



**HAL**  
open science

# Incidence et facteurs pronostiques des toxicités sévères des thérapies ciblées chez les patients âgés atteints de cancer

Coriolan Lebreton-Bourigault

► **To cite this version:**

Coriolan Lebreton-Bourigault. Incidence et facteurs pronostiques des toxicités sévères des thérapies ciblées chez les patients âgés atteints de cancer. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02432349

**HAL Id: dumas-02432349**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02432349>**

Submitted on 8 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2019

N°3075

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 Septembre 2019

Par Coriolan LEBRETON-BOURIGAULT

Né le 04/02/1988 à Château-Gontier (53)

**INCIDENCE ET FACTEURS PRONOSTIQUES DES TOXICITES SEVERES DES  
THERAPIES CIBLEES CHEZ LES PATIENTS AGES ATTEINTS DE CANCER**

**Directeur de thèse**

M. le Professeur Antoine ITALIANO

**Rapporteur de thèse**

M. le Docteur Loïc MOUREY

**Membres du Jury :**

M. le Professeur Pierre SOUBEYRAN	Président
M. le Professeur Mathieu MOLIMARD	Juge
Mme le Docteur Claire ROUBAUD	Juge
Mme le Docteur Mathilde CABART	Juge
M. le Professeur Antoine ITALIANO	Juge

## Remerciements

### **Monsieur le Professeur Pierre Soubeyran :**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, recevez tout mon profond respect pour votre jugement dans ce domaine de l'onco-gériatrie où votre expertise est internationalement reconnue. Je vous remercie sincèrement pour votre bienveillance et l'ensemble des conseils que vous avez pu me prodiguer durant l'ensemble de mon internat.

### **Monsieur le Professeur Mathieu Molimard :**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en apportant une vision experte et complémentaire de celle des cliniciens. Recevez mes sincères remerciements.

### **Madame le Docteur Claire Roubaud :**

Votre travail de gériatre m'inspire un grand respect. Je vous remercie d'avoir accepté d'apporter votre regard sur ce sujet d'oncologie.

### **Madame le Docteur Mathilde Cabart :**

Ta force de caractère, ta rigueur et ton professionnalisme sont des exemples à suivre. Reçois ma profonde gratitude pour l'ensemble de l'enseignement que tu m'as transmis. Être présente dans ce jury signifie beaucoup pour moi et je t'en remercie sincèrement.

### **Monsieur le Docteur Loïc Mourey :**

Votre enthousiasme et votre dynamisme sur ce sujet passionnant de l'onco-gériatrie m'ont tout de suite touché et il ne m'en a pas fallu davantage pour solliciter votre avis de rapporteur. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail.

### **Monsieur le Professeur Antoine Italiano :**

Votre force de travail et votre savoir m'inspirent énormément de respect. Recevez ma profonde gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée sur divers travaux de recherche que vous coordonnez. Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir fourni les conseils nécessaires à sa valorisation.

*A Claudette et Pascal*

*A mon père*

# Sommaire

Remerciements .....	1
Sommaire .....	3
Abréviations .....	6
Liste des tableaux et figures.....	8
Chapitre 1 - Introduction.....	9
Avant-propos.....	10
1. Cancer et vieillissement .....	10
1.1. Epidémiologie .....	10
1.2. Sous-représentation dans les essais cliniques.....	11
1.3. Une population hétérogène.....	11
1.4. Evaluation onco-gériatrique .....	13
1.5. Conclusion : évolution des traitements vers des thérapies ciblées.....	20
2. Cancer et thérapies ciblées .....	21
2.1. Hallmarks of cancer.....	21
2.2. Mécanismes physiopathologiques des voies des Growth Factor Receptors et de PI3K-AKT-mTOR et effets pharmacologiques de leurs inhibiteurs .....	22
2.3. Principales toxicités décrites sous ITK .....	23
2.4. Présentation des différents ITK.....	26
2.4.1. Antiangiogéniques.....	29
2.4.2. Anti-EGFR.....	38
2.4.3. Inhibiteurs de ALK : crizotinib.....	41
2.4.4. Inhibiteurs de c-KIT : imatinib.....	41
2.4.5. Inhibiteurs de mTOR : everolimus.....	42
3. Conclusion et objectifs du travail de thèse .....	44

Chapitre 2 – Travail original .....	45
Incidence and Prognostic factors of severe Toxicities of kinase inhibitors in Elderly patients with cancer: The PreToxE study .....	46
Authors .....	46
Author affiliation .....	46
Support .....	46
Trial registration .....	46
Abstract .....	47
Importance .....	47
Objectives .....	47
Design, settings and participants .....	47
Main Outcome and measures .....	47
Results .....	47
Conclusion and relevance .....	47
Key points .....	48
Questions .....	48
Findings .....	48
Meaning .....	48
Original article .....	49
Introduction .....	49
Methods .....	49
Results .....	50
Discussion .....	55
Conclusion .....	56
References .....	57
Supplementary data .....	58

Poster Session – Congrès ASCO 2019 (Abstract 11550).....	61
Abstract soumis et accepté pour session poster au congrès SOFOG 2019 .....	62
Chapitre 3 – Conclusion.....	64
Bibliographie .....	65
Appendices .....	80
1. Score de Charlson.....	80
2. Items du G-CODE.....	81
3. CRASH score .....	82
4. CARG score .....	83
Serment d’Hippocrate .....	84
Abstract .....	85
Résumé.....	0

## Abréviations

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

EMA : European Medicines Agency ou Agence Européenne du Médicament

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HTA : HyperTension Artérielle

EGS : Evaluation Gériatrique Standardisée

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ADL : Activitie of Daily Living

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics

IMC : Indice de Masse Corporelle

MNA : Mini Nutritional Assessment

MMSE : Mini Mental State Examination

GDS : Geriatric Depression Score

SIOG : Société Internationale d'Onco-gériatrie

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ESMO : European Society for Medical Oncology

INCa : Institut National du Cancer

VES13 : Vulnerable Elders Survey

TRST1+ : Triage Risk Screening Tool

CRASH score : Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-age patients Score

CARG score : Cancer and Aging Research Group Score

Timed GUG test : Timed Get Up and Go test

PI3K : phosphoinositide-3-kinase

mTOR : mechanistic target of rapamycin

AKT ou PKB : protéine kinase B

HER : Human epidermal growth factor Receptor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

PDGFR : Platelet-Derivated Growth Factor Receptor

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

EGF : Epidermal Growth Factor

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

GIST : Gastro Intestinal Stromal Tumor

pNET : Tumeur Neuro Endocrine du pancréas

SSP : Survie Sans Progression

HR : Hazard Ratio

SG : Survie Globale

EI : effet indésirable

MTD : Maximal Tolerated Dose ou Dose Maximale Tolérée

DLT : Dose-Limiting Toxicity ou dose limite tolérée

CBNPC : Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

# Liste des tableaux et figures

## Tableaux

### Chapitre 1

- Tableau.....p.31

### Chapitre 2

- Table 1.....p. 55
- Table 2.....p. 57
- Table 3.....p. 58
- Table S1.....p. 63

## Figures

### Chapitre 1

- Figure 1.....p. 21
- Figure 2.....p. 24
- Figure 3.....p. 25
- Figure 4.....p. 27
- Figure 5.....p. 28

## Chapitre 1 - Introduction

## **Avant-propos**

Enjeu de santé publique des pays développés, le traitement des cancers a été bouleversé ces dernières années par l'avènement de nouvelles molécules, notamment les thérapies ciblées. Parmi ces dernières, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont montré des résultats intéressants dans divers essais thérapeutiques portant sur des cancers d'organes différents, avec un profil de toxicité gérable quoique différent des anti-cancéreux « conventionnels ». Ces essais n'ont malheureusement que peu inclus de patients âgés, population qui pourtant se majore, avec une incidence accrue de survenue de cancer plus l'âge avance. Les données dans cette population, notamment celles de toxicité, sont donc très peu décrites alors que la part de prescription des ITK chez le sujet âgé est prépondérante.

L'objectif de cette thèse est de mettre en avant des facteurs pronostiques de toxicité sévère sous ITK chez les patients âgés pour ainsi permettre une adaptation éventuelle de ces traitements à cette population.

## **1. Cancer et vieillissement**

### **1.1. Epidémiologie**

En France, comme aux Etats-Unis ou dans les pays développés/industrialisés, l'âge et l'espérance de vie de la population ne cessent de croître ; en effet 14.2% de la population française a 70 ans ou plus au premier janvier 2019 (1). En parallèle l'incidence des cancers chez les patients de plus de 70 ans augmente, actuellement à 67% (2). Cette tendance devrait se poursuivre dans les années à venir, avec une proportion de nouveaux cas de cancer dans la population âgée estimée à 70% de l'ensemble des nouveaux cancers diagnostiqués en 2030 (3), correspondant à 130 000 cas en France en 2025 (4). Le cancer est la principale cause de décès entre 60 et 79 ans(5), ce qui en fait un véritable enjeu de santé publique. Ainsi depuis 2003 en France, le cancer chez la population âgée a été défini comme un des axes majeurs des différents Plans Cancer (6,7). La dernière version publiée en 2014 souligne la nécessité de répondre aux besoins spécifiques de cette population afin d'améliorer la prise en charge

globale des patients âgés atteints de cancer et souligne l'importance du développement de projets de recherche clinique spécifiquement dédiés à cette population (8).

## **1.2. Sous-représentation dans les essais cliniques**

Bien que la recherche clinique dans la population gériatrique a été définie comme une priorité en France ainsi que dans les pays industrialisés (9,10), la population âgée de 70 ans et plus est toujours sous représentée dans les essais cliniques randomisés. Bien que 59% de la population atteinte de cancer soit âgée de 65 ans ou plus, seulement 33% des patients inclus dans les essais cliniques étaient âgés de plus de 75 ans : parmi ces études, seulement 9% des patients inscrits étaient âgés de 75 ans ou plus, alors que 31% des patients atteints de cancer se trouvent dans cette tranche d'âge (11). Les études prospectives spécifiques des thérapies ciblées sur des patients âgés de plus de 70 ans sont pratiquement inexistantes. Les données sur ces médicaments dans la population âgée reposent sur des analyses en sous-groupes des essais contrôlés randomisés qui sont résumés dans la publication de Scher et al. (12) et sur des études rétrospectives que nous détaillerons plus bas, qui représentent de loin la principale source de données avec toutes les limites qui leur sont associées.

Le déclin des fonctions cognitives, les comorbidités et la polymédication sont les principales raisons de la faible inclusion dans les essais de cette population somme toute hétérogène (13).

## **1.3. Une population hétérogène**

Il est primordial de distinguer âge chronologique, qui correspond à l'âge de l'état civil et âge physiologique qui prend en compte les antécédents et comorbidités du patient âgé. Ainsi une patiente de 75 ans ayant pour seule médication une opothérapie substitutive à la suite d'une thyroïdectomie n'a pas le même âge physiologique qu'un patient du même âge, polymédiqué, aux antécédents de tabagisme et de démence vasculaire à la suite d'un accident vasculaire cérébral et qui présente comme comorbidités une obésité et une insuffisance respiratoire chronique.

Cependant même si cela ne semble pas pertinent à l'échelle individuelle, il semble essentiel de définir un âge minimum pour définir une population âgée et ainsi l'étudier. L'Agence

Européenne du Médicament (EMA) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissent un sujet âgé avec un seuil de 65 ans (14). En pratique courante, l'accès en gériatrie est réservé aux patients de plus de 75, voire 80 ans. En recherche oncologique, l'âge de 70 ans est majoritairement avancé pour définir la population âgée (15). Il a également été avancé trois sous-groupes de personnes âgées : ceux âgés de 65 à 74 ans, nommés « jeunes-âgés », ceux de 75 à 84 ans, nommés « moyennement âgés » et ceux dépassant 85 ans, nommés « âgés-âgés » (16). Devant une incidence accrue de modifications physiologiques entre 70 et 75 ans, nous retenons une limite de 70 ans pour définir notre population âgée.

Différents problèmes potentiels sont à prendre en compte dans le cadre de la prescription de thérapies ciblées chez les patients âgés.

- Le premier est la modification de la pharmacocinétique des médicaments dans cette population (17). L'absorption peut être modifiée par réduction de la sécrétion gastrique, de la vidange gastrique ou encore de la motilité intestinale ; la diffusion médicamenteuse est différente chez le sujet âgé, en raison de la diminution du volume total d'eau corporelle et de l'augmentation de la quantité totale de lipides, mais aussi en cas d'hypoalbuminémie et sarcopénie ou encore en cas de syndrome inflammatoire (18,19) ; le métabolisme est également modifié en raison de la diminution de la fonction hépatique et surtout de la fonction d'élimination liée à une insuffisance rénale.
- Le deuxième est la polymédication qui majore le risque d'interactions médicamenteuses (20,21), notamment parce que 50% des médicaments (dont les anti-cancéreux comme les ITK) sont métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, entraînant des effets d'induction ou d'inhibition enzymatique, avec diminution d'efficacité de certains et augmentation de concentration plasmatique d'autres. Par exemple une induction enzymatique d'un anticancéreux pourra conduire à une variabilité d'exposition au médicament et ainsi sélectionner des clones cellulaires résistants ; à l'inverse, une inhibition enzymatique pourra entraîner une accumulation plasmatique de l'anticancéreux et ainsi créer une toxicité accrue.
- Le dernier est la conséquence de la toxicité sur la personne âgée, avec une toxicité accrue par rapport à la personne plus jeune. Par exemple une diarrhée due à un ITK peut conduire à une déshydratation, qui si elle n'est pas compensée (mucite associée

empêchant une prise orale hydrique compensatrice ; hypertension artérielle (HTA) traitée par diurétiques non arrêtés sur l'épisode de pertes digestives) peut conduire à une insuffisance rénale qui elle-même entrainera une diminution de l'élimination de la thérapie ciblée ce qui augmentera sa toxicité globale par accumulation.

Il est ainsi indispensable de connaître le patient âgé dans sa globalité pour appréhender sa prise en charge oncologique.

#### **1.4. Evaluation onco-gériatrique**

Devant l'hétérogénéité de la population gériatrique il convient de mieux cerner chaque patient de manière globale dans le cadre d'une évaluation gériatrique dite standardisée (EGS) ou approfondie. En effet, au-delà d'un âge chronologique les décisions de traitement des patients âgés doivent reposer sur l'évaluation d'un âge fonctionnel (22). L'EGS estime le statut fonctionnel du patient, la présence de comorbidités, le statut thymique et cognitif, le mode de vie, le statut nutritionnel, la prise médicamenteuse et la présence ou non d'un syndrome gériatrique (démence, délire, dépression, chutes) (23,24). Le rôle d'une EGS suivie d'une intervention gériatrique adaptée à la vulnérabilité découverte chez le patient âgé a été évaluée sur une méta analyse de 28 essais contrôlés ; il en résulte une diminution de ré-hospitalisation précoce et de la mortalité chez ces patients (25).

Même si elle n'est pas encore totalement harmonisée, l'EGS englobe l'ensemble des items suivants.

- La vie sociale

Le mode de vie est primordial à appréhender, à la fois au niveau du lieu de vie (domicile ou institutionnalisation) et de ses caractéristiques (maison de plein pied, appartement sans ascenseur, domicile éloigné et isolé), mais aussi au niveau de l'entourage, notamment la présence ou l'absence d'un conjoint et son état de santé, ou plus largement la présence d'aidants dans l'environnement social). Ainsi peu se dégager des situations de précarité, à la fois financière ou sociale.

- L'état général et l'état fonctionnel : une évaluation de la dépendance

Il peut être évalué par deux outils, soit le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Status (PS) selon l'OMS (côté de 0 à 4) soit l'indice de Karnofsky (côté de 100 à 10%). Outil privilégié des oncologues, il est remplacé par les gériatres par les activités de base de la vie quotidienne ou Activities of Daily Living (ADLs) et les activités instrumentales de la vie quotidienne ou Instrumental Activities of Daily Living (IADLs) (23). L'ADL comporte une grille d'évaluation de 6 items : hygiène corporelle, habillage, aller aux toilettes, locomotion, continence et capacité à manger seul (26) ; l'IADL en comporte 4 : utilisation d'un téléphone, utilisation des moyens de transports, observance d'un traitement médicamenteux et gestion des finances (27). Il est important de noter les limites du PS ou de l'indice de Karnofsky : 20% des patients âgés avec un cancer ont un PS d'au moins 2 ; cependant, plus de cette moitié de patients ont besoin d'aide dans les IADL, principalement après 80 ans (28). Ceci est confirmé dans l'étude d'Extermann et al. (29) où sur 203 patients atteints d'un cancer (âge médian 75ans [63-91]) la corrélation entre un besoin d'assistance sur les ADL et IADL et le PS était modérée. L'indice de Karnofsky a également montré ses limites dans l'identification de toxicité accrue chez les personnes âgées présentant un cancer (3,30), corolaire des limites de l'utilisation d'un seul paramètre d'une évaluation globale dans une population hétérogène.

- L'équilibre et la marche

Il est également primordial d'évaluer la marche et le risque de chute dans cette population par différents tests : nombre de chutes durant les six derniers mois (31), test d'appui monopodal, « timed get-up and go » test (32) et vitesse de marche sur six minutes.

- La prise médicamenteuse

Trois paramètres sont à prendre en compte à ce niveau : la polymédication avec plus de trois médicaments pris par jour, le motif des prises (bon usage, mésusage, inobservance) et la iatrogénie induite (33,34).

- L'évaluation des comorbidités

Le score de Charlson ou Charlson Comorbidity Index (35) relève et pondère les comorbidités des patients âgés parmi une liste de 12 items (*Appendices*) qu'il convient d'additionner pour obtenir un score sur 24. D'utilisation facile car possiblement exploitable a posteriori, il est néanmoins à nuancer en oncologie car il est d'emblée grevé par l'item « cancer métastatique solide » attribuant 6 points, soit un quart du score. Il est donc moins discriminatif dans cette situation.

L'échelle Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRS-G) est une autre échelle de comorbidités, sur 14 items (36).

#### - Le statut nutritionnel

L'état nutritionnel est un point important à évaluer dans une prise en charge oncologique à tout âge, mais plus particulièrement chez une personne âgée. Il convient de détecter une éventuelle dénutrition par calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) qui doit être supérieur à 21kg/m<sup>2</sup> et d'évaluer sa sévérité en quantifiant le pourcentage de perte de poids et la durée de cette perte de poids. Plusieurs études ont démontré qu'une importante perte de poids est un facteur pronostic chez des patients atteints d'un cancer (37); il s'agit également d'un facteur accru de risque de mortalité dans la population gériatrique générale (38–40).

Des outils ont été développés afin d'évaluer cet état nutritionnel. Le Mini Nutritional Assessment (MNA) (41) est le plus utilisé ; il comporte deux temps. Un premier questionnaire de dépistage comporte six items avec une note maximale sur 14 points. Dans un second temps si le score est égal ou supérieur à 12 le patient n'est pas dénutri et le test est interrompu ; en revanche en cas de score inférieur à 12 un complément de questions sur 30 points permet de distinguer trois catégories de patients : un mauvais état nutritionnel si le MNA est inférieur à 17, un risque de malnutrition si le MNA est entre 17 et 23.5 et un état nutritionnel satisfaisant si le MNA est supérieur à 24. Il a confirmé l'état nutritionnel altéré chez les personnes âgées atteintes d'un cancer dans une étude l'évaluant chez des patients âgés atteints d'un cancer de prostate avancé : 50% des patients étaient à risque de malnutrition comparé à 7.5% dans le groupe contrôle (hyperplasie bénigne de prostate) (42).

- Les fonctions mentales :
  - o La cognition

Le Mini Mental State Examination (MMSE) (43) permet sur un interrogatoire avec tests standardisés d'aborder les trois items de cognition que sont le langage, la praxie et la gnose et ainsi évaluer sur trente questions les principales fonctions supérieures. En cas de score inférieur à 26/30 une évaluation approfondie est requise. Les « test de l'horloge » (44) et « 5 mots de Dubois » (45) permettent aussi de tester respectivement praxie, mémoire et attention.

- o L'évaluation de la dépression

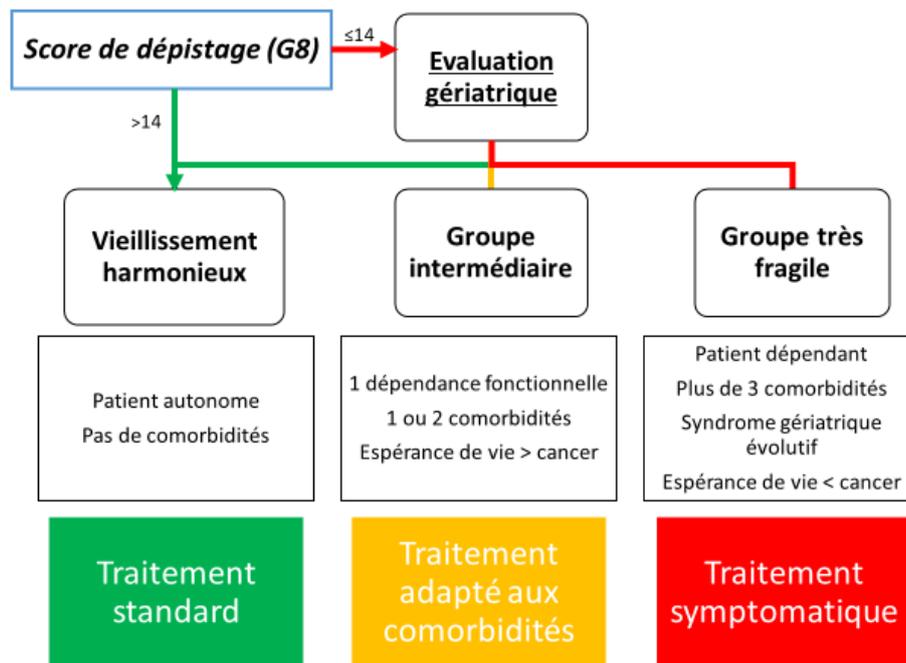
Le Geriatric Depression Score (GDS) est l'échelle qui évalue sur 30 items l'humeur des personnes âgées (46) ; la short-GDS ou GDS-15 est une échelle simplifiée réduite à 15 items (47) ; l'échelle mini GDS (48) sur 4 items est davantage une échelle de dépistage qui pourra être complétée par le GDS si besoin.

- Fonctions sensorielles

Fréquents chez les personnes âgées les troubles d'acuité visuelle (cataracte, presbytie, dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique) et auditive (presbycusie, surdité) sont à évaluer et à corriger si possible afin d'éviter les complications liées à ces déficiences (isolement social sur hypoacusie entraînant un syndrome dépressif ; baisse d'acuité visuelle entraînant des chutes, etc.).

Pour adapter l'évaluation gériatrique approfondie à l'oncologie, Balducci et al. a proposé l'identification de trois groupes principaux de patients âgés (harmonieux, intermédiaire et très fragile) (49). La prise en charge du groupe « vieillissement harmonieux » est identique à celle de la population non âgée et correspondant à la prise en charge standard. Le groupe « fragilité/vulnérabilité intermédiaire » (patient présentant au moins une dépendance dans les activités de base de vie quotidienne ou une à deux comorbidités significatives) bénéficie d'un traitement adapté (réduction initiale de dose avec escalade progressive ultérieure si

possible). Enfin le traitement des patients du groupe « très fragile/vulnérable » (au moins trois comorbidités, un état de dépendance dans les activités de base de la vie quotidienne et au moins un syndrome gériatrique) repose sur des soins de confort exclusifs, sans soins spécifiques oncologiques associés (Figure 1).



*Figure 1 : Schéma de prise en charge en fonction de la classification de Balducci et du score de dépistage G8*

L'EGS est une évaluation exhaustive qui prend en compte les différents paramètres de vulnérabilité du sujet âgé et permet ainsi d'affiner la prise en charge oncologique. Il s'agit d'un temps de consultation relativement chronophage (49) qu'il semble difficile de généraliser à l'ensemble d'une patientèle qui augmente année après année. C'est ainsi que des tests de dépistage ont été développés, afin de cibler la population qui doit réellement bénéficier de l'EGS.

Ces tests de dépistages doivent être simples, reproductibles et sensibles afin de dichotomiser entre patient « harmonieux » selon la classification de Balducci à même de recevoir le traitement standard et patient vulnérable qui doit bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie. Le plus utilisé est le score G8 développé par l'équipe de Soubeyran dans l'essai ONCODAGE (50). Reprenant différents items des différents axes de l'EGS (ADL, IADL, MNA, MMSE, GDS, CIRS-G et Timed Get Up and GO test) il prédit une vulnérabilité gériatrique

nécessitant une EGS avec une sensibilité de 76.5% avec une spécificité de 64.4% (51). Dix-sept items sont à remplir, en moyenne en moins de quatre minutes ; en cas de score  $\leq 14/17$  une évaluation gériatrique est requise, selon les recommandations de la SIOG (Société Internationale d'Onco-gériatrie) (52), de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) (53), de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) (54) et de l'INCa (Institut National du Cancer).

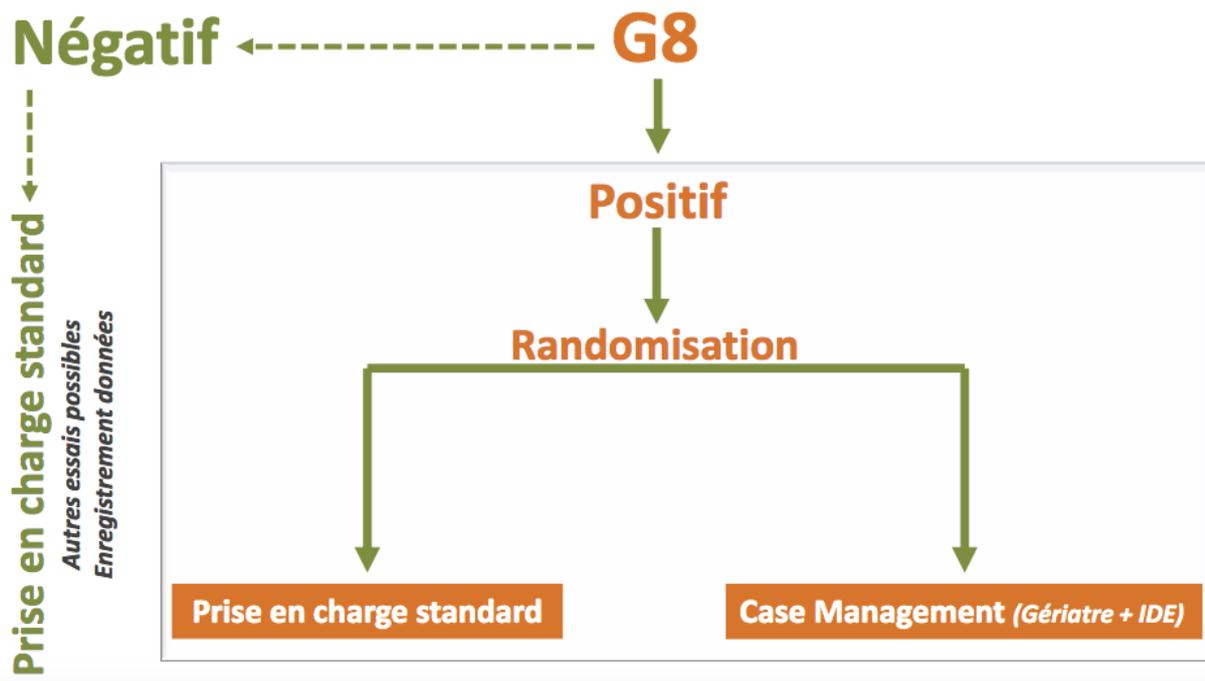
D'autres tests existent, comme le Vulnerable Elders Survey (VES13), le Triage Risk Screening Tool (TRST1+) et actuellement la Société Internationale d'Onco-Gériatrie ne recommande pas de test en particulier, faute de forte spécificité à prédire une fragilité (55).

Enfin Paillaud et al. ont développé le Geriatric Core Data Set ou G-CODE, un score de données gériatriques à partir d'un panel d'items de l'EGS pour uniformiser le recueil des paramètres gériatriques des patients inclus dans les essais cliniques : il comprend 2 questions sur le statut social (« vivez-vous seule ? » / « avez-vous une personne ou un soignant capable de vous aider ? »), l'évaluation de l'autonomie avec les questionnaires ADL et IADL, l'évaluation de la mobilité avec le Get Up and Go Test, l'évaluation de la nutrition avec IMC et calcul de la perte de poids non intentionnelle sur les 6 derniers mois, l'évaluation de l'état cognitif avec le test des 3 mots et de l'horloge, l'évaluation thymique avec le mini-GDS et l'évaluation des comorbidités avec le score de Charlson modifié (56).

En parallèle du dépistage et de la nécessité d'une EGS des travaux de recherche de facteurs prédictifs de toxicité aux chimiothérapies ont été entrepris, afin de permettre à l'oncologue de choisir son traitement spécifique, et éventuellement adapter sa dose et/ou son schéma d'administration. Le CRASH score (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-age patients) est un outil intégrant à la fois le risque intrinsèque du protocole de chimiothérapie, les paramètres clinico-biologiques courants (pression artérielle diastolique, LDH) et des paramètres d'évaluation gériatrique simples (IADL, ECOG PS, MMS MNA) pour prédire le risque de toxicité lié au traitement (57) ; il divise ainsi en quatre groupes de risque (bas, intermédiaire-bas, intermédiaire-haut et haut). L'équipe de Hurria a élaboré le CARG (Cancer and Aging Research Group) score (3) pour prédire également le risque de toxicité à la chimiothérapie : il inclut des paramètres utilisés en pratique courante (âge, nombre de produits de chimiothérapie, doses de chimiothérapie, paramètres biologiques) ainsi que des

paramètres gériatriques (audition, nombre de chutes sur les six derniers mois, IADL), paramètres de qualité de vie avec le score MOS (Medical Outcome Study) ; il permet d'estimer le risque de toxicité de grade 3-5 en faible (0-5 points), intermédiaire (6-9 points) ou élevé (10-19 points). L'équipe de Soubeyran a, quant à elle, démontré que différents items de l'évaluation gériatrique approfondie sont prédictifs du décès prématuré (MNA, timed GUG test) (58), du déclin fonctionnel (GDS-15 et IADL) (59) et de l'hospitalisation en cas de toxicité sévère. Ramjoun et al. a compilé neuf études évaluant la toxicité des chimiothérapies sur les personnes âgées (dont celle de Soubeyran et al. (58) et celle de Hurria et al. (3)) : il en ressort que les facteurs prédictifs de toxicité à la chimiothérapie sont le statut fonctionnel et la présence d'un syndrome gériatrique, et plus particulièrement la présence d'une dépression (60).

Beaucoup d'études sur le sujet ont donc permis d'identifier des facteurs de fragilité de la personne âgée et de toxicité à la chimiothérapie. Cependant à l'heure actuelle aucune étude n'a permis de démontrer que la prise en charge onco-gériatrique approfondie améliore la survie et la qualité de vie. Devant le constat que le score G8 est prédictif de la survie(50), l'équipe de Soubeyran mène actuellement l'essai PREPARE NCT02704832 (*Figure 2*), étude de phase III randomisée qui évalue en terme de survie à 1 an et de qualité de vie l'intérêt d'une prise en charge en onco-gériatrie en cas de score  $G8 \leq 14$ .



*Figure 2 : Schéma de l'étude PREPARE, repris de Soubeyran et al.*

### 1.5. Conclusion : évolution des traitements vers des thérapies ciblées

La population âgée est très hétérogène et nécessite une évaluation d'éventuelles vulnérabilités. Cette évaluation étant complexe et longue, différents tests de dépistage comme le G8 ont permis d'orienter les patients qui doivent bénéficier d'une EGS vers un oncogériatre, qui identifiera par la suite le patient entre harmonieux, intermédiaire ou vulnérable, ce qui permettra d'adapter le traitement. Jusque-là les traitements oncologiques proposés étaient principalement des chimiothérapies et il a donc été pensé des scores prédictifs de toxicités permettant d'anticiper la survenue de ces dernières en adaptant posologie et schéma chez certains sujets âgés. Récemment le panel des anti cancéreux s'est étoffé, notamment avec l'arrivée des thérapies dites « ciblées », comme les inhibiteurs de tyrosine kinase que nous allons détailler à présent.

## 2. Cancer et thérapies ciblées

### 2.1. Hallmarks of cancer

Les premiers traitements anti tumoraux systémiques ont principalement été développés dans la deuxième partie du XX<sup>ème</sup> siècle et reposent principalement sur des chimiothérapies. Schématiquement l'effet de ces dernières est antimitotique avec effet inhibiteur de la réplication de l'ensemble des cellules à division rapide (muqueuses, globules, phanères, etc.). Devenu enjeu de santé publique dans divers pays industrialisés, les financements qui en découlent ont permis d'améliorer la compréhension des phénomènes tumoraux. C'est ainsi qu'à l'aube du XXI<sup>ème</sup> siècle Hanahan et Weinberg ont proposé une caractérisation des cancers ou « hallmarks of cancer » (Figure 3) (61). Parmi ces caractéristiques, le maintien de la prolifération tumorale, l'induction de l'angiogenèse et l'activation de l'invasion tumorale et de la dissémination métastatique ont été mises en avant pour être inhibées, par de nouveaux traitements systémiques appelés « thérapies ciblées », faisant entrer l'oncologie dans une médecine dite de précision.

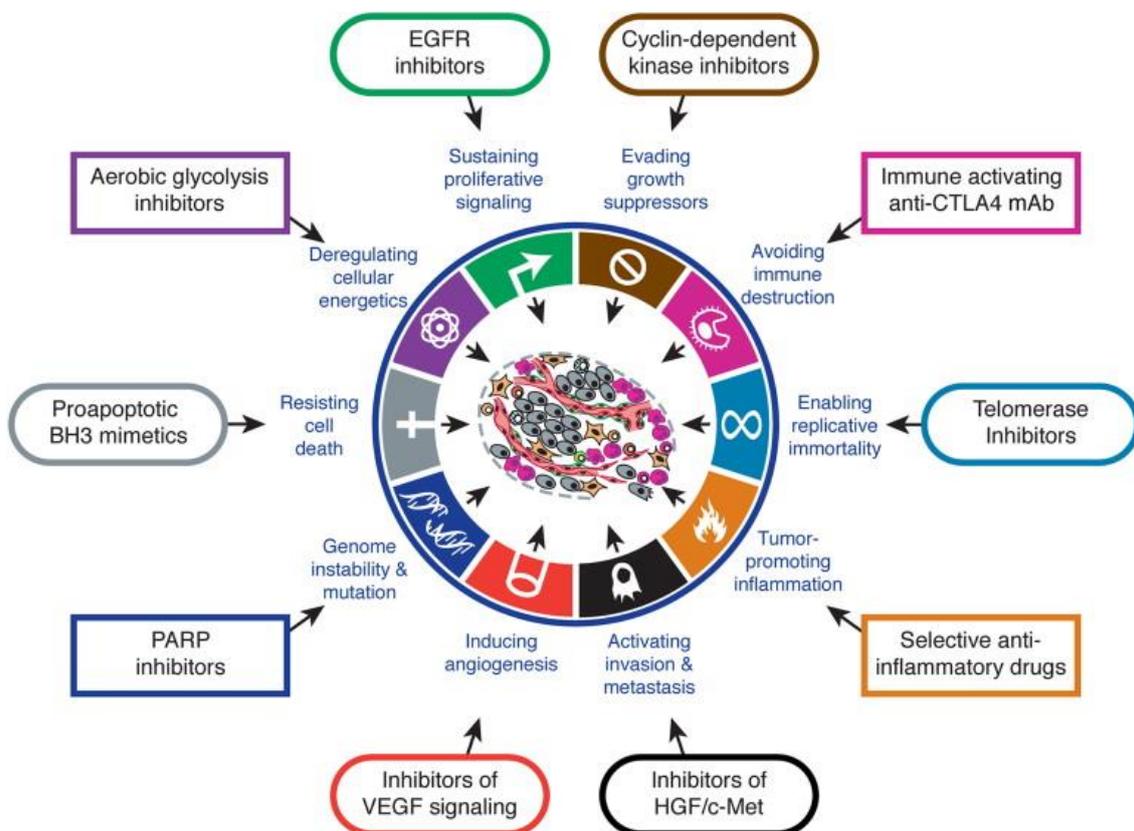
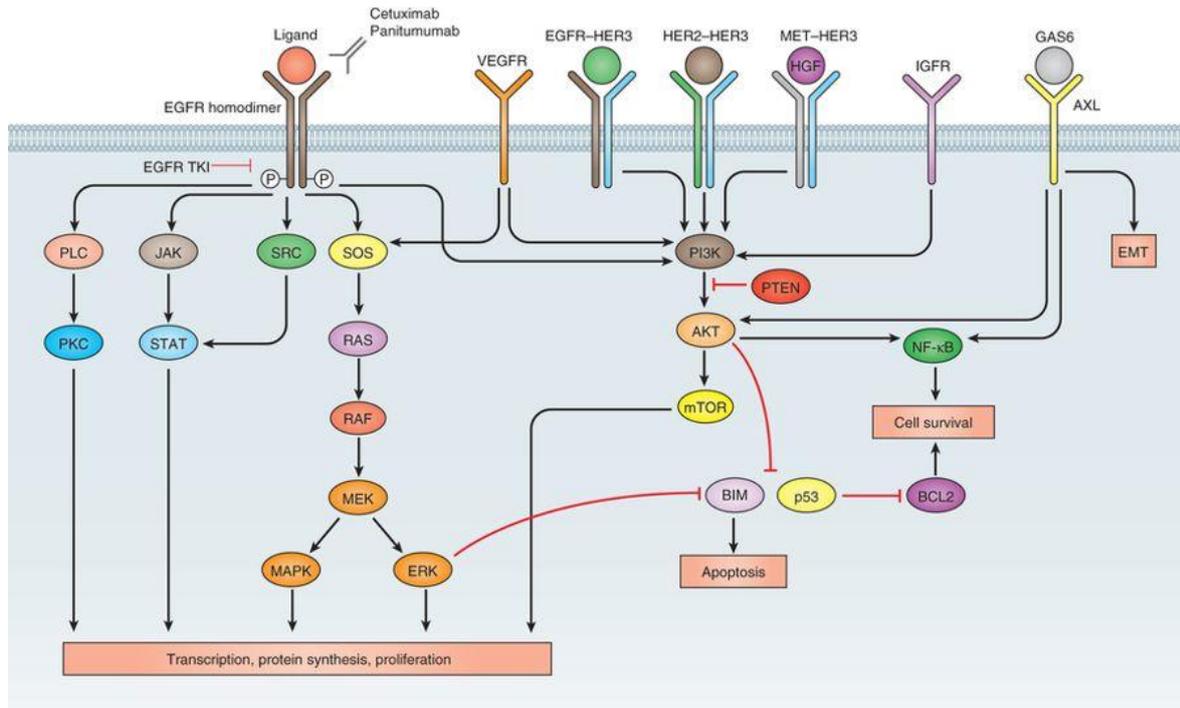


Figure 3 : Hallmarks of cancer d'après Hanahan et Weinberg (60)

## **2.2. Mécanismes physiopathologiques des voies des Growth Factor Receptors et de PI3K-AKT-mTOR et effets pharmacologiques de leurs inhibiteurs**

Le terme de thérapie ciblée est un concept englobant de nombreuses molécules avec des cibles très variées. Nous allons davantage nous intéresser aux thérapies ciblant les récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase et celles ciblant les voies de signalisation d'aval comme phosphoinositide-3-kinase (PI3K), protéine kinase B (AKT) et mechanistic target of rapamycin (mTOR).

Les Growth Factor Receptors tels que HER (Human Epidermal growth factor Receptor) ou VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) ou PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) sont des récepteurs de tyrosine kinase qui jouent un rôle physiologique dans la régulation du cycle cellulaire, l'induction de l'apoptose, la motilité cellulaire, l'invasion et l'angiogénèse. Activés par leurs ligands respectifs (EGF ou Epidermal Growth Factor, VEGF ou PDGF) ces récepteurs vont dimériser (sauf HER2 perpétuellement dimérisé) et ainsi entraîner une autophosphorylation via le domaine intra cellulaire tyrosine kinase du récepteur, permettant un transfert d'un groupement phosphate de l'Adénosine Tri-Phosphate (ATP) vers une protéine intracytoplasmique. Cette dernière va poursuivre la transduction du signal en activant les voies d'aval intra cytoplasmique, telles que la voie des MAP kinases (mitogene activated protein kinase) et celle de PI3K-AKT-mTOR, entraînant les effets physiologiques décrits ci-dessus (*Figure 4*) (62). Ainsi une surexpression d'un Growth Factor (par exemple HER2 ou EGFR) va entraîner une dimérisation de ce dernier avec activité accrue du domaine tyrosine kinase, permettant une majoration de la transduction du signal aboutissant à une activation mitotique du cycle cellulaire, une inhibition de l'apoptose, une majoration du potentiel migratoire et de l'angiogénèse (63–65). Ces processus pro-oncogéniques vont être ciblés soit par des inhibiteurs de tyrosine kinase, qui, par inhibition compétitive de l'ATP sur le domaine tyrosine kinase du growth factor receptor, vont bloquer la transduction du signal, soit par des inhibiteurs de mTOR qui, au carrefour des voies de signalisation d'aval, vont bloquer l'activation nucléaire des signaux de prolifération et de réplication.

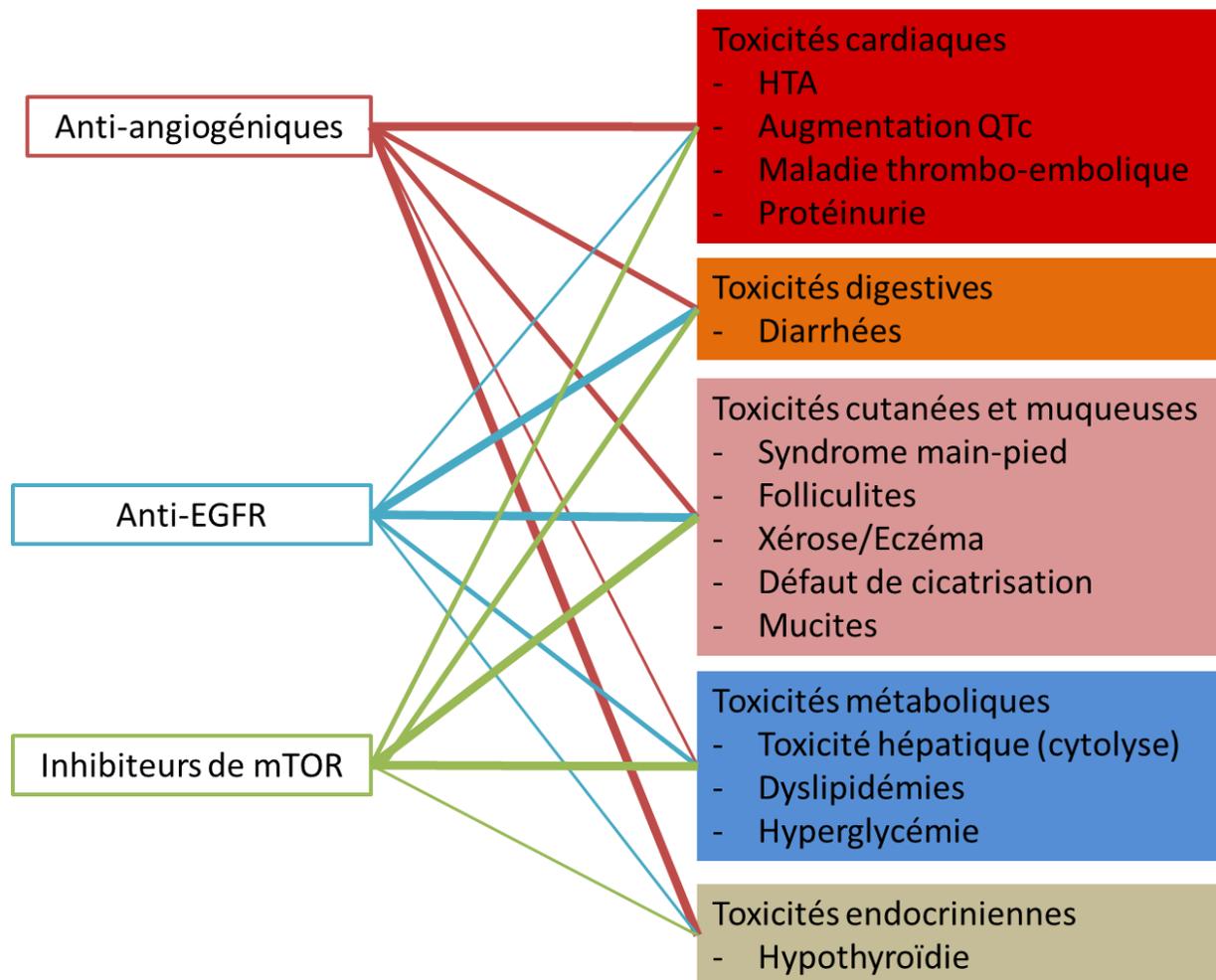


*Figure 4 : Voies de signalisation d'HER et VEGFR d'après Chong et al. (61)*

La spécificité des ITK est liée à l'affinité pour une protéine cible définie, raison pour laquelle la plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase sont capables de bloquer plusieurs protéines cibles à des degrés différents (66). Ainsi une seule molécule thérapeutique peut bloquer plusieurs mécanismes d'échappement par recrutement des voies de signalisation annexes, comme le lapatatinib, qui inhibe l'ensemble des HER ou le vandetanib qui inhibe EGFR et VEGFR : il s'agit d'une stratégie multicible.

### 2.3. Principales toxicités décrites sous ITK

Souvent différentes de celles des chimiothérapies, les toxicités des ITK peuvent être liées aux cibles qu'elles inhibent, notamment pour les anti-angiogéniques. Voici les principales toxicités des ITK, synthétisées schématiquement dans la *figure 5*.



*Figure 5 : Principales toxicités des ITK et inhibiteurs de mTOR (épaisseur du trait correspondant à la fréquence de survenue selon le type de thérapie ciblée)*

- Les toxicités cardiaques

Elles sont principalement dues à l'action anti VEGFR des ITK anti-angiogéniques. L'hypertension artérielle est la principale complication cardiaque, touchant 41-46% des patients traités par pazopanib et sunitinib (67). L'apparition d'une protéinurie est également possible dans 14-18% des cas (67) avec ces molécules. Une méta-analyse a recensé chez 10 255 patients traités par sunitinib et sorafénib dans des essais randomisés une incidence d'évènements thrombo-emboliques de 1,4% (68). Le risque relatif d'évènements thrombo-emboliques associé au sorafénib et sunitinib a été évalué à 3,03 (IC95%, 1,25-7,37 ; p=0,015). Des allongements du QT corrigé (QTc) à plus de 450ms surviennent sous anti VEGF (notamment Vandetanib et Lenvatinib) et sous anti-ALK (Crizotinib et Cetirininib) et nécessitent une surveillance ECG (69).

#### - Les toxicités cutanées

Diverses manifestations cutanéomuqueuses peuvent apparaître. Les folliculites sont liées aux anti-EGFR comme l'erlotinib, le gefitinib ou le lapatinib. Elle s'observe chez 50 à 80% des patients sous la forme d'une éruption papulo-pustuleuse monomorphe prurigineuse touchant les zones séborrhéiques du visage, du haut du tronc et du cuir chevelu. Dose indépendante, son intensité est maximale entre une et quatre semaines avec une évolution aléatoire, souvent favorable (70). Le syndrome main-pied ou syndrome d'érythro-dysesthésie palmoplantaire s'observe chez 15-20% des patients sous sunitinib et 30-60% des patients sous sorafenib (71). Les tableaux cliniques sont variés, de signes cutanés inflammatoires (érythème, œdème) au décollement cutané avec bulle, desquamation, hyperkératose très fréquente. Il prédomine aux points d'appui et apparaît précocement dans les deux à trois premières semaines de traitement. Xérose et eczéma surviennent principalement lors de l'administration d'anti-EGFR (erlotinib ou gefitinib), d'anti-VEGF (sunitinib ou sorafenib) et d'inhibiteurs de mTOR (everolimus) (70,71). Cette toxicité persiste au long du traitement et peut varier en intensité en fonction du terrain (âge, terrain atopique). Notons également des troubles de la cicatrisation qui surviennent sous anti-angiogéniques, ces traitements inhibant la vascularisation. Enfin les mucites buccales peuvent survenir sous anti-EGFR (17-22%), inhibiteurs de mTOR (20-40%) et sous anti-VEGFR (5-30%) (72).

#### - Les toxicités métaboliques

L'hyperlipidémie ou l'hypertriglycéridémie surviennent respectivement chez 76 et 71% des patients sous everolimus (73). L'hyperglycémie touche aussi cet inhibiteur de mTOR puisqu'elle est retrouvée dans 50% des cas (73), avec 4% de grade 3 ou 4 (74). Les toxicités hépatiques, notamment les cytolyses hépatiques surviennent chez 56% des patients sous sunitinib et 55% sous gefitinib, avec pour cette dernière 26% de grade 3 à 4 (72).

- Les toxicités endocriniennes

La principale toxicité endocrinienne qui survient sous ITK est l'hypothyroïdie. L'incidence augmente au cours du traitement. Elle est réversible à l'arrêt. La fréquence d'apparition est de 53 à 85% sous sunitinib et de 21% sous sorafenib (75).

- Les toxicités digestives

La principale toxicité digestive des thérapies ciblées est la survenue de diarrhées. Sa fréquence est de 48 à 63% sous anti-angiogéniques, de 47 à 60% sous anti-EGFR, de 30% sous everolimus et de 40% sous imatinib (72). La survenue de grades 3 ou supérieurs est plus rare, avec néanmoins 7-9% sous pazopanib/sunitinib (67).

Il s'agit d'une liste des principaux effets indésirables. Ils peuvent varier en fonction de l'âge et du type de molécules. Contrairement aux toxicités des chimiothérapies, celles des ITK peuvent durer dans le temps, et ce même à leur arrêt. Les effets indésirables peu importants sont traités avec des traitements symptomatiques quand les plus importants nécessitent une adaptation de dose ou de schéma d'administration voire même l'interruption temporaire ou définitive du traitement. Les principales toxicités seront reprises avec les ITK correspondants dans la description si dessous.

#### **2.4. Présentation des différents ITK**

Plusieurs ITK ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et pour différentes indications (*Tableau*). Nous allons présenter ceux que nous avons étudiés dans notre travail.

Essai	Référence	Age moyen (années)	Critère de jugement principal (ITK vs placebo/standard)	% Effets indésirables ≥ grade 3 notables
		% ≥ 65 ans	Critère de jugement principal chez les ≥ 65 ans	
<b>Sunitinib</b> vs Interferon alfa en première ligne des carcinomes du rein avancés ou métastatiques	Motzer et al. 2007	62 (27-87)  37%	SSP 11 mois vs 5 mois (HR 0.42 IC95 0.32-0.54 ; p<0.001)  -	Diarrhées 5% Vomissements 4% Hypertension 8% Syndrome main-pied 5%
Sunitinib vs placebo en progression sous sunitinib dans les tumeurs stromales gastro-intestinales avancées	Demetri et al. 2006	58 (23-84)  30%	SSP 27.3 semaines vs 6.4 semaines (HR 0.33 IC95 0.23-0.47 ; p<0.0001)  HR 0.24 (0.13-0.46)	Fatigue 5% Syndrome main-pied 4% Hypertension 3% Diarrhées 3%
Sunitinib vs placebo en première ligne des tumeurs neuroendocrines du pancréas bien différenciées	Raymond et al. 2011	56 (25-84)  26%	SSP 11.4 mois vs 5.5 mois (HR 0.42 IC95 0.26-0.66 ; p<0.001)  HR 0.22 (0.07-0.70)	Hypertension 10% Syndrome main-pied 6% Diarrhées 5% Fatigue 5%
<b>Sorafenib</b> vs placebo en rechute dans les carcinomes du rein avancés ou métastatiques	Escudier et al. 2007	58 (19-86)  -	5.5 mois vs 2.8 mois (HR 0.44 IC95 0.35-0.55 ; p<0.01)  -	Syndrome main pied 6% Hypertension 4% Diarrhées 2%
Sorafenib vs placebo en première ligne des hépatocarcinomes avancés	Llovet et al. 2008	64.9 (11.2)  -	SG 10.7 mois vs 7.9 mois (HR 0.69 IC95 0.55-0.87 ; p<0.001) Temps avant progression symptomatique 4.1 mois vs 4.9 mois ; p=0.77  -	Syndrome main-pied 8% Diarrhées 8% Hypertension 2% Douleurs abdominales 2% Hypophosphatémie 11%
Sorafenib vs placebo en première ligne des carcinomes thyroïdiens bien différenciés avancés ou métastatiques réfractaires à l'iode	Brose et al. 2014	63 (24-82)  61%	SSP 10.8 mois vs 5.8 mois (HR 0.59 IC95% 0.45-0.76 ; p<0.0001)  -	Syndrome main-pied 20% Hypertension 5% Fatigue 5% Diarrhées 5% Rash 5%
<b>Pazopanib</b> vs placebo dans les carcinomes du rein avancés ou métastatiques	Sternberg et al. 2010	59 (28-85)  35%	SSP 9.2 mois vs 4.2 mois (HR 0.46 IC95 0.34-0.62 ; p<0.0001)  -	Hypertension 4% Diarrhées 4%
Pazopanib vs placebo en deuxième ligne dans les sarcomes des tissus mous	Van Der Graaf et al. 2012	56.7 (20.1-83.7)  -	SSP 4.6 mois vs 1.6 mois (HR 0.31 IC95 0.24-0.40 ; p<0.0001)  -	Fatigue 13% Hypertension 7% Anorexie 6% Diarrhées 5%
<b>Regorafenib</b> vs placebo en situation avancée des adénocarcinomes du côlon métastatiques	Grothey et al. 2013	61 (54-67)  37%	SG 6.4 mois vs 5 mois (HR 0.77 IC95 0.64-0.94 ; p=0.0052)  HR 0.86 (0.61-1.19)	Syndrome main pied 17% Fatigue 10% Diarrhées 7% Hypertension 7% Rash 6%

Regorafenib vs placebo en troisième ligne des tumeurs stromales gastro-intestinales avancées ou métastatiques	Demetri et al. 2013	60 (51-67)  32%	SSP 4.8 mois vs 0.9 mois (HR 0.27 IC95 0.19-0.39 ; p<0.0001)  HR 0.15 (0.08-0.30)	Hypertension 23% Syndrome main-pied 20% Diarrhées 5%
<b>Vandetanib</b> vs placebo en première ligne des carcinomes médullaire de la thyroïde avancés ou métastatiques	Wells et al. 2012	51  -	SSP à 6 mois 83% vs 63% (HR 0.46 IC95 0.31-0.69 ; p<0.01)  -	Diarrhées 11% Hypertension 9% Augmentation QTc 8% Fatigue 6%
<b>Lenvatinib</b> vs placebo en première ligne des carcinomes thyroïdiens bien différenciés avancés ou métastatiques réfractaires à l'iode	Schlumberger et al. 2015	64  -	SSP 18.3 mois vs 3.6 mois (HR 0.21 IC95 0.14-0.31 ; p<0.001)  -	Hypertension Diarrhées Fatigue Perte d'appétit Perte de poids
<b>Erlotinib</b> vs chimiothérapie standard en première ligne des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules avancés mutés EGFR	Rosell et al. 2012	63 (10.95)  51%	SSP 9.7 mois vs 5.2 mois (HR 0.37 IC95 0.25-0.54 ; p<0.0001)  HR 0.28 (0.16-0.51)	Rash 13% Neutropénie 22% Anémie 1% Cytolyse hépatique 2%
<b>Gefitinib</b> vs chimiothérapie en première ligne dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires avancés des patients non-fumeurs	Mok et al. 2009	57 (24-84)  -	Taux de SSP à 12 mois 24.9% vs 6.7% (HR 0.74 IC95 0.65-0.85 ; p<0.001)  -	Rash/acné 3.1% Diarrhées 3.8%
<b>Crizotinib</b> vs chimiothérapie en deuxième ligne des cancers bronchopulmonaires avancés avec réarrangement ALK	Shaw et al. 2013	51 (22-81)  -	SSP 7.7 mois vs 3 mois (HR 0.49 IC95 0.37-0.64 ; p<0.001)  -	Cytolyse hépatique 38%
<b>Everolimus</b> vs placebo en deuxième ou troisième ligne des carcinomes du rein avancés	Motzer et al. 2014	61 (27-85)  37%	SSP 4 mois vs 1.9 mois (HR 0.30 IC95 0.22-0.40 ; p<0.0001)  HR 0.29 (p<0.0001)	Fatigue 3% Pneumopathies interstitielles 3%
Everolimus/exemestane vs exemestane en rechute après anti-aromatases non stéroïdienne des carcinomes mammaires récepteurs hormonaux positifs des femmes ménopausées	Baselga et al. 2012	62 (34-93)  38%	SSP 6.9 mois vs 2.8 mois (HR 0.43 IC95 0.35-0.54 ; p<0.001)  -	Stomatite 8% Anémie 6% Dyspnée 4% Hyperglycémie 4% Fatigue 4% Pneumopathies interstitielles 3%

**Tableau :** Essais de phase III démontrant la supériorité des ITK ayant l'autorisation de mise sur le marché français

Abréviations : vs versus, ITK inhibiteur de tyrosine kinase, HR Hazard Ratio et IC95% intervalle de confiance à 95%

## 2.4.1. Antiangiogéniques

### 2.4.1.1. Sunitinib

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase multicible (PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3, KIT, FLT3, CSF-1R et RET) (76), qui a l'AMM dans les cancers du rein métastatiques (77), les tumeurs stromales gastro-intestinales ou Gastro Intestinal Stromal Tumor (GIST) (78) et les tumeurs neuro endocrines du pancréas (pNET) bien différenciées (79). La demi-vie du sunitinib est de 40 à 60 heures. Le sunitinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 au niveau hépatique en son principal métabolite, actif, le déséthyl de sunitinib. In vitro, la liaison du sunitinib et du déséthyl de sunitinib aux protéines plasmatiques est respectivement de 95 et 90%. Son élimination est fécale dans 61% des cas et urinaire dans 16% des cas. Ainsi, il est contre-indiqué d'administrer de manière concomitante le sunitinib à des inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4, qui pourraient perturber les niveaux plasmatiques (18).

#### - Carcinome rénal

Le sunitinib a été le premier ITK à démontrer une efficacité en première ligne métastatique des carcinomes rénaux, avec une augmentation de la Survie Sans Progression (SSP) médiane de 5 mois (bras interféron  $\alpha$ ) à 11 mois, Hazard Ratio (HR) à 0.42 [CI 0.32-0.54 ;  $p < 0.001$ ]. L'efficacité était la même dans la population d'âge inférieur à 65 ans (63%) que celle de plus de 65 ans (37%) (80). En première ligne, la SSP médiane et la Survie Globale (SG) médiane étaient similaires dans les deux groupes d'âge : 9,9 versus 11 mois et 23.6 versus 25.6 mois dans les groupes jeunes et âgés pour les médianes de SSP et SG respectivement. Hutson et al. (81) ont confirmé ces résultats en analysant 1059 patients inclus dans six essais cliniques et traités avec du sunitinib pour un carcinome rénal métastatique et en comparant leurs données en toxicité et en efficacité selon un âge supérieur ou égal à 70 ans ( $n=202$ , 19%) et inférieur à 70 ans ( $n=857$ , 81%). Concernant la tolérance dans la population âgée, certaines toxicités étaient accrues, comme la fatigue (69% versus 60%), la toux (29% versus 20%), les œdèmes périphériques (2% versus 17%), l'anémie (25% versus 18%), la perte d'appétit ((29% versus 13%) et la thrombopénie (25% versus 16%),  $p < 0.005$ . Bien que ces effets indésirables soient plus fréquents chez les sujets âgés, ce groupe présentait moins d'effets indésirables (EI) de grades 1 et 2 que la population jeune, mais plus d'EI de grade 3 pour autant de grade 4. Seul

le syndrome main-pied était moins fréquent dans la population âgée (24% versus 32%). Ces résultats sont à pondérer par une probable sélection de personnes âgées relativement peu comorbides par rapport à la population générale du même âge. Cependant dans la vraie vie les résultats semblent identiques, en témoigne l'étude de Brunello (82) qui a analysé 68 patients avec un âge médian de 74 ans (70-88 ans), traités dans six centres italiens. La majorité des patients présentait au moins un effet cardio vasculaire (80.9%) avec le plus souvent de l'HTA (58.8%) et un nombre médian de comorbidités de 1.9 (1-5). Neuf cas (13%) présentaient de sévères comorbidités selon l'échelle CIRS-G, principalement au niveau cardiovasculaire. La moitié de la population a reçu une EGS : 13 patients étaient en vieillissement « harmonieux », 14 étaient dans le groupe intermédiaire et 7 dans le groupe très fragile. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la fragilité sur l'EGS et la survenue d'EI sévères ; ceci est à pondérer par le faible effectif dans ce groupe. Les données d'efficacité étaient similaires aux autres essais avec une SSP médiane de 13.6 mois. La majorité des patients ont bénéficié d'une diminution de dose (69.2%). Pour conclure, chez des patients sélectionnés, il est actuellement proposé de débiter le sunitinib soit à dose pleine soit à dose croissante en fonction de la tolérance à chaque palier ou encore en schéma continu à 37.5mg/jour. Le choix peut être fait en fonction de la nécessité d'avoir une réponse rapide sur d'éventuels symptômes. Actuellement aucun facteur prédictif de toxicité ne peut guider l'oncologue sur le schéma à proposer au patient. Une vigilance particulière sur les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires est de rigueur, avec un suivi régulier sous traitement.

#### - GIST

Le sunitinib, sur un schéma « 4 semaines 'on' – 2 semaines 'off' » est devenu un standard de deuxième ligne après progression sous imatinib dans les GIST (78), améliorant le temps de progression de 6.4 mois dans le bras placebo à 27.3 mois (IC95% 16.0-32.1) dans le bras sunitinib (HR = 0.33 ; p<0.0001). Il n'y a pas de données spécifiques aux personnes âgées dans cette étude où la médiane d'âge est de 58 ans dans le bras sunitinib (23-84) ; en revanche le sunitinib bénéficie au sous-groupe de personnes âgées de plus de 65 ans. Les effets indésirables décrits sont similaires aux autres études avec une adaptation de dose, une pause ou la mise en place de traitements symptomatiques qui ont permis de garder des EI peu

sévères. Un schéma continu à 37.5mg est une alternative, avec bonne tolérance (83), là encore sans données spécifiques à la personne âgée.

- Tumeur neuro endocrine du pancréas

Le sunitinib en schéma continu à 37.5mg est devenu un standard dans les pNET bien différenciées après avoir démontré une amélioration de la survie sans progression, passant de 5.5 mois dans le bras placebo/contrôle à 11.4 mois dans le bras sunitinib (HR 0.42, IC95% 0.26-0.66 ;  $p < 0.001$ ), avec une toxicité connue et non majorée par rapport aux données connues (79). Le bénéfice du sunitinib est également démontré dans le sous-groupe de plus de 65 ans qui représentait 26% de l'effectif avec un HR à 0.22 (0.07-0.70) ; aucune donnée de toxicité dans ce sous-groupe n'était disponible.

#### 2.4.1.2. Sorafenib

Le sorafenib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant VEGFR-2 et VEGFR-3, PDGFR- $\beta$ , FLT3, cKIT, CRAF, BRAF et abolit l'activation de la voie des MAP kinases (84). Il a reçu l'AMM dans les carcinomes rénaux métastatiques (85), les carcinomes hépatocellulaires avancés ou métastatiques (86) et les carcinomes thyroïdiens différenciés métastatiques réfractaires à l'iode (87). Son absorption est diminuée de 30% si l'administration est faite lors d'un repas riche en graisse par rapport à une prise à jeun. La liaison aux protéines plasmatiques du sorafenib est de 99,5%. Il est métabolisé principalement par le CYP3A4 au niveau hépatique et subit aussi une glucuronidation assurée par l'UGT1A9. Sa demi-vie est de 25 à 48 heures. Son excrétion est de 77% dans les selles et 19% dans l'urine. Les interactions médicamenteuses sont donc possibles avec les traitements entraînant une modification de la flore intestinale, les substrats du CYP3A4, les médicaments de métabolisme hépatique et d'élimination biliaire et les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (18).

- Carcinome rénal

Le sorafenib a démontré son efficacité en 2<sup>ème</sup> ligne dans les carcinomes rénaux métastatiques dans une étude de phase III contre placebo avec une augmentation de la PFS de 5.5 à 8.2 mois ( $p < 0.001$ ) (85). 12.7% des patients inclus avaient plus de 70 ans. Une étude rétrospective (88) de cette population a retrouvé le même bénéfice clinique du sorafenib que chez le patient jeune. Les effets secondaires les plus fréquents de la population de plus de 70 ans étaient dermatologiques (rash cutané 44,3%, syndrome main-pied 22,9%, alopecie 30%), digestifs (diarrhée 42,9%, anorexie), et la fatigue 27,1%. Ces effets secondaires étaient majoritairement de grades 1–2 ; 21,4% des patients âgés > 70 ans contre 8,1% des sujets jeunes ont arrêté définitivement le traitement à cause d'effets secondaires dermatologiques ou intestinaux chez le sujet âgé et respiratoires ou constitutionnels chez le sujet jeune ; 21,4% des sujets âgés ont eu une réduction de doses. Les événements cardiovasculaires étaient rares chez le sujet âgé avec moins d'infarctus du myocarde que chez les sujets jeunes. Un contrôle et une prévention des effets indésirables digestifs et cutanés pourraient augmenter la proportion de sujets âgés tolérant le sorafenib et diminuer le nombre d'arrêts définitifs. Une étude de Bukowski et al. (89) analysant l'efficacité et la tolérance du sorafenib dans le cancer du rein avancé a retrouvé la même incidence des effets secondaires de grade 3–4 chez les sujets de plus et de moins de 70 ans : rash, desquamation, syndrome main-pied, hypertension et asthénie. L'analyse poolée de six essais et deux cohortes d'expansion de Propocio et al. (90), regroupant 4684 patients a permis de confirmer que les 1941 patients de plus de 65 ans n'avaient pas davantage d'effets indésirables que leurs cadets ; cependant la durée de traitement dans le sous-groupe d'âge  $\geq 65$  ans était de 30% plus courte. Comme le sunitinib, le sorafenib semble avoir la même efficacité chez le sujet âgé par rapport au plus jeune, avec un profil de tolérance acceptable ; cependant aucun facteur prédictif de toxicité n'est identifié à ce jour.

#### - Hépatocarcinome

Le sorafenib est indiqué dans l'hépatocarcinome non résécable, avancé ou métastatique, chez un patient ECOG PS 0-2 avec une cirrhose Classe A ou B selon Child-Pugh, suite au bénéfice en survie globale (10.7 mois contre 7.9 mois dans le bras placebo, HR à 0.69 [IC95% 0.55-0.87 ;  $p < 0.001$ ]) démontré dans l'essai SHARP (86). L'âge moyen d'inclusion dans cette étude était de

65 ans et il n'existait pas de données chez la personne âgée. Wong et al. ont comparé l'efficacité et la tolérance du sorafenib chez le sujet âgé (âge  $\geq 70$  ans, n=37) et chez le sujet jeune (âge  $< 70$  ans, n=135) présentant un hépatocarcinome avancé (91). La SSP médiane était similaire dans les deux groupes (2.99 mois versus 3.09 mois, p=0.275), tout comme la survie globale (5.32 mois versus 5.16 mois, p=0.310). Les EI sévères de grade 3 ou 4 étaient observés chez 68.6% des personnes âgées et chez 62.7% des personnes jeunes (p=0.560). Ces EI sévères significativement plus fréquents dans le groupe des personnes âgées étaient : neutropénie (11,4 % contre 0,7 %), malaise (11,4 % contre 2,2 %), et mucite (5,7 % versus 0 %). Les interruptions et les arrêts de traitement dus aux effets secondaires étaient similaires dans les 2 groupes. Ils ont conclu à une efficacité et une tolérance identiques selon l'âge. Di Costanzo et al. ont évalué l'impact de l'âge sur l'efficacité et la tolérance du sorafenib (92). Sur 150 patients (90 de moins de 70 ans et 60 d'au moins 70 ans) le temps avant progression et la SG étaient plus importants dans le groupe plus de 70 ans (12 versus 8 mois, p=0.318, 16 versus 12 mois, p=0.429, respectivement). Les effets secondaires de grade 3–4 ont été plus fréquemment observés chez les moins de 70 ans que dans l'autre groupe (15,7 vs 9,2 %, p=0.0146). Au contraire, Morimoto et al. ont rapporté que le taux d'arrêt du sorafenib à cause d'EI était plus fréquent chez les plus de 75 ans (41.7%) que chez les moins de 75 ans (15%) avec une dose standard de sorafenib 800mg/j (p=0.047) (93). Devant la discordance de ces études rétrospectives il manque des données claires prospectives pour prédire la toxicité du sorafenib dans cette population fragile.

#### - Carcinome thyroïdien différencié

L'étude de phase III DECISION (87) a évalué le sorafenib, sur 417 patients, avec randomisation sorafenib contre placebo dans les carcinomes thyroïdiens différenciés réfractaires à l'iode ; la SSP, critère de jugement principal était de 10.8 mois dans le bras sorafenib, contre 5.8 mois dans le bras placebo (HR 95%CI : 0.59 (0.45- 0.76)), p<0.0001. L'âge médian était de 63 ans (24-82) avec 61.4% de patients d'au moins 60 ans. Le bénéfice en SSP est identique selon le sous-groupe de plus ou de moins de 60 ans. La plupart des effets indésirables étaient de grades 1-2 ; les plus courants étaient le syndrome main-pied (76.3% dont 20.3% de grade  $\geq 3$ ), les diarrhées (68.6% dont 5.3% de grade  $\geq 3$ ), l'alopécie (67.1%) et le rash/desquamation (50.2%).

Aucune donnée de toxicité chez les personnes âgées n'est disponible pour cet ITK et dans cette indication.

#### 2.4.1.3. Pazopanib

Le pazopanib est un ITK ciblant VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$  PDGFR $\beta$  et c-Kit, indiqué en première ligne dans le cancer du rein avancé (94) et dans les sarcomes des tissus mous métastatiques préalablement traités par anthracyclines (95). La concentration plasmatique est augmentée si la prise du traitement se fait lors d'un repas riche ou pauvre en matières grasses. Le pazopanib doit donc être administré à distance d'un repas (1 h avant ou 2 h après). La liaison aux protéines plasmatiques est de plus de 99%. Le pazopanib est métabolisé principalement par le CYP3A4, sa demi-vie de 30,9 heures. L'élimination est majoritairement dans les selles et de moins de 4 % dans les urines (18).

##### - Carcinome rénal

Le pazopanib a été testé chez des patients naïfs ou prétraités par cytokines et qui présentaient un carcinome rénal métastatique (94). La SSP médiane était augmentée dans le groupe pazopanib par rapport à placebo, passant de 4.2 mois à 9.2 mois, HR à 0.46 (IC95% 0.34-0.62 ;  $p < 0.0001$ ), mais de manière moins significative chez les patients d'au moins 65 ans (HR à 0.50) par rapport aux moins de 65 ans (HR à 0.40). Les toxicités étaient principalement de grades 1-2 ; les plus fréquentes étaient la diarrhée (52 %), l'HTA (40 %), la modification de couleurs des cheveux (38 %), les nausées (26 %), l'anorexie (22 %), les vomissements (21 %) et l'élévation des ASAT (53 %) et des ALAT (53 %). Les effets secondaires de grade 3-4 étaient l'HTA (4 %) et la diarrhée (4 %) et une élévation des ASAT (8 %) et des ALAT (12 %). Le pazopanib a démontré sa non infériorité en première ligne par rapport au sunitinib en SSP (67), avec un profil de tolérance meilleur. Le pazopanib entraînait plus de perturbation du bilan hépatique, de perte de poids et de modifications des couleurs des cheveux que le sunitinib. En revanche, sous sunitinib les patients présentaient plus d'asthénie, de syndrome main-pied et de mucite. Ainsi avec une même efficacité, le pazopanib permettait d'avoir un meilleur profil de tolérance et

une meilleure qualité de vie que sous sunitinib. Dans cette étude, 434 patients (39%) sur les 1110 inclus avaient plus de 65 ans.

- Sarcome des tissus mous

Le pazopanib a reçu l'AMM dans les sarcomes des tissus mous avancés en deuxième ligne suite à l'essai de phase III PALETTE qui a démontré une amélioration de la SSP (critère de jugement principal) de 1.6 mois, bras placebo, à 4.6 mois, bras pazopanib, HR à 0.31, CI95% 0.24-0.4 ;  $p < 0.0001$  (95). Les principaux effets indésirables étaient fatigue, diarrhées, nausées, perte de poids et HTA. A noter que l'âge moyen d'inclusion dans le groupe pazopanib était de 56 ans ; il n'existe pas de donnée spécifique à la personne âgée dans cette indication. Néanmoins l'équipe d'Italiano a avancé comme facteurs indépendants de moins bonne SG chez les personnes de plus de 75 ans présentant un sarcome des tissus mous un âge  $\geq 80$  ans, un PS  $\geq 2$  et un nombre de sites métastatiques  $\geq 1$  (96) ; en revanche aucun facteur prédictif de toxicité n'a été mis en évidence.

Mourey et al. ont évalué l'efficacité et la toxicité du pazopanib dans une étude de phase 1 incluant des patients âgés  $\geq 75$  ans considérés comme « fragiles » après EGS et atteints de cancers solides métastatiques (97). L'objectif était d'étudier la dose maximale tolérée (MTD) et la dose limite tolérée (DLT). Sur 18 patients inclus, aucune DLT n'a été rapportée à 400mg/jour, 1 DLT a été rapportée à 600mg/jour et 3/6 patients ont présenté une DLT à 800mg/jour. Diarrhées, asthénie et hypertension étaient les EI les plus fréquents. Les auteurs concluaient que débuter un traitement à pleine dose dans cette population vulnérable était probablement délétère et qu'en parallèle d'une EGS, le pazopanib devait être débuté à 600mg/jour.

#### 2.4.1.4. Regorafenib

Le regorafenib est un ITK ciblant l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2,3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le microenvironnement tumoral (PDGFR, FGFR) (98) ; il est indiqué dans les carcinomes colorectaux métastatiques multitraités et dans les GIST en troisième ligne après 2 ITK.

- Adénocarcinome colorectal

Suite à l'étude de phase III CORRECT le regorafenib a reçu l'AMM chez les patients PS 0-1 présentant un adénocarcinome colorectal métastatique pré traité par chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, anti-VEGF ou anti-EGFR (99). En effet il a permis une augmentation de la SG d'1.4 mois par rapport à placebo. Des effets indésirables étaient décrits chez 93 % des patients sous regorafenib vs 61 % dans le bras placebo. Les événements indésirables les plus fréquents de grade 3 étaient le syndrome main-pied, la fatigue, la diarrhée, l'HTA et les rashes/desquamation. L'âge médian dans le bras regorafenib était de 61 ans (54-67 ans) avec 37.5% de patients âgés d'au moins 65 ans. Aucune donnée spécifique de la personne âgée n'est disponible dans cette étude. A l'heure actuelle, Sanoff et al. avancent que devant un bénéfice en survie modeste (1.4 mois) le regorafenib doit être proposé à des patients en bon état général et que pour les patients fragiles les soins palliatifs symptomatiques exclusifs sont à privilégier (100).

- GIST

Dans l'étude de phase III GRID (101), le regorafenib était randomisé contre placebo pour des patients en progression après imatinib et sunitinib dans le cadre de GIST avancées ; le critère de jugement principal était la SSP. La médiane de cette dernière était augmentée de 0.9 mois dans le groupe placebo à 4.8 mois dans le groupe regorafenib avec un HR à 0.27 (95%CI 0.19-0.39 ;  $p < 0.0001$ ). Dû à un cross over vers regorafenib en cas de progression la SG n'était pas significativement augmentée. La présence d'EIs était recensé chez 98.5% des patients du bras regorafenib contre 68.2% dans le bras placebo ; les principaux EI de grade  $\geq 3$  étaient une HTA dans 23.5%, un syndrome main-pied dans 19.7% et des diarrhées dans 5.3% des cas. L'âge médian était de 60 ans dans le groupe regorafenib. Quel que soit le sous-groupe d'âge  $<$  ou  $\geq 65$  ans, le traitement était bénéfique chez les plus de 65 ans qui représentaient 31.6% de la population ; aucune donnée spécifique de toxicité chez les plus de 65 ans n'était disponible. À la suite de cet essai le regorafenib a obtenu l'AMM dans les GIST en progression après 2 lignes d'ITK.

#### 2.4.1.5. Vandetanib

Le Vandetanib est un ITK ciblant VEGFR2, EGFR et RET (102). Il est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. En effet, dans l'étude de phase III ZETA (103) qui comparait vandetanib à placebo dans cette indication, la SSP était prolongée, avec un HR à 0.46 (CI95% 0.31-0.69 ;  $p < 0.001$ ). Les effets indésirables du vandetanib étaient la diarrhée (55 %), les éruptions cutanées (45 %), les nausées (34 %), l'HTA (32 %) et les céphalées (26 %). Davantage de patients ont requis une réduction de dose avec le vandetanib qu'avec le placebo à la suite d'événements indésirables ou d'un allongement de l'intervalle QTc (35 % contre 3 %). L'âge médian dans le bras vandetanib était de 50.7 ans. Actuellement, il n'existe pas d'étude spécifique évaluant sa tolérance chez le sujet âgé dans cette indication. La seule étude recherchant un facteur prédictif de toxicité au vandetanib, mais chez les patients de tout âge, suggère qu'un IMC bas et une faible masse musculaire sont associés à sa toxicité. En effet 83 % des patients avec un IMC normal ou bas et une masse musculaire faible ont présenté une toxicité dose-limitante du vandetanib (104). La seule étude évaluant le vandetanib chez les personnes âgées ( $\geq 75$  ans) est la phase II de Gridelli et al. qui cherchait à évaluer chez 124 patients l'efficacité et la toxicité de son association à la gemcitabine (versus gemcitabine seule) dans les Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC) avancés ou métastatiques (105). Les auteurs concluent à une absence de toxicité surajoutée dans le bras vandetanib/gemcitabine par rapport au bras gemcitabine seule. Ces données sont à prendre avec précaution devant la faible taille de l'échantillon.

#### 2.4.1.6. Lenvatinib

Le lenvatinib, un inhibiteur de VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR, RET, KIT, a obtenu l'AMM dans le cadre d'une rechute iode réfractaire d'un carcinome thyroïdien différencié, suite aux résultats positifs de l'étude de phase III SELECT (106). Dans cette étude comportant 392 patients, randomisés lenvatinib contre placebo, la SSP, critère de jugement principal, était de 18.3 (15.1-NR) mois dans le bras lenvatinib, contre 3.6 (2.2-3.7) mois dans le bras placebo (HR

99%CI : 0.21 (0.14- 0.31)),  $p < 0.0001$ . Les EI de tout grade survenaient chez 40% des patients du bras lenvatinib, avec 67.8% d'HTA, 59.4% de diarrhées, 59% de fatigue, 50.2% de diminution d'appétit, 46.4% de diminution de poids et 41% de nausées. L'âge médian dans le bras lenvatinib est de 64 ans ; l'étude ne présentait pas de données spécifiques dans le sous-groupe des patients âgés. Une étude ancillaire de SELECT a évalué les effets de l'âge sur l'efficacité et la toxicité du lenvatinib (107). Les données de l'étude princeps ont été analysés avec stratification selon l'âge,  $\leq 65$  ans ou  $> 65$  ans. La médiane d'âge dans le bras non âgé était de 56 ans et celle dans le bras âgé était de 71 ans. La SSP ne différait pas en fonction de l'âge. Le taux de temps avant réduction de dose était plus important chez les patients non âgés par rapport aux patients âgés (ORR 72 versus 55% ;  $p = 0.0038$ ) ; la proportion d'EI grade  $\geq 3$  était plus importante dans le groupe des patients âgés (89%) par rapport aux non âgés (67%). Aucun facteur prédictif de toxicité n'a été mis en évidence.

#### **2.4.2. Anti-EGFR**

L'âge médian de survenue de l'ensemble des adénocarcinomes bronchopulmonaires est de 70 ans. Décrits pourtant comme se développant principalement chez la jeune femme asiatique non fumeuse, les adénocarcinomes mutés EGFR surviennent dans la même décade que l'ensemble des adénocarcinomes, avec un âge médian de 64 ans, comme en témoigne une étude rétrospective américaine (108). Les ITK anti-EGFR ont permis d'améliorer les survies comme nous allons l'aborder à présent.

##### **2.4.2.1. Erlotinib**

L'erlotinib est un ITK de première génération qui a l'AMM dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules avancés ou métastatiques avec mutation activatrice EGFR en première ligne ou suivante ou après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie chez tous les patients, même sans mutation activatrice de l'EGFR ; cependant cette dernière indication semble supplantée par l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (anti PD1 et anti PDL-1). L'essai de phase III randomisé multicentrique EURTAC évaluait erlotinib versus doublet de chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints d'un carcinome

bronchopulmonaire non à petites cellules et porteurs d'une mutation activatrice EGFR (109). Le critère de jugement principal était la SSP ; cette dernière était de 9.7 mois dans le groupe erlotinib contre 5.2 mois dans le groupe chimiothérapie (HR 0.37 IC95% 0.25-0.54 ; p <0.0001). Les toxicités sévères étaient moindres dans le groupe erlotinib versus chimiothérapie (6 vs 20%) ; les principales toxicités  $\geq 3$  sous erlotinib étaient un rash (13%) et une augmentation des transaminases (2%). L'âge médian était de 65 ans, avec un bénéfice de l'erlotinib quel que soit l'âge. Aucune donnée spécifique de toxicité par rapport à l'âge n'était rapportée. L'étude randomisée de phase III BR21 comparait erlotinib versus chimiothérapie après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie. Une analyse en sous-groupe d'âge ( $\geq 70$  ans, 163 patients ; < 70 ans, 568 patients) était effectuée. L'efficacité était identique selon les sous-groupes en termes de SSP, SG et taux de réponse. En revanche l'incidence de toxicité de grade  $\geq 3$  dans le sous-groupe de patients âgés était plus importante que dans le sous-groupe de patients jeunes (35 vs 18%, p<0.001), avec la survenue de rash, fatigue, stomatite ou déshydratation principalement. Tout grade confondu anorexie et fatigue étaient également plus fréquents chez les patients âgés. En outre l'interruption du traitement était plus importante chez les sujets âgés (12%) que chez les jeunes (3%). Malgré une toxicité plus importante, le bénéfice en qualité de vie était similaire dans les deux sous-groupes.

#### 2.4.2.2. Gefitinib

Suite à l'essai IPASS (110), le gefitinib, ITK anti-EGFR de première génération, a obtenu l'AMM en première ligne (et ultérieure) dans les adénocarcinomes bronchopulmonaires avec mutation activatrice EGFR en situation avancée et/ou métastatique. Dans cet essai de phase III multicentrique, les patients non-fumeurs et naïfs de traitements étaient randomisés gefitinib contre chimiothérapie à base de sels de platine ; le critère de jugement principal était le taux de SSP à 12 mois. Ce dernier était augmenté dans le bras gefitinib, à 24.9% contre 6.7% dans le groupe chimiothérapie (HR à 0.74, IC95% 0.65-0.85 ; p<0.001) ; le bénéfice était particulièrement vrai dans le sous-groupe muté EGFR avec une SSP dans le bras gefitinib améliorée par rapport au bras chimiothérapie (HR à 0.48, IC95% 0.36-0.64 ; p<0.001). Les deux EI principaux dans le bras gefitinib étaient le rash acnéiforme (66.2%) et les diarrhées (46.6%). L'âge médian était de 57 ans et il n'existait pas d'analyse de survie et de toxicité en sous-

groupe selon l'âge. L'étude de phase II INVITE était un essai évaluant le gefitinib à la vinorelbine en première ligne chez les patients  $\geq 70$  ans (111). D'effectif conséquent (n=196) il a montré une SSP identique entre les deux bras (2.7 versus 2.9 mois,  $p = 0.310$ ) avec une qualité de vie conservée et des EI de grades 3 à 5 moins fréquents dans le bras gefitinib (12.8 versus 41.7%). Quatre autres phases II ont également évalué le gefitinib dans la population gériatrique (112–115). Malgré de petits effectifs (17-31 patients) le taux de réponse objective était de 59 à 74%. La SSP médiane était de plus de 10 mois sauf pour l'étude d'Inoue et al. (6.5 mois) (112) où les patients étaient moins sélectionnés. Le profil de toxicité était similaire, avec rash, diarrhées, anorexie et augmentation des transaminases principalement. Cependant le taux de toxicités sévères d'au moins grade 3 était peu élevé (15-29%) et correspondait principalement à des cytolyses hépatiques. Il apparaît donc que le gefitinib est tout à fait envisageable chez les personnes âgées mutées EGFR, et ce malgré une légère augmentation des toxicités, sans altération de la qualité de vie, qui apparaît pour cette population plus importante que la survie (116).

#### 2.4.2.3. Afatinib

ITK de deuxième génération, il a démontré son efficacité chez les patients présentant un carcinome bronchique non à petites cellules avec mutation activatrice EGFR versus chimiothérapie, et plus particulièrement en cas de délétion de l'exon 19. Aucune donnée concernant les personnes âgées dans cette étude malgré 31% de personnes d'au moins 65 ans. Même si le profil de tolérance semble identique aux ITK de première génération, davantage d'EI de grades 3 ou supérieurs ont été décrits chez les personnes âgées notamment au niveau digestif, ce qui invite à la vigilance lors de la prescription de cette molécule (117).

#### 2.4.2.4. Osimertinib

ITK de troisième génération ayant reçu l'AMM en cas de résistance aux ITK de première/deuxième génération sur mutation T790M le profil de tolérance semble identique sur la population des essais, mais ces derniers n'incluaient que peu de personnes âgées (118). Là encore les données manquent dans cette population spécifique, et ce d'autant que ce

traitement sera probablement prochainement prescrit en première ligne en cas de mutation activatrice EGFR, suite à l'essai FLAURA (119).

#### 2.4.2.5. Lapatinib

Le lapatinib est un ITK anti-pan EGFR dont EGFR1 autrement dénommé Her2. Il a démontré son efficacité associée avec capecitabine versus capecitabine seul en cas de cancer du sein avancé avec surexpression d'Her2 en évolution sous trastuzumab (120). Les données d'efficacité sont identiques en fonction de l'âge. Cependant au niveau toxicité des EI d'au moins grade III étaient plus fréquents chez les sujets de plus de 70 ans (33% versus 17%) (121), notamment au niveau digestif avec des diarrhées qui chez le sujet âgé peuvent avoir un retentissement plus important. Une surveillance rapprochée est donc de rigueur en cas d'utilisation de ce traitement.

#### 2.4.3. Inhibiteurs de ALK : crizotinib

Le réarrangement suite à la fusion des gènes echinoderm microtubule-associated protein-like 5 (ELM4) anaplastic lymphoma kinase (ALK) est retrouvée dans 5% des adénocarcinomes bronchopulmonaires avancés, principalement chez les sujets jeunes (122). Le crizotinib est un ITK ciblant ALK, MET et ROS1 qui a démontré après progression sous chimiothérapie un bénéfice en taux de réponse (64%) versus chimiothérapie (20%). Les principaux EIs étaient des troubles visuels, digestifs, ou une élévation des enzymes hépatiques, le plus souvent de grades 1 ou 2, sauf pour cette dernière, avec 16% de grades 3 ou 4. Aucune donnée de toxicité chez la personne âgée n'est disponible, alors que l'efficacité semble identique chez les plus de 65 ans, population néanmoins minoritaire dans ce type d'addiction oncogénique.

#### 2.4.4. Inhibiteurs de c-KIT : imatinib

L'imatinib est un ITK inhibant c-KIT, PDGFR, ABL et BCR-ABL ; dans les GIST il a reçu l'AMM en situation adjuvante et en première ligne avancée ou métastatique (123–125). A 3 ans, l'efficacité semble similaire chez les patients de moins de 65 ans par rapport à ceux plus âgés. D'Ambrosio et al. (126) ont analysé une cohorte de 23 patients âgés de plus de 75 ans ; l'efficacité semble identique à une population plus jeune et la tolérance semble identique,

avec présence d'œdèmes, rash, anémie et troubles oculaires de grades 3 ou plus similaires. Farag et al. (127) ont comparé des populations d'au moins 75 ans par rapport à plus jeune en situation adjuvante ou avancée. Les données de survie dans ces deux indications étaient similaires en fonction de l'âge. Les effets indésirables en situation palliative étaient le plus souvent mineurs et il n'existait aucune différence en termes de survenue d'EI  $\geq$  grade 3 ( $p = 0.71$ ) ; en revanche, en cas d'EIs imputables le traitement par imatinib était davantage interrompu chez la personne âgée (32.7%) par rapport au sujet jeune (5.1%) ( $p = 0.001$ , OR 13.5 IC95% 2.8-65). Aucun facteur prédictif de survenue de cette toxicité n'est actuellement décrit.

#### **2.4.5. Inhibiteurs de mTOR : everolimus**

L'everolimus est un inhibiteur de mTOR qui a l'AMM dans deux indications : en cas de progression après un ITK anti VEGFR dans le carcinome du rein avancé ou métastatique ou en association avec l'exemestane et après progression sous inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens chez les femmes ménopausées présentant un carcinome mammaire avancé ou métastatique, surexprimant les récepteurs hormonaux.

##### **- Rein**

L'everolimus a été testé dans une étude de phase III contre placebo en deuxième ligne après progression sous ITK anti angiogénique (128). La SSP, critère de jugement principal, était augmentée de 1.9 mois dans le bras placebo à 4.0 mois dans le bras everolimus (HR 0.30 IC95% 0.22-0.40 ;  $p < 0.0001$ ), notamment chez les sujets d'au moins 70 ans, passant de 1.9 mois à 5.1 mois ; HR à 0.19, IC95% 0.09-0.37 ;  $p < 0.001$ ). En termes de fréquence, les toxicités étaient similaires selon les différents âges, notamment concernant les hyperglycémies et dyslipidémies. Les stomatites étaient l'EI le plus fréquent chez le patient âgé. Dans l'étude RECORD-1, œdèmes périphériques, toux, rash et diarrhées étaient fréquemment observés chez les sujets âgés (129). Même s'il est bien toléré chez la personne âgée, avec moins de fatigue que sous ITK anti VEGFR, l'everolimus tend à disparaître de l'arsenal thérapeutique du

carcinome rénal avancé/métastatique, devant de nouveaux traitements plus efficaces, notamment les inhibiteurs de PD-1.

- Sein

L'ajout de l'everolimus à l'exemestane en cas de cancers du sein surexprimant les récepteurs aux œstrogènes avancés ou métastatiques en évolution sous anastrozole ou letrozole chez la femme ménopausée a été évalué dans l'étude phase III BOLERO 2 (74). La SSP, critère de jugement principal, était augmentée, passant de 4.1 mois dans le bras exemestane/placebo à 10.6 mois dans le bras exemestane/everolimus (HR à 0.36 ; CI95% 0.27-.47 ;  $p < 0.001$ ). Ceci était particulièrement vrai plus la population était âgée (HR 0.59 en cas d'âge  $\geq 65$ ans et de 0.45 en cas d'âge  $\geq 70$ ans). 38% de la population à l'étude avait 65 ans et plus et 23% au moins 70 ans. L'incidence des principales toxicités (stomatite, infection, rash, pneumopathie et hyperglycémie) était similaire selon l'âge ; cependant l'incidence de mortalité imputable au traitement était plus importante dans la population  $\geq 70$  ans par rapport aux moins de 70 ans : 7.7% contre 1.3% (130). Aucune étude spécifique chez la personne âgée n'existe et aucun facteur prédictif de toxicité n'a été mis en évidence.

### **3. Conclusion et objectifs du travail de thèse**

Bien que représentant une population croissante atteinte de cancer, les personnes âgées restent sous représentées dans les essais cliniques de phase III évaluant la supériorité de nouvelles thérapies dites ciblées comme les ITK. Population hétérogène pouvant être vulnérable au préalable ou vulnérabilisée par l'initiation de ces traitements anti cancéreux, peu de données actuelles existent sur le profil de toxicité, leur incidence ainsi que sur une éventuelle adaptation du traitement par ITK (dose/schéma d'administration). Aucun facteur prédictif de survenue d'une toxicité sous ITK n'est à ce jour identifié.

L'objectif de ce travail de thèse a donc été de décrire les toxicités sévères et d'évaluer les facteurs pronostiques de toxicité sévère chez les patients âgés de 70 ans ou plus, atteints de tumeur solide et traités par un ITK prescrit dans le cadre de l'AMM.

Ce travail a été synthétisé sous la forme d'un article « brief report » pour soumission au journal JAMA Oncology. Les résultats intermédiaires ont également fait l'objet d'une « Poster Discussion » au congrès de l'ASCO 2019 (Abstract n° 11550). Les résultats finaux seront rapportés au congrès de la SOciété Française d'Onco-Gériatrie (SOFOG) 2019, suite à l'acceptation de l'appel à poster.

## Chapitre 2 – Travail original

# **Incidence and Prognostic factors of severe Toxicities of kinase inhibitors in Elderly patients with cancer: The PreToxE study**

## **Authors**

C. Lebreton MS<sup>1</sup>, C. Cantarel MSc<sup>2</sup>, E. Toulza PharmD<sup>3</sup>, R. Desgrippes MD<sup>4</sup>, L. Bozec MD<sup>5</sup>, E. Saada MD<sup>6</sup>, A. Ducoulombier MD<sup>6</sup>, M. Tardy MS<sup>6</sup>, E. Paillaud MD/PhD<sup>7,8</sup>, C. Lalet MSc<sup>2</sup>, S. Mathoulin-Pélissier MD/PhD<sup>2,9</sup>, A. Italiano MD/PhD<sup>1</sup>

## **Author affiliation**

1. Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux, France
2. Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, Institut Bergonie, Bordeaux, France
3. Department of Pharmacy, Vigilance Unit, Institut Bergonie, Bordeaux, France
4. Department of Medical Oncology, CH Saint-Malo, France
5. Department of Medical Oncology, Institut Curie - Hospital Rene Huguenin, Saint-Cloud, France
6. Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France
7. Department of Geriatrics, Geriatric Oncology Unit, APHP, Hopital Européen Georges Pompidou, Paris, France
8. Clinical Epidemiology and Ageing Unit, EA 7376, Université Paris-Est, Creteil, France
9. Bordeaux Population Health Research Center, Inserm UMR 1219, Bordeaux University, Bordeaux, France

**Support** French drug agency (ANSM)

**Trial registration** NCT02751827

## Abstract

### Importance

The introduction of tyrosine and serine/threonine kinase inhibitors (TKI) has ushered in the era of personalized medicine in cancer therapy. Most of the data are extrapolated from larger trials in which older patients generally were a fraction of the participants. Therefore, safety data cannot be extrapolated to the general senior population.

### Objectives

To describe the incidence and prognostic factors of severe toxicities of TKI in cancer patients aged over 70 years.

### Design, settings and participants

The PreToxE study is an observational prospective/retrospective study. Patients  $\geq 70$  years-old with advanced solid tumor and treated with a TKI inhibitor as per drug label were enrolled.

### Main Outcome and measures

The primary endpoint is severe toxicity defined as treatment-related adverse death, persistent or significant disability/incapacity, hospitalization or discontinuation of treatment for more than three weeks.

### Results

212 patients from two independent cohorts' patients entered the study. Median age was 75 years-old (70-88). The most frequent solid tumors were lung (n=66, 31%), breast (n=52, 25%), soft tissues (n=30, 14%), kidney (n=13, 6%) and colon (n=10, 5%). The five most frequent prescribed TKIs were everolimus (n=52, 25%), erlotinib (n=44, 21%), pazopanib (n=39, 18%), regorafenib (n=20, 9%) and gefitinib (n=18, 9%). The prescribed dose was lower than that recommended in the drug label in 83 cases (39%). 87 (41%) patients had a severe toxicity as per protocol definition. This proportion was similar in an independent cohort including 99 patients (n=43, 43%). On multivariate analysis, polypharmacy was the sole factor associated with increased risk of severe toxicity.

### Conclusion and relevance

Despite an upfront dose reduction in almost 50% of patients, severe toxicities occurred in about 40% of elderly patients treated with TKI. The use of at least three concomitant medications is highly predictive of severe toxicities.

### **Key points**

**Questions** What is the rate of targeted therapies severe toxicities in elderly patients and what are their predictive factors of occurrence?

**Findings** Despite an important rate of decreased dose of targeted therapy, severe toxicities occurred in almost half of the patients. Polypharmacy is predictive of their occurrences.

**Meaning** Before the beginning of this cancer treatment, the role of geriatric intervention to prevent such toxicities should be considered.

## Original article

### Introduction

In the two past decades, the introduction of targeted drugs has ushered in the era of personalized medicine in cancer therapy, particularly with the use of tyrosine and serine/threonine kinase inhibitors (TKI). Despite the marked increase in elderly patients requiring care for cancers, patients over the age of 70 were often underrepresented in clinical trials leaving a gap in knowledge about the safety of these agents in this population (1). Elderly patients are at higher risk of adverse events than younger patients because of comorbidities, concomitant treatments, and age-related modifications in pharmacokinetics and pharmacodynamics (2).

We report here the results of the PreToxE study the main objective of which was to characterize the incidence and the prognostic factors for severe toxicities in cancer patients aged over 70 years and treated with a kinase inhibitor.

### Methods

#### *Population*

Eligible patients had to be aged  $\geq 70$  years of age and treated with a TKI as per drug label for a histologically confirmed locally advanced or metastatic solid tumor. All patients provided written informed consent. The study was approved by the “Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III” (Bordeaux, France) and was conducted in compliance with the provisions of the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice guidelines, and French laws and regulations.

#### *Study design*

The study comprised three patients' cohorts: one prospective conducted in six centers and two retrospective conducted at Institut Bergonié (Bordeaux, France) and Centre Antoine Lacassagne (Nice, France), respectively. Adverse events were assessed by version 4.0 of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the National Cancer Institute.

Causality assessment was centrally reviewed by an independent committee including a clinical pharmacist expert in pharmacovigilance issues, a full professor of medical oncology, and a medical oncologist.

### *Objectives*

The primary end point was the occurrence of severe toxicities, defined pragmatically as any drug-related adverse event resulting in: death, persistent or significant disability/incapacity, unexpected hospitalization, drug discontinuation for more than three weeks or definitive discontinuation. Secondary endpoint was the occurrence of adverse events (AEs) as per CTCAE.

### *Statistical analyses*

The cut-off date for statistical analysis of baseline demographic data and safety outcome was 6<sup>th</sup> May 2019. Descriptive statistics were used to show the distribution of variables in the population. Differences between groups were evaluated by chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and Student's test for continuous variables. Prognostic factors were planned to be identified by univariate and multivariate analyses using a Cox regression model. Variables tested in univariate analysis: age, social isolation, number of concomitant medications, number of metastatic sites, number of prior lines of anti-cancer systemic treatments, anti-angiogenic (AA) activity of the TKI, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Status (PS), Charlson Comorbidity Index, number metastatic sites and alteration of schedules and doses. Variables associated with severe toxicities with a P-value <0.25 in the univariate analysis were planned to be included in the multivariate analysis. Analyses were carried out using SPSS 18.0 statistical software (IPSS Inc., Chicago, IL). All statistical tests were two-sided, and  $P < 0.05$  indicated statistical significance.

## **Results**

### *Patient characteristics*

311 patients were enrolled in the study (prospective cohort: n=41, retrospective cohort A: n= 171, retrospective validation cohort B: n=99). Their characteristics are described in *Table 1*. 27 (66%) patients in the prospective cohort, 56 (32%) in the retrospective cohort A and 53 (53%) in the retrospective cohort B had lower TKI prescribed dose at baseline.

	Prospective cohort	Retrospective cohort A	Retrospective cohort B
Characteristics	N=41	N=171	N=99
<b>Sexe - no. (%)</b>			
Male	25 (61)	73 (43)	63 (64)
Female	16 (39)	98 (57)	36 (36)
<b>Median Age - year (range)</b>	79 (70-87)	74 (70-88)	76 (70-92)
<b>Life alone - no. (%)</b>			
Missing	0 (0)	30 (18)	26 (26)
No	23 (56)	98 (57)	58 (59)
Yes	18 (44)	43 (25)	15 (15)
<b>ECOG Performans Status - no. (%)</b>			
Missing	1 (2)	0 (0)	7 (7)
0	10 (25)	42 (24)	25 (25)
1	25 (61)	83 (49)	56 (57)
2	3 (7)	44 (26)	9 (9)
3	2 (5)	2 (1)	2 (2)
<b>Median BMI - no. (kg/m<sup>2</sup>) (range)</b>	25 (14-36)	25 (15-39)	24 (17-41)
<b>Median concomitant medications - no. (range)</b>	7 (1-25)	4 (0-12)	3 (0-10)
<b>Median Charlson Comorbidity Index* -no. (range)</b>	7 (6-12)	7 (6-16)	7 (6-13)
<b>Cancer type - no. (%)</b>			
Pancreas	0 (0)	2 (1)	2 (2)
Liver	4 (10)	0 (0)	12 (12)
Kidney	5 (12)	8 (4)	47 (48)
Thyroid	2 (5)	8 (4)	3 (3)
Stomach	5 (12)	0 (0)	0 (0)
Soft tissue	3 (7)	27 (16)	3 (3)
Colon	0 (0)	10 (6)	14 (14)
Rectum	1 (2)	3 (2)	6 (6)
Small intestine	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Lung	2 (5)	64 (37)	0 (0)
Breast	1 (2)	51 (30)	0 (0)
Bone	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Other	13 (33)	0 (0)	12 (12)
<b>Median prior cancer treatments - no. (range)</b>	1 (0-5)	1 (0-8)	0 (0-6)
<b>Metastatic sites - no. (%)</b>			
Missing	0 (0)	0 (0)	1 (1)
0	9 (22)	12 (6)	13 (13)
1	14 (35)	51 (30)	19 (20)
2	9 (23)	51 (30)	39 (39)
3	5 (12)	42 (25)	17 (17)
4	1 (2)	9 (5)	6 (6)
5	1 (2)	6 (4)	3 (3)
6	1 (2)	0 (0)	0 (0)
7	0 (0)	0 (0)	1 (1)
8	1 (2)	0 (0)	0 (0)

Characteristics	Prospective cohort	Retrospective cohort A	Retrospective cohort B
	N=41	N=171	N=99
<b>TKI - no. (%)</b>			
Pazopanib	21 (52)	18 (10)	18 (18)
Regorafenib	6 (15)	14 (8)	19 (19)
Sorafenib	4 (10)	1 (1)	19 (19)
Sunitinib	6 (15)	6 (4)	37 (38)
Ceritinib	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Crizotinib	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Erlotinib	1 (2)	43 (24)	0 (0)
Gefitinib	1 (2)	17 (10)	0 (0)
Imatinib	0 (0)	8 (5)	0 (0)
Lapatinib	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Lenvatinib	1 (2)	6 (4)	0 (0)
Osimertinib	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Vandetanib	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Afatinib	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Everolimus	0 (0)	52 (29)	0 (0)
Axitinib	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Cabozantinib	0 (0)	0 (0)	3 (3)
<b>Anti-angiogenic effect - no. (%)</b>			
No	3 (7)	125 (73)	0 (0)
Yes	38 (93)	46 (27)	99 (100)

*Table 1: Demographic and Baseline Characteristics*

Abbreviation: TKI tyrosine kinase inhibitor, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group and BMI Body Mass Index

\*details in the supplementary data table S1

### *Severe toxicities*

Among two hundred twelve patients, eighty-seven patients (41%) presented with at least one severe toxicity as defined by the study protocol. The characteristics of the severe toxicities are summarized in the *Table 2*. 109 (53%) patients have at least one treatment-related adverse event (*Table 2*). The two most frequent treatment-related adverse events were grade 3-4 fatigue (10%) and grade 3-4 anorexia (5%). These proportion are similar in an independent retrospective validation cohort (*Table 2*), with 43 (43%) of the 99 patients which presented with at least one severe toxicity.

	Prospective and retrospective A cohorts N=212	Retrospective B cohort N=99
<b>Severe toxicities</b>		
<b>Rate – no. ; % (95%CI)</b>	87 ; 41 (34-48)	43 ; 43 (34-54)
<b>Treatment modification - no. (%)</b>		
No	17 (8)	4 (4)
Definitive discontinuation	60 (28)	35 (76)
Discontinuation > 21 days	10 (5)	6 (6)
Discontinuation ≤ 21 days	10 (5)	1 (1)
<b>Severity criteria - no. (%)</b>		
No	44 (21)	24 (24)
Hospitalization	37 (18)	17 (17)
Death	1 (1)	0 (0)
Persistent or significant disability/incapacity	23 (11)	6 (6)
<b>Treatment - related AE</b>		
<b>Maximal Grade - no. (%)</b>		
Grades 1, 2	44 (21)	11 (11)
Grades 3, 4	63 (30)	37 (37)
Grade 5	1 (1)	0 (0)
Missing	1 (1)	0 (0)
<b>Reported in ≥ 2% of patients</b>		
<b>Grades 1-2 -no. (%)</b>		
Fatigue	5 (2)	3 (3)
Diarrhea	4 (2)	3 (3)
<b>Grade 3-4 - no. (%)</b>		
Fatigue	21 (10)	14 (14)
Anorexia	11 (5)	4 (4)
Mucositis oral	5 (2)	5 (5)
Hypertension	0 (0)	4 (4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0)	3 (3)
Diarrhea	4 (2)	2 (2)
Dyspnea	4 (2)	0 (0)
Vomiting	0 (0)	3 (3)
Vertigo	0 (0)	2 (2)
Anal ulcer	0 (0)	2 (2)
Nausea	0 (0)	2 (2)
Rectal hemorrhage	0 (0)	2 (2)
Dehydration	0 (0)	2 (2)
Urticaria	0 (0)	2 (2)

**Table 2: Characteristics of severe toxicities**

Abbreviation: AE Adverse Event

### Prognostic factors of severe toxicities

Univariate analysis of severe toxicities is summarized in the *Table 3*. In multivariate analysis, adjusted on sex and age, a number of concomitant medications  $\geq 3$  was the only variable associated significantly with increased risk of severe toxicities (Odds Ratio 2.09 95%CI 1.14-3.82;  $p=0.017$ ).

Variable	N	Odds ratio (OR)	Prospective and retrospective A cohorts		P Value
			95%CI		
			Inferior	Superior	
<b>Univariate analysis</b>					
<b>Sex</b>	212	1,39	0,80	2,42	<b>0,238</b>
<i>Female vs male</i>					
<b>Age (year)</b>	212	1,23	0,71	2,13	0,462
<i><math>\geq 75</math> vs <math>&lt; 75</math></i>					
<b>ECOG Performans Status</b>	211	1,17	0,61	2,21	0,640
<i><math>\geq 1</math> vs <math>&lt; 0</math></i>					
<b>Entourage</b>	182	1,52	0,82	2,84	<b>0,184</b>
<i>No vs Yes</i>					
<b>Number of metastatic sites</b>	212	1,21	0,69	2,11	0,515
<i><math>\geq 2</math> vs 0-1</i>					
<b>Prior treatments</b>	212	1,51	0,83	2,76	<b>0,178</b>
<i><math>\geq 1</math> vs <math>&lt; 1</math></i>					
<b>Charlson index</b>	209	1,28	0,74	2,24	0,378
<i><math>\geq 7</math> vs <math>&lt; 7</math></i>					
<b>Concomitant medications</b>	212	2,05	1,13	3,71	<b>0,018</b>
<i><math>\geq 3</math> vs <math>&lt; 3</math></i>					
<b>TKI with anti-angiogenic action</b>	212	1,23	0,70	2,15	0,471
<i>Yes vs no</i>					
<b>Prescribe dose as per drug label</b>	212	1,30	0,75	2,27	0,350
<i>Non accordance vs accordance</i>					
<b>Multivariate analysis</b>					
<b>Sex</b>	212	1,54	0,87	2,74	0,138
<i>Female vs male</i>					
<b>Age (years)</b>	212	1,22	0,69	2,16	0,500
<i><math>\geq 75</math> vs <math>&lt; 75</math></i>					
<b>Concomitant medications</b>	212	2,09	1,14	3,82	<b>0,017</b>
<i><math>\geq 3</math> vs <math>&lt; 3</math></i>					

*Table 3: Prognostic factors of severe toxicities: univariate and multivariate analysis*

## **Discussion**

Despite representing an increasing proportion of patients diagnosed with cancer, elderly patients represent only a minority of the population included in clinical trials due to several factors such as: comorbidities, performance status, and poorer access to tertiary centers with high level of clinical research activity (3). It is therefore crucial to understand to what extent elderly experience severe toxicities in order to optimize the management of this vulnerable population. By pooling data from three cohorts of elderly patients managed in “real-world” practice across multiple cancer care settings, our study provided new insights to the scientific community regarding the safety of targeted therapies in this population. Indeed, the current study showed that 41% of patients aged over 70 years and treated with a TKI suffered from a severe toxicity resulting in a hospitalization for 18% of them.

Elderly patients with cancer are more likely to experience polypharmacy than younger patients because they tend to have more comorbidities requiring pharmacotherapy (4). The risk for pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions is therefore high, as is the risk of adverse events, particularly since TKI have a narrow therapeutic window (5). For instance, gefitinib and erlotinib which are approved for the management of non-small cell lung cancer metabolized by cytochromes (CYP) enzymes (6). Hence concomitant treatment with CYP enzymes inhibitor may results in increased concentrations and therefore increased toxicities such as skin rash or diarrhea. Moreover, drug to drug interactions are more likely in the elderly due to gradual decline in renal and hepatic function that affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the multiple drugs they take (7-9). The fact that our study identified polypharmacy as the unique factor associated with increased risk of severe toxicity underscore the crucial need for medical oncologist to perform a careful drug to drug evaluations when prescribing TKI in elderly patients.

### *Limitations*

One of the main limitations of this study was the limited number of patients included in the prospective cohort which not allowed to perform drug concentration monitoring and to correlate pharmacokinetics with risk of severe toxicity. Indeed, the decline in renal and liver functions as well as interactions with other drugs could impact TKI concentrations. Monitoring

of TKI pharmacokinetics in elderly patients may help to adapt drug dose more proactively and therefore reducing the risk of severe toxicity even if this has been demonstrated prospectively.

## **Conclusion**

To the best of our knowledge, the PreToxE study is the first to assess the burden of severe toxicities of TKI in elderly cancer patients treated in a real-life setting. Despite an upfront dose reduction in almost 50% of patients, severe toxicities occurred in about 40% of them. The use of at least three concomitant medications is significantly associated with an increased risk of severe toxicity. These findings suggest a crucial role for geriatric intervention before starting TKI in elderly patients with a specific focus on polypharmacy.

## References

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 Nov 15;22(22):4626–31.
2. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management<sup>1</sup>. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(2):169–75.
3. Lara PN, Higdon R, Lim N, Kwan K, Tanaka M, Lau DHM, et al. Prospective Evaluation of Cancer Clinical Trial Accrual Patterns: Identifying Potential Barriers to Enrollment. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1728–33.
4. Puts M, Monette J, Girre V, Costa-Lima B, Wolfson C, Batist G, et al. Potential Medication Problems in Older Newly Diagnosed Cancer Patients in Canada during Cancer Treatment. *Drugs Aging.* 2010 Jul 1;27(7):559–72.
5. Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Ann Oncol.* 2013 Oct 1;24(suppl\_7):vii36–40.
6. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential Metabolism of Gefitinib and Erlotinib by Human Cytochrome P450 Enzymes. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 15;13(12):3731–7.
7. Wauthier V, Verbeeck R, Buc Calderon P. The Effect of Ageing on Cytochrome P450 Enzymes: Consequences for Drug Biotransformation in the Elderly. *Curr Med Chem.* 2007 Mar 1;14(7):745–57.
8. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(3):331–9.
9. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The Influence of Age and Sex on the Clearance of Cytochrome P450 3A Substrates. *Clin Pharmacokinet.* 2005 Jan 1;44(1):33–60.

## Supplementary data

<b>Charlson Index items</b>	<b>Prospective cohort N=41 (%)</b>	<b>Retrospective cohort A N=171 (%)</b>	<b>Retrospective cohort B N=99 (%)</b>
<b>Myocardial infarction</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	37 (90)	155 (90)	82 (83)
Yes	1 (3)	16 (10)	11 (11)
<b>Congestive heart failure</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	36 (88)	162 (95)	89 (90)
Yes	2 (5)	9 (5)	4 (4)
<b>Peripheral vascular disease</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	32 (78)	154 (90)	75 (76)
Yes	6 (15)	17 (10)	18 (18)
<b>Cerebrovascular disease</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	33 (81)	161 (94)	91 (92)
Yes	5 (12)	10 (6)	2 (2)
<b>Dementia</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	36 (88)	171 (100)	93 (94)
Yes	2 (5)	0 (0)	0 (0)
<b>Chronic pulmonary disease</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	34 (83)	153 (90)	89 (90)
Yes	4 (10)	18 (10)	4 (4)
<b>Connective tissue disease</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	37 (90)	168 (98)	90 (91)
Yes	1 (3)	3 (2)	3 (3)
<b>Peptic ulcer disease</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	36 (88)	162 (95)	90 (91)
Yes	2 (5)	9 (5)	3 (3)
<b>Mild liver disease</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	37 (90)	171 (100)	91 (92)
Yes	1 (3)	0 (0)	2 (2)
<b>Diabetes without chronic complication</b>			
Missing	3 (7)	9 (5)	6 (6)
No	34 (83)	153 (90)	71 (72)
Yes	4 (10)	18 (11)	22 (22)

<b>Charlson Index items</b>	<b>Prospective cohort N=41 (%)</b>	<b>Retrospective cohort A N=171 (%)</b>	<b>Retrospective cohort B N=99 (%)</b>
<b>Hemiplegia or paraplegia</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	38 (92)	169 (99)	93 (94)
Yes	0 (0)	2 (1)	0 (0)
<b>Renal disease</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	38 (93)	158 (92)	88 (89)
Yes	0 (0)	13 (8)	5 (5)
<b>Diabetes with chronic complication</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	38 (93)	164 (96)	91 (92)
Yes	0 (0)	7 (4)	2 (2)
<b>Any malignancy without metastasis</b>			
Missing	3 (7)	9 (5)	6 (6)
No	33 (81)	147 (86)	79 (80)
Yes	5 (12)	24 (14)	14 (14)
<b>Leukemia</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	37 (90)	171 (100)	90 (91)
Yes	1 (2)	0 (0)	3 (3)
<b>Lymphoma</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	38 (93)	170 (99)	93 (94)
Yes	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<b>Moderate or severe liver disease</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	37 (90)	171 (100)	87 (88)
Yes	1 (2)	0 (0)	6 (6)
<b>AIDS</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	0 (0)	171 (100)	93 (94)
Yes	38 (93)	0 (0)	0 (0)
<b>Metastatic solid tumor</b>			
Missing	3 (7)	0 (0)	6 (6)
No	38 (93)	171 (100)	93 (94)
Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*Table S1: Charlson Comorbidity Index in the two cohorts*

Abbreviation: AIDS acquired immune deficiency syndrome

# Poster Session – Congrès ASCO 2019 (Abstract 11550)

## Predicting Severe Toxicity of Targeted Therapies in Elderly Patients With Cancer (PreToxE): A Multicenter, Prospective and Retrospective Study

C. Lebreton<sup>1</sup>, C. Cantarel<sup>2</sup>, E. Toulza<sup>3</sup>, R. Desgrippes<sup>4</sup>, L. Bozec<sup>5</sup>, E. Saada<sup>6</sup>, A. Ducoulombier<sup>6</sup>, M. Tardy<sup>6</sup>, E. Paillaud<sup>7,8</sup>, C. Lalet<sup>2</sup>, S. Mathoulin-Pélissier<sup>2,9</sup>, A. Italiano<sup>1</sup>

1. Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux, France ; 2. Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, Institut Bergonie, Bordeaux, France ; 3. Department of Pharmacy, Vigilance Unit, Institut Bergonie, Bordeaux, France ; 4. Department of Medical Oncology, CH Saint-Malo, France ; 5. Department of Medical Oncology, Institut Curie - Hospital Rene Huguenin, Saint-Cloud, France ; 6. Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France ; 7. Department of Geriatrics, Geriatric Oncology Unit, APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France ; 8. Clinical Epidemiology and Ageing Unit, EA 7376, Université Paris-Est, Creteil, France; 9. Bordeaux Population Health Research Center, Inserm UMR 1219, Bordeaux University, Bordeaux, France

### Background

- Introduction of targeted therapy: a new era for cancer therapy with the introduction of personalized medicine
- Few trials of targeted therapy specifically conducted in elderly<sup>1</sup>
- Data for elderly usually extrapolated from general population<sup>2</sup>
- Elderly population: comorbidities and frailty
- Urgent need to focus on this specific population to establish predictive factors of severe toxicity

### Objectives

- Identification of predictive factors of severe toxicity by multivariate analysis
- Study supported by the french agency for drug safety (ANSM)

### Patients & Methods

- Three cohorts of patients  $\geq 70$  years old with advanced solid tumor:
  - two french retrospective cohorts: Institut Bergonie (IB), Bordeaux and Centre Antoine Lacassagne (CAL), Nice
  - one french multicentric prospective cohort
- Patients treated with a tyrosine/threonine kinase inhibitor (TKI) as per drug label
- Clinical and biological collected data centralized at the beginning of the treatment
- Primary endpoint: severe toxicity defined as treatment-related death, persistent or significant disability/incapacity, unexpected hospitalization, discontinuation of treatment for more than three weeks
- All adverse events were centrally reviewed by the steering committee
- Identification of factors associated with an increased risk of severe toxicity : modeling strategy (logistic regression model), candidate prognostic factors. All models were adjusted for age and sex.

### Results

Figure 1. Enrollment and outcomes

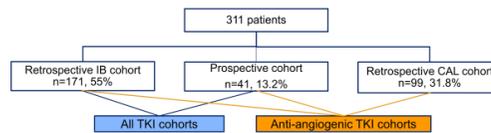


Table 1. Patients characteristics

	All TKI Cohorts		Anti-angiogenic TKI cohorts			
	N	%	Retrospective IB and prospective cohorts		Retrospective CAL cohort	
Sex						
Male	98	46.2	57	67.9	63	63.6
Female	114	53.8	27	32.1	36	36.4
ECOG Performance Status (PS)						
non available	1	0.5	1	1.2	7	7.1
0	52	24.5	17	20.2	25	25.3
1	108	50.9	51	60.7	56	56.6
2	47	22.2	13	15.5	9	9.1
3	4	1.9	2	2.4	2	2.0
Total	212	100	84	100	99	100

Table 2. Severe toxicity grading in the two analytic cohorts

Grade	All TKI Cohorts		Anti-angiogenic TKI cohorts			
	N	%	Retrospective IB and prospective cohorts		Retrospective CAL cohort	
Grade 1, 2	62	38.3	25	35.7	16	21.9
Grade 3, 4	98	60.5	45	64.3	57	78.1
Grade 5	1	0.6	0	0	0	0
Missing	1	0.6	0	0	0	0

### In all TKI cohorts

- Age: Mean 76.0 (std 4.5) ; Median 75.0 (range 70.0-88.0)
- Prior cancer treatments: Mean 1.7 (std 1.8) ; Median 1.0 (range 0-8.0)
- Concomitant medications: Mean 4.6 (std 4.0) ; Median 4.0 (range 0-25.0)

### 5 most frequent tumor types

- lung 66 (31.1%)
- breast 52 (24.5%)
- soft tissues 30 (14.2%)
- kidney 13 (6.1%)
- colon 10 (4.7%)

### 5 most frequent prescribed TKIs

- everolimus 52 (24.5%)
- erlotinib 44 (20.8%)
- pazopanib 39 (18.4%)
- regorafenib 20 (9.4%)
- gefitinib 18 (8.5%)

Prescribed lower dose as recommended in 39.2% of cases

### $\geq 1$ severe toxicity in 87 (41%) patients

- hospitalization: 49 (30.2%)
- discontinuation of treatment more than 3 weeks: 20 (12.3%)
- definitive discontinuation of treatment: 111 (68,5%)
- persistent or significant disability/incapacity: 35 (21,6%)

### $>1$ grade I-II severe toxicities

- fatigue 5 (2.4%)
- diarrhea 4 (1.9%)
- vomiting 3 (1.4%)
- anorexia 3 (1.4%)
- dyspnea 3 (1.4%)
- dysgeusia 3 (1.4%)
- pneumonia 3 (1.4%)
- epistaxis 3 (1.4%)
- skin – Other 3 (1.4%)

### $>1$ grade III-IV severe toxicities

- fatigue 21 (9.9%)
- anorexia 11 (5.2%)
- mucositis oral 5 (2.4%)
- diarrhea 4 (1.9%)
- dyspnea 4 (1.9%)
- lung infection 3 (1.4%)
- anemia 3 (1.4%)
- arthralgia 3 (1.4%)
- myalgia 3 (1.4%)

### Factors associated with increased risk of severe toxicity

- Univariate analysis (all TKI cohorts)
  - female sex
  - $\geq 3$  concomitant medications
  - $\geq 1$  prior cancer treatments
- Multivariate analysis (adjusted on age and sex)
  - All TKI cohorts: the use of  $\geq 3$  concomitant medications is significantly associated with an increased risk of severe toxicity (p=0,0169 ; AIC=286,8)
  - Anti-angiogenic TKI cohort: no independent predictive factors identified

Table 3. Multivariate analysis on the all TKI cohort (AIC = 286,8)

Variable	Odds ratio	95 % CI		p-value (<0.05)
		Inferior	Superior	
Sex Female vs male	1,543	0,870	2,736	0,1378
Age (years) $\geq 75$ vs $<75$	1,218	0,687	2,157	0,5001
Concomitant medications $\geq 3$ vs $<3$	2,088	1,141	3,819	0,0169

### Conclusions

- The risk of severe toxicity in elderly patients treated with a TKI is about 40%.
- The use of  $\geq 3$  concomitant medications is significantly associated with an increased risk of severe toxicity.
- The role of geriatric intervention to prevent such toxicities should be considered particularly in this specific population

### References

1. Talarico, L et al. J Clin Oncol, 2004. 22(22): p. 4626-31
2. Scher, K.S. et al. J Clin Oncol, 2012. 30(17): p. 2036-8

## **Abstract soumis et accepté pour session poster au congrès SOFOG**

**2019**

### **Prédiction de toxicités sévères associées à un traitement par thérapie ciblée chez des patients âgés atteints d'un cancer avancé : étude de cohorte multicentrique**

Auteurs : Coriolan Lebreton<sup>1</sup>, Coralie Cantarel<sup>2</sup>, Carine Bellera<sup>2</sup>, Simone Mathoulin-Pélissier<sup>2</sup>, Antoine Italiano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut Bergonié, Centre de lutte contre le cancer, Département d'oncologie médicale, Bordeaux, France

<sup>2</sup> Institut Bergonié, Centre de lutte contre le cancer, Inserm CIC-EC 14.01 (Epidémiologie clinique), Unité de recherche et d'épidémiologie cliniques, Bordeaux, France

Auteur correspondant : Coriolan Lebreton

#### Abstract

**Objectif** Décrire les toxicités sévères d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) et rechercher les facteurs prédictifs associés chez des sujets âgés atteints d'un cancer avancé.

**Méthode** Les patients âgés de 70 ans ou plus, traités par un ITK dans le cadre de l'AMM, ont été inclus dans une cohorte prospective multicentrique ou rétrospective monocentrique, selon le centre de traitement : Institut Bergonié (IB, Bordeaux) et Centre Antoine Lacassagne (CAL, Nice). Les données cliniques, l'histoire de la maladie, les traitements reçus et les événements indésirables (EI) ont été recueillis pour la première année de traitement. Une toxicité sévère est définie comme tout EI imputable au traitement, entraînant son arrêt durant trois semaines minimum ou un critère de sévérité (hospitalisation, décès ou invalidité). Les facteurs pronostiques de toxicités sévères ont été recherchés par régression logistique multivariée quel que soit le type d'ITK (cohortes prospective et rétrospective IB poolées), et en ciblant uniquement les patients traités par un ITK ayant une action anti-angiogénique (VEGFR) (cohortes poolées et cohorte rétrospective CAL distinctement).

**Résultats** Un total de 311 patients a été inclus dans l'étude (cohorte prospective n=41, cohorte rétrospective IB n=171, cohorte rétrospective CAL n=100). 39% des patients des cohortes prospectives et IB poolées ont été traités par un ITK VEGFR, contre 99% des patients de la cohorte CAL. L'âge médian est de 75 ans (étendue : 70-88 ans) dans les cohortes poolées et 76 ans (étendue : 70-92 ans) dans la cohorte CAL. Tout type d'ITK, plus de la moitié des patients sont des femmes dans les cohortes poolées (53.8%), contre près d'un tiers des sujets traités par un ITK VEGFR (32,1% cohortes poolées ; 36,3% cohorte CAL). Plus de 40% des patients ont eu au moins une toxicité sévère (tout type d'ITK : 41% cohortes poolées ; VEGFR : 44% cohorte poolées et 43% cohorte CAL). Tout type d'ITK confondu, le taux de toxicités sévères de grade 3-4 est de 30% (24-36). Il est de 31% (21-42) et 37% (28-48) dans les cohortes poolées et la cohorte CAL respectivement, lors d'un traitement par un ITK VEGFR. Ajusté sur l'âge et le sexe, tout type d'ITK confondu, un nombre de traitements concomitants supérieur ou égal à 3 est associé à une probabilité plus élevée de toxicités sévères (p=0,017). Lors d'un traitement par un ITK VEGFR, aucune association n'a été retrouvée entre les facteurs testés et la probabilité de toxicités sévères.

**Discussion** Un biais de sélection sur le type d'action de l'ITK prescrit entre les centres et la prépondérance de patients du centre IB dans la cohorte prospective sont les principales limites de cette étude.

**Conclusion** 40% des patients présentent au moins une toxicité sévère durant la première année de traitement. Un nombre d'au moins 3 traitements concomitants est hautement prédictif de toxicité sévère. Une intervention gériatrique doit être envisagée pour prévenir ces toxicités.

Mots-clés : onco-gériatrie, toxicité sévère, ITK

## Chapitre 3 – Conclusion

L'étude PreToxE est la première à évaluer les toxicités sévères des thérapies ciblées de type ITK et inhibiteurs de mTOR chez les personnes âgées. Notre étude comporte des biais, inhérents à la difficulté de recruter des patients de cette population dans des essais prospectifs observationnels et au recueil rétrospectif de données biologiques et d'onco-gériatriques parfois manquantes. Ainsi, des items du G-CODE (56), seuls le recueil de l'entourage et l'index de comorbidités de Charlson ont pu être réalisés ; des scores prédictifs de toxicités aux chimiothérapies CRASH et CARG scores (30,57), seul l'ECOG PS a été complété.

Néanmoins nous avons pu constater un important taux de survenue de toxicités sévères dans notre étude, touchant presque un patient sur deux, et ce malgré une concession de dose initiale chez 39% des patients. Nous expliquons cet important taux par le pragmatisme de la définition que nous avons donné au terme « toxicité sévère », davantage tourné vers la vie réelle (interruption, hospitalisation, incapacité, etc.) que vers une cotation des effets indésirables plus adaptée aux études cliniques qu'aux vulnérabilités des personnes âgées.

Une poly-médication, c'est-à-dire la prise concomitante de trois ou plus médicaments par jour, était associée à la survenue de ces toxicités sévères. Ceci s'explique par les interactions des ITK avec les autres médicaments au niveau du cytochrome P450 3A4, avec l'accumulation plasmatique et le retard d'élimination qui en résulte. Ce facteur prédictif met en lumière la nécessité d'une évaluation gériatrique préalable à l'introduction des thérapies ciblées pour évaluer le patient dans sa globalité. Ainsi, une conciliation médicamenteuse pourra être envisagée, avec l'utilisation d'outils standardisés comme les Critères Beers® de la Société Américaine de Gériatrie (131) ou encore l'algorithme de « déprescription » de Scott (132).

En conclusion, ce travail souligne l'importance d'un changement de pratiques, avec la nécessité d'une inclusion plus large des patients âgés, qu'ils soient vulnérables ou non, dans les essais cliniques ; ainsi, nous aurons une information plus fiable sur l'efficacité et la toxicité de nos traitements anti-cancéreux sur cette population hétérogène qui représente une part croissante de notre patientèle.

## Bibliographie

1. INSEE. Population par sexe et groupe d'âges en 2019. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
2. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of Cancer Incidence in the United States: Burdens Upon an Aging, Changing Nation. *J Clin Oncol*. 27 avr 2009;27(17):2758-65.
3. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 1 août 2011;29(25):3457-65.
4. INCA. Etat des lieux et perspectives et perspectives en onco-gériatrie. 2009;
5. Hurria A, Wildes T, Blair SL, Browner IS, Cohen HJ, Deshazo M, et al. Senior adult oncology, version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. janv 2014;12(1):82-126.
6. INCA. Plan Cancer 2003-2007. 2003;
7. INCA. Plan Cancer 2009-2013. 2009;
8. INCA. Plan Cancer 2014-2019. 2014;
9. Hurria A, Cohen HJ, Extermann M. Geriatric Oncology Research in the Cooperative Groups: A Report of a SIOG Special Meeting. *J Geriatr Oncol*. 1 juin 2010;1(1):40-4.
10. Hurria A, Mohile SG, Dale W. Research Priorities in Geriatric Oncology: Addressing the Needs of an Aging Population. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. févr 2012;10(2):286-8.
11. 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*. 15 nov 2004;22(22):4626-31.
12. Scher KS, Hurria A. Under-Representation of Older Adults in Cancer Registration Trials: Known Problem, Little Progress. *J Clin Oncol*. 30 avr 2012;30(17):2036-8.

13. Daste A, Chakiba C, Domblides C, Gross-goupil M, Quivy A, Ravaud A, et al. Targeted therapy and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. 1 déc 2016;69:199-215.
14. European Medicines Agency. CH Topic E7. Studies in support of special populations: geriatrics. 1994; Disponible sur: <<http://www.emea.europa.eu/oc/geriatrics/ich/037995en.pdf>>
15. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer*. 1 sept 2000;36(14):1741-54.
16. Surbone A, Kagawa-Singer M, Terret C, Baider L. The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper. *Ann Oncol*. 1 avr 2007;18(4):633-8.
17. Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *The Oncologist*. 6 janv 2000;5(3):224-37.
18. Bretagne M, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Thomas-Schoemann A, Chahwakilian A, Orvoen G, et al. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'angiogenèse et sujets âgés : tolérance, évaluation pré-thérapeutique et gestion des effets indésirables. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mars 2016;103(3):259-72.
19. Baker SD, Schaik RHN van, Rivory LP, Tije AJ ten, Dinh K, Graveland WJ, et al. Factors Affecting Cytochrome P-450 3A Activity in Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 15 déc 2004;10(24):8341-50.
20. Quivy A, Daste A, Harbaoui A, Duc S, Bernhard J-C, Gross-Goupil M, et al. Optimal management of renal cell carcinoma in the elderly: a review. *Clin Interv Aging*. 2013;8:433-42.
21. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, Noé G, Boudou-Rouquette P, Vidal M, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 janv 2014;89(1):179-96.
22. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer*. 1 juin 2010;46(9):1502-13.

23. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 10 mai 2007;25(14):1824-31.
24. Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treat Rev*. 1 août 2005;31(5):380-402.
25. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Rubenstein LZ, Adams J. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *The Lancet*. 23 oct 1993;342(8878):1032-6.
26. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in Development of the Index of ADL. *The Gerontologist*. 1 mars 1970;10(1\_Part\_1):20-30.
27. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*. 1 oct 1969;9(3\_Part\_1):179-86.
28. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 15 janv 2002;20(2):494-502.
29. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1998;16(4):1582-7.
30. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 10 juill 2016;34(20):2366-71.
31. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community. *N Engl J Med*. 29 déc 1988;319(26):1701-7.
32. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the « get-up and go » test. *Arch Phys Med Rehabil*. juin 1986;67(6):387-9.
33. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med*. 15 mars 2004;116(6):394-401.

34. Williams CM. Using Medications Appropriately in Older Adults. *Am Fam Physician*. 15 nov 2002;66(10):1917.
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1 janv 1987;40(5):373-83.
36. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a Geriatric Residential Population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(2):130-7.
37. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med*. 1 oct 1980;69(4):491-7.
38. Wallace JI, Schwartz RS, LaCroix AZ, Uhlmann RF, Pearlman RA. Involuntary Weight Loss in Older Outpatients: Incidence and Clinical Significance. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(4):329-37.
39. Reynolds MW, Fredman L, Langenberg P, Magaziner J. Weight, Weight Change, and Mortality in a Random Sample of Older Community-Dwelling Women. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(12):1409-14.
40. Newman AB, Yanez D, Harris T, Duxbury A, Enright PL, Fried LP. Weight Change in Old Age and its Association with Mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(10):1309-18.
41. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1 févr 1999;15(2):116-22.
42. Toliusiene J, Lesauskaite V. The nutritional status of older men with advanced prostate cancer and factors affecting it. *Support Care Cancer*. 1 oct 2004;12(10):716-9.
43. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1 nov 1975;12(3):189-98.
44. Royall DR, Espino DV, Polk MJ, Verdeja R, Vale S, Gonzales H, et al. Validation of a Spanish translation of the CLOX for use in Hispanic samples: the Hispanic EPESE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(2):135-41.

45. Cowppli-Bony P, Fabrigoule C, Letenneur L, Ritchie K, Alperovitch A, Dartigues JF, et al. Le test des 5 mots : validité dans la détection de la maladie d'Alzheimer dans la population générale. /data/revues/00353787/01610012/1205/ [Internet]. 1 mars 2008 [cité 14 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/105194>
46. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1 janv 1982;17(1):37-49.
47. Marc LG, Raue PJ, Bruce ML. Screening Performance of the Geriatric Depression Scale (GDS-15) in a Diverse Elderly Home Care Population. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* nov 2008;16(11):914-21.
48. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *L'Encephale.* avr 1997;23(2):91-9.
49. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer.* 1 sept 2000;36(14):1741-54.
50. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE* [Internet]. 11 déc 2014 [cité 15 mai 2019];9(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4263738/>
51. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 1 août 2012;23(8):2166-72.
52. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2015;26(2):288-300.
53. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving

Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 21 mai 2018;36(22):2326-47.

54. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 1 mars 2018;29(3):544-62.

55. Frailty as a Predictor | SIOG [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <http://siog.org/content/frailty-predictor>

56. Paillaud E, Soubeyran P, Caillet P, Cudennec T, Brain E, Terret C, et al. Multidisciplinary development of the Geriatric Core Dataset for clinical research in older patients with cancer: A French initiative with international survey. *Eur J Cancer*. 1 nov 2018;103:61-8.

57. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-86.

58. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer. *J Clin Oncol*. 16 avr 2012;30(15):1829-34.

59. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc J-F, Ceccaldi J, et al. Functional Decline in Older Patients With Cancer Receiving First-Line Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 23 sept 2013;31(31):3877-82.

60. Ramjaun A, Nassif MO, Krotneva S, Huang AR, Meguerditchian AN. Improved targeting of cancer care for older patients: A systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. *J Geriatr Oncol*. 1 juill 2013;4(3):271-81.

61. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.

62. Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nat Med*. nov 2013;19(11):1389-400.

63. Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell*. 21 oct 1994;79(2):185-8.
64. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. juin 2003;9(6):669.
65. Wikstrand CJ, Bigner DD. Prognostic Applications of the Epidermal Growth Factor Receptor and Its Ligand, Transforming Growth Factor- $\alpha$ . *JNCI J Natl Cancer Inst*. 3 juin 1998;90(11):799-813.
66. Ardizzoni A, Tiseo M. Combination of Target Agents: Challenges and Opportunities. *J Thorac Oncol*. 1 mai 2007;2(5, Supplement 1):S4-6.
67. 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*. 22 août 2013;369(8):722-31.
68. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of Arterial Thromboembolic Events With Sunitinib and Sorafenib: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 29 mars 2010;28(13):2280-5.
69. Locatelli M, Criscitiello C, Esposito A, Minchella I, Goldhirsch A, Cipolla C, et al. QTc prolongation induced by targeted biotherapies used in clinical practice and under investigation: a comprehensive review. *Target Oncol*. 1 mars 2015;10(1):27-43.
70. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 1 sept 2005;16(9):1425-33.
71. Mclellan B, Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther*. 2011;24(4):396-400.
72. Houdu MC, Tournigand C. Toxicités digestives des thérapeutiques ciblées. *Lett Cancérologue*. mars 2013;12(3):5.
73. 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. *The Lancet*. 9 août 2008;372(9637):449-56.

74. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 9 févr 2012;366(6):520-9.
75. Sabatier R, Eymard JC, Walz J, Deville JL, Narbonne H, Boher JM, et al. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? *Ann Oncol*. 1 mars 2012;23(3):714-21.
76. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, et al. Safety, Pharmacokinetic, and Antitumor Activity of SU11248, a Novel Oral Multitarget Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 1 janv 2006;24(1):25-35.
77. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma [Internet]. <http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1056/NEJMoa065044>. 2009 [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: [https://www-nejm-org.gate2.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa065044?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www-nejm-org.gate2.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa065044?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
78. Demetri GD, Oosterom AT van, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 14 oct 2006;368(9544):1329-38.
79. Eric R, Laetitia D, Jean-Luc R, Yung-Jue B, Ivan B, Catherine L-B, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011;13.
80. 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*. 11 janv 2007;356(2):115-24.
81. 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*. mars 2014;110(5):1125-32.
82. 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*. 1 févr 2013;24(2):336-42.

83. George S, Blay JY, Casali PG, Cesne AL, Stephenson P, DePrimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. 1 juill 2009;45(11):1959-68.
84. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. *Cancer Res*. 1 oct 2004;64(19):7099-109.
85. 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*. 11 janv 2007;356(2):125-34.
86. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 24 juill 2008;359(4):378-90.
87. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 26 juill 2014;384(9940):319-28.
88. 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. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 15 oct 2008;100(20):1454-63.
89. Bukowski RM, Stadler WM, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Wilson H, Miller J, 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.
90. 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*. févr 2013;108(2):311-8.
91. Wong H, Tang YF, Yao T-J, Chiu J, Leung R, Chan P, et al. The Outcomes and Safety of Single-Agent Sorafenib in the Treatment of Elderly Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). *The Oncologist*. 12 janv 2011;16(12):1721-8.

92. Di Costanzo GG, Tortora R, De Luca M, Galeota Lanza A, Lampasi F, Tartaglione MT, et al. Impact of age on toxicity and efficacy of sorafenib-targeted therapy in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Med Oncol*. 10 janv 2013;30(1):446.
93. Morimoto M, Numata K, Kondo M, Hidaka H, Takada J, Shibuya A, et al. Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. *Hepatol Res*. 2011;41(4):296-302.
94. 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*. 25 janv 2010;28(6):1061-8.
95. van der Graaf WT, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 19 mai 2012;379(9829):1879-86.
96. Garbay D, Maki RG, Blay JY, Isambert N, Piperno Neumann S, Blay C, et al. Advanced soft-tissue sarcoma in elderly patients: patterns of care and survival. *Ann Oncol*. 1 juill 2013;24(7):1924-30.
97. Mourey L, Ravaud A, Digue L, Cabarrou B, Gomez-Roca CA, Valentin T, et al. 898PVOTRAGE study pazopanib in a population of "frail" elderly patients after geriatric assessment: A phase I study with geriatric criteria. *Ann Oncol* [Internet]. 1 oct 2018 [cité 8 juin 2019];29(suppl\_8). Disponible sur: [https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl\\_8/mdy283.107/5140609](https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_8/mdy283.107/5140609)
98. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129(1):245-55.
99. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 26 janv 2013;381(9863):303-12.

100. Sanoff HK, Goldberg RM. How we treat metastatic colon cancer in older adults. *J Geriatr Oncol.* 1 oct 2013;4(4):295-301.
101. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib: an international, multicentre, prospective, randomised, placebo-controlled phase 3 trial (GRID). *Lancet [Internet].* 26 janv 2013 [cité 21 mai 2019];381(9863). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819942/>
102. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, et al. ZD6474 Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor Signaling, Angiogenesis, and Tumor Growth following Oral Administration. *Cancer Res.* 15 août 2002;62(16):4645-55.
103. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 10 janv 2012;30(2):134-41.
104. Massicotte M-H, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, et al. Body Composition Variation and Impact of Low Skeletal Muscle Mass in Patients With Advanced Medullary Thyroid Carcinoma Treated With Vandetanib: Results From a Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2013;98(6):2401-8.
105. Gridelli C, Novello S, Zilembo N, Luciani A, Favaretto AG, De Marinis F, et al. Phase II Randomized Study of Vandetanib Plus Gemcitabine or Gemcitabine Plus Placebo as First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients. *J Thorac Oncol.* 1 mai 2014;9(5):733-7.
106. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 12 févr 2015;372(7):621-30.
107. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol.* 14 juin 2017;35(23):2692-9.

108. Johnson ML, Sima CS, Chaft J, Paik PK, Pao W, Kris MG, et al. Association of KRAS and EGFR Mutations with Survival in Patients with Advanced Lung Adenocarcinomas. *Cancer*. 15 janv 2013;119(2):356-62.
109. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 mars 2012;13(3):239-46.
110. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 3 sept 2009;361(10):947-57.
111. Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine in Chemotherapy-Naïve Elderly Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (INVITE): A Randomized, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 10 sept 2008;26(26):4253-60.
112. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-Line Gefitinib for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 17 févr 2009;27(9):1394-400.
113. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, et al. First-Line Gefitinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: NEJ 003 Study. *J Thorac Oncol*. 1 sept 2012;7(9):1417-22.
114. Asami K, Koizumi T, Hirai K, Ameshima S, Tsukadaira A, Morozumi N, et al. Gefitinib as First-line Treatment in Elderly Epidermal Growth Factor Receptor-mutated Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma: Results of a Nagano Lung Cancer Research Group Study. *Clin Lung Cancer*. 1 nov 2011;12(6):387-92.
115. Takahashi K, Saito H, Hasegawa Y, Ando M, Yamamoto M, Kojima E, et al. First-line gefitinib therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: Central Japan Lung Study Group 0901. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 oct 2014;74(4):721-7.

116. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and Clinical Decision Making in Oncology Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 déc 1994;86(23):1766-70.
117. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 1 févr 2015;16(2):141-51.
118. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;376(7):629-40.
119. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 18 nov 2017 [cité 6 juin 2019]; Disponible sur: [https://www-nejm-org.gate2.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa1713137?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www-nejm-org.gate2.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa1713137?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
120. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 28 déc 2006;355(26):2733-43.
121. Crown JP, Burris HA, Boyle F, Jones S, Koehler M, Newstat BO, et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat.* 1 nov 2008;112(2):317-25.
122. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 20 juin 2013;368(25):2385-94.
123. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Lancet.* 28 mars 2009;373(9669):1097-104.

124. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with adjuvant imatinib (IM): The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 20 mai 2013;31(15\_suppl):10500-10500.
125. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor: A Randomized Trial. *JAMA*. 28 mars 2012;307(12):1265-72.
126. D'Ambrosio L, Ponzetti A, Lista P, Bombaci S, Palesandro E, Galizia D, et al. Imatinib mesylate (IM) therapy in elderly patients affected by advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol*. 20 mai 2011;29(15\_suppl):e20514-e20514.
127. Farag S, van Coevorden F, Sneekes E, Grunhagen DJ, Reyners AKL, Boonstra PA, et al. Elderly patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) receive less treatment irrespective of performance score or comorbidity – A retrospective multicentre study in a large cohort of GIST patients. *Eur J Cancer*. 1 nov 2017;86:318-25.
128. 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*. 1 sept 2014;32(25):2765-72.
129. 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*. avr 2012;61(4):826-33.
130. Pritchard KI, Burris HA, Ito Y, Rugo HS, Dakhil S, Hortobagyi GN, et al. Safety and Efficacy of Everolimus With Exemestane vs. Exemestane Alone in Elderly Patients With HER2-Negative, Hormone Receptor–Positive Breast Cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer*. 1 déc 2013;13(6):421-432.e8.
131. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94.

132. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Couteur DL, Rigby D, et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med.* 1 mai 2015;175(5):827-34.

## Appendices

### 1. Score de Charlson

Items	Pondération (Points)
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique (incluant anévrisme aortique > 6cm)	1
Accident vasculaire cérébral avec ou sans séquelle ou accident ischémique transitoire	1
Démence	1
Pathologie pulmonaire chronique	1
Maladie de système	1
Pathologie ulcéreuse peptique	1
Pathologie hépatique modérée (sans hypertension portale, incluant hépatite chronique)	1
Diabètes avec ou sans complication (exclut le diabète traité par régime uniquement)	1
Hémiplégie	2
Insuffisance rénale	2
Diabète compliqué (rétinopathie, néphropathie, neuropathie)	2
Tumeur sans métastases (exclut les tumeurs diagnostiquées depuis plus de 5 ans)	2
Leucémie (aigüe ou chronique)	2
Lymphome	2
Pathologie hépatique modérée ou sévère	3
Tumeur solide métastatique	6
SIDA	6

*D'après Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373-383*

## 2. Items du G-CODE

Domaines gériatriques	Items correspondants
Statut social	Vivez-vous seul ? Avez-vous un passage infirmier à domicile ? Avez- vous une personne qui s'occupe de vous ?
Statut fonctionnel	Activity of Daily Living (ADL) index (6 items) Instrumental ADL score (4 items)
Mobilité	Timed Up and Go test Vitesse de marche
Statut nutritionnel	Perte de poids >10% dans les 6 derniers mois Indice de masse corporelle Mini Nutritional Assessment
Dépression	Echelle Mini-Geriatric Depression
Cognition	Test des 5 mots Test de l'horloge Mini-Cog (3 items)
Comorbidités	Index de Comorbidités de Charlson mis à jour

*D'après Paillaud E, Soubeyran P, Caillet P, Cudennec T, Brain E, Terret C, et al. Multidisciplinary development of the Geriatric Core Dataset for clinical research in older patients with cancer: A French initiative with international survey. Eur J Cancer. 1 nov 2018;103:61 -8.*

### 3. CRASH score

Variables	Points			Total
	0	1	2	
<b>Score hématologique</b>				
Pression artérielle diastolique (mmHg)	≤72	>72	-	0-1
IADL	26-29	10-25	-	2-3
LDH (UI/L)	0-459	-	>459	4-5
Toxicité de la chimiothérapie	0-0.44	0.45-0.57	>0.57	6
<b>Score non hématologique</b>				
ECOG PS	0	1-2	3-4	0-2
MMS	30	-	<30	3-4
MNA	28-30	-	<28	5-6
Toxicité de la chimiothérapie	0-0.44	0.45-0.57	>0.57	7-8

*D'après Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer. 2012;118(13):3377-86.*

#### 4. CARG score

Facteurs de risque	Score
Age $\geq$ 72 ans	2
Cancer génito-urinaire ou gastro-intestinal	2
Chimiothérapie à dose standard	2
Polychimiothérapie	2
Hémoglobine < 11g/dL chez l'homme et <10g/dL chez la femme	3
Clairance de la créatinine < 34mL/min	3
Altération de l'audition	2
Présence d'au moins une chute durant les 6 derniers mois	3
Prendre ses médicaments avec de l'aide ou incapable	1
Limitation de la marche	2
Diminution des activités sociales dues à une altération de la santé physique ou mentale	1

---

*Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. J Clin Oncol. 10 juill 2016;34(20):2366-71.*

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## Abstract

### **Incidence and Prognostic factors of severe Toxicities of kinase inhibitors in Elderly patients with cancer: The PreToxE study**

Importance: The introduction of tyrosine and serine/threonine kinase inhibitors (TKI) has ushered in the era of personalized medicine in cancer therapy. Most of the data are extrapolated from larger trials in which older patients generally were a fraction of the participants. Therefore, safety data cannot be extrapolated to the general senior population.

Objectives: To describe the incidence and prognostic factors of severe toxicities of TKI in cancer patients aged over 70 years.

Design, settings and participants: The PreToxE study is an observational prospective/retrospective study. Patients  $\geq 70$  years-old with advanced solid tumor and treated with a TKI inhibitor as per drug label were enrolled.

Main Outcome and measures: The primary endpoint is severe toxicity defined as treatment-related adverse death, persistent or significant disability/incapacity, hospitalization or discontinuation of treatment for more than three weeks.

Results: 212 patients from two independent cohorts' patients entered the study. Median age was 75 years-old (70-88). The most frequent solid tumors were lung (n=66, 31%), breast (n=52, 25%), soft tissues (n=30, 14%), kidney (n=13, 6%) and colon (n=10, 5%). The five most frequent prescribed TKIs were everolimus (n=52, 25%), erlotinib (n=44, 21%), pazopanib (n=39, 18%), regorafenib (n=20, 9%) and gefitinib (n=18, 9%). The prescribed dose was lower than that recommended in the drug label in 83 cases (39%). 87 (41%) patients had a severe toxicity as per protocol definition. This proportion was similar in an independent cohort including 99 patients (n=43, 43%). On multivariate analysis, polypharmacy was the sole factor associated with increased risk of severe toxicity.

Conclusion and relevance: Despite an upfront dose reduction in almost 50% of patients, severe toxicities occurred in about 40% of elderly patients treated with TKI. The use of at least three concomitant medications is highly predictive of severe toxicities.

**Key words:** Tyrosine kinase inhibitors, targeted therapies, elderly, aged, safety, toxicity

## Résumé

**Introduction :** L'avènement des thérapies ciblées a permis d'entrer dans l'ère de la médecine dite personnalisée. Cependant aucune donnée spécifique n'est disponible concernant les sujets âgés qui sont sous représentés dans les essais de phase III. Ainsi l'ensemble des données de ces essais sont extrapolées à cette population hétérogène alors que leur profil de tolérance est probablement différent.

**Objectif :** Identifier l'incidence des toxicités sévères des thérapies ciblées chez les personnes âgées et établir leurs facteurs pronostiques de survenue.

**Méthodes :** L'étude PreToxE est une étude observationnelle prospective et rétrospective. Les patients de 70 ans et plus atteints de tumeur solide avancée et traités par inhibiteur de tyrosine/thréonine kinase (ITK) ou inhibiteur de mTOR selon l'autorisation de mise sur le marché étaient inclus. Le critère de jugement principal était le taux de survenue de toxicité sévère, défini comme un décès lié au traitement, une incapacité ou invalidité importante ou durable, une hospitalisation ou l'arrêt de plus de trois semaines du traitement.

**Résultats :** 212 patients issus de deux cohortes indépendantes ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 75 ans (70-88). Les cancers les plus fréquents étaient les cancers du poumon (n=66, 31%), du sein (n=52, 25%), des tissus mous (n=30, 14%), du rein (n=13, 6%) et du colon (n=10, 5%). Les cinq ITK les plus prescrits étaient l'everolimus (n=52, 25%), l'erlotinib (n=44, 21%), le pazopanib (n=39, 18%), le regorafenib (n=20, 9%) et le gefitinib (n=18, 9%). La dose initiale prescrite était inférieure à la dose recommandée chez 83 patients (39%). 87 patients (41%) ont eu une toxicité sévère comme décrite dans le protocole. Cette proportion était similaire dans une cohorte indépendante de 99 patients (n=43, 43%). En analyse multivariée, la polymédication était le seul facteur associé à l'augmentation du risque de toxicité sévère.

**Conclusion :** Malgré une réduction de dose à l'initiation des ITK dans presque 50% des cas, des toxicités sévères apparaissaient chez environ 40% des patients. La prise concomitante d'au moins trois médicaments est hautement prédictive de survenue de toxicités sévères et suggère une évaluation gériatrique à l'initiation de la thérapie ciblée.

**Mots clés :** inhibiteurs de tyrosine kinase, thérapies ciblées, personnes âgées, toxicité