	Type de CCR	Âge médian des patients (min.max.)	Données comparatives sur la PFS
Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2018 [25]	Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib	3	1096	Cellules claires	62 (26–85) Nivolumab + Ipilimumab 62 (21–85) Sunitinib	HR < 65 ans = 0,53 [0,40–0,71] ; PFS supérieure avec le Nivo.+Ipi. HR 65 – < 75 ans = 0,86 [0,58–1,27] ; PFS similaire HR ≥ 75 ans (n = 35) = 0,97 [0,48–1,95] ; PFS similaire
Méjean A et al. N Engl J Med. 2018 [26]	Sunitinib vs Néphrectomie + Sunitinib	3	450	Cellules claires	62 (30–87) Sunitinib 63 (33–84) Nephrectomie + Sunitinib	
Rini BI et al. N Engl J Med. 2019 [27]	Pembrolizumab + Axitinib vs Sunitinib	3	861	Cellules claires	62 (30–89) Pembrolizumab + Axitinib 61 (26–90) Sunitinib	HR < 65 ans = 0,47 [0,30–0,71] ; PFS supérieure avec le Pembrolizumab + Axitinib HR ≥ 65 ans = 0,59 [0,36–0,87] ; PFS supérieure avec le Pembrolizumab + Axitinib
Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2018 [28]	Atezolizumab + Bevacizumab vs Sunitinib	3	915	Cellules claires	61,6 ± 10,4 Atezolizumab + Bevacizumab 60,7 ± 10,2 Sunitinib	
Motzer RJ et al. N Engl J Med. 2019 [29]	Avelumab + Axitinib vs Sunitinib	3	886	Cellules claires	62 (29–83) Avelumab + Axitinib 61 (27–88) Sunitinib	HR < 65 ans = 0,60 [0,44–0,81] ; PFS supérieure avec le Avelumab + Axitinib HR ≥ 65 ans = 0,71 [0,46–1,09] ; PFS similaire

Traitement de 2<sup>e</sup> ligne

Tableau 1 (Continued)

Références	Drogues	Phase d'étude	Nombre de patients	Type de CCR	Âge médian des patients (min.max.)	Données comparatives sur la PFS
Motzer RJ et al. Lancet 2008 [30]	Everolimus vs Placebo après TKI	3	410	Cellules claires	61 (27–85) Everolimus 60 (29–79) Placebo	HR < 65 ans = 0,32, $p < 0,0001$ ; PFS supérieure avec l'Everolimus HR $\geq$ 65 ans = 0,29, $p < 0,0001$ ; PFS supérieure avec l'Everolimus
Di Lorenzo G et al. J Clin Oncol. 2009 [31]	Sorafenib après Sunitinib	2	52	Tous	60 (40–78)	
Escudier B et al. J Clin Oncol. 2009 [32]	Sunitinib matin vs soir après cytokine	2	107	Tous	59 (29–80)	
Sternberg CN et al. J Clin Oncol. 2010 [33]	Pazopanib vs Placebo après cytokines	3	435	Cellules claires	59 (28–85) Pazopanib 60 (25–81) Placebo	HR < 65 ans = représentation graphique ; PFS supérieure avec le Pazopanib HR $\geq$ 65 ans = représentation graphique ; PFS supérieure avec le Pazopanib
Rini BI et al. Lancet 2011 [34] & Motzer RJ et al. Lancet Oncol. 2013 [35]	Axitinib vs Sorafenib après TKI ou inhibiteur de mTOR	3	723	Cellules claires	61 (20–82) Axitinib 61 (22–80) Sorafenib	HR < 65 ans = 0,68 [0,53–0,86] ; PFS supérieure avec l'Axitinib HR $\geq$ 65 ans = 0,69 [0,48–0,93] ; PFS supérieure avec l'Axitinib Comparaison âge $\geq$ 65 ans vs < 65 ans : HR = 1,13 [0,93–1,38], $p = 0,21$

Tableau 1 (Continued)

Références	Drogues	Phase d'étude	Nombre de patients	Type de CCR	Âge médian des patients (min.max.)	Données comparatives sur la PFS
Motzer RJ et al. Lancet Oncol. 2014 [36]	Dovitinib vs Sorafenib après TKI ou inhibiteur de mTOR	3	570	Cellules claires	61 (29–89) Dovitinib 62 (18–81) Sorafenib	
Hutson TE et al. J Clin Oncol. 2014 [37]	Temsirolimus vs Sorafenib après Sunitinib	3	512	Tous	60 (19–82) Temsirolimus 60 (21–80) Sorafenib	
Choueiri TK et al. N Engl J Med. 2015 [38] & Choueiri TK et al. Lancet Oncol. 2016 [39]	Cabozantinib vs Everolimus après TKI	3	658	Cellules claires	63 (32–86) Cabozantinib (IQR = 56–68) 62 (31–84) Everolimus (IQR = 55–68)	HR < 65 ans = 0,72[0,54–0,95] pour l'OS = 0,53[0,41–0,68] pour la PFS en faveur du Cabozantinib HR ≥ 65 ans = 0,62 [0,44–0,88] pour l'OS = 0,50 [0,36–0,69] pour la PFS en faveur du Cabozantinib

IQR : interquartiles.



- l'index de Karnofsky < 80 %, correspondant à des patients incapables de mener une vie normale [42]. L'index de Karnofsky est défini indépendamment de l'âge du patient. Il prend en compte des variables cliniques : l'autonomie, la capacité à se prendre en charge et à faire des activités seul, la nécessité de soins et la dépendance. Ces éléments sont appréciés dans l'évaluation gériatrique par les scores ADL et IADL qui précisent l'indépendance du patient au travers de sa capacité à se prendre en charge lui-même pour les activités de la vie quotidienne. Le score G8 n'apprécie l'indépendance qu'au travers de l'item motricité ;
  - un intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique inférieur à un an ;
  - une hémoglobinémie inférieure à la normale. La fréquence de l'anémie est plus élevée chez les patients âgés, indépendamment du cancer, estimée dans les études de registre entre 10 et 24 %, et a été d'autant plus fréquemment retrouvée que les patients âgés étaient hospitalisés et dépendants, atteignant alors 40 % à 47 % des individus [43]. Les étiologies de l'anémie chez les patients âgés sont multiples et comportent :
    - les maladies inflammatoires chroniques [44],
    - les endocrinopathies : diabète, dysthyroïdie, et diminution de production d'érythropoïétine liée à l'insuffisance rénale chronique,
    - les pertes sanguines par saignement digestif, potentiellement aggravé par les anticoagulants, les anti-agrégants, la chirurgie, l'épistaxis ou l'hématurie,
    - les hémolyses liées aux pathologies valvulaires cardiaques, aux anémies auto-immunes ou à l'hypersplénisme,
    - la dénutrition avec les carences en vitamines B12 et folates, en fer,
    - les médicaments, avec notamment les anticonvulsivants, les anti-métabolites et bien sûr les chimiothérapies cytotoxiques ;
  - une calcémie corrigée supérieure à la normale. Outre les causes néoplasiques d'hypercalcémie, liées à l'ostéolyse directe par les métastases ou par la sécrétion de facteurs circulants PTH-like [45], l'hypercalcémie peut avoir d'autres étiologies :
    - l'immobilisation, l'alitement prolongé provoquant une résorption osseuse [46] doit être évoquée en fonction du contexte diagnostique du cancer du rein métastatique,
    - l'hyperparathyroïdie, notamment tertiaire liée à l'insuffisance rénale chronique. Les causes primaires, liées aux adénomes ou carcinomes parathyroïdiens, ont une prévalence croissante avec l'âge et sont plus élevées chez les femmes [47]. En revanche les néoplasies endocriniennes multiples héréditaires concernent plus généralement des patients jeunes,
    - les médicaments, notamment les intoxications par les vitamines D et A, le lithium, la théophylline, les hormones thyroïdiennes et les diurétiques thiazidiques qui peuvent être évoqués,
    - les granulomatoses telles la sarcoïdose et la tuberculose,
    - les endocrinopathies : hyperthyroïdie, phéochromocytome, insuffisance surrénale, insuffisance hépatique chronique sévère,
    - l'hypophosphorémie liée à l'insuffisance rénale chronique ;
  - une thrombocytémie supérieure à la normale. Les causes de thrombocytose alternatives associées au cancer sont principalement [48] :
    - les dommages tissulaires traumatiques et/ou infectieux (ulcères cutanés),
    - les maladies inflammatoires chroniques. Le vieillissement n'a pas été rapporté comme une étiologie isolée de thrombocytose,
    - la carence martiale,
    - les syndromes myéloprolifératifs.
  - Une neutrophilie supérieure à la normale. La maximale du nombre normal de polynucléaires neutrophiles varie en fonction de l'âge et est de 5,9 giga/L pour les hommes et 5,7 giga/L pour les femmes de 70–80 ans, alors qu'elle est plus élevée chez les patients de 15–69 ans à 7,7 giga/L [49]. En dehors des hémopathies (leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde chronique principalement) les circonstances génératrices de neutrophilies réactionnelles doivent être éliminées, en particulier les infections et les maladies inflammatoires chroniques. Une altération de la fonction des polynucléaires neutrophiles a été décrite au cours du vieillissement mais elle ne s'accompagne pas d'une augmentation du nombre de neutrophiles [50].
- Au total, le score IDMC est déterminé en fonction du nombre des facteurs pronostiques et est dit « bon » pour les patients n'ayant aucun facteur, « intermédiaire » pour les patients ayant 1 ou 2 facteurs et « mauvais » pour les patients ayant 3 ou plus. Les causes intercurrentes d'anémies, d'hypercalcémies, de thrombocytoses, de neutropénies n'interviennent pas dans la détermination du score IDMC. Elles sont toutefois à rechercher car leurs corrections peuvent amener à réviser le score du patient.

### Le performance status

Évalué par l'indice de Karnofsky [42] ou le score ECOG [51], il a été un critère d'inclusion des patients dans les études évaluant le traitement systémique du cancer du rein. Il est donc légitime de questionner la reproductibilité des résultats rapportés, tant en termes d'efficacité que de tolérance, chez des patients ayant un *performance status* altéré :

- les études ayant évalué les anti-angiogéniques et l'inhibiteur de mTOR en première ligne de traitement du cancer du rein métastatique limitaient les inclusions aux patients ayant un score ECOG ou de Karnofsky des patients < 2 [11,17,18,20] ou ≥ 60 [13,23] à 70 [15,16,19,21,22] respectivement. L'étude CABOSUN, comparant le cabosantinib au sunitinib a autorisé un score ECOG ≤ 2 et les patients ECOG 2 ont représenté 12,7 % des patients [24] ;
- les études ayant évalué les anti-angiogéniques et l'inhibiteur de mTOR en seconde ou troisième lignes de traitement restreignaient l'inclusion des patients aux seuls ECOG < 2 [32,34,37,38] ou au score de Karnofsky ≥ 70 [30]. Les patients ayant un score de Karnofsky compris entre 70 et 79 correspondaient à une minorité de patients, comprise entre 10 % et 12 %. Les études évaluant le pazo-

- panib après cytokine [33] ou sunitinib [20] étaient encore plus restrictives, avec des patients ayant tous un score ECOG  $\geq 1$ . L'étude de phase II, évaluant le sorafénib après échec du sunitinib a autorisé un score ECOG  $\leq 2$  et les patients ECOG 2 ont représenté 7,7 % des patients [31] ;
- les études évaluant les immunothérapies systémiques en première ligne de traitement du cancer du rein métastatique ont inclus quasiment exclusivement des patients ayant de Karnofsky des patients  $\geq 70$  [22,25,27]. Les cas exceptionnels de patients ayant un score de Karnofsky  $< 70$  ont concerné l'étude CheckMate 025, comparant le nivolumab à l'everolimus, où ils représentaient moins de 1 % des inclusions [22]. L'étude comparant l'association avélumab+axitinib au sunitinib était plus restrictive, limitant les inclusions aux seuls patients ECOG  $\geq 1$  ou Karnofsky  $\geq 80$  [29] ;
  - les traitements anti-angiogéniques ont été évalués dans des études de phase 3 en situation adjuvante pour le traitement des cancers du rein à haut risque de récurrence (défini par un stade pT  $\geq 3$  et/ou pN+ et/ou pT1b-2 avec un grade cytonucléaire de Fuhrman de 3 ou 4), à cellules claires [7,9,10], sauf dans l'étude ECOG-ACRIN E2805 comparant le sunitinib au sorafénib quel que soit le type histologique [8]). Dans ces études, le score ECOG ou de Karnofsky des patients à l'inclusion devait être  $\leq 2$  ( $< 2$  dans l'étude ATLAS comparant l'Axitinib à un placebo [10]) ou  $\geq 80$  respectivement). Un seul patient ayant un score ECOG  $\geq 2$  a été inclus dans le bras sunitinib dans l'étude S-TRAC comparant ce traitement au placebo [7]. Le traitement systémique adjuvant du cancer du rein n'étant pas recommandé en l'état actuel des connaissances [6,40], la question de sa prescription ou non chez les patients âgés est moins prégnante.

Au total, le nombre de patients avec *performance status* altéré inclus dans les études de phases 3 fondant les recommandations thérapeutiques est très réduit. Une différence d'efficacité du traitement associée au score de *performance status* des patients inclus n'a été rapportée dans aucune de ces études mais il s'agissait de comparaison entre des patients ayant des scores ECOG 0 vs 1 et/ou vs 2 et de score de Karnofsky  $\geq 90$  vs  $\geq 80$  et/ou vs  $\geq 70$ . Aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'a été rapportée chez ces patients par définition plus fragiles ce qui doit conduire à adapter le choix thérapeutique aux profils de tolérance du patient.

## Le profil de tolérance du traitement

La multiplication des symptômes participe à la dégradation de la qualité de vie et des perspectives thérapeutiques. Les effets indésirables rapportés des différents traitements systémiques recommandés pour le traitement du cancer du rein métastatique sont synthétisés dans le [Tableau 2](#). Les comparaisons qu'il est possible d'établir scientifiquement sont limitées et les fréquences de survenue d'effet indésirable ne peuvent pas être issues d'une lecture directe des pourcentages présentés. Toutefois, ces valeurs informent sur les profils de tolérance des différentes thérapeutiques médicales et peuvent être mises en parallèle des comorbidités du patient afin d'orienter le choix du traitement. Ainsi, dans le cas, par exemple, d'un patient âgé à l'état

respiratoire précaire, les thérapeutiques causant fréquemment des dyspnées, de la toux et ou des pneumopathies, tel que l'évérolimus, seront préférentiellement évitées.

## Anti-angiogéniques

Les principales toxicités rapportées avec les anti-angiogéniques ont été l'hypertension artérielle, les complications cardio-vasculaires, les toxicités cutanéomuqueuses, les syndromes main-pied, les diarrhées, l'hypothyroïdie.

Dans le cadre du choix de la première ligne de traitement pour un patient de risque bon ou, optionnellement, intermédiaire, selon la classification IDMC, l'étude COMPARZ, comparant le Pazopanib au Sunitinib a montré une meilleure tolérance du pazopanib vs sunitinib, hormis l'effet alopeciant, une meilleure tolérance hématologique du pazopanib vs sunitinib et une meilleure tolérance biologique hépatique du sunitinib vs pazopanib [19].

Dans le cadre du choix de la première ligne de traitement optionnel pour un patient de risque intermédiaire ou mauvais selon la classification IDMC, l'étude CABOSUN, comparant le cabozantinib au sunitinib a montré une meilleure tolérance du cabozantinib vs sunitinib, hormis la fréquence des syndromes main-pied [24].

Les études qui ont spécifiquement évalué la tolérance chez les patients âgés concernaient des patients âgés de 65 ans ou plus. Gore et al. ont rapporté une asthénie plus fréquente chez 1418 patients de plus de 65 ans sur une population de 4564 patients traités par sunitinib [52]. Hutson et al. ont également rapporté une fréquence accrue de l'asthénie, mais aussi de la perte de poids, de l'anorexie, de la toux, des vertiges, de l'hypothyroïdie, des infections urinaires, de la déshydratation, de l'anémie et des thrombopénies chez les 202 patients de plus de 70 ans parmi 1059 traités par sunitinib [53]. Au vu de l'analyse rétrospective de 68 patients de plus de 70 ans, Brunello et al. ont recommandé de débiter le traitement par sunitinib à dose réduite et de l'augmenter progressivement pour améliorer sa tolérance [54]. Une autre étude rétrospective italienne a évalué le sunitinib chez 185 patients plus de 70 ans [55]. 123 (66,5 %) ont été traités à la dose de 50 mg/jour 4 semaines sur 6, et 62 (33,5 %), plus âgés en moyenne, ont reçu une dose journalière de 37,5 mg selon le même schéma. Une réduction de dose a été nécessaire respectivement chez 66,7 % et 41,9 % patients des deux groupes.

Concernant le traitement par sorafénib, Eisen et al. ont rapporté une fréquence augmentée d'asthénie et d'effets indésirables digestifs et dermatologiques chez les patients de plus de 70 ans (115 sur 902) [56]. En revanche, Bukowski et al. n'ont pas observé de différences de tolérance entre 736 patients de plus de 70 ans et les 1318 patients moins âgés [57]. L'étude de la tolérance du sorafénib en fonction de l'âge ( $< 55$ , 55–64, 65–74,  $\geq 75$  ans) d'une base de données constituée à partir des ressources de 8 essais cliniques a montré que la durée du traitement était 30 % plus courte chez les patients de plus de 75 ans (559 sur 4684) [58]. La tolérance était cependant comparable entre les groupes d'âges à l'exception de la fatigue de grade  $\geq 3$  qui a été plus fréquente chez ces patients âgés.

Concernant l'axitinib, une étude rétrospective nipponne portant sur 144 patients consécutif a comparé l'efficacité

Tableau 2 Synthèse des profils de tolérance des traitements systémiques dans le cancer du rein.

Traitements	Sunitinib [11,18–20, 23–25]	Pazopanib [19,20]	Cabozantinib [24,38]	Sorafenib [17,18,31]	Axitinib [17]	Tivozanib [18]	Temsirotimus [13]	Everolimus [21–23]	Temsirotimus + Bevacizumab [14,16]	Nivolumab [22]	Ipilimumab + nivolumab [25]	Pembrolizumab + Axitinib [27]	Avelumab + axitinib [29]
Effets indésirables													
Fréquences globales ; Fréquences des grades ≥ 3													
Diarrhées	32 %–57 % 5 %–15 %	42 %–63 % 1 %–9 %	72 %–74 % 10 %–11 %	40 %–48 % 5 %–11 %	50 % 9 %	23 % 2 %	27 % 1 %	13 %–38 % 1 %–5 %	32 %–33 % 4 %	12 % 1 %	27 % 4 %	54 % 9 %	62 % 7 %
Fatigue	30 %–82 % 5 %–18 %	29 %–55 % 4 %–11 %	56 %–86 % 6 %–9 %	16 %–35 % 4 %	19 % 5 %	19 % 5 %	19 % 5 %	26 %–51 % 9 %–15 %	23 %–76 % 5 %	33 % 2 %	37 % 4 %	38 % 3 %	42 % 4 %
Nausées	30 %–46 % 0 %–4 %	33 %–45 % 1 %–2 %	32 %–50 % 3 %–4 %	7 %–50 % 1 %–12 %	20 % 1 %	12 % 1 %	37 % 2 %	10 %–44 % 1 %–2 %	18 %–31 % 1 %	14 % 1 %	20 % 1 %	28 % 1 %	34 % 1 %
Dysgueusie	27 %–36 % 0 %	16 %–26 % 1 %	24 %–41 % 0 %					7 %–32 % 0 %		3 % 0 %	6 % 0 %	1 % 0 %	13 % 0 %
Stomatites	16 %–57 % 1 %–2 %	5 %–14 % 1 %	22 %–36 % 2 %–5 %	9 %–33 % 1 %–4 %		11 % 1 %	20 % 1 %	25 %–53 % 1 %–6 %	26 % 7 %	2 % 0 %	4 % 0 %	16 % 1 %	24 % 2 %
Vomissements	16 %–30 % 1 %–4 %	14 %–28 % 1 %–2 %	32 % 2 %				19 % 2 %	9 %–21 % 2 %	22 %		11 % 1 %	15 % 0 %	18 % 1 %
Hypertension	24 %–41 % 8 %–16 %	23 %–46 % 8 %–16 %	81 % 28 %	27 %–34 % 1 %–19 %	49 % 14 %	44 % 27 %		3 %–10 % 1 %–4 %	32 %–33 % 11 %		2 % 0 %	44 % 22 %	50 % 26 %
Syndromes main–pied	20 %–50 % 0 %–12 %	16 %–29 % 1 %–6 %	42 % 8 %	21 %–54 % 4 %–17 %	26 % 7 %	14 % 2 %		6 %–14 % 0 %			1 % 0 %	28 % 5 %	33 % 6 %
Inflammation muqueuse	20 %–26 % 1 %–3 %	11 %–16 % 0 %–1 %	19 % 0 %						27 % 8 %	3 % 0 %	2 % 0 %	13 % 1 %	14 % 1 %
Rash	11 %–23 % 0 %–2 %	8 %–18 % 0 %–1 %	15 % 0 %	20 %–40 % 1 %–4 %	10 % 1 %		47 % 4 %	19 %–37 % 0 %–2 %		10 % 1 %	22 % 1 %	14 % 0 %	14 % 1 %
Asthénie	10 %–24 % 3 %–4 %	9 %–16 % 1 %–2 %	16 %–19 % 4 %–5 %	17 %–21 % 3 %–7 %		15 % 5 %	51 % 11 %		24 % 6 %		13 % 1 %	15 % 3 %	15 % 3 %
Constipation	15 %–24 % 0 %–1 %	7 %–17 % 0 %–1 %	25 % 0 %				20 % 0 %	11 %–19 % 0 %–1 %				21 % 0 %	18 % 0 %
Toux	11 %–23 % 0 %–1 %		18 % 3 %				26 % 1 %	21 %–38 % 2 %	20 % 1 %	9 % 0 %		21 % 1 %	23 % 0 %
Dysphonie			5 %–20 % 0 %–1 %	23 % 1 %		21 % 0 %						25 % 1 %	31 % 1 %
Epistaxis	9 %–20 % 1 %	5 %–9 % 0 %–1 %	4 % 0 %					10 %–17 % 0 %–1 %		1 % 0 %			
Œdèmes périphériques	17 %–20 % 1 %–2 %	11 % 1 %	9 % 0 %				27 % 2 %	14 %–28 % 0 %–1 %	17 % 1 %	4 % 0 %			9 % 1 %
Dyspnée	14 %–18 % 4 %–5 %		19 % 3 %				28 % 9 %	13 %–25 % 1 %–7 %		7 % 1 %		16 % 2 %	20 % 3 %
Sécheresse cutanée	13 %–16 % 0 %–1 %		11 % 0 %					11 % 0 %	68 %				10 % 0 %
Décoloration cutanée	15 %–16 % 0 %	1 % 0 %											
Perte de poids	6 %–17 % 0 %–1 %	15 % 1 %	31 %–32 % 2 %–5 %	21 %–24 % 3 %–4 %	37 % 8 %	18 % 3 %	19 % 1 %	10 %–21 % 1 %	23 % 2 %			18 % 1 %	20 % 1 %
Décoloration des cheveux	10 %–14 % 0 %	17 %–30 % 0 %											

Tableau 2 (Continued)

Traitements	Sunitinib [11,18–20, 23–25]	Pazopanib [19,20]	Cabozantinib [24,38]	Sorafenib [17,18,31]	Axitinib [17]	Tivozanib [18]	Temsirolimus [13]	Everolimus [21–23]	Temsirolimus + Bevacizumab [14,16]	Nivolumab [22]	Ipilimumab + nivolumab [25]	Pembrolizumab + Axitinib [27]	Avelumab + axitinib [29]
Douleurs des membres	11 %–17 % 1 %	12 % 1 %	14 % 0 %					10 %–13 % 1 %–2 %					12 % 0 %
Prurit	4 % 0 %		8 % 0 %					10 % 0 %–1 %		14 % 0 %	28 % 4 %	15 % 0 %	14 % 0 %
Céphalées	11 %–22 % 1 %	14 %–23 % 1 %–3 %	11 % 0 %	12 % 0 %			15 % 1 %	19 % 1 %				16 % 1 %	21 % 0 %
Sécheresse buccale	11 % 0 %												
Diminution de la fraction d'éjection	10 % 2 %			11 % 2 %									
Alopécie	8 % 0 %	14 % 0 %		21 %–33 % 0 %–4 %		2 % 0 %							
Fièvre	7 %–16 % 1 %	9 % 1 %					24 % 1 %	12 %–23 % 0 %–1 %	21 % 1 %			13 % 0 %	13 % 0 %
Frissons	6 % 1 %						8 % 1 %						16 % 0 %
Myalgie	5 % 1 %								5 % 0 %				
Pneumonie	4 % 4 %		0 % 0 %					10 %–15 % 3 %–5 %		4 % 1 %			
Leucopénie	78 % 5 %–6 %	43 % 1 %											
Neutropénie	35 %–72 % 4 %–12 %		15 % 0 %	11 %–49 % 2 %–10 %		11 % 3 %	7 % 3 %	3 % 0 %–1 %	5 % 2 %			2 % 0 %	1 % 0 %
Anémie	46 %–71 % 1 %–7 %	31 % 2 %	17 %–33 % 1 %–5 %	37 %–49 % 4 %–8 %		41 % 4 %	45 % 20 %	26 %–28 % 15 %	11 %–21 % 9 %	8 % 2 %	6 % 1 %	8 % 1 %	6 % 2 %
Augmentation de la créatininémie	46 %–66 % 1 %–2 %	32 % 1 %	5 % 0 %	10 % 0 %			14 % 3 %	13 % 3 %				11 % 1 %	
Thrombocytopé- nie	62 %–78 % 8 %–22 %	41 % 4 %	40 % 1 %	12 %–37 % 0 %–8 %		18 % 1 %	14 % 1 %	2 %–4 % 1 %	11 %		1 % 0 %	3 % 0 %	4 % 0 %
Lymphopénie	55 %–60 % 12 %–15 %	38 % 5 %	11 % 0 %				6 % 1 %					1 % 0 %	1 % 0 %



**Tableau 3** Synthèse des recommandations des traitements systémiques dans le cancer du rein à cellules claires [6,40].

Classification pronostique IMDC	1 <sup>re</sup> ligne	2 <sup>e</sup> ligne	3 <sup>e</sup> ligne
Bon			
Standard	Sunitinib Pazopanib	Cabozantinib Nivolumab	Cabozantinib Nivolumab
Intermédiaire			
Standard	Ipilimumab + nivolumab	TKI anti-VEGFR ou Cabozantinib	Autre thérapie ciblée
Option	Cabozantinib Sunitinib Pazopanib	Nivolumab	Nivolumab Cabozantinib
Mauvais			
Standard	Ipilimumab + nivolumab	TKI anti-VEGFR ou Cabozantinib	Autre thérapie ciblée
Option	Cabozantinib Sunitinib	Nivolumab	Cabozantinib

et la tolérance en fonction de l'âge < 75 ans ( $n=116$ ) ou  $\geq 75$  ans ( $n=28$ ) sans rapporter de différence [59]. Les études françaises de phase 4 ( $n=160$ ) [60] et des États-Unis ( $n=1175$ ) [61] n'ont pas comparé les résultats en fonction de l'âge ou des comorbidités des patients. Le traitement par axitinib est actuellement recommandé en troisième ligne, après traitement par sunitinib (Tableau 3) [6,40]. Toutefois, il pourrait être utilisé plus précocement en association au pembrolizumab [27] ou à l'avelumab [29]. Aussi est-il utile de souligner la possibilité d'une titration de la dose d'axitinib pour tester la tolérance, tel que montré par Rini et al. dans l'étude de phase 2 évaluant cette molécule [62].

### Inhibiteurs de mTOR

Les principales toxicités rapportées avec les inhibiteurs de mTOR ont été les stomatites, les rashes, la fatigue et les pneumopathies interstitielles ainsi que des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique (diabète, hypertriglycéridémie ou hypercholestérolémie). Les indications des inhibiteurs de mTOR recommandées en 2019 par les sociétés savantes ont été très réduites avec la mise sur le marché de nouveaux traitements anti-angiogéniques et d'immunothérapies systémiques. Toutefois, le remboursement de ces dernières n'étant pas défini à ce jour en France, les inhibiteurs de mTOR demeurent une option thérapeutique chez les patients de mauvais pronostic selon la classification IMDC.

L'étude RECORD-1 qui comparait l'évérolimus vs placebo en 2<sup>e</sup> ligne de traitement après anti-angiogénique [30] a fait l'objet d'une analyse complémentaire des données d'efficacité et de tolérance en fonction de l'âge  $\leq 65$  ans ( $n=153$ ) et  $\leq 70$  ans ( $n=73$ ) [63]. Les œdèmes périphériques, la toux, les rashes, et les diarrhées sont survenues plus fréquemment chez les patients âgés dans les deux bras de traitement. Les effets indésirables sévères plus fréquemment observés chez les patients âgés étaient l'anémie, les infections et l'augmentation de la glycémie. Les réductions de doses d'évérolimus ont été plus fréquentes chez les patients de plus de 70 ans conduisant à une dose-intensité du traitement inférieure chez ces patients. Dans le même sens, l'étude rétrospective de 310 patients traités par évérolimus ( $n=100$ ) ou temsirolimus ( $n=210$ ) a montré une association entre l'âge et le risque de survenue de pneumopathies

non-infectieuses [64]. Toutefois, l'étude de phase 4 française AFINITE, menée entre 2010 et 2012 concernant 284 patients dont 274 traités par évérolimus n'a pas retrouvé de différence de tolérance en fonction de l'âge ou des comorbidités des patients [65].

L'étude TORAVA, comparant temsirolimus + bevacizumab vs sunitinib vs interféron + bevacizumab en 1<sup>re</sup> ligne de traitement a montré une fréquence supérieure des effets indésirables sévères (grade  $\geq 3$ ) avec l'association temsirolimus + bevacizumab comparativement aux autres traitements testés [14]. Les investigateurs n'ont pas étudié l'association entre l'âge ou les comorbidités et la tolérance.

L'étude RECORD-3 qui comparait une première ligne de traitement par évérolimus suivi par un traitement par sunitinib à la progression vs la séquence inverse, commençant par le sunitinib, a rapporté un impératif de réduction de dose liée à la tolérance plus fréquent avec le sunitinib avec toutefois une fréquence d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables similaire avec les deux traitements [21]. Les investigateurs n'ont pas étudié l'association entre l'âge ou les comorbidités et la tolérance.

Les études qui ont spécifiquement évalué la tolérance chez les patients âgés sont très peu nombreuses. Auclin et al. ont étudié l'association entre la tolérance des inhibiteurs de mTOR et la sarcopénie évaluée par la mesure automatisée du rapport de surface des muscles lombaires sur celles du corps en tomodynamométrie chez 124 patients traités en première ou seconde ligne pour un cancer du rein [66]. La sarcopénie n'a pas été associée à la survenue plus ou moins fréquente d'effets indésirables des inhibiteurs de mTOR. Dans une étude prospective observationnelle de 386 patients traités par temsirolimus, Schrader et al. n'ont pas rapporté d'association entre l'âge, l'indice de Karnofsky et la tolérance du traitement [67]. L'ensemble de ces données constituent une preuve de faible niveau de l'absence d'intolérance des inhibiteurs de mTOR en rapport avec l'âge des patients.

### Immunothérapie systémique

Cinq anticorps monoclonaux ciblant PD-1 (nivolumab et pembrolizumab), PD-L1 (atezolizumab et avelumab) et



CTLA-4 (ipilimumab), ont été étudiés seul (pour le nivolumab [22]), en combinaison (nivolumab + ipilimumab [25]) et en association avec des anti-angiogéniques (atézoлизumab + bevacizumab [28], pembrolizumab + axitinib [27] et avelumab + axitinib [29]) pour le traitement du cancer du rein métastatique. Ces cibles sont des couples ligand/récepteur impliqués dans le contrôle de la réponse immunitaire. Leur inhibition par les anticorps monoclonaux supprime le phénomène de tolérance immune détourné par les cellules cancéreuses pour échapper aux actions cytotoxiques du système immunitaire de l'hôte. Les effets indésirables de ces immunothérapies systémiques sont donc liés à l'effet cytotoxique du système immunitaire sur potentiellement tous les tissus du patient. En pratique, les principaux effets des immunothérapies systémiques sont la fatigue (qui doit être distinguée d'une dysthyroïdie ou d'une insuffisance surrénalienne) les troubles cutanés (rashes, prurit), digestif (diarrhée, nausée), les dysthyroïdies, les perturbations du bilan hépatique, les troubles respiratoires, et hématologiques avec notamment les anémies, les neutropénies et les thrombocytopenies. Les effets indésirables de grades  $\geq 3$  ont été plus fréquents avec l'ipilimumab par rapport aux anti-PD-1 et anti-PD-L1 et plus fréquents en cas de combinaison d'immunothérapies. Toutefois, l'étude des effets secondaires et de la qualité de vie des patients de l'étude CheckMate 214 comparant la combinaison nivolumab + ipilimumab vs sunitinib en première ligne de traitement du cancer du rein métastatique, ont montré que l'immunothérapie systémique était associée à une meilleure tolérance et une meilleure qualité de vie que l'anti-angiogénique [68]. La même conclusion a été faite suite à la comparaison du nivolumab à l'everolimus dans l'étude CheckMate 025 [69]. A notre connaissance, l'âge n'a pas été associé à une différence de tolérance du traitement dans ces études.

### Les interactions médicamenteuses

Le métabolisme des traitements systémiques du cancer du rein est différent selon qu'ils s'agissent d'anti-angiogéniques inhibiteurs de tyrosines kinases (sunitinib, pazopanib, cabozantinib, sorafenib, axitinib, et tivozanib) ou d'inhibiteur de mTOR (everolimus, temsirolimus) qui interagissent principalement avec le cytochrome CYP3A4, ou d'anticorps monoclonaux (bevacizumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, avelumab et ipilimumab) qui n'interagissent pas avec le cytochrome P450 (Tableau 4) [70]. Les inducteurs puissants du CYP3A4 entraînent un risque de majoration des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosines kinases par diminution de leur métabolisme. Il s'agit d'antiviraux (efavirenz, elvitravir, etravirine), d'anti-épileptiques (carbamazépine, phenobarbital, phénytoïne, topiramate, felbamate, oxcarbazépine), de la pioglitazone (antidiabétique), de la rifampicine, le bosentan (traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), la dexaméthasone, le métamizole (antalgique, antispasmodique et antipyrétique), le meprobamate (anxiolytique), le millepertuis et le jus de pamplemousse. Inversement les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent le métabolisme des inhibiteurs de tyrosines kinases et réduisent leur efficacité. Il s'agit des azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), des inhibiteurs de protéase

(représentés principalement par le ritonavir, avec lequel ils sont boostés) et certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine, la télithromycine). Les anticorps monoclonaux sont éliminés comme les immunoglobulines endogènes par le catabolisme protéolytique dans l'ensemble du corps, y compris les cellules endothéliales et leur métabolisme n'est pas intrinsèquement lié à une élimination hépatique ou rénale.

### L'observance du traitement et la gestion de ses effets indésirables

L'éducation thérapeutique et la surveillance de l'observance du traitement et de ses effets indésirables sont plus aléatoires chez les patients âgés [71,72]. Les traitements per os tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase et les inhibiteurs de mTOR nécessitent que le patient soit capable ou assisté pour prendre ces médicaments quotidiennement et respecter les schémas thérapeutiques. L'étude rétrospective de deux bases de données des États-Unis d'Amérique visant à évaluer la compliance aux traitements par pazopanib et sunitinib entre 2009 et 2012 a montré que bien qu'ayant des schémas d'administrations différents (prises respectivement continues et entrecoupées de pauses thérapeutiques) ces deux traitements ont été pris avec une compliance similaire, mais avec une observance  $\geq 80\%$  chez respectivement 56,0 % et 52,4 % [71]. Dans le même pays, l'étude d'une autre base de données entre 2007 et 2012 a montré que l'âge était associé à l'observance thérapeutique au pazopanib avec un nadir entre 65 et 70 ans lié à l'aide plus fréquemment reçue par les patients pour leurs prises médicamenteuses à des âges plus élevés [73]. Le contrôle de l'observance est donc nécessaire mais ne constitue qu'exceptionnellement une limite au traitement oral des patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

Si leur administration est nécessairement contrôlée dans le cadre d'une délivrance hospitalière, les traitements intraveineux partagent avec les traitements per-os la problématique de la gestion des effets secondaires. Les patients âgés fragiles sont plus à risque d'effets secondaires liés à leurs comorbidités et à la poly-médication [74]. De plus la prise en charge de leur effets indésirables peut être retardée par un manque d'information du patient quant aux signes qui doivent le faire consulter [75]. L'information du patient, de ses aidants et du médecin de proximité (médecin traitant le plus souvent) permettent d'améliorer la tolérance des traitements par une prise en charge précoce et adaptée des effets indésirables [76].

### La préférence du patient

L'hétérogénéité de la population des patients âgés concerne à la fois leur état de santé et leurs capacités fonctionnelles pris en compte dans les critères décisionnels précédents, mais également leur statut psychologique, social, économique et culturel qui peuvent influencer sur la décision de traitement. Les critères d'acceptation ou de refus des traitements chez les patients atteints de cancers de tous types ont été étudiés dans une méta-analyse de 55 articles réalisée par Puts et al. [77].

**Tableau 4** Métabolisme et interactions médicamenteuses [70] des traitements systémiques du cancer du rein.

Traitements	Métabolisme Principal Mineur	Variation pharmacocinétique observée en fonction de l'âge	Comorbidité à prendre en considération	Interactions médicamenteuses
Sunitinib	<b>CYP3A4</b>	Non rapportée	Insuffisance hépatique sévère : situation non étudiée	<b>Hormone thyroïdiennes</b> : risque de basse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes. <u>A prendre en compte</u> <b>Grazoprévir + Elbasvir</b> (traitement de l'hépatite C chronique) : risque d'augmentation des effets indésirables du sunitinib. <u>Association déconseillée</u>
Pazopanib	<b>CYP3A4</b> <b>CYP1A2</b> <b>CYP2C8</b>	Non rapportée	Insuffisance hépatique modérée (réduction de dose) et sévère (contre-indiqué) Insuffisance rénale $\geq$ modérée : situation non étudiée	<b>Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</b> (Carbamazepine, Phénobarbital, Phénytoïne, Topiramate, Felbamate, Oxcarbazépine) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur. <u>Association déconseillée</u>
Cabozantinib	<b>CYP3A4</b> <b>CYP2C9</b>	Non rapportée	Insuffisance hépatique sévère : situation non étudiée Insuffisance rénale $\geq$ sévère : situation non étudiée	<b>Antisécrétoires antihistaminiques H2</b> : risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.
Sorafenib	<b>CYP3A4</b> <b>UGT1A9</b>	< 65 ans : absence de variation $\geq$ 65 ans : non étudié	Insuffisance hépatique sévère : situation non étudiée Insuffisance rénale terminale (en dialyse) : situation non étudiée	<u>À prendre en compte</u> <b>Antisécrétoire inhibiteurs de la pompe à protons</b> : risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante. <u>À prendre en compte</u>
Axitinib	<b>CYP3A4</b> <b>CYP3A5</b> <b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> <b>UTG1A1</b>	Absence de variation	Insuffisance hépatique sévère : situation non étudiée (contre-indiqué) Insuffisance rénale terminale (en dialyse) : situation non étudiée	<b>Millepertuis</b> : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
Tivozanib	<b>CYP3A4</b>	Absence de variation	Insuffisance hépatique $\leq$ modérée (utilisation avec précaution) et sévère (utilisation non recommandée) Insuffisance rénale terminale (en dialyse) : situation non étudiée	<u>Contre-indication</u> <b>Rifampicine</b> : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur. <u>Association déconseillée</u>



Tableau 4 (Continued)				
Traitements	Métabolisme Principal Mineur	Variation pharmacocinétique observée en fonction de l'âge	Comorbidité à prendre en considération	Interactions médicamenteuses
Everolimus	<b>CYP3A4 PgP</b>	Absence de variation	Insuffisance hépatique : adaptation posologique Insuffisance rénale terminale (en dialyse) : situation non étudiée	<b>Inhibiteur de l'enzyme de conversion</b> (traitement de l'HTA) : majoration du risque d'angio-oedème. <u>À prendre en compte</u> <b>Verapamil</b> (traitement de l'HTA) : augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. <u>À prendre en compte</u> <b>Ciclosporine</b> (immunosuppresseur) : augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par la ciclosporine. La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association. <u>À prendre en compte</u> <b>Ombitasvir + paritaprévir + ritonavir</b> (traitement de l'hépatite C chronique) : augmentation significative des concentrations de l'immunosuppresseur avec risque de majoration de sa toxicité par la bithérapie. <u>Association déconseillée</u>
Temsirolimus	<b>CYP3A4 CYP3A5 CYP2D6 CYP2C9 CYP2C8</b>	≤ 79 ans : absence de variation	Insuffisance hépatique : adaptation posologique	<b>Inhibiteur de l'enzyme de conversion</b> (traitement de l'HTA) : majoration du risque d'angio-oedème. <u>À prendre en compte</u>
Bevacizumab	<b>Catabolisme protéolytique</b>	Non rapportée		<b>Vaccins vivants atténués</b> (BCG, rotavirus, virus de la fièvre jaune, virus de la rougeole, virus des oreillons, virus rubeoleux, virus varicelle-zona, virus vivant atténué de la grippe) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. <u>À prendre en compte</u>

Tableau 4 (Continued)				
Traitements	Métabolisme Principal Mineur	Variation pharmacocinétique observée en fonction de l'âge	Comorbidité à prendre en considération	Interactions médicamenteuses
Nivolumab		Absence de variation		<b>Vaccins vivants atténués</b> (BCG, rotavirus, virus de la fièvre jaune, virus de la rougeole, virus des oreillons, virus rubeoleux, virus varicelle-zona, virus vivant atténué de la grippe) : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. <u>À prendre en compte</u>
Atezolizumab		Absence de variation		<b>Immunosuppression systémiques</b> (corticoïdes, autres immunosuppresseurs) : interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. <u>À prendre en compte</u>
Pembrolizumab		Absence de variation		<b>Immunosuppression systémiques</b> (corticoïdes, autres immunosuppresseurs) : interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. <u>À prendre en compte</u>
Avelumab		Absence de variation		<b>Immunosuppression systémiques</b> (corticoïdes, autres immunosuppresseurs) : interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. <u>À prendre en compte</u>
Ipilimumab		< 75 ans : absence de variation ≥ 75 ans : non rapportée		<b>Immunosuppression systémiques</b> (corticoïdes, autres immunosuppresseurs) : interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. <u>À prendre en compte</u> <b>Anticoagulants</b> : augmentation du risque d'hémorragie gastrointestinale. <u>À prendre en compte</u>
Caractère en gras : métabolisme principal (en gras) et mineur.				

Les critères d'acceptation du traitement identifiés étaient les modalités pratiques du traitement (16 études), les effets indésirables du traitement (16 études), le taux de succès du traitement (14 études), la confiance dans le médecin prescripteur (13 études), l'expérience du traitement vécue par des proches chers au patient (13 études), les recommandations du médecin (12 études), le souhait de vivre le plus longtemps possible et/ou de maintenir son mode de vie (7 études), l'expérience du traitement vécue par le patient lui-même (6 études), l'information reçue sur le traitement (4 études) et l'avis des proches (2 études).

Les critères de refus du traitement identifiés ont été la peur des effets indésirables (16 études), l'absence de bénéfice clair associé au traitement (7 études), l'expérience du traitement vécue chez des proches du patient (7 études), la crainte ressentie en raison de comorbidités (7 études), le sentiment d'être trop âgé et la préférence donnée conséquemment à la qualité de vie plutôt qu'à la durée de vie (6 études), la croyance dans l'efficacité de traitements alternatifs non conventionnels (4 études), des raisons financières (3 études), le manque d'information et de communication avec le médecin prescripteur (3 études), des raisons logistiques à type de transports (3 études), la peur de devenir dépendant à cause des effets indésirables du traitement (2 études) et l'expérience du traitement vécue par le patient lui-même (2 études).

La méta-analyse a comparé ces motifs d'acceptation et de refus de traitement en fonction de l'âge. Aucune des études prises en compte ne concernait spécifiquement que des patients atteints de cancer du rein. Toutefois, 7 études portant sur différents types de cancer n'ont pas rapporté de différences en fonction de l'âge et celle rapportant des différences concernaient spécifiquement des patients atteints de cancers de la prostate et du sein.

Au total, cette méta-analyse conduit à prendre en considération des éléments dépendant de la pratique de l'onco-urologue. Il s'agit principalement des effets secondaires et de leur prise en charge et de l'information apportée au patient.

Les effets indésirables du traitement peuvent, en fonction de la symptomatologie, retentir d'autant plus négativement sur l'acceptation du traitement chez les patients âgés que ses perspectives d'avenir sont déjà réduites. Une étude australienne portant sur 58 patients présentant des cancers avancés (principalement des cancers du sein et du poumon) a montré au travers de l'analyse d'interviews semi-structurés, que la multiplication des symptômes participe au choix du patient d'une prise en charge purement palliative [78]. La prévention et la prise en charge précoce des effets indésirables est donc essentielle pour emporter l'adhésion du patient à son traitement. Dans ce cadre et en accord avec les données de la méta-analyse, la communication entre le praticien prescripteur et le patient doit également être optimisée. L'utilisation d'échelles de mesure de la toxicité des traitements, telle que l'échelle validée AntiA [79], et de scores de qualité de vie par le patient lui-même (*Patient Reported Outcomes*) constitue une stratégie fiable pour évaluer les perspectives des patients pendant le traitement [80].

## Quid du traitement chirurgical du cancer du rein métastatique chez les patients âgés.

Le recours à un traitement oncologique chirurgical chez les patients âgés est moins fréquent car l'âge avancé intervient comme un critère limitant [81]. Cependant dans le contexte du cancer du rein, l'étude du registre SEER faite entre 1992 et 2009 par Adejoro et al. recensant 10 737 patients de plus de 75 ans avec diagnostic récent du cancer a montré que 65 % des patients ont eu une néphrectomie et ce même chez des patients ayant un score de Charlson  $\geq 2$  [82]. Aussi la question de l'intérêt de la néphrectomie chez le patient métastatique est-elle restée en débat jusqu'à la publication des résultats de l'étude CARMENA en 2018. L'étude de phase III comparant la survie globale associée au traitement du cancer du rein à cellules claires par néphrectomie puis traitement anti-angiogénique par sunitinib vs le traitement par sunitinib seul a conclu à la non-infériorité du traitement médical sans chirurgie par rapport à l'association des deux [26]. L'âge médian des patients inclus était de 62 (30 à 87 ans) dans le groupe traité uniquement par sunitinib et de 63 (33 à 84 ans) pour ceux opérés. Le *performance status* de ces patients était de ECOG 0 à 1, les patients devant être aptes à supporter la chirurgie. Les investigateurs n'ont pas publié à ce jour d'analyse en sous-groupe comparant le pronostic des patients en fonction de leur âge ou de comorbidités. Une seconde étude, SURTIME, objectivait de comparer la néphrectomie de cytoréduction suivi d'un traitement par sunitinib vs le traitement par sunitinib suivi d'une néphrectomie de cytoréduction [83]. Les objectifs d'inclusion de cette étude n'ont pas été atteints et les conclusions qu'il est possible d'en tirer sont limitées. Toutefois, les auteurs ont conclu à l'infériorité de la séquence initiée par une néphrectomie comparativement à celle initiée par le traitement par sunitinib. Consécutivement à la publication de ces études, les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) ont été modifiées en tenant compte de toutes les options thérapeutiques [84]. En effet, si le sunitinib était le traitement de référence en première ligne lors de la conception de l'étude CARMENA, ce n'est plus le cas dans tous groupes de risque IDMC puisque l'association nivolumab + ipilimumab est recommandée dans le groupe à haut risque. Les recommandations sont de ne pas faire de néphrectomie aux patients à haut risque IDMC ; de ne pas faire de néphrectomie aux patients à risque intermédiaire qui ont des métastases synchrones requérant un traitement par anti-angiogéniques ; de débiter d'emblée un traitement par sunitinib chez les patients à risque intermédiaire qui ont des métastases synchrones requérant un traitement par anti-angiogéniques ; de proposer la néphrectomie aux patients qui répondent favorablement au traitement par anti-angiogéniques ; de faire une néphrectomie aux patients ayant un bon *performance status* (i.e. ECOG  $\leq 1$ ) et qui ne requièrent pas un traitement par anti-angiogéniques. Une méta-analyse a été subséquemment publiée par un groupe d'auteurs des recommandations de l'EAU, regroupant les données de 56 études sur la néphrectomie de cytoréduction dont 50 à risque de biais modéré à élevé [85]. Les auteurs ont rapporté un risque équivalent de complications chirurgicales entre une néphrectomie d'emblée et une néphrectomie après traitement par anti-angiogéniques. Toutefois, après

avoir eu une néphrectomie de cytoréduction, 12,9 % à 30,4 % des patients n'ont pas été en mesure de recevoir un traitement par anti-angiogéniques. Au total, les conclusions des auteurs concordent avec les recommandations récemment mise à jour. La meta-analyse a identifié les facteurs associés à la survie globale parmi lesquels on retrouve la progression sous traitement pré-chirurgical par anti-angiogéniques, l'augmentation de la CRP, l'augmentation du ratio neutrophile/lymphocyte, le score IDMC, la présence d'un contingent tumoral sarcomatoïde, et un *performance status* altéré. En revanche, l'âge n'a pas été associé au pronostic de manière statistiquement indépendante. La place de la néphrectomie de cytoréduction chez les patients âgés ne diffère donc pas de celle recommandée par les sociétés savantes.

## Conclusion

La prise en charge du cancer du rein métastatique chez le patient âgé repose, comme pour les patients plus jeunes sur le traitement médical par anti-angiogénique ou par immunothérapie systémique. L'efficacité et la tolérance de ces traitements n'ont pas été rapportées comme différentes en fonction de l'âge et aucune adaptation posologique n'est recommandée de principe. Toutefois, les effets secondaires de ces médicaments constituent une limite à la fois à leur acceptation par le patient et à leur utilisation lorsque le patient les accepte. Face au choix entre plusieurs médicaments pour une même indication basée sur le score IDMC, la décision doit être partagée avec le patient en fonction du profil de tolérance et des modalités d'administration du traitement. La prévention et le traitement précoce des effets secondaires des traitements revêtent un caractère primordial à leur poursuite chez les patients âgés dont les comorbidités peuvent être ainsi décompensées. La mise en place d'une communication avec le patient, ses aidants et ses médecins, notamment son médecin traitant est essentielle.

## Déclaration de liens d'intérêts

Y.N. : consultant pour les laboratoires Sanofi-Pasteur, Merck Sharp and Dohme, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb.

PMA : Interventions ponctuelles: invitations en tant qu'intervenant et qu'auditeur IPSEN.

## Références

- [1] Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4626–31.
- [2] Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2036–8.
- [3] Gerteis J, Izrael D, Deitz D, LeRoy L, Ricciardi R, Miller T, et al. Multiple Chronic Conditions Chartbook. AHRQ Publications No, Q14-0038. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
- [4] Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonsick EM, et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *J Clin Pharm Ther* 2017;42(2):228–33.
- [5] Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int* 2017;92(3):569–79.
- [6] Bensalah K, Albiges L, Bernhard JC, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018 — 2020 : prise en charge du cancer du rein. *Prog Urol* 2018;28(12S):S3–31.
- [7] Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–54.
- [8] Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10032):2008–16.
- [9] Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3916–23.
- [10] Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018;29(12):2371–8.
- [11] 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(2):115–24.
- [12] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90.
- [13] 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(22):2271–81.
- [14] Négrier S, Gravis G, PéroL D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):673–80.
- [15] Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1371–7.
- [16] Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014;32(8):752–9.
- [17] Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1287–94.
- [18] Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3791–9.
- [19] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.
- [20] Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1412–8.
- [21] Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line

- everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2765–72.
- [22] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13.
- [23] Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):378–88.
- [24] Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):591–7.
- [25] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90.
- [26] Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–27.
- [27] Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27.
- [28] Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2018;36(6):578.
- [29] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15.
- [30] 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(9637):449–56.
- [31] Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4469–74.
- [32] Escudier B, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, Srinivas S, Mulder SF, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4068–75.
- [33] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8.
- [34] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.
- [35] Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62.
- [36] Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierek J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(3):286–96.
- [37] Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of tlemsiroli-mus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(8):760–7.
- [38] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23.
- [39] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–27.
- [40] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Montes SF, et al. European Association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019 [S0302-2838(19)30152-6].
- [41] Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9.
- [42] Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press; 1949. p. 191–205.
- [43] Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood* 2018;131(5):505–14.
- [44] Pawelec G, Solana R. Immunosenescence. *Immunol Today* 1997;18(11):514–6.
- [45] Feng CC, Ding GX, Song NH, Li X, Wu Z, Jiang HW, et al. Paraneoplastic hormones: parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and erythropoietin (EPO) are related to vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in clear cell renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 2013;34(6):3471–6.
- [46] Labossiere R, Hintzke C, Ileana S. Hypercalcemia of immobilization. *J Am Med Dir Assoc* 2009;10(4):284–5.
- [47] Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. *A Canadian and international consensus*. *Osteoporos Int* 2017;28(1):1–19.
- [48] Gisslinger H. Update on diagnosis and management of essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(4 Pt 2):430–6.
- [49] Troussard X, Vol S, Cornet E, Bardet V, Couaillac JP, Fossat C, et al. Full blood count normal reference values for adults in France. *J Clin Pathol* 2014;67(4):341–4.
- [50] Schröder AK, Rink L. Neutrophil immunity of the elderly. *Mech Ageing Dev* 2003;124(4):419–25.
- [51] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
- [52] Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757–63.
- [53] Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, Gore ME, Larkin JM, Figlin RA, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014;110(5):1125–32.
- [54] Brunello A, Basso U, Sacco C, Sava T, De Vivo R, Camerini A, et al. Safety and activity of sunitinib in elderly patients ( $\geq 70$  years) with metastatic renal cell carcinoma: a multicenter study. *Ann Oncol* 2013;24(2):336–42.
- [55] De Giorgi U, Scarpi E, Sacco C, Aieta M, Lo Re G, Sava T, et al. Standard vs adapted sunitinib regimen in elderly patients with metastatic renal cell cancer: results from a large retrospective analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(3):182–9.
- [56] 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(20):1454–63.
- [57] Bukowski RM, Stadler WM, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller Jr WH, et al. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program. *Oncology* 2010;78(5–6):340–7.
- [58] Procopio G, Bellmunt J, Dutcher J, Bracarda S, Knox J, Brueckner A, et al. Sorafenib tolerability in elderly patients with advanced renal cell carcinoma: results from a large pooled analysis. *Br J Cancer* 2013;108(2):311–8.
- [59] Miyake H, Harada K, Ozono S, Fujisawa M. Efficacy and safety of axitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2016;33(8):95.
- [60] Matias M, Le Teuff G, Albiges L, Guida A, Brard C, Bacciarolo G, et al. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. *Eur J Cancer* 2017;79:185–92.
- [61] MacLean E, Mardekian J, Cisar LA, Hoang CJ, Harnett J. Real-world treatment patterns and costs for patients with renal cell carcinoma initiating treatment with sunitinib and pazopanib. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(8):979–90.
- [62] Rini BI, Melichar B, Fishman MN, Oya M, Pithavala YK, Chen Y, et al. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(7):1372–7.
- [63] Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, et al. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol* 2012;61(4):826–33.
- [64] Atkinson BJ, Cauley DH, Ng C, Millikan RE, Xiao L, Corn P, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor-associated non-infectious pneumonitis in patients with renal cell cancer: predictors, management, and outcomes. *BJU Int* 2014;113(3):376–82.
- [65] Joly F, Eymard JC, Albiges L, Nguyen T, Guillot A, Rolland F, et al. A prospective observational study on the evaluation of everolimus-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma after first-line anti-vascular endothelial growth factor therapy: the AFINITE study in France. *Support Care Cancer* 2017;25(7):2055–62.
- [66] Auclin E, Bourillon C, De Maio E, By MA, Seddik S, Fournier L, et al. Prediction of everolimus toxicity and prognostic value of skeletal muscle index in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(3):350–5.
- [67] Schrader AJ, Seseke S, Keil C, Herrmann E, Goebell PJ, Weikert S, et al. Temsirolimus in daily use: results of a prospective multicentre noninterventional study of patients with metastatic kidney cancer. *Eur Urol* 2014;66(2):275–81.
- [68] Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):297–310.
- [69] Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):994–1003.
- [70] *Thésaurus des interactions médicamenteuses*. ANSM; 2018. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0\(vérifié le 05/04/2019\)](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0(vérifié le 05/04/2019)).
- [71] Byfield SA, McPheeters JT, Burton TM, Nagar SP, Hackshaw MD. Persistence and compliance among U.S. patients receiving pazopanib or sunitinib as first-line, therapy for advanced renal cell carcinoma: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(6):515–22.
- [72] van den Brom RR, van Es SC, Leliveld AM, Gietema JA, Hospers GA, de Jong IJ, et al. Balancing treatment efficacy, toxicity and complication risk in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2016;46:63–72.
- [73] Hackshaw MD, Nagar SP, Parks DC, Miller LA. Persistence and compliance with pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma within a U.S. administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20(6):603–10.
- [74] Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001;161(13):1629–34.
- [75] Riese C, Weiß B, Borges Jr U, Beylich A, Dengler R, Hermes-Moll K, et al. Effectiveness of a standardized patient education program on therapy-related side effects and unplanned therapy interruptions in oral cancer therapy: a cluster-randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2017;25(11):3475–83.
- [76] Rouge-Bugat ME, Lassoued D, Bacrie J, Boussier N, Delord JP, Oustric S, et al. Guideline sheets on the side effects of anti-cancer drugs are useful for general practitioners. *Support Care Cancer* 2015;23(12):3473–80.
- [77] Puts MT, Tapscott B, Fitch M, Howell D, Monette J, Wan-Chow-Wah D, et al. A systematic review of factors influencing older adults' decision to accept or decline cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):197–215.
- [78] Dong ST, Butow PN, Tong A, Agar M, Boyle F, Forster BC, et al. Patients' experiences and perspectives of multiple concurrent symptoms in advanced cancer: a semi-structured interview study. *Support Care Cancer* 2016;24(3):1373–86.
- [79] Kaiser K, Beaumont JL, Webster K, Yount SE, Wagner LI, Kuzel TM, et al. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-antiangiogenesis subscale. *Cancer Med* 2015;4(5):690–8.
- [80] Bergerot CD, Bergerot PG, Philip EJ, Pal SK. Patient-reported outcome measures in metastatic urinary cancers. *Eur Urol Focus* 2019 [S2405-4569(19)30055-0].
- [81] Tranvåg EJ, Norheim OF, Ottersen T. Clinical decision making in cancer care: a review of current and future roles of patient age. *BMC Cancer* 2018;18(1):546.
- [82] Adejoro O, Alishahi A, Konety B. Association of comorbidity, age, and radical surgical therapy for prostate cancer, bladder cancer, and renal cell carcinoma. *Urology* 2016;97 [130-137.e1].
- [83] Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;5(2):164–70, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543>.
- [84] Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines for Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2018;74(6):805–9.
- [85] Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, Bensalah K, Boorjian SA, Daneshmand S, et al. Systematic review of the role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era and beyond: an individualized approach to metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):111–28.