



SITUATION COMPLEXE

ONCOGERIATRIQUE

Dr PERE-DOMART Aude

Gériatre

CH Robert Boulin LIBOURNE



Contexte médico-social

- Mr B. 79 ans, est hospitalisé en Court Séjour Gériatrique pour **douleurs costales** en février 2016.
- Vit à domicile avec son épouse dans une maison rurale de plain pied, avec un de leur fils. 3 enfants proches géographiquement et très présents. Vit à Gauriaguet, à 30 km de Bordeaux et 23 km de Libourne.
- Retraité, travaillait dans le management d'une société de transport (BAC + 2).
- Pas de protection juridique.
- Aucun étayage à domicile, patient indépendant pour les activités de la vie quotidienne, marche avec une canne avec notion de quelques chutes récentes.
- Gestion administrative et financière par son épouse, pilulier fait par sa fille.



Contexte médico-social

- **Antécédents chirurgicaux:**

- mélanome en regard de l'omoplate gauche opéré en 2001,
- adénomectomie prostatique en 2006 sur adénocarcinome,
- phéochromocytome surrénalien droit opéré en 2014,
- cure de cataracte bilatérale.

- **Comorbidités:**

- HTA,
- cardiopathie ischémique,
- FA anti-coagulée,
- dyslipidémie,
- syndrome d'apnées du sommeil,
- insuffisance respiratoire chronique,
- syndrome parkinsonien connu depuis 2012 non traité.



Contexte médico-social

- **Traitements habituels:**
 - BISOCE 5 mg,
 - RAMIPRIL 5 mg 1/j,
 - FUROSEMIDE 125 mg/j,
 - DIFFU K 3/j,
 - PREVISCAN 20 mg,
 - INEXIUM 40 mg 1/j,
 - DOLIPRANE 1 g 4/j,
 - OXYCONTIN LP 20 mg matin et soir,
 - OXYNORM 10 mg si douleurs,
 - DUPHALAC 10 g 2/j,
 - CACIT Vit D3.

- Médecin traitant disponible et apprécié du patient.



Explorations des douleurs costales

- **Examen clinique:** douleurs intenses à la palpation du sternum, gril costal et rachis dorso-lombaire de façon diffuse, d'allure inflammatoire avec réveils nocturnes.
- **Bio:** pas d'hypercalcémie, pas de sd inflammatoire ni anémie.
- **Bilan radiographique:** pas de lésion osseuse évidente.
- **TDM thoracique:** multiples formations nodulaires et ganglionnaires suspectes au niveau pulmonaire et osseux.
- **Scintigraphie osseuse:** 3 lésions ostéolytiques d'allure secondaire au niveau du sternum, de la diaphyse humérale et de la 9^{ème} côte gauche + 2 nodules pulmonaires lobaires inférieurs droits, adénomégalie sous-carénaire et nodule surrénalien gauche.



Explorations des douleurs costales

- **TDM TAP et cérébral en février 2016:**

- Pas de lésion cérébrale
- 3 nodules pulmonaires suspects
- Adénomégalies sus-diaphragmatiques
- Nodules hépatiques
- Métastase surrénalienne gauche
- Nodule suspect du rein gauche



Recherche de la néoplasie primitive

- Douleurs osseuses dans un contexte de métastases osseuses, pulmonaires et ganglionnaires.
- Majoration des PSA à 14 ng/ml.
- **Ponction-biopsie hépatique** prévue le 15 mars 2016, avec en attendant une radiothérapie à visée antalgique proposée au niveau du sternum (patient non soulagé par antalgiques de palier 3) et injection sous-cutanée d'ELIGARD 45 mg tous les 6 mois proposée par l'urologue.
- Sur le plan antalgique, patient soulagé après 5 séances de radiothérapie au niveau du sternum.
- Traitement par FIRMAGON débuté par l'oncologue à l'issue de la radiothérapie, avec diminution progressive du taux de PSA.
- Biopsie hépatique malheureusement non contributive.



Lors du suivi à Libourne...

- Apparition en mai 2016 d'un nodule cutané induré au niveau de l'avant-bras gauche, mais le patient refuse la biopsie.
- Finalement, en raison des douleurs intenses liées à cette lésion, il accepte la biopsie en juin, dont l'analyse anatomo-pathologique revient en faveur d'une **métastase du mélanome**, avec un profil immuno-histochimique et une positivité pour les anti-protéines S100, SOX10 et une mutation BRAF.
- Patient adressé au service de Dermatologie du CHU de Bordeaux pour mise en place d'un traitement spécifique.



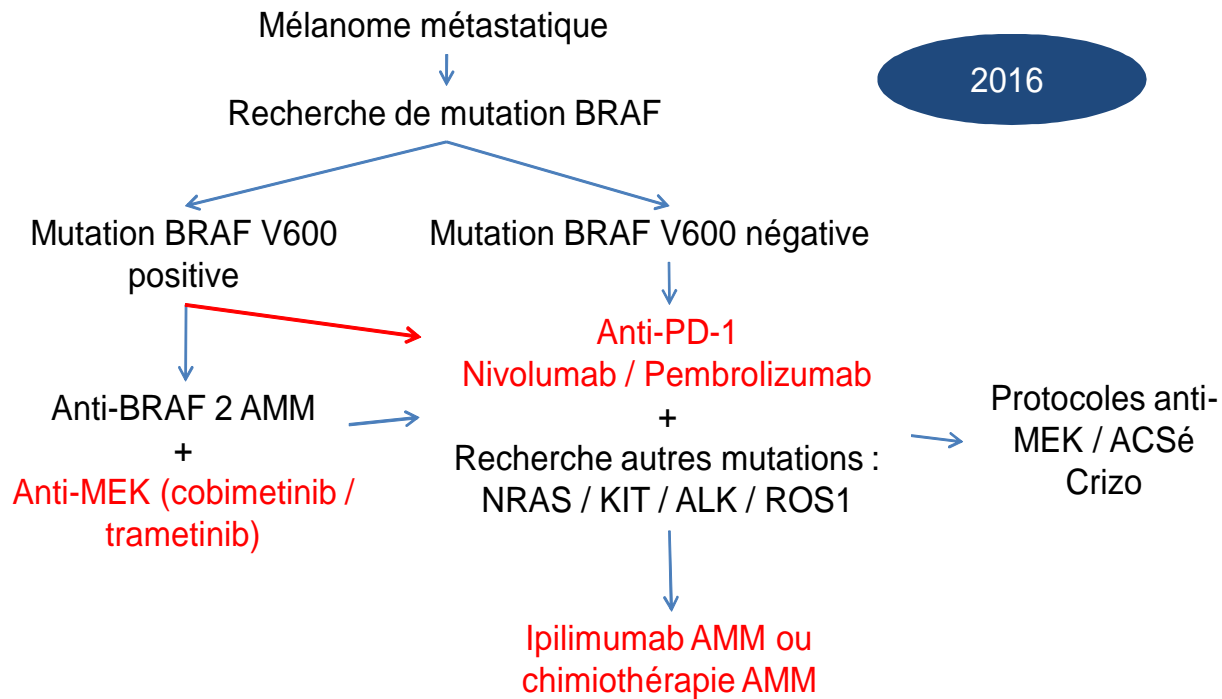
Prise en charge en Dermatologie au CHU fin juin 2016

- Cliniquement, pas de récurrence sur la cicatrice d'exérèse de l'omoplate gauche, mais présence d'adénopathies inguinales bilatérales, adénopathies infra-centimétriques axillaires droites et 12 nodules sous-cutanés disséminés.
- Apparition de métastases cérébrales sus- et sous-tentorielles sur le TDM de contrôle.
- Au total: ***mélanome métastatique au niveau cérébral, ganglionnaire, pulmonaire, hépatique, surrénalien, musculaire, sous-cutané et osseux.***
- Bilan pré-bithérapie ciblée => permet le traitement.



Synthèse

Mélanome : quel prise en charge en pratique ?





Mélanome – thérapies ciblées

Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma

James Larkin, M.D., Ph.D., Paolo A. Ascierto, M.D., Brigitte Dréno, M.D., Ph.D., Victoria Atkinson, M.D., Gabriella Liskay, M.D., Michele Maio, M.D., Mario Mandalà, M.D., Lev Demidov, M.D., Daniil Stroyakovskiy, M.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Luis de la Cruz-Merino, M.D., Caroline Dutriaux, M.D., Claus Garbe, M.D., Mika A. Sovak, M.D., Ph.D., Ilsung Chang, Ph.D., Nicholas Choong, M.D., Stephen P. Hack, M.D., Ph.D., Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 371;20 NEJM.ORG NOVEMBER 13, 2014

Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma

G.V. Long, D. Stroyakovskiy, H. Gogas, E. Levchenko, F. de Braud, J. Larkin, C. Garbe, T. Jouary, A. Hauschild, J.J. Grob, V. Chiarion Sileni, C. Lebbe, M. Mandalà, M. Millward, A. Arance, I. Bondarenko, J.B.A.G. Haanen, J. Hansson, J. Utikal, V. Ferraresi, N. Kovalenko, P. Mohr, V. Probachai, D. Schadendorf, P. Nathan, C. Robert, A. Ribas, D.J. DeMarini, J.G. Irani, M. Casey, D. Ouellet, A.-M. Martin, N. Le, K. Patel, and K. Flaherty

N ENGL J MED 371;20 NEJM.ORG NOVEMBER 13, 2014



Mélanome – thérapies ciblées

Les deux phases 3 en parallèle : très comparable sur les bras combinaison, différence peu interprétable entre les bras monothérapies vem et dabra seuls

Table 1. Comparison of Major Clinical End Points for BRAF Monotherapy with Combined BRAF and MEK Inhibition.

End Point	Larkin et al. Study ⁹		Long et al. Study ¹⁰	
	Vemurafenib	Vemurafenib and Cobimetinib	Dabrafenib	Dabrafenib and Trametinib
Objective response (%)	45	68	51	67
Complete response (%)	4	10	9	10
Median progression-free survival (mo)	6.2	9.9	8.8	9.3
Survival at 9 mo (%)*	73	81	77	85
Toxic events leading to treatment withdrawal (%)	12	13	5	9

* Survival at 9 months in the study by Long et al. was estimated from Figure 2A of the article.

Durée médiane de réponse :

- Vem + cob : non atteinte
- dabra + trame : 9,2 mois



Mélanome – thérapies ciblées

Synthèse thérapies ciblées

	Taux de réponse globale (%)	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Durée de réponse médiane (mois)	Survie à 9 - 12 mois (%)
Vemurafenib	45 - 51	6,2 - 7,3	NA - 17,2	7,3 - 7,5	73 - 65
Dabrafenib	51	8,8	NA	9,2	77
Vem + Cob	68	9,9	NA	NA	81
Dabra + Trame	67 - 64	9,3 - 11,4	NA - NA	10,2 - 13,8	85 - 72

- Phase 3 vem + cob / vem
- Phase 3 dab + tra / dab
- Phase 3 dab + tra / vem



Table 3. Adverse Events.*

Event	Dabrafenib plus Trametinib (N=209)		Dabrafenib Alone (N=211)	
	Any Grade†	Grade 3	Any Grade†	Grade 3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	199 (95)	66 (32)	203 (96)	72 (34)
Pyrexia‡	107 (51)	12 (6)	59 (28)	4 (2)
Fatigue	74 (35)	4 (2)	74 (35)	2 (1)
Headache	63 (30)	1 (<1)	62 (29)	3 (1)
Nausea	63 (30)	0	54 (26)	3 (1)
Chills	62 (30)	0	33 (16)	0
Arthralgia	51 (24)	1 (<1)	58 (27)	0
Diarrhea	51 (24)	2 (1)	30 (14)	2 (1)
Rash	48 (23)	0	46 (22)	2 (1)
Hypertension	46 (22)	8 (4)	29 (14)	10 (5)
Vomiting	42 (20)	2 (1)	29 (14)	1 (<1)
Cough	34 (16)	0	35 (17)	0
Peripheral edema	30 (14)	1 (<1)	10 (5)	1 (<1)
Pain in a limb	30 (14)	3 (1)	33 (16)	1 (<1)
Decreased appetite	23 (11)	1 (<1)	25 (12)	2 (1)
Abdominal pain	22 (11)	2 (1)	14 (7)	3 (1)
Elevated alanine aminotransferase	22 (11)	4 (2)	10 (5)	1 (<1)
Elevated aspartate aminotransferase	22 (11)	6 (3)	7 (3)	1 (<1)
Constipation	22 (11)	1 (<1)	18 (9)	0
Myalgia	22 (11)	1 (<1)	24 (11)	0
Asthenia	20 (10)	1 (<1)	27 (13)	1 (<1)
Dizziness	20 (10)	0	12 (6)	0
Nasopharyngitis	20 (10)	0	15 (7)	0
Back pain	19 (9)	2 (1)	30 (14)	4 (2)
Dry skin	19 (9)	0	28 (13)	0
Pruritus	17 (8)	0	26 (12)	0
Alopecia	15 (7)	0	55 (26)	0

Fièvre

Asthénie

Nausées

Arthralgies

Diarrhées

Rash

Cytolyse



Traitement de Mr B. débuté le 7 juillet 2016

- **Bithérapie ciblée** par TAFINLAR 50 mg (dabrafenib), anti-BRAF, et MEKINIST 0,5 mg (trametinib), anti-MEK ; associée au XGEVA 120 mg/mois en SC.
- Patient hospitalisé le 30 juillet à Blaye pour sepsis, diarrhées et vomissements.
- Suspension de la bithérapie ciblée, et amélioration sous antibiothérapie et réhydratation.
- Reprise de la bithérapie ciblée le 8 août, avec une diminution de posologie en raison d'une mauvaise tolérance sur le plan digestif.
- Arrêt du FIRMAGON par l'oncologue de Libourne en août 2016, afin d'éviter de cumuler les toxicités médicamenteuses (PSA contrôlé à 0,27 ng/ml).
- TDM TAPC le 14 septembre 2016: **régression partielle de la maladie** (-35% selon RECIST).



Evaluation oncogériatrique en septembre à Libourne

- **Examen clinique:**
 - TA basse à 93/49 mmHg, pas d'hypotension orthostatique.
 - Sans particularité, patient non algique, pas de plainte fonctionnelle.
 - Ralentissement psychomoteur avec syndrome parkinsonien connu depuis 2012.
- **Sur le plan social:**
 - Passage infirmier quotidien pour injection d'HBPM, aide à la toilette et à l'habillage.
 - Dossier APA remis à l'épouse, mais pas d'étayage supplémentaire souhaité.
- **Sur le plan locomoteur:**
 - Marche avec une canne simple, bon équilibre mais fatigabilité importante.
- **Concernant la dépendance:**
 - B-ADL à 4,5/6 (aide partielle pour toilette, habillage, fuites urinaires).
 - I-ADL à 3/8 (ne fait pas les courses, la cuisine, le ménage, le linge; ne conduit plus; besoin d'aide partielle pour la gestion budgétaire).
 - Domicile bien équipé (son fils travaille pour une société de matériel para-médical...).



- **Sur le plan nutritionnel:**

- Amaigrissement de 4 kg en début de traitement par thérapie ciblée en juillet 2016, puis stabilisation à 66 kg.
- IMC à 25,15 kg/m²
- MNA à 28/30
- Surveillance régulière du poids et des consommations alimentaires proposée, ainsi que le maintien de 2 collations par jour.

- **Sur le plan neuropsychologique:**

- Test de l'horloge à 3/7
- 5 mots de Dubois à 10/10
- Troubles cognitifs légers caractérisés par un syndrome sous-cortico-frontal, ne contraignant pas les capacités de discernement du patient.
- Pas de syndrome dépressif (mini-GDS à 0/4).



Evolution favorable

- Patient de 79 ans en cours de traitement par bithérapie ciblée pour un mélanome multi-métastatique depuis début juillet, très entouré à domicile, avec une bonne tolérance du traitement à doses diminuées.
- Régression partielle de la maladie sur le TDM TAPC du 14 septembre 2016.
- Fragilité sur le plan cognitif en raison des métastases, des traitements oncologiques et morphiniques.
- Il présente une qualité de vie tout-à-fait satisfaisante selon ses dires.
- Bonne coordination entre le CHU, les hôpitaux périphériques, le médecin traitant, le patient et son entourage.



Merci de votre attention.