

VEGF

La lettre de l'angiogénèse

Actu

Revue trimestrielle

N° 12
Décembre 2008

SOMMAIRE

Éditorial

Avoir l'âge de ses artères...
Quid du cancer ?

Gaël Deplanque **1**

Dossier

« Les anti-angiogéniques
en situation clinique
chez le sujet âgé »

Revue

L'âge : un paramètre
à prendre en compte
dans le traitement des cancers **4**
Claire Falandry, Marc Bonnefoy, Gilles Freyer

Cas cliniques

Cancer du sein **9**
Florence Dalenc, Marion Deslandres

Cancer colique
métastatique **10**
Emmanuel Mitry, David Malka

Cancer du rein **13**
Catherine Terret, Sylvie Négrier

Cancer du poumon **15**
Michel Gatineau

Directeur de la publication : Gilles Cahn
Rédacteurs en chef : Gérard Tobelem, Jean-Louis Misset
Secrétaire de la rédaction : Catherine Philippe
Comité de rédaction : Gaël Deplanque, Joseph Gligorov,
David Malka, Emmanuel Mitry

John Libbey Eurotext 127, avenue de la République,
92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60
Secrétaire de rédaction : Fanny Biancale

ÉDITORIAL

Avoir l'âge de ses artères... Quid du cancer ?

Gaël Deplanque

Service d'oncologie, Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris

[<gdeplanque@hpsj.fr>](mailto:gdeplanque@hpsj.fr)

Tous les acteurs de la chaîne de soins en cancérologie ont déjà entendu parler, ne serait-ce qu'une fois, de la mesure 38 du Plan Cancer : " Mieux adapter les modes de prise en charge et les traitements aux spécificités des personnes âgées". Cette mesure découlait d'un constat édifiant. L'épidémiologie des cancers nous montre qu'en terme d'incidence annuelle toutes localisations confondues, 47 % des hommes et 42 % des femmes atteints en France ont plus de 70 ans (soit respectivement 76 000 et 49 000 nouveaux cas pour la seule année 2003) avec un âge médian de toute façon supérieur à 65 ans. Ces chiffres sont très certainement appelés à enfler avec le vieillissement inéluctable de nos populations. Ainsi, alors qu'il apparaît que le cancer est finalement et avant tout une maladie presque banale de la personne âgée, cette dimension semble avoir été longtemps méconnue sinon négligée. Le constat de la mission Oncogériatrie de l'INCa était celui d'une population très hétérogène, avec souvent un retard voire un défaut de prise en charge et pour corollaire un pronostic pouvant être moins bon que celui d'une population plus jeune. De plus, les personnes âgées sont très largement sous ou non-représentées dans les essais thérapeutiques, rendant parfois difficile l'extrapolation des avancées thérapeutiques à cette population particulière en pratique quotidienne. Cette prise de conscience a mené à la création des UPCOG (Unité Pilote de Coordination en Oncologie Gériatrique) sous l'égide de l'INCa et a favorisé dans de nombreux centres la création ou la formalisation de liens entre gériatres et oncologues. Les premiers fruits de cette collaboration commencent déjà à se récolter comme, nous l'espérons, l'équipe du comité de rédaction de *VEGF Actu* saura vous le prouver au fil des pages qui suivent, en se plaçant délibérément sous l'angle encore peu exploré des particularités potentielles des traitements anti-angiogéniques de la personne âgée.

Ce 12^e numéro de *VEGF Actu* sera donc presque entièrement consacré aux cancers du sujet âgé. Dans une première revue d'ordre général, Gilles Freyer et son équipe nous rappelleront mais aussi enrichiront nos connaissances sur les spécificités et les déterminants de la prise en charge du patient âgé, en insistant sur les clés du succès pour garantir une évaluation oncogériatrique de qualité. Puis, dans une seconde partie, vous découvrirez successivement quatre cas cliniques choisis chacun pour sa pertinence en terme d'indication potentielle à un traitement anti-angiogénique. Ces cas recouvrent bien évidemment les quatre indications actuellement retenues de traitement visant la vascularisation tumorale, à savoir le sein, le côlon, le rein et finalement le poumon.

Florence Dalenc et Marion Deslandres, de l'Institut Claudius Regaud, nous exposeront tout d'abord le cas d'une patiente de 78 ans atteinte d'un cancer du sein avec métastases osseuses et lymphangite pulmonaire. Ce cas illustre bien une maladie cancéreuse particulièrement agressive et symptomatique où la volonté était d'obtenir une efficacité rapide avec un rapport bénéfices/risques acceptable pour cet âge. Ainsi, plutôt qu'une classique monothérapie standard chez une patiente prétraitée par anthracycline, cette équipe a préféré un taxane associé à du bevacizumab, ce qui a rapidement permis une amélioration de la symptomatologie. Comme souligné dans la discussion, l'addition du bevacizumab permet d'améliorer le taux de réponse et la survie sans progression au risque peut-

être d'une toxicité plus grande, bien que jusqu'à présent non spécifiquement évaluée pour ce type de patientes très âgées. On est en droit de se demander si le risque du bevacizumab serait supérieur à celui d'une polychimiothérapie pour le même bénéfice escompté ? Au vu des résultats des études plus anciennes mono *versus* polychimiothérapie la réponse est vraisemblablement non.

Un deuxième cas rapporté par nos deux co-rédacteurs Emmanuel Mitry et David Malka nous transportera vers le cancer du côlon. Nous ferons connaissance avec un homme de 74 ans en bon état général qui bénéficiera d'une chirurgie pour une occlusion colique tumorale, alors que le bilan révèle d'emblée une métastase hépatique unique non opérable. Le choix du traitement se portera logiquement vers un doublet classique 5FU/irinotecan associé à du bevacizumab. En démonstration de la véracité du cas clinique, notre duo nous présentera preuve à l'appui les scanners objectivant la réponse tumorale qui permettra une résection secondaire de la métastase hépatique unique. Le cancer du côlon, premier servi en terme d'accès à une thérapeutique anti-VEGF, couplé à son incidence élevée, bénéficie de la plus large expérience et du plus grand nombre de données cliniques disponibles, y compris chez le sujet âgé. On retiendra comme principe général qu'un patient âgé, à condition de bien respecter les règles de l'évaluation oncogériatrique, peut tirer les mêmes bénéfices qu'un patient plus jeune et ce sans surcroît de toxicités.

L'équipe lyonnaise de Sylvie Négrier

profitera de l'occasion d'un cancer du rein survenant chez une patiente de 86 ans pour nous faire un rappel et surtout une synthèse des différentes options thérapeutiques actuellement disponibles en nous proposant également un algorithme décisionnel. Certains resteront peut-être sur leur faim en regrettant que les auteurs n'expriment pas plus clairement quel schéma thérapeutique a été retenu. La discussion apporte pourtant bien un justificatif à cet aspect qui peut paraître évasif en soulignant l'absence de données solides chez les sujets âgés pour un cancer qui reste peu fréquent. Les différentes options thérapeutiques disponibles seront donc là aussi à peser en fonction de l'évaluation oncogériatrique réalisée, de l'habitude de prescription du clinicien et en prenant plus particulièrement en compte certains items influant la prescription finale (proximité ou non du centre de soins, patient vivant seul ou non, polymédiqué, etc.). Dans le cas présent un anti-angiogénique oral semble le plus raisonnable, mais un traitement par IFN/bevacizumab ne serait pas à exclure formellement et l'inclusion dans un essai souhaitable si réalisable.

Michel Gatineau, du Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, nous présentera un quatrième et dernier cas sous la forme d'un adénocarcinome bronchique métastatique affectant une patiente de 77 ans. Elle bénéficiera d'une chimiothérapie associant un doublet carboplatine/paclitaxel hebdomadaire à du bevacizumab. La longue discussion qui s'ensuit illustre très bien les incertitudes et les questions que se pose le clinicien sur la balance bénéfices/risques en l'absence de

données solides et sur le fait qu'il n'est pas licite de refuser l'accès à l'innovation thérapeutique aux patients au seul prétexte d'un âge élevé.

On constatera de manière remarquable que ces quatre équipes indépendantes discutent toutes du bénéfice/risque et des objectifs du traitement qui restent absolument les mêmes que pour des personnes plus jeunes. Ces quatre cas cliniques ont en commun la difficulté, ou l'inhibition, que peut avoir le clinicien face à un patient âgé dont il sait qu'il existe en règle générale plus de comorbidités, ainsi que des particularités physiologiques et métaboliques inhérentes au vieillissement qui augmentent le risque potentiel de toxicités rédhitoires. Tout le monde connaît le "vieil adage" qui dit que l'on a l'âge de ses artères. Ainsi, si le risque de développer un cancer au cours de sa vie est de l'ordre de 40 %, le risque de voir se développer des lésions athéromateuses à un degré plus ou moins grand approche de la certitude vers l'âge de 80 ans. Le sujet très âgé est pratiquement par définition un patient athéromateux. Or, à la lueur de nos connaissances actuelles, il est difficile de ne pas pointer du doigt la convergence possible entre athéromatose et cancer que constitue le système vasculaire. Il est par ailleurs établi de longue date que les processus de cicatrisation et d'angiogenèse physiologiques se détériorent avec l'âge, des données expérimentales plus récentes reliant cela principalement à des performances moindres d'un certain nombre de types cellulaires comme les macrophages, les mastocytes et les cellules endothéliales avec une diminution de la production

de VEGF ou d'IGF [1]. L'une des questions non résolues à l'heure actuelle est de savoir si le vieillissement vasculaire, l'athéromatose, et une angiogenèse moins performante pourraient avoir un impact sur la progression tumorale voire sur la réponse aux thérapeutiques, qu'elles soient classiques ou anti-angiogéniques. Pour faire simple : *Est-ce que le cancer a lui aussi l'âge de nos artères ?* Un certain nombre de données expérimentales évoquent la possibilité d'un comportement différent d'une tumeur se développant dans un organisme jeune ou âgé [2]. Ces travaux sont très importants à développer et devraient sans nul doute jeter un peu plus de lumière sur la prise en charge de nos patients pour les années futures, la biogérontologie semble promise à un bel avenir.

Enfin, il est habituel d'expliquer aux jeunes étudiants que lorsqu'un patient va mal à cause de son cancer il faut agir rapidement et que l'efficacité d'un traitement anticancéreux se juge déjà sur l'amélioration clinique du patient. Ainsi "lorsqu'un cancer va mal le patient va bien", et inversement... Malheureusement cette règle est parfois prise en défaut chez le sujet âgé et rien n'est plus frustrant pour un oncologue que de voir un patient présenter authentiquement une bonne (voire très bonne...) réponse tumorale et dans le même temps voir son état général péricliter du fait des traitements administrés, rendant caduques les objectifs de ce dernier. Afin d'éviter cela, répétons-le encore, une bonne évaluation oncogériatrique est primordiale mais n'est actuellement pas toujours suffisante. Il faut savoir rester humble et reconnaî-

tre que les standards actuels ne sont pas toujours adaptés au grand âge ; certaines attitudes restent en cours de construction (y compris l'évaluation oncogériatrique idéale !) ; nous manquons encore énormément d'informations plus précises et spécifiques au sujet âgé. En cela, la promotion et le soutien d'études sociales, épidémiologiques et cliniques ou précliniques dédiées à cette population restera encore pour longtemps d'actualité.

Références

1. Rivard A, et al. Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation* 1999 ; 99 : 111-20.
2. Klement, H et al. Atherosclerosis and vascular aging as modifiers of tumor progression, angiogenesis and responsiveness to therapy. *Am J Pathol* 2007 ; 171 : 1342-51

A lire absolument !

Pierre Corvol, professeur au Collège de France, que l'on ne présente plus tant ses travaux scientifiques sur les vaisseaux font référence dans le monde entier, vient de relever un défi : celui d'écrire un livre sur les vaisseaux de l'homme, sur cet arbre vasculaire qui aujourd'hui nous ouvre de nouvelles voies de guérison en cancérologie, en pathologie cardiovasculaire, en ophtalmologie. Ce livre nous raconte comment les vaisseaux se forment, pourquoi ils sont indissociables de la vie tissulaire, et en quoi ils sont impliqués dans de nombreuses maladies. Le défi n'était pas facile mais avec la complicité de Nicolas Postel-Vinay, rédacteur en chef du *Concours médical*, l'écriture est alerte et accessible à un public très large sans rien sacrifier à l'état le plus actuel des connaissances. (Pierre Corvol et Nicolas Postel-Vinay. *L'arbre vasculaire*. Editions Odile Jacob, 2008).