



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**État des lieux et facteurs prédictifs de toxicité grade 3 ou plus chez les patients de 70 ans et plus, sous chimiothérapie par FOLFOX ou XELOX en adjuvant ou première ligne métastatique pour un cancer colorectal, étude multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 14/09/2020 à 18 heures  
Au Pôle Formation  
**Par Marine MARRUCHO**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Monsieur le Docteur David PASQUIER**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Diane PANNIER**

---



## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| ABREVIATIONS .....  | 6  |
| 1 INTRODUCTION .....  | 7  |
| 1.1 Généralités cancer colorectal.....                          | 7  |
| 1.1.1 Epidémiologie et diagnostic .....                         | 7  |
| 1.1.2 Traitements.....  | 8  |
| 1.2 Sujets âgés.....  | 12 |
| 1.3 Chimiothérapie dans le cancer colorectal du sujet âgé ..... | 12 |
| 1.3.1 Chimiothérapie adjuvante pour les sujets âgés.....        | 12 |
| 1.3.2 Chimiothérapie de première ligne chez le sujet âgé.....   | 14 |
| 1.4 Oncogériatrie .....   | 15 |
| 1.5 Objectif de l'étude .....                                   | 20 |
| 2 MATERIELS ET METHODES.....                                    | 21 |
| 2.1 Population.....   | 21 |
| 2.2 Critère de jugement principal .....                         | 21 |
| 2.3 Réglementaire .....   | 21 |
| 2.4 Recueil de données .....                                    | 22 |
| 2.5 Analyses statistiques .....                                 | 23 |
| 3 RESULTATS.....  | 25 |
| 3.1 Caractéristiques de la population (Tableau 1).....          | 25 |
| 3.2 Traitement et adaptation (Tableau 2).....                   | 28 |
| 3.3 Toxicités (Tableau 3) .....                                 | 29 |
| 3.4 Hospitalisations (Tableau 4).....                           | 31 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 3.5   | Variation OMS/poids.....  | 32 |
| 3.6   | Survie globale (Tableau 5).....   | 32 |
| 3.7   | Objectif principal (Tableau 6).....   | 33 |
| 3.8   | Objectifs secondaires.....  | 34 |
| 3.8.1 | Population globale.....   | 34 |
| 3.8.2 | Population adjuvante.....   | 35 |
| 3.8.3 | Population métastatique.....  | 35 |
| 3.8.4 | Facteur prédictif de traitement incomplet et/ou toxicité de grade 3 ou plus.....      | 36 |
| 3.8.5 | Facteur prédictif d'interruption de traitement et/ou toxicité de grade 3 ou plus..... | 36 |
| 3.9   | Synthèse : régression logistique multivariée (Tableau 7).....                         | 36 |
| 4     | DISCUSSION.....   | 38 |
| 5     | CONCLUSION.....   | 50 |
|       | ANNEXES.....  | 51 |
|       | REFERENCES.....   | 55 |

## ABREVIATIONS

- ADL : Activities of Daily Living
- COL : Centre Oscar Lambret de Lille
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CGA : Comprehensive Geriatric Assessement
- DFS : Disease Free Survival
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
- EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
- GHICL : Groupement Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille
- HDJ : Hôpital De Jour
- HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
- HR : Hazard Ratio
- IADL : Instrumental Activities of Daily Living
- IMC (ou BMI) : Indice de Masse Corporelle
- LDH : Lactate Déshydrogénase
- MSI : MicroSatellite Instability
- MSS : MicroSatellite Stabily
- MMSE : Mini Mental State Examination
- MNA : Mini Nutritionnal Assessment
- OMS (ou PS) : Performans status
- OR : Odds Ratio
- ORR : overall response rate
- OS (ou SG) : Overall Survival ou Survie Globale
- PFS : Progression Free Survival
- SMP : syndrome mains-pieds
- VEGF : vascular endothelial growth factor

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Généralités cancer colorectal

### 1.1.1 *Epidémiologie et diagnostic*

Les cancers du côlon et du rectum sont des tumeurs malignes qui proviennent dans 80% des cas de l'évolution d'une tumeur bénigne appelé un polype. C'est un cancer du sujet âgé, l'âge moyen au diagnostic étant de 73 ans chez la femme et 70 ans chez l'homme. En 2018, en France, le cancer colorectal représentait le 3<sup>ème</sup> cancer en terme de fréquence (après le cancer de la prostate et du sein) et le 2<sup>ème</sup> en terme de mortalité (1). Il est 3<sup>ème</sup> en incidence chez l'homme (après le cancer de la prostate et du poumon) et 2<sup>ème</sup> chez la femme (après le cancer du sein) (2). Ces chiffres sont en constante augmentation dans le monde. En 2018, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 1,85 millions le nombre de cas incidents (3) et la projection pour 2040 évalue ce nombre à 3,13 millions (4). C'est donc un problème de société grandissant. L'augmentation de l'incidence de ce cancer se constate pour tous les genres et tous les âges. En terme de mortalité, l'OMS évoque 880 792 décès par an imputables au cancer colorectal (3).

Dans 80% des cas, les cancers du côlon-rectum sont des formes sporadiques et, dans 15% des cas, des formes familiales, dont 5% dans le cadre d'une pathologie génétique (Lynch, Polypose Adénomateuse Familiale...) (5). Plusieurs facteurs de risque ont été décrits dans le cancer colorectal (5) :

- l'alimentation et la sédentarité (surpoids, consommation importante de viande rouge, de boissons alcoolisées ou de charcuterie) ;
- le tabagisme ;
- un antécédent personnel ou familial de cancer colorectal ;
- les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, en particulier, dans leurs formes pancoliques évoluant depuis plus de 10 ans) ;

- l'âge avec une augmentation progression du risque à partir de 50 ans.
- la polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch ou HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) (5).

Il existe trois niveaux de risque (moyen, élevé, très élevé), avec une surveillance différente pour les personnes de chacun de ces trois groupes de risque. En France, un dépistage organisé est proposé aux personnes du groupe à risque moyen de 50 à 74 ans (6) avec la réalisation tous les deux ans à domicile d'un test immunologique des selles

De manière générale, le diagnostic est évoqué suite à la réalisation d'examens paracliniques (telle qu'une coloscopie), d'un test de dépistage ou en présence de signes cliniques (douleurs, altération de l'état général, troubles du transit, occlusion, rectorragies...). L'examen anatomopathologique réalisé sur des biopsies ou pièces opératoires permet ensuite de confirmer le diagnostic.

Concernant la survie à 5 ans tout stade confondu, elle est estimée à 57% (7). Elle diffère selon le stade du cancer. Le taux de survie globale à 5 ans est d'environ 97% pour les stades I, 87,5% en cas de stade IIa, 79,6% pour les IIb, 58,4% en stade IIc, 20 à 60% au stade III et moins de 20% au stade métastatique (8).

### 1.1.2 Traitements

Le traitement principal du cancer du côlon au stade localisé est la chirurgie. Elle peut être associée à une chimiothérapie adjuvante qui sera proposée en fonction des caractéristiques anatomopathologiques définitives. Dans ce cas, la chimiothérapie standard est à base de 5FU, seul ou en association avec de l'oxaliplatine (FOLFOX, XELOX). En effet, au début des années 1990, Moertel et al. (9) ont retrouvé un bénéfice à l'utilisation de chimiothérapie à base de fluorouracile en adjuvant dans les cancers colorectaux. Ils ont mis en évidence une réduction du risque de récurrence de 41% et une réduction du risque de décès de 33%. Les bénéfices avaient été démontrés au stade C de Duke (c'est-à-dire avec atteinte

ganglionnaire). Ce traitement a alors été pris comme référence, jusqu'à l'ajout de l'oxaliplatine, après avoir montré des bénéfices en situation métastatique.

André et al. ont publié en 2009 les résultats de l'étude MOSAIC (10) qui comparait le LV5FU2 seul au FOLFOX. Elle montrait une amélioration de la survie sans maladie (ou Disease Free Survival (DFS)) à 5 ans et de la survie globale (ou Overall Survival (OS)) à 6 ans en effectuant une chimiothérapie adjuvante de type FOLFOX pour les stades II-III. Dans la mise à jour à 10 ans de cette étude MOSAIC (11), les auteurs ont conclu à une augmentation de la survie tous stades confondus (II-III). En effet, la survie globale à 10 ans était de 67,1% pour le bras LV5FU2 contre 71,7% pour le bras FOLFOX (hazard ratio (HR) à 0,85 ; p = 0,043). Concernant les analyses par groupe, on observait un bénéfice net pour les stades III (59,0% contre 67,1% (HR, 0,80 ; p = 0,016)). Par contre, pour les stades II, les résultats étaient non significatifs (79,5% contre 78,4% (HR, 1,00 ; p = 0,980)). Le phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI ou dMMR) pourrait en partie expliquer ce résultat chez les patients de stade II. 15 à 20% des cancers colorectaux sont estimés MSI (microsatellite instability). Ce statut est retrouvé comme facteur de bon pronostic. Une étude a aussi montré que les patients MSI bénéficiaient peu du traitement adjuvant par 5FU seul (12). Une autre étude a confirmé ces résultats en démontrant que le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU seul n'intéressait que les patients MSS mais pas les patients MSI (13).

La chimiothérapie adjuvante est donc indiquée dans les stades III (Stades, annexe 1). En présence de facteurs de risque élevés, une chimiothérapie peut être proposée pour les patients de stade II (risque élevé : tumeurs MSS avec un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'emboles veineux, péri-nerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion révélatrice) (1).

Dans le cas des patients métastatiques, la prise en charge repose sur un traitement systémique anti-tumoral de plus en plus souvent basé sur un traitement multimodal (pouvant inclure chirurgie des métastases et du primitif, radiothérapie, radiofréquence, chimioembolisation et chimiothérapie).

En phase métastatique, un doublet de chimiothérapie (5FU oxaliplatine, capécitabine oxaliplatine ou 5FU irinotecan) associé à une thérapie ciblée (par anti angiogénique, ou par anti EGFR si statut RAS sauvage) est le traitement de référence, avec, depuis 2014, la possibilité pour certains patients de recevoir un triplet de chimiothérapie plus ou moins associé à une thérapie ciblée (14). Cependant, dans les essais de tri-chimiothérapie plus ou moins associée à une thérapie ciblée, peu de sujets âgés ont été inclus, notamment les plus de 75 ans (15), et dans la pratique courante peu de sujets âgés reçoivent une tri-chimiothérapie plus ou moins associée à une thérapie ciblée.

Comme pour la chimiothérapie adjuvante, les études ont débuté avec le LV5FU2. C'est à la fin des années 1980 - début des années 90, que plusieurs publications confirment le bénéfice en terme de réponse du 5FU associé l'acide folinique (ou leucovorin) (16,17).

Dans les années 2000, des essais avec bi-chimiothérapie sont réalisés. L'oxaliplatine a été ajouté au LV5FU2 par De Gramont et al.(18), ils comparaient le LV5FU2 au FOLFOX. Le bras FOLFOX avait une survie sans progression (PFS) plus importante que dans le bras LV5FU2 seul (9 mois contre 6,2 mois,  $p=0,0003$ ) ainsi qu'un meilleur taux de réponse (50,8% contre 22,3%,  $p=0,0001$ ). Il n'y avait pas d'augmentation significative de la survie globale. Dans le bras FOLFOX, il y avait plus de toxicités (neutropénie, diarrhées, neuropathie), sans qu'il y ait d'impact sur la survie globale.

Le FOLFOX 4 a ensuite évolué pour devenir le FOLFOX 6, plus facile à administrer (2h d'oxaliplatine 100 mg/m<sup>2</sup> suivi par 2 h de Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> puis bolus de 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> puis 2400 mg/m<sup>2</sup> en diffuseur sur 46h).

On a ensuite cherché à modifier ce protocole en faveur de la Capecitabine au lieu du 5FU IV. Le XELOX s'est révélé non inférieur au FOLFOX en PFS et OS. Les toxicités sont différentes, le XELOX entraînant plus de thrombopénies et de diarrhées, le FOLFOX, plus de neutropénie et de neuropathie. Le XELOX était administré de la façon suivante : oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1, Capecitabine 1000mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jours de J1 à J14, avec une cure toutes les 3 semaines (19). Le XELOX a été validé en adjuvant et en métastatique (1,14).

La chimiothérapie par FOLFOX ou XELOX peut être associée à des thérapies ciblées comme le Bévacicumab ou les anti-EGFR.

Le Bévacicumab appartient à la famille des anti-angiogénique, c'est un anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il inhibe la néovascularisation utilisée pour la croissance tumorale, en passant par le VEGF, qui régule l'angiogenèse normale et pathologique (20).

Une étude a montré le bénéfice de l'ajout du Bévacicumab au LV5FU2 en 1<sup>ère</sup> ligne (20). Ensuite, le Bévacicumab a été ajouté au FOLFOX (ou XELOX). Un bénéfice en PFS était retrouvé, il n'y avait pas de bénéfice significatif en OS. La PFS était de 9,4 mois dans le bras avec Bévacicumab versus 8 mois dans le bras placebo (HR = 0,83 ; IC95% = 0,72 à 0,95 ; p = 0,0023). Ils ne s'étaient pas intéressés au statut RAS. L'ajout du Bévacicumab provoquait plus de diarrhées, nausées/vomissements, troubles cardiaques et syndrome mains pieds (SMP) (21).

A la fin des années 2000, les anti EGFR ont été ajoutés aux chimiothérapies. Les études ont d'abord été effectuées sans analyse du statut RAS puis avec. Les ligands de l'EGFR ont un rôle pivot dans la prolifération tumorale, l'invasion, la migration et la néovascularisation, à travers les voies RAS-RAF-MAPK et PI3K-AKT-mTOR. Les anti-EGFR agissent pour bloquer ces voies. Si une mutation atteint un gène qui régule ces voies (par exemple, si le patient est muté KRAS), la voie est constamment enclenchée et ne

répond donc pas à l'inhibition de celle-ci par les anti-EGFR(22). Bokemeyer (23) s'est intéressé à l'ajout du CETUXIMAB au FOLFOX 4 en absence ou en présence d'une mutation KRAS. Le Cétuximab était donné à 400 mg/m<sup>2</sup> initialement puis 250 mg/m<sup>2</sup>/semaine. Le taux de réponse global (ou overall response rate (ORR)) est meilleur pour le bras FOLFOX + Cétuximab (46 % contre 36 %). Les patients avec un statut KRAS wild type avait un bénéfice en ORR (62% contre 37%), et une diminution de 43% du risque de progression. Par contre chez les patients mutés KRAS, l'ajout du Cétuximab s'avère délétère (moins de taux de réponse : 33 % contre 49%).

## 1.2 Sujets âgés

En 2018, la population française était estimée à 67,187 millions d'habitants. Les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 19,6 % de la population, contre 19,2 % en 2017 et 18,8% en 2016. Leur part a progressé de 4,1 % en vingt ans. Entre 2016 et 2018, on note une hausse de 2,4 % de la population âgée de 75 ans et plus, population qui représentait près d'un habitant sur dix en 2018. Les projections pour 2070 estiment la population française à 76,5 millions avec une augmentation qui se ferait quasi exclusivement dans la tranche d'âge des plus de 65 ans, notamment chez les plus de 75 ans (ils seraient 17,9 millions en 2070 contre un peu plus de 9 millions en 2018) (24).

En parallèle, l'espérance de vie progresse : en vingt ans, l'espérance de vie des femmes a progressé de 3 ans, celle des hommes de 5 ans (25). Ainsi, en France en 2017, l'espérance de vie à la naissance était de 85,3 ans pour les femmes et 79,5 ans pour les hommes.

## 1.3 Chimiothérapie dans le cancer colorectal du sujet âgé

### 1.3.1 *Chimiothérapie adjuvante pour les sujets âgés*

Les essais cliniques incluent généralement peu de sujets âgés (26). L'utilisation de la chimiothérapie adjuvante décline avec l'âge et les comorbidités (27).

Tournigand et al. se sont intéressés aux patients âgés de plus de 70 ans ayant un cancer du côlon de stade II en comparant une chimiothérapie par FOLFOX4 au FL (Fluorouracile + Leucovorin). Dans cette population, ils ne retrouvaient pas de bénéfice à l'ajout de l'oxaliplatine, HR à 0,93 (IC95% = 0,64 - 1,35) pour la DFS (disease free survival) dans le groupe FOLFOX 4 contre le groupe FL, HR à 0,72 (IC95% = 0,47 – 1,11) pour le temps à la récurrence, et HR à 1,10 (IC95% = 0,73 – 1,65) pour l'OS, le critère de jugement principal étant la DFS (28). Dans une autre étude se basant sur la SEER database, il n'a pas été retrouvé de bénéfice à l'ajout de l'oxaliplatine chez les sujets âgés (27). De même, McCleary et al n'ont pas retrouvé de bénéfice pour les patients de 70 ans et plus atteints d'un cancer de stade II ou III, en OS, ni en DFS (29).

Depuis, des études plus récentes ont montré un bénéfice en OS et DFS (30–32) chez les patients de stade III : FOLFOX et LV5FU2 ont été comparés dans plusieurs groupes d'âge, le FOLFOX améliore la DFS et l'OS, ce bénéfice est retrouvé dans tous les sous-groupes d'âge, y compris chez les plus de 70 ans (HR 0.77 (p <0.014) pour la DFS (30); HR 0.64 (p =0.005) pour l'OS, chez les plus de 70 ans(32)) . Par contre, il y avait plus de toxicités de grade 3 et plus chez les plus de 70 ans que chez les plus jeunes (30).

Concernant le statut MSI, celui-ci croit avec l'âge selon Aparicio et al.(33). Dans cette étude, 22,5 % des patients de plus de 75 ans et 36 % des plus de 85 ans atteints d'un cancer colorectal sont MSI. De plus le statut MSI est aussi plutôt associé au sexe féminin, à une tumeur de haut grade, et une tumeur du colon proximal. Cette étude confirme aussi que le statut MSI est de bon pronostic, aucun patient de stade II MSI n'avait récidivé à la fin de l'étude contre 17% des MSS. Pour les stades III, on retrouve à la fin de l'étude 16 % de récurrence contre 36% pour les MSS. Le statut MSI est un facteur de bon pronostic sur la récurrence pour les stades II-III et en survie globale pour les stades II.

De ce fait, les recommandations d'indication de chimiothérapie adjuvante chez le sujet âgé restent les mêmes que dans la population générale, et chez les plus de 70 ans, le LV5FU2 peut être proposé, le FOLFOX reste une option (1).

### *1.3.2 Chimiothérapie de première ligne chez le sujet âgé*

Malgré le fait que le cancer colorectal soit une pathologie du sujet âgé, ils sont peu représentés dans les essais cliniques des cancers colorectaux métastatiques.

Dans la pratique quotidienne, les chimiothérapies proposées aux sujets âgés peuvent être les mêmes que pour les sujets plus jeunes (14).

Il a été montré un bénéfice du doublet de chimiothérapie contre le LV5FU2 seul en PFS chez les plus de 70 ans (34). Cette étude a comparé le LV5FU2 à une bi-chimiothérapie, soit FOLFOX, soit FOLFIRI. La bi-chimiothérapie s'avère plus toxique que la mono-chimiothérapie à base de 5FU dans cette étude.

Concernant le FOLFOX, il a été montré qu'il était réalisable chez les sujets âgés. On retrouvait des toxicités acceptables en grade 3-4 (neutropénie, thrombopénie, anémie, neuropathie, anorexie) (35). De Gramont et al. avaient démontré que dans le bras FOLFOX, il n'y avait pas plus de toxicité chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (18).

Aparicio et al avaient démontré qu'une chimiothérapie par FOLFOX ou FOLFIRI était réalisable chez les sujets âgés métastatique de leur cancer colorectal (36). On retrouvait aussi un bénéfice en OS (20,6 mois) en première ligne (37).

Le BEVACIZUMAB peut être donné aux patients âgés, comme étudié dans la cohorte BRITIC et comme montré dans l'étude AVEX (qui étudiait la CAPECITABINE (ou XELODA) seule ou avec BEVACIZUMAB), avec l'ajout du BEVACIZUMAB on retrouvait une amélioration de la PFS avec une toxicité acceptable (38). Dans la cohorte BRITIC, le FOLFOX était le plus souvent associé au Bévacicumab, puis vient en second le FOLFIRI (sauf pour les patients de plus de 80 ans, le FOLFOX reste premier mais le LV5FU2 est

deuxième). Les sujets âgés de plus de 80 ans recevaient moins de 2ème ligne (24,1% d'entre eux n'avaient pas de 2ème ligne contre 12,4% chez les moins de 65 ans). On retrouvait plus d'événements thrombo-emboliques chez les sujets âgés de 75 ans ou plus. La PFS médiane était similaire quel que soit le groupe d'âge (allant de 8,6 mois à 10 mois). Cependant, l'OS se réduisait avec l'âge (chez les moins de 65 ans l'OS était de 26,0 mois ; chez les 65-75 ans de 21,1 mois ; chez les 75-80 ans de 20,3 mois ; et chez les plus de 80 ans de 16,2 mois) (39).

Concernant les anti-EGFR, il y a très peu de données chez le sujet âgé. En première ligne, l'ajout de Cétuximab à la Capecitabine montre un bénéfice en PFS médiane de 7,1 mois, et en OS de 16,1 mois, (8,4 mois en PFS KRAS wild type, et 18,8 mois en OS). On retrouvait plus de dermatite acnéiforme, de paronychies, de diarrhées et de syndrome mains pieds dans le groupe avec Cetuximab (toxicité connue du Cetuximab) (40).

Récemment, l'étude PANDA a été présentée en congrès international (ASCO 2020), elle comparait chez les sujets âgés (70 ans et plus) FOLFOX + Panitumumab suivi de maintenance par Panitumumab à LV5FU2 + Panitumumab suivi de maintenance Panitumumab, en première ligne RAS et BRAF sauvage, il n'y aurait pas de différence significative en PFS (41), cependant il faudrait des données plus matures et d'autres études pour réellement conclure, donc le LV5FU2 + Panitumumab peut être pensé comme une alternative.

Deux études ont montré le bénéfice du Panitumumab chez les sujets âgés fragiles non éligibles à la chimiothérapie (PFS 6,4 mois, OS 14,3 mois, ORR 32,5%) (42,43)

#### 1.4 Oncogériatrie

Après des débuts discrets, l'oncogériatrie est de plus en plus présente dans nos pratiques, du fait de son importance et de l'apport de celle-ci montré par différentes études.

L'âge ne doit plus être un frein au traitement du cancer chez les sujets âgés (44). Dès les années 90, Linda Fried et al. ont développé des modèles pour évaluer les sujets âgés face à la maladie (45).

La difficulté est que la population des sujets âgés est hétérogène, une partie d'entre elle nécessite une évaluation gériatrique standardisée (ou Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)). La CGA a été initiée en Angleterre par le Dr Marjory Warren entre 1935 et 1948. Hurria et Extermann ont défendu la CGA (qui permet l'évaluation globale du sujet âgé : statut fonctionnel, comorbidités médicales, statut cognitif, statut nutritionnel, état psychologique, environnement social et polymédication). Elles ont montré que le CGA permet d'évaluer la mortalité mais aussi la morbidité chez les sujets âgés atteints de cancer (46).

De nombreuses études ont permis de montrer que la CGA est importante et permet de modifier les propositions thérapeutiques. Caillet et al. ont inclus 58% de cancers digestifs, après CGA, 20,8% ont vu leur projet thérapeutique être modifié, pour 80,8% à la baisse et pour 19,2% à la hausse. Les items ayant le plus d'impact pour la modification de traitement sont un ADL bas (odds ratio (OR) = 1,25 pour 0,5 point perdu ; IC95% = 1,04 - 1,49 ; p = 0,016) et la dénutrition (OR = 2,99 ; IC95% = 1,36 - 6,58 ; p = 0,007) (47). Une autre étude a montré que le projet thérapeutique peut être modifié dans 1/3 cas (48).

De plus, les sujets âgés n'ont pas tous la nécessité d'être vu en évaluation oncogériatrique, d'où la création d'un outil de dépistage des sujets âgés fragiles, le score G8 (annexe 2), grâce à plusieurs études (49,50). Ce score prend en compte l'anorexie, la perte de poids, la motricité, les problèmes neuropsychologiques, l'indice de masse corporelle (IMC), la polymédication (plus de 3 médicaments), l'état de santé perçu par rapport à la population du même âge et l'âge du patient. Si le score est inférieur ou égal à 14, une consultation d'oncogériatrie doit être proposée au patient.

L'étude ONCODAGE a permis la validation du G8, avec une sensibilité de 76,5% et une spécificité de 64,4%. Il a été diffusé dans notre pays grâce au plan cancer 2009-2013 (51).

Il est important d'identifier les patients fragiles pour adapter le traitement, assurer un suivi, éviter les toxicités trop importantes pour que la balance bénéfice-risque reste en faveur de la chimiothérapie.

Exterman et al. ont cherché des facteurs prédictifs de tolérance à la chimiothérapie chez les sujets âgés. Ils avaient inclus des patients de plus 70 ans tout cancer confondu. Le MAX 2 (MAX2 index : ajout des plus fréquentes toxicités de grade 4 hématologiques aux plus fréquentes de grade 3-4 non hématologiques), la pression diastolique et l'envahissement médullaire sont liés à la toxicité. Sur le plan de la dose intensité, on retrouve l'IMC, le fait d'avoir eu une chimiothérapie antérieurement, le taux de globules rouges, de plaquettes et la polymédication (52,53).

Hurria a créé un score prédictif de toxicité, le CRASH score (54). Pour les toxicités hématologiques, il cote de 0 à 2 les items suivants : la pression artérielle diastolique, IADL (instrumental activities of daily living), le taux de LDH (lactate deshydrogénase), le score CHEMOTOX. Pour les toxicités non hématologiques : le performance status (PS), le MMSE (mini mental test examination), le MNA (mini nutritionnal assessment), le score CHEMOTOX. Cependant il est peu utilisé, mal diffusé, nécessite de réaliser le MMSE, le MNA, le temps de la consultation d'oncologie médicale ne le permet pas.

Il a été montré que pour les sujets âgés en cours de chimiothérapie de première ligne pour un cancer colorectal, l'IADL est prédictif de l'OS, l'IADL et le MMSE prédictifs de toxicité sévère (55,56).

Les facteurs prédictifs de toxicité identifiés dans la population gériatrique (tension artérielle, MMSE, IADL, MNA, IMC, biologie (taux de globules rouges, plaquettes, LDH), le PS, la

polymédication, avoir eu une chimiothérapie antérieure, comorbidités...) le sont pour tous cancers confondus.

Cependant, bon nombre de facteurs prédictifs sont des scores ou échelles, cela est difficile de le réaliser lors de la première consultation d'oncologie médicale, et est peu fait.

Le circuit du patient sujet âgé est constitué par une consultation d'oncologie médicale, où l'oncologue évalue le patient, et effectue le G8, à la suite duquel le patient sera adressé en consultation d'oncogériatrie si ce score est  $\leq 14/17$ .

C'est donc l'oncologue qui, combinant son évaluation clinique, la connaissance des comorbidités et antécédents du patient, le G8 et les effets indésirables attendus des traitements systémiques, fait une proposition théorique de traitement, proposition évaluée dans un deuxième temps par l'oncogériatre si la consultation a lieu et la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Ces dernières années, la proportion de patients âgés ayant bénéficié de chimiothérapie est de plus en plus importante (57). Pour les patients recevant une chimiothérapie adjuvante, 41% des plus de 75 ans reçoivent en réalité du FOLFOX en adjuvant (58) plutôt que du LV5FU2. En pratique clinique, de nombreux patients âgés de plus de 70 ans reçoivent une chimiothérapie à base de FOLFOX ou XELOX en adjuvant, et associé à une thérapie ciblée en métastatique.

Cependant, nous avons peu de données sur la tolérance réelle de cette chimiothérapie sur ces patients pourtant sélectionnés.

De même, à notre connaissance, peu d'études (55,56) se sont intéressés aux facteurs prédictifs spécifiques associés au cancer colorectal. Les patients participant aux essais cliniques, de par les critères d'inclusion stricts, diffèrent de la population que nous suivons dans notre quotidien ; et peu d'essais cliniques chez le sujet âgé (59) existent encore.

Nous nous sommes donc intéressés à une population de patients âgés de 70 ans ou plus, recevant une chimiothérapie adjuvante (par FOLFOX ou XELOX), ou de première ligne métastatique à base de FOLFOX pour un cancer colorectal, afin de connaître leur devenir sous traitement et identifier des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance, d'hospitalisation, d'interruption de traitement.

## 1.5 Objectif de l'étude

Notre étude rétrospective multicentrique s'est intéressée dans un premier temps à la l'étude de la population des patients âgés de 70 ou plus en cours de traitement par chimiothérapie adjuvante et de première ligne métastatique pour un cancer colorectal dans trois centres des Hauts de France.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à identifier dans cette population gériatrique déjà sélectionnée, atteinte d'un cancer colorectal sous chimiothérapie à base de 5FU et Oxaliplatine, en situation adjuvante ou en première ligne métastatique, des facteurs prédictifs de toxicités de grade 3 ou plus.

## **2 MATERIELS ET METHODES**

### **2.1 Population**

Dans cette étude rétrospective multicentrique, les patients ont été inclus dans 3 centres : le Centre Oscar Lambret à Lille (COL), le centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens, l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille (GHICL).

Les critères d'inclusion sont :

- patient(e)s âgé(e)s de 70 ans ou plus lors de la première cure de chimiothérapie,
- un diagnostic de cancer du côlon ou du rectum,
- la réalisation d'une chimiothérapie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2018,
- avoir eu du FOLFOX ou XELOX en adjuvant et du FOLFOX ou XELOX +/- thérapie ciblée en première ligne métastatique,
- avoir été traité au Centre Oscar Lambret, au CHU d'Amiens et à l'hôpital Saint Vincent de Paul.

Le critère d'exclusion est l'opposition à l'utilisation des données.

### **2.2 Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est la survenue de toxicité de grade 3 ou plus en cours de chimiothérapie ou dans les 30 jours suivant celle-ci.

Les critères de jugement secondaires sont : la survenue d'une hospitalisation en cours de chimiothérapie et dans les 30 jours suivant celle-ci, le traitement incomplet c'est-à-dire arrêt de traitement avant la fin de la chimiothérapie planifiée, l'interruption de traitement qui comprend les reports et arrêt de traitements.

### **2.3 Réglementaire**

L'étude a été déclarée à la CNIL selon le fichier MR 004. La non opposition au recueil de données a été vérifiée.

## 2.4 Recueil de données

Les données ont été recueillies entre mai 2018 et avril 2019 sur les dossiers informatisés.

Les patients ont été sélectionnés par une requête à partir du logiciel CHIMIO(r) dans les 3 centres selon leur date de naissance, la localisation cancéreuse, et le traitement reçu.

Concernant les caractéristiques générales, ont été recueillis : le sexe, l'âge en date du début de la chimiothérapie (c'est-à-dire à C1), si le patient vit seul ou non , l'OMS initial (performance status), l'OMS de la première évaluation sous traitement (généralement à 3 mois, parfois dans le cas adjuvant nous avons des réévaluations à 6 mois) et la variation de celui-ci (qui peut représenter la qualité de vie), le poids et l'IMC initiaux ainsi que le poids à la première évaluation et la variation de celui-ci, le lieu de vie (EHPAD, appartement, maison...), la présence d'aides au domicile, la polymédication (définie par la présence de 3 traitements ou plus), la présence de comorbidités (supérieure ou égale à 3, présentes dans le Charlson : diabète, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, démence, maladie pulmonaire chronique, connectivite, ulcère gastro-duodéal, hémiplégie, insuffisance rénale modérée à sévère, tumeur solide, leucémie, lymphome, cirrhose, VIH), les troubles locomoteurs, la réalisation du score G8 et son résultat le cas échéant, la réalisation d'une consultation d'oncogériatrie. Concernant le cancer en lui-même, ont été recueillis : la localisation du cancer (colon droit, colon gauche, rectum, autres (charnière recto-sigmoïdienne, bifocal...)), la présentation clinique au diagnostic, le stade pT et pN, le statut MSS/MSI, le statut RAS, le statut BRAF. Concernant les traitements, ont été recueillis : le type de traitement (métastatique/adjuvant), le type de chimiothérapie, l'ajout de thérapie ciblée et le type, les adaptations de doses faites dès la première cure puis les adaptations finales, que cela soit pour l'oxaliplatine ou le 5FU, les dates de début de chimiothérapie et de fin, la présence de facteur de croissance, la réalisation d'une chirurgie et son type le cas échéant, la réalisation d'un traitement local sur les métastases, la réalisation d'une

radiothérapie. Les toxicités de tout grade ainsi que leur type, puis les toxicités de grade 3 ou plus ainsi que leur type, les interruptions de traitement (report, arrêt de traitement) et leur cause, les hospitalisations, les traitements incomplets (arrêt de traitement) ont également été recueillis.

La date de décès du patient et le délai entre la fin de la chimiothérapie et le décès ont été collectées.

Les données initiales ont été recueillies sur les courriers de consultation ou d'HDJ (Hôpital de jour) avant la première cure, les données de toxicités sur les courriers de consultation de réévaluation ainsi que sur les courriers ou questionnaires d'HDJ, les dates de cures et les adaptations de doses sur le logiciel de chimiothérapie, le poids initial dans le courrier de consultation ou d'HDJ et quand il n'y figurait pas, dans le logiciel CHIMIO® lors de la première cure.

Les logiciels utilisés sont : Trajectoire® (Saint Vincent de Paul), Dxcare® (COL et CHU d'Amiens), Sicol® (COL), CHIMIO® (sur les 3 sites).

## 2.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide de l'équipe de méthodologie et statistique du Centre Oscar Lambret, à partir du logiciel Stata® (version 15.0 ; StataCorp LLC) et du logiciel R (version 3.6.3 ; The R foundation for Statistical Computing). Une stratification a été faite en fonction du lieu de traitement. Les variables quantitatives continues sont exprimées en médianes, avec les premiers et troisièmes quartiles. Les variables qualitatives sont données en effectif et en fréquence (exprimées en pourcentages). Les toxicités, motifs d'hospitalisation, d'arrêt de traitement, d'interruption de traitements ont été regroupés en catégories. Pour les variables qualitatives, des tests de Fisher ou Khi 2 ont été réalisés. Pour les variables quantitatives continues, des tests de Kruskal-Wallis ont été effectués, car la distribution n'était pas normale. Pour prendre en

compte l'inflation du risque alpha, il a été appliqué une correction de Benjamini et Holdberg pour les comparaisons entre les groupes de traitements.

Le calcul du nombre de sujet nécessaire a été réalisé à priori. Un échantillon de 140 patients serait associé à une puissance de 80% pour détecter un facteur de risque associé à une différence de 20% (probabilité de 10% contre 30%) si la prévalence de ce facteur était de 50% (répartition équilibrée), un test alpha bilatéral à 5%.

Des régressions logistiques uni- et multivariées ont été réalisées pour identifier les facteurs associés à un risque accru de toxicité de grade 3 ou plus chez les patients âgés de plus de 70 ans ainsi que pour répondre aux objectifs secondaires. La survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Un modèle de cox multivarié a été réalisé pour étudier la survie dans le cadre d'un traitement complet ou incomplet.

### 3 RESULTATS

#### 3.1 Caractéristiques de la population (Tableau 1)

160 patients ont été inclus, 73 femmes (45,6%) et 87 hommes (54,4%). Parmi eux, 46,9% étaient traités au Centre Oscar Lambret (75 patients), 20,6% au CHU d'Amiens (33 patients) et 32,5% au GHICL (Saint Vincent de Paul) (52 patients). 68 patients sont en adjuvants (24 au Centre Oscar Lambret, 18 à Amiens, 26 au GHICL) et 92 en métastatiques (respectivement 51, 15, 26 patients).

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1.

La majorité des patients sont OMS 1 à l'inclusion (56,2%, 90 patients), 30 % (48 patients) sont OMS 0, 11,9% (19 patients) OMS 2 et 1,9% (3 patients) OMS 3. Concernant les OMS 2, il y a 3 adjuvants, les autres sont métastatiques. Les patients OMS 3 sont pour deux d'entre eux métastatiques et le dernier adjuvant. Chez les OMS 1, il y a 43 patients adjuvants et 47 métastatiques, et chez les OMS 0 ils sont 21 adjuvants et 27 métastatiques

Le questionnaire G8 a été réalisé chez 8,8% des patients (9 patients adjuvants (13,2%) et 5 métastatiques (5,4%)). Les valeurs du G8 allaient de 8 à 15 ; 4 patients avaient un score en dessous de 10, et 2 à 15. Le G8 n'a été réalisé que chez un OMS 3 et un OMS 2.

84,8% des patients n'ont pas eu de consultation d'oncogériatrie. Sur les 12 patients avec un G8 < à 14, 10 patients ont été reçus en consultation d'oncogériatrie. 2 G8 pathologiques n'ont pas eu de consultation d'oncogériatrie. Les G8 supérieurs à 14 n'ont pas eu de consultations d'oncogériatrie. 14 patients ont eu une consultation d'oncogériatrie sans G8 réalisé au préalable. Sur les 24 patients accédant à une consultation d'oncogériatrie, 15 étaient traités à Amiens, 5 au COL et 1 au GHICL.

**TABEAU 1** Caractéristiques générales de la population

| <b>Variables</b>                                    | <b>Total</b><br>N = 160 | <b>Adjuvant</b><br>N= 68 | <b>Métastatique</b><br>N= 92 | <b>p-value</b> |
|---|-------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------|
| Sexe féminin  | 73 (45,6%)              | 35 (51,5%)               | 38 (41,3%)                   | NS             |
| Age, années   | 75 [72 ; 78,2]          | 74 [71 ; 78]             | 76 [76 ; 79]                 | NS             |
| Poids, kg   | 70 [59 ; 79,2]          | 70 [59,8 ; 79]           | 70 [58,9 ; 80]               | NS             |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                              | 24,8 [21,9 ; 27,7]      | 25 [22 ; 28,3]           | 24,6 [21,9 ; 26,9]           | NS             |
| Maigre  | 4 (2,5%)                | 1 (1,5%)                 | 3 (3,3%)                     |                |
| Normal  | 79 (49,4%)              | 32 (47,1%)               | 47 (51,1%)                   |                |
| Surpoids  | 52 (32,5%)              | 25 (36,8%)               | 27 (29,3%)                   |                |
| Obèse   | 25 (15,6%)              | 10 (14,7%)               | 15 (16,3%)                   |                |
| OMS à l'inclusion                                   |                         |                          |                              | NS             |
| 0   | 48 (30%)                | 21 (30,9%)               | 27 (29,3%)                   |                |
| 1   | 90 (56,2%)              | 43 (63,2%)               | 47 (51,1%)                   |                |
| 2   | 19 (11,9%)              | 3 (4,4%)                 | 16 (17,4%)                   |                |
| 3   | 3 (1,9%)                | 1 (1,5%)                 | 2 (2,2%)                     |                |
| Centre  |                         |                          |                              | NS             |
| Amiens  | 33 (20,6%)              | 18 (26,5%)               | 15 (16,3%)                   |                |
| COL   | 75 (46,9%)              | 24 (35,3%)               | 51 (55,4%)                   |                |
| GHICL   | 52 (32,5%)              | 26 (38,2%)               | 26 (28,3%)                   |                |
| Vit seul  | 47 (30,3%)              | 19 (30,2%)               | 28 (30,4%)                   | NS             |
| Données manquantes                                  | 5                       | 5                        | 0                            |                |
| Lieu de vie   |                         |                          |                              | NS             |
| Appartement   | 18 (11,2%)              | 9 (13,2%)                | 9 (9,8%)                     |                |
| EHPAD   | 1 (0,6%)                | 0 (0%)                   | 1 (1,1%)                     |                |
| Maison  | 141 (88,1%)             | 59 (86,8%)               | 82 (89,1%)                   |                |
| Aides extérieures                                   | 16 (19,8%)              | 8 (20,5%)                | 8 (19%)                      | NS             |
| Données manquantes                                  | 79                      | 29                       | 50                           |                |
| Troubles locomoteurs                                | 13 (16%)                | 7 (17,9%)                | 6 (14,3%)                    | NS             |
| Données manquantes                                  | 79                      | 29                       | 50                           |                |
| Polymédication $\geq 3$ médicaments                 | 76 (51,7%)              | 32 (51,6%)               | 44 (51,8%)                   | NS             |
| Données manquantes                                  | 13                      | 6                        | 7                            |                |
| Comorbidités $\geq 3$                               | 14 (8,8%)               | 7 (10,3%)                | 7 (7,6%)                     | NS             |
| Consultation d'oncogériatrie                        | 24 (15,2%)              | 12 (17,9%)               | 12 (13,2%)                   | NS             |
| Données manquantes                                  | 2                       | 1                        | 1                            |                |
| Questionnaire G8                                    | 14 (8,8%)               | 9 (13,2%)                | 5 (5,4%)                     | NS             |
| <b>Caractéristiques cliniques et thérapeutiques</b> |                         |                          |                              |                |
| Symptômes révélateurs principaux                    |                         |                          |                              | NS             |
| Troubles du transit                                 | 40 (27%)                | 12 (18,5%)               | 28 (33,7%)                   |                |

|                           |             |            |            |          |
|---------------------------|-------------|------------|------------|----------|
| Douleur                   | 33 (22,3%)  | 17 (26,2%) | 16 (19,3%) |          |
| Rectorragies              | 31 (20,9%)  | 13 (20%)   | 18 (21,7%) |          |
| Occlusion                 | 24 (16,2%)  | 11 (16,9%) | 13 (15,7%) |          |
| Anémie                    | 18 (12,2%)  | 13 (20%)   | 5 (6%)     |          |
| AEG                       | 10 (6,8%)   | 2 (3,1%)   | 8 (9,6%)   |          |
| Test de dépistage         | 4 (2,7%)    | 4 (6,2%)   | 0          |          |
| Localisation              |             |            |            | NS       |
| Colon droit               | 56 (35,2 %) | 33 (48,5%) | 23 (25,3%) |          |
| Colon gauche              | 59 (37,1%)  | 27 (39,7%) | 32 (35,2%) |          |
| Rectum                    | 33 (20,7%)  | 6 (8,8%)   | 27 (29,7%) |          |
| Autres (dont multifocal)  | 11 (7%)     | 2 (3%)     | 9 (9,9%)   |          |
| Chirurgie                 | 124 (77,5%) | 68 (100%)  | 56 (60,9%) | < 0,0001 |
| Stade T                   |             |            |            | NS       |
| 1                         | 1 (0,8%)    | 1 (1,5%)   | 0 (0%)     |          |
| 2                         | 12 (9,8%)   | 7 (10,4%)  | 5 (8,9%)   |          |
| 3                         | 84 (68,3%)  | 42 (62,7%) | 42 (75%)   |          |
| 4                         | 26 (21,1%)  | 17 (25,4%) | 9 (16,1%)  |          |
| <i>Données manquantes</i> | 37          | 1          | 36         |          |
| Stade N                   |             |            |            | NS       |
| 0                         | 40 (32,5%)  | 17 (25,4%) | 23 (41,1%) |          |
| 1                         | 38 (30,9%)  | 24 (35,8%) | 14 (25%)   |          |
| 2                         | 37 (30,1%)  | 22 (32,8%) | 15 (26,8%) |          |
| N+                        | 4 (3,3%)    | 0 (0%)     | 4 (7,1%)   |          |
| Nx                        | 4 (3,3%)    | 4 (6%)     | 0 (0%)     |          |
| <i>Données manquantes</i> | 37          | 1          | 36         |          |
| Statut MSI                | 6 (16,7%)   | 6 (31,6%)  | 0 (0%)     | NS       |
| <i>Données manquantes</i> | 124         | 49         | 75         |          |
| Mutation RAS              | 51 (52%)    | 9 (45%)    | 42 (53,8%) | NS       |
| <i>Données manquantes</i> | 62          | 48         | 14         |          |
| Mutation BRAF             | 8 (9,8%)    | 3 (17,6%)  | 5 (7,7%)   | NS       |
| <i>Données manquantes</i> | 78          | 51         | 27         |          |
| Chimiothérapie            |             |            |            | NS       |
| FOLFOX                    | 157 (98,1%) | 67 (98,5%) | 90 (97,8%) |          |
| XELOX                     | 3 (1,9%)    | 1 (1,5%)   | 2 (2,2%)   |          |
| Thérapie ciblée           | 45 (48,9%)  | 0          | 45 (48,9%) | -        |
| Bevacizumab               | 31 (72,1%)  | 0          | 31 (72,1%) |          |
| Cetuximab                 | 7 (16,3%)   | 0          | 7 (16,3%)  |          |
| Panitumumab               | 5 (11,6%)   | 0          | 5 (11,6%)  |          |
| <i>Données manquantes</i> | 2           | 0          | 2          |          |
| DPD                       |             |            |            | NS       |
| Pas de déficit            | 17 (10,6%)  | 8 (11,8%)  | 9 (9,8%)   |          |
| Déficit partiel           | 3 (1,9%)    | 3 (4,4%)   | 0          |          |
| Déficit complet           | 0           | 0          | 0          |          |
| <i>Données manquantes</i> | 140         | 57         | 83         |          |
| Facteurs de croissance    | 33 (20,6%)  | 15 (22,1%) | 18 (19,6%) | NS       |

---

Données présentées comme n (%) ou médiane (1er ; 3ème quartile). IMC: indice de masse corporelle ; OMS: performans status ; COL: Centre Oscar Lambret ; GHICL: Groupement Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille ; EHPAD: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; AEG: altération de l'état général; DPD: dihydropyrimidine déshydrogénase ; MSI : Microsatellite Instability; NS : non significatif.

### 3.2 Traitement et adaptation (Tableau 2)

Chez les patients en traitement adjuvant, le plan de traitement (proposé à tous les adjuvants dans cette étude) est une chimiothérapie adjuvante de 6 mois, conformément aux référentiels en cours lors de la période de recueil de l'étude.

46,9% (soit 75) des patients ont bénéficié d'une adaptation de dose initiale. 51 patients sur les 5FU et l'oxaliplatine, 8 sur le 5 FU seul, 16 sur l'oxaliplatine seul. 92,9% (soit 145) n'avaient pas les doses à 100% à la fin de leur traitement. A la fin du traitement 81 patients n'avaient plus d'oxaliplatine (50,6%).

45% des patients ont eu une interruption de traitement (arrêt définitif, report...), soit 72 patients. 62 ont été interrompus pour cause de toxicité, dont les plus fréquentes sont la neutropénie (n=15), infection (n=15), thrombopénie (n=9), trouble digestif ou diarrhées (n=9).

Il n'y a pas de différence significative entre les adjuvants et les métastatiques.

TABLEAU 2 Caractéristiques des traitements

| Variables                                  | Total<br>N=160 | Adjuvant<br>N= 68 | Métastatique<br>N= 92 | p-value |
|--|----------------|-------------------|-----------------------|---------|
| Adaptation de doses initiales              | 75<br>(46,9%)  | 35<br>(51,5%)     | 40 (43,5%)            | NS      |
| Adaptation de doses en cours de traitement | 145<br>(92,9%) | 65<br>(95,6%)     | 80 (90,9%)            | NS      |
| <i>Données manquantes</i>                  | 4              | 0                 | 4                     |         |
| Interruption de traitement                 | 72 (45%)       | 31<br>(45,6%)     | 41 (44,6%)            | NS      |
| Cause d'interruption de traitement         |                |                   |                       |         |
| Toxicités                                  | 62<br>(86,1%)  | 29<br>(93,5%)     | 33 (80,5%)            |         |
| Souhait du patient                         | 2 (2,7%)       | 0                 | 2 (4,9%)              |         |
| Occlusion                                  | 4 (5,6%)       | 1 (3,2%)          | 3 (7,3%)              |         |
| AEG  | 7 (9,7%)       | 3 (9,7%)          | 4 (9,8%)              |         |
| Traitement incomplet                       | 42<br>(26,4%)  | 14<br>(20,6%)     | 28 (30,8%)            | NS      |
| <i>Données manquantes</i>                  | 1              | 0                 | 1                     |         |
| Cause de traitement incomplet              |                |                   |                       |         |
| Toxicités                                  | 11<br>(26,1%)  | 4<br>(28,5%)      | 7 (25%)               |         |
| Progression                                | 9 (21,4%)      | 2<br>(14,2%)      | 7 (25%)               |         |
| Décès                                      | 6 (14,2%)      | 0                 | 6 (21,4%)             |         |
| Allergie                                   | 2 (4,8%)       | 1 ( 7,1%)         | 1 (3,6%)              |         |
| Allègement                                 | 2 (4,8%)       | 0                 | 2 (7,1%)              |         |
| Décision du patient                        | 1 (8,3%)       | 0                 | 1 (3,6%)              |         |

Données présentées comme n (%). AEG: altération de l'état général; NS : non significatif

### 3.3 Toxicités (Tableau 3)

99% des patients ont présenté au moins une toxicité tous grades confondus, soit 157 patients. 42 patients (26,7%) une toxicité supérieure ou égale à un grade 3. Il n'y a pas de différence significative entre les adjuvants et les métastatiques.

**TABLEAU 3** Toxicités et types de toxicités

| <b>Variabes</b>           | <b>Total<br/>N=160</b> | <b>Adjuvant<br/>N= 68</b> | <b>Métastatique<br/>N= 92</b> | <b>p-<br/>value</b> |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Toxicités                 | 157                    | 68                        | 89                            | NS                  |
| Aucune                    | 1                      |                           | 1                             |                     |
| <i>Données manquantes</i> | 2                      | 0                         | 2                             |                     |
| Neuropathie               | 138 (87,9%)            | 65 (95,6%)                | 73 (82%)                      |                     |
| Neutropénie               | 32 (21%)               | 16 (23,5%)                | 17 (19,1%)                    |                     |
| Mucite                    | 32 (20,4%)             | 14 (20,6%)                | 18 (20,2%)                    |                     |
| Thrombopénie              | 20 (12,7%)             | 12 (17,6%)                | 8 (9%)                        |                     |
| Allergie                  | 10 (6,4%)              | 3 (4,4%)                  | 7 (7,9%)                      |                     |
| Asthénie                  | 67 (42,6%)             | 28 (41,2%)                | 39 (43,8%)                    |                     |
| Nausées/vomissements      | 41 (26%)               | 21 (30,9%)                | 20 (22,5%)                    |                     |
| Diarrhées                 | 40 (25%)               | 18 (26,5%)                | 22 (24,7%)                    |                     |
| Constipation              | 12 (7,6%)              | 5 (7,4%)                  | 7 (7,9%)                      |                     |
| Anémie                    | 5 (3,1%)               | 0                         | 5 (5,6%)                      |                     |
| Anorexie                  | 25 (16%)               | 7 (10,3%)                 | 18 (20,2%)                    |                     |
| Toxicité cutanée          | 15 (9,5%)              | 3 (4,4%)                  | 12 (13,5%)                    |                     |
| Infection/sepsis          | 12 (7,6%)              | 5 (7,4%)                  | 7 (7,9%)                      |                     |
| Toxicité cardiologique    | 7 (4,4%)               | 3 (4,4%)                  | 4 (3,4%)                      |                     |
| Hypertension artérielle   | 5 (3,1%)               | 1 (1,5%)                  | 4 (3,4%)                      |                     |
| Epigastralgies            | 6 (3,8%)               | 2 (2,9%)                  | 4 (3,4%)                      |                     |
| Alopécie                  | 3 (1,9%)               | 2 (2,9%)                  | 1 (1,1%)                      |                     |
| Autres                    | 29 (18,5%)             | 6 (8,8%)                  | 23 (25,8%)                    |                     |
| Toxicités grade 3 ou plus | 42 (26,8%)             | 13 (19,1%)                | 29 (31,5%)                    | NS                  |
| Neuropathie               | 11 (26,2%)             | 6 (46,2%)                 | 5 (17,2%)                     |                     |
| Toxicités digestives      | 6 (14,2%)              | 2 (15,4%)                 | 4 (13,8%)                     |                     |
| Maladie thromboembolique  | 6 (14,2%)              | 1 (7,7%)                  | 5 (17,2%)                     |                     |
| Neutropénie               | 5 (11,9%)              | 1 (7,7%)                  | 4 (13,8%)                     |                     |
| Toxicité Cardiologique    | 5 (11,9%)              | 2 (15,4%)                 | 3 (10,3%)                     |                     |
| Allergie                  | 4 (9,5%)               | 1 (7,7%)                  | 3 (10,3%)                     |                     |
| Hypertension artérielle   | 3 (7,1%)               | 0                         | 3 (10,3%)                     |                     |
| Décès                     | 2 (4,8%)               | 0                         | 2 (6,9%)                      |                     |
| Troubles ioniques         | 1 (2,3%)               | 1 (7,7%)                  | 0                             |                     |
| Anémie                    | 1 (2,3%)               | 0                         | 1 (3,4%)                      |                     |
| Asthénie                  | 1 (2,3%)               | 0                         | 1 (3,4%)                      |                     |
| Thrombopénie              | 1 (2,3%)               | 1 (7,7%)                  | 0                             |                     |
| Perforation digestive     | 1 (2,3%)               | 0                         | 1 (3,4%)                      |                     |
| Infection/sepsis          | 1 (2,3%)               | 0                         | 1 (3,4%)                      |                     |
| Hématome sous dural       | 1 (2,3%)               | 0                         | 1 (3,4%)                      |                     |
| Mucite                    | 1 (2,3%)               | 0                         | 1 (3,4%)                      |                     |

Données présentées comme n (%). Toxicités cardiologiques : douleur thoracique, angor d'effort, infarctus du myocarde. NS : non significatif

### 3.4 Hospitalisations (Tableau 4)

24% des patients ont été hospitalisés, soit 16.2% des patients sous traitement adjuvant, et 29.7% des patients en traitement métastatique. Il n'y avait pas de différence significative entre les centres (p=0,30). Il n'y a pas de différence significative entre les adjuvants et les métastatiques.

| TABLEAU 4 Hospitalisations et causes |                  |                   |                       |         |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|---------|
| Variables                            | Total<br>N = 160 | Adjuvant<br>N= 68 | Métastatique<br>N= 92 | p-value |
| Hospitalisations                     | 38 (24%)         | 11 (16,2%)        | 27 (29,7%)            | NS      |
| <i>Données manquantes</i>            | 1                |                   | 1                     |         |
| Hospitalisations pour toxicités      | 30 (78,9%)       | 10 (90,9%)        | 20 (80,0%)            | NS      |
| Amiens                               | 6 (20%)          | 5 (50%)           | 1 (5%)                |         |
| COL                                  | 16 (53%)         | 2 (20%)           | 14 (70%)              |         |
| GHICL                                | 8 (27%)          | 3 (30%)           | 5 (25%)               |         |
| Motifs                               |                  |                   |                       |         |
| Infection/sepsis                     | 10 (33%)         | 5 (50%)           | 5 (25%)               |         |
| Cardiologique                        | 7 (23,3%)        | 3 (30%)           | 4 (20%)               |         |
| Toxicité digestive                   | 8 (26,7%)        | 2 (20%)           | 6 (30%)               |         |
| Hémorragie                           | 4 (13%)          | 1 (10%)           | 3 (15%)               |         |
| Trouble ionique                      | 4 (13%)          | 1 (10%)           | 3 (15%)               |         |
| Maladie thromboembolique             | 4 (13%)          | 1 (10%)           | 3 (15%)               |         |
| Dénutrition                          | 3 (10%)          | 0                 | 3 (15%)               |         |
| Anémie                               | 1 (3%)           | 0                 | 1 (5%)                |         |
| AEG                                  | 6 (20%)          | 0                 | 6 (30%)               |         |
| Allergie                             | 2 (7%)           | 1 (10%)           | 1 (5%)                |         |
| Endocrinologique                     | 1 (3%)           | 0                 | 1 (5%)                |         |
| Thrombopénie                         | 1 (3%)           | 1 (10%)           | 0                     |         |
| Neurologique                         | 1 (3%)           | 0                 | 1 (5%)                |         |
| Ischémie mésentérique                | 1 (3%)           | 0                 | 1 (5%)                |         |
| Hospitalisations autres causes       | 8 (21%)          | 1                 | 7                     |         |
| Cardiologique                        | 1 (12,5%)        | 1 (100%)          | 0                     |         |
| Soins palliatifs                     | 2 (25%)          | 0                 | 2 (25%)               |         |
| Occlusion                            | 6 (75%)          | 0                 | 6 (75%)               |         |
| Antalgique                           | 2 (25%)          | 0                 | 2 (25%)               |         |

Données présentées comme n (%). COL: Centre Oscar Lambret ; GHICL: Groupement Hospitaliser de l'Institut Catholique de Lille ; AEG: altération de l'état général ; NS : non significatif.

### 3.5 Variation OMS/poids

10% des patients ont eu une perte de poids de plus de 10%. 28% ont vu leur score OMS augmenté, 20% diminué (traduisant donc une amélioration de l'état général) et pour 52 % le score était stable.

### 3.6 Survie globale (Tableau 5)

| TABLEAU 5 Survie globale stratifiée par groupe de traitement |                               |                        |                    |
|--|-------------------------------|------------------------|--------------------|
| Variables  | Population globale<br>N = 160 | Métastatique<br>N = 92 | Adjuvant<br>N = 68 |
| Survie globale   |                               |                        |                    |
| Evènements   | 77                            | 66                     | 11                 |
| Survie globale médiane,<br>mois                              | 35,9                          | 21,6                   | Non atteinte       |
| IC 95%   | [26,6 - 42,8]                 | [18,9 - 25,8]          | -                  |
| Taux de survie globale à 1<br>an                             | 85,5%                         | 78,3%                  | 95,2%              |
| IC 95%   | [78,8 - 90,2]                 | [68,1 - 85,6]          | [85,8 - 98,4]      |
| Taux de survie globale à 3<br>ans                            | 49,6%                         | 27,3%                  | 83,5%              |
| IC 95%   | [40,2 - 58,3]                 | [17,4 - 38,0]          | [69,0 - 91,6]      |

Données présentées comme n, médiane [IC 95%], % [IC 95%].

La survie est conditionnellement meilleure dans la sous population ayant eu un traitement complet (HR=0,39 [0,25-0,3], p <0,001).

### 3.7 Objectif principal (Tableau 6)

En modèle univarié, nous n'avons pas retrouvé de facteurs prédictifs de toxicité de G3 ou plus. De même en multivarié, aucun facteur n'a d'impact sur la toxicité.

**TABLEAU 6** Facteurs prédictifs de toxicités de grade  $\geq 3$  - Régression logistique univariée

| Variables                  | Odds Ratio | IC 95%     | p value |
|----------------------------|------------|------------|---------|
| OMS                        |            |            | 0,17    |
| 0                          | 1          |            |         |
| 1                          | 2,09       | 0,9-4,9    |         |
| 2 ou 3                     | 1,08       | 0,3-4,0    |         |
| Age                        | 1          | 0,92-1,08  | 0,95    |
| Poids                      | 1          | 0,97-1,02  | 0,92    |
| IMC                        | 1,02       | 0,95-1,09  | 0,61    |
| Sexe                       |            |            | 0,47    |
| Homme                      | 0,77       | 0,38-1,56  |         |
| Vit seul                   |            |            | 0,9     |
| oui                        | 1,05       | 0,49-2,27  |         |
| Lieu de vie                |            |            | 0,13    |
| appartement                | 1          |            |         |
| maison                     | 3,27       | 0,72-14,86 |         |
| Polymédication $\geq 3$    |            |            | 0,07    |
| oui                        | 2,03       | 0,93-4,40  |         |
| Comorbidités $\geq 3$      |            |            | 0,43    |
| oui                        | 1,59       | 0,50-5,05  |         |
| G8                         |            |            | 0,64    |
| oui                        | 0,73       | 0,19-2,75  |         |
| Consultation oncogériatrie |            |            | 0,12    |
| oui                        | 0,36       | 0,10-1,29  |         |
| Situation                  |            |            | 0,08    |
| métastatique               | 1          |            |         |
| adjuvant                   | 0,51       | 0,24-1,07  |         |
| Localisation               |            |            | 0,34    |
| droit                      | 1          |            |         |
| gauche                     | 1,25       | 0,51-3,08  |         |
| autre                      | 1,89       | 0,79-4,49  |         |
| pT                         |            |            | 0,43    |
| 1 ou 2                     | 1          |            |         |
| 3                          | 0,44       | 0,13-1,52  |         |
| 4                          | 0,48       | 0,11-2,03  |         |
| pN                         |            |            | 0,49    |
| N-                         | 1          |            |         |
| N+                         | 0,73       | 0,31-1,77  |         |
| Chirurgie                  |            |            | 0,09    |
| oui                        | 0,5        | 0,22-1,12  |         |
| MSS/I                      |            |            | 0,48    |

|                             |      |           |      |
|-----------------------------|------|-----------|------|
| MSI                         | 1    |           |      |
| MSS                         | 0,5  | 0,07-3,41 |      |
| RAS                         |      |           | 0,59 |
| sauvage                     | 1    |           |      |
| muté                        | 1,27 | 0,53-3,04 |      |
| BRAF                        |      |           | 0,24 |
| sauvage                     | 1    |           |      |
| muté                        | 0,27 | 0,03-2,36 |      |
| Thérapie ciblée             |      |           | 0,71 |
| oui                         | 0,54 | 0,49-1,86 |      |
| Nom de la thérapie ciblée   |      |           | 0,29 |
| Bevacizumab                 | 1    |           |      |
| Cetuximab                   | 0,22 | 0,02-2,04 |      |
| Panitimumab                 | 0,33 | 0,03-3,28 |      |
| Adaptation de dose initiale |      |           | 0,58 |
| oui                         | 0,82 | 0,40-1,67 |      |
| Facteur de croissance       |      |           | 0,16 |
| oui                         | 1,79 | 0,79-4,06 |      |

Données présentées en OR, IC à 95%, p value ; IMC : indice de masse corporelle ; G8 : score G8 ; MSS : microsatellite stability ; MSI : microsatellite instability

### 3.8 Objectifs secondaires

Ci-dessous seront présentés les résultats uniquement en analyse multivariée.

#### 3.8.1 *Population globale*

##### 3.8.1.1 Facteurs prédictifs d'interruption de traitement :

En multivarié, la présence de facteur de croissance augmente significativement le risque d'interruption de traitement (OR = 5,32, [2,22-12,75]  $p < 0,0001$ ).

##### 3.8.1.2 Facteurs prédictifs d'hospitalisation :

En multivarié, le fait de vivre seul (OR=2,99 [1,22-7,33],  $p=0,016$ ) et la présence de comorbidités (OR=12,56 [3,34-47,26],  $p < 0,0001$ ) sont associés à un risque accru d'hospitalisation. La présence d'une chirurgie a un effet protecteur sur le risque d'hospitalisation (OR=0,18, [0,07-0,48],  $p=0,001$ ).

##### 3.8.1.3 Facteurs prédictifs de traitement incomplet :

En multivarié, plus le patient est jeune plus il a un traitement complet (OR=0,9 [0,81-0,97]  $p=0,009$ ).

Le fait d'avoir été opéré est associé au risque d'avoir un traitement incomplet (OR= 2,66 [1,17-6,07] p=0,02).

Plus le patient a un poids élevé, plus le traitement sera complet (OR=1,03 [1-1,06] p=0,046).

L'absence de comorbidité diminue le risque de traitement incomplet (OR=0,22 [0,059-0,8] p=0,02).

### 3.8.2 Population adjuvante

En multivarié, la polymédication (OR=7,64 [1,24-47,29] p=0,029) et la présence de facteur de croissance (OR=8,96 [1,79-44,80] p=0,008) sont associées à un risque accru de toxicité grade 3 ou plus.

Un score OMS élevé (OR=3,9 [1,24 – 11,43] p=0,02) et la présence d'un facteur de croissance (OR=10,12 [1,94 – 52,74], p= 0,006) sont associés à un risque d'interruption de traitement.

La présence de comorbidités est associée à un risque d'hospitalisation (OR=67,2 [6,7 – 674,44], p<0,0001).

L'absence de consultation d'oncogériatrie diminue le risque de traitement incomplet (OR=0,24 [0,06-0,94], p=0,04).

### 3.8.3 Population métastatique

En multivarié, un stade pT faible est associé à moins de toxicité de grade 3 ou plus (OR= 0,16 [0,03-0,8], p=0,03).

La présence de facteur de croissance augmente le risque d'interruption de traitement (OR=3,1 [1,05-9,19], p=0,04).

Concernant les facteurs prédictifs de traitement complet/incomplet, on retrouve : l'âge jeune qui augmente les chances d'avoir un traitement complet (OR = 0,90 [0,81-0,99], p=0,047),

le fait d'être un homme qui est un facteur de risque de traitement incomplet (OR =2,95[1,15-7,62] p=0,025).

#### *3.8.4 Facteur prédictif de traitement incomplet et/ou toxicité de grade 3 ou plus*

Pour les 2 populations, la localisation tumorale « colon gauche et autre » est associée à une augmentation du risque de traitement incomplet et de toxicité de grade 3 (OR=1,69 [1,1-2,58] p=0,016) ainsi que la réalisation du questionnaire G8 (OR = 4,19 [1,18-14,84] p=0,03).

Dans la population adjuvante, on retrouve comme facteur prédictif l'âge (OR=1,20 [1,02 – 1,41], p=0,029) et l'OMS à l'inclusion (OR=5,82, IC95% (1,51 – 22,54), p=0,011). Plus l'OMS à l'inclusion est élevé, plus le patient a de risque d'avoir un traitement incomplet et/ou une toxicité de grade 3 ou plus.

Dans la population métastatique, aucun des facteurs n'a d'impact.

#### *3.8.5 Facteur prédictif d'interruption de traitement et/ou toxicité de grade 3 ou plus*

Aucun facteur n'est identifié dans la population globale, hormis les facteurs de croissance (OR =3,96 [1,66-9,46], p= 0,009). Chez les adjuvants, on retrouve l'OMS (OR=3,54 [1,20 – 10,46], p=0,022) et la présence de facteur de croissance (OR=7,70 [1,50 – 39,58] p= 0,015).

Aucun facteur n'est retrouvé chez les sujets métastatiques.

### 3.9 Synthèse : régression logistique multivariée (Tableau 7)

TABLEAU 7 Régression logistique multivariée

| Objectifs  | Population globale N = 160    | OR    | IC 95%     | p       | Adjuvante N = 68                        | OR   | IC 95%     | p       | Métastatique N = 92 | OR   | IC 95%    | p     |
|--|-------------------------------|-------|------------|---------|---|------|------------|---------|---------------------|------|-----------|-------|
| <b>Risques de toxicités de grade 3 ou plus</b>                         |                               |       |            |         | Polymédication ≥ 3 médicaments          | 7,64 | 1,24-47,29 | 0,029   | Stade T 1-2         | 0,16 | 0,03-0,80 | 0,03  |
| <b>Risque d'interruption de traitement</b>                             |                               |       |            |         | OMS à l'inclusion                       | 3,9  | 1,24-12,26 | 0,02    |                     |      |           |       |
| <b>Risques d'hospitalisation</b>                                       | Vivre seul                    | 2,99  | 1,22-7,33  | 0,016   | Présence de comorbidités                | 67,2 | 6,7-674,44 | <0,0001 |                     |      |           |       |
|  | Présence de chirurgie         | 0,18  | 0,07-0,48  | 0,001   |   |      |            |         |                     |      |           |       |
|  | Présence de comorbidités      | 12,56 | 3,34-47,26 | <0,0001 |   |      |            |         |                     |      |           |       |
| <b>Risque de traitement incomplet</b>                                  | Age jeune                     | 0,9   | 0,81-0,97  | 0,009   | Absence de consultation d'oncogériatrie | 0,24 | 0,06-0,94  | 0,04    | Age jeune           | 0,9  | 0,81-0,99 | 0,047 |
|  | Présence de chirurgie         | 3,05  | 1,30-7,15  | 0,01    |   |      |            |         | Sexe                | 2,95 | 1,15-7,62 | 0,025 |
|  | Poids                         | 1,03  | 1,00-1,06  | 0,046   |   |      |            |         |                     |      |           |       |
|  | Absence de comorbidités       | 0,22  | 0,059-0,80 | 0,02    |   |      |            |         |                     |      |           |       |
| <b>Risque de traitement incomplet/toxicité de grade 3 ou plus</b>      | Localisation tumorale (autre) | 1,69  | 1,10-2,58  | 0,016   | Age                                     | 1,2  | 1,02-1,14  | 0,029   |                     |      |           |       |
|  | Avoir eu un questionnaire G8  | 4,19  | 1,18-14,84 | 0,03    | OMS à l'inclusion                       | 5,82 | 1,51-22,54 | 0,011   |                     |      |           |       |
| <b>Risque d'interruption de traitement/toxicité de grade 3 ou plus</b> |                               |       |            |         | OMS à l'inclusion                       | 3,54 | 1,20-10,46 | 0,022   |                     |      |           |       |

Données présentées comme n, Odds ratio [IC 95%], p ;OMS: indice de performance status de l'OMS ; Stade T: Taille de la tumeur primitive

## 4 DISCUSSION

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude portant sur les facteurs prédictifs de toxicités de grade 3 ou plus chez les patients en adjuvant et métastatique première ligne sous chimiothérapie à base de 5FU et oxaliplatine, pour un cancer colorectal.

Probablement du fait d'une faible puissance, nous n'avons pas objectivé de facteurs associés au risque accru de toxicité de grade 3 ou plus dans la population globale (adjuvant et métastatique). Dans la population globale, le statut marital, les comorbidités et l'absence de chirurgie carcinologique sont retrouvés comme facteurs de risques d'hospitalisation dans la population globale. Les facteurs de risques de traitement incomplet sont l'âge, un poids faible, la présence de comorbidités, le fait d'avoir eu une chirurgie carcinologique.

Concernant les analyses par groupe de traitement, dans la population adjuvante, la polymédication est retrouvée comme facteur prédictif de toxicité de grade 3 ou plus ; l'OMS comme facteur prédictif d'interruption de traitement ; la présence de comorbidités comme facteur de risque d'hospitalisation ; la consultation d'oncogériatrie comme facteur de risque d'avoir un traitement incomplet. Dans la population métastatique, le seul facteur associé à une plus grande toxicité de grade 3 ou plus est le stade pT. Le fait d'être un homme est retrouvé comme facteur prédictif de traitement incomplet.

Dans notre étude, 157 patients ont eu au moins une toxicité et 42 patients ont eu une toxicité de grade 3 ou plus. Comparativement à la littérature, nous constatons autant de neuropathie mais moins de grade 3-4 (19,60) et moins de toxicités digestives et hématologiques. Concernant la faible fréquence de la neutropénie, on peut l'expliquer d'une part par le fait que la neutropénie inférieure à  $1500/\text{mm}^3$  a un réel impact clinique et est donc signalée, contrairement aux études où la neutropénie de grade 1 peut être signalée, et d'autre part, par l'instauration de facteur de croissance en prévention primaire. La gestion des toxicités s'est améliorée avec les années. Le 5FU sur 46h est aussi mieux toléré. Les connaissances

sur les toxicités des protocoles sont mieux connues et mieux anticipées, notamment avec le plan personnalisé de soins, la consultation infirmière avant traitement... L'asthénie est fréquemment décrite dans notre étude, ce qui la différencie des données d'autres essais thérapeutiques.

Le sexe ratio est de 54,4% d'hommes pour 45,6% de femmes, ce qui est cohérent avec la littérature, que ce soit en adjuvant ou métastatique (18,19,21,60), on approche les 60 % d'hommes, 40% de femmes. Il y a peu de données sur le lien entre le sexe et la durée de traitement. On retrouve plutôt un lien entre le sexe et les toxicités, les femmes étant plus touchées que les hommes, que ce soit sous 5FU ou capecitabine pour un cancer colorectal. Elles ont des toxicités plus intenses mais aussi plus variées (61), avec une toxicité dose limitante plus basse par rapport à celle des hommes (62). Cependant, notre étude montre que le traitement est plus souvent incomplet chez les hommes en situation métastatique sans avoir retrouvé de facteur expliquant cela hormis que les hommes dans le groupe métastatique étaient un peu plus âgé que les femmes.

Concernant la chirurgie, quand elle est réalisée, elle est protectrice pour l'hospitalisation. En effet, ces patients sont moins à risque de complication locale, favorisée ou non par le traitement systémique. Par contre, elle est un facteur prédictif de traitement incomplet, cela peut être dû au fait que se sont plus souvent les patients adjuvants qui sont opérés, même s'il y a aussi des patients métastatiques, et de ce fait l'oncologue ne veut peut-être pas être trop toxique au vu de l'espérance de vie et anticipe l'arrêt de la chimiothérapie. De plus, avec un traitement en plusieurs séquences (chirurgie puis chimiothérapie) il est plus difficile de réaliser le deuxième traitement (la chimiothérapie), le patient ayant déjà eu une altération de son état par la chirurgie.

Concernant la localisation cancéreuse, il y a autant de colon droit que de colon gauche, avec 20,7% rectum. Dans la littérature il y a un peu plus de colon droit chez le sujet âgés que de gauche, un peu plus de cancer du rectum (63,64).

10 patients ont pu avoir un traitement local de leurs métastases (sur les 92 patients métastatiques). Chez ses 10 patients, 7 sont encore en vie.

Dans notre étude, 2 patients ayant des tumeurs de stade T2N0 ont eu une chimiothérapie adjuvante dont un MSI ; 10 patients ayant des tumeurs de stade T3 N0 ont eu une chimiothérapie adjuvante (disponibilité MSS pour 3 d'entre eux et qui étaient MSS). Chez ces patients, 2 ont eu une toxicité de grade 3, les 2 étaient T3N0. Le statut MSI a pu être réalisé pour 26 d'entre eux, 83,3 % étaient MSS, 16,7% MSI. Selon le référentiel (1), environ 20% des cancers colorectaux de stade II et 12% des stades III sont MSI. Il s'agit d'une caractéristique moléculaire dont la fréquence augmente avec l'âge (>20% après 75 ans et > 30% après 85 ans). Les patients de cette étude ont moins de tumeur avec instabilité microsatellitaire, probablement par un manque de données. Actuellement, l'accès au statut MSI est plus facile, il est donc nécessaire de le réaliser pour les patients de stade II.

Nous n'avons pas objectivé de facteurs de risque de toxicité de grade 3 ou plus dans la population générale. Dans la littérature, les facteurs de risque retrouvés (par exemple : tension artérielle, MMSE, IADL, MNA, IMC, biologie (taux de globules rouges, plaquettes, LDH), le PS, la polymédication, avoir eu une chimiothérapie antérieure, comorbidités...) l'étaient pour des populations différentes de la nôtre (tous cancers confondus, chez les adjuvants uniquement, chez les métastatiques uniquement...). Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédictifs concernant les toxicités de grade 3 ou plus dans notre population, probablement par un manque de puissance, notre prévalence de toxicité grade 3 ou plus étant plus faible (26,7%).

Pour les adjuvants, la polymédication (définie comme la prise d'au moins 3 médicaments) est prédictive de toxicité grade 3 ou plus dans notre étude. Dans l'outil de dépistage G8, une question est d'ailleurs consacrée à la polymédication (plus de 3 médicaments) montrant l'importance de cet item (51). La polymédication amène à l'augmentation des interactions médicamenteuses pouvant entraîner plus de toxicité, une hospitalisation ou une moindre efficacité des médicaments (65,66). D'où l'importance de la conciliation médicamenteuse, du nettoyage de l'ordonnance au préalable ou en cours de traitement de chimiothérapie (66), ce qui nécessite une approche pluridisciplinaire. Par ailleurs, chez les patients atteints d'un cancer colorectal, l'association polymédication-toxicité est démontrée quel que soit l'âge. Le taux de toxicité grade 3-4 augmente avec le nombre de médicaments pris par le patient (67). On retrouve aussi plus de recours aux urgences chez les patients polymédiqués ( $\geq 5$  médicaments) (68). Cela a été aussi montré dans une cohorte de patients en première ligne tout cancer confondu (69). La polymédication est également liée aux comorbidités : le nombre de médicaments augmente avec le nombre de comorbidités. Enfin, plus les patients sont polymédiqués, plus ils bénéficient de soins de supports exclusifs lorsqu'ils sont pris en charge pour un cancer colorectal métastatique (70). L'anticipation et l'éviction des toxicités de grade 3 et plus est nécessaire au bon déroulement du traitement. L'objectif étant d'aller au bout du programme thérapeutique en évitant les hospitalisations pour toxicités, en préservant la qualité de vie, sans séquelles importantes, les risques liés à la chimiothérapie ne devant pas être supérieurs aux bénéfices attendus... La préservation de la qualité de vie est essentielle chez le sujet âgé.

La majorité des patients sont OMS 1 (56,2%). 30% sont OMS 0, 11,9% OMS 2 et 1,9% OMS 3. Par comparaison à la littérature, les OMS 1 et 2 sont plus représentés, les OMS 0 moins représentés et il n'y a pas d'OMS 3 dans les essais(18,19,21,60). Ceci s'explique par le fait que les patients sélectionnés dans les études ne sont pas forcément représentatifs de ceux traités en pratique courante. Concernant les OMS 3, un patient est en adjuvant et

deux autres sont en métastatiques. Ils ont tous reçus un traitement incomplet. Le patient en adjuvant est mort deux ans après la fin de la chimiothérapie et les patients en situation métastatique n'ont reçu qu'une seule cure. Au vu du bénéfice apporté par la chimiothérapie adjuvante à 5 ans et le fait que les patients métastatiques n'aient eu qu'une cure, on peut se poser la question de l'abstention de chimiothérapie pour les patients OMS 3, même s'ils ne sont ici que 3. Dans notre étude, l'OMS est un facteur prédictif important pour les adjuvants, notamment pour l'interruption de traitement, le traitement incomplet/toxicités grade 3 ou plus. Un OMS inférieur à 2 prédit une chimiothérapie plus facilement réalisable (71). Plus l'OMS est élevé chez le sujet âgé, plus le traitement est en échec (interruption, toxicité, décès). Dans l'étude de Martine Extermann, le CRASH score (score de prédiction de toxicité) inclut l'OMS (coté en OMS 0, 1-2, 3-4) montrant l'importance de celui-ci (54).

On peut aussi s'interroger sur le faible nombre de questionnaire G8 (14 ont été réalisés : 12 chez les 75 ans et plus, 1 pour un patient de 70 ans et 1 chez un patient de 74 ans). L'explication pourrait en partie venir de la durée de l'étude. Nous avons inclus des patients qui ont pu débuter leur chimiothérapie dès 2010. Le G8 avait été promu par le plan cancer 2009-2013, avec une étude publiée en 2011 et 2014. Cependant, 111 patients ont débuté leur chimiothérapie en 2014 ou après. Cet outil a pu mettre du temps pour entrer dans les habitudes de consultation. L'autre point serait que le praticien évalue d'emblée si l'état du patient nécessite un G8 pour dépister ses fragilités. Sur les 14 G8 réalisés, seuls 2 sont supérieurs à 14 indiquant donc l'absence de nécessité de consultation d'oncogériatrie. Autre constatation, sur les 12 G8 « pathologiques », 2 patients n'ont pas été orientés vers la consultation d'oncogériatrie. L'oncologue les a peut-être jugés plus robustes ou le délai d'attente en consultation était trop long. Cependant, si le G8 est récent, la consultation d'oncogériatrie est plus ancienne. L'accès à la consultation d'oncogériatrie est différent suivant les centres. Elle a débuté par exemple en 2004 au centre Oscar Lambret, avec 4 nouveaux patients par semaine. Pour le GHICL, par habitude de service et l'oncogériatrie

étant une discipline disponible au sein du groupe plus récemment pour eux, peu de consultations sont organisées. A Amiens, l'évaluation oncogériatrique est accessible depuis 2013. Certains patients ont été adressés directement en consultation d'oncogériatrie. Ils sont généralement évalués d'emblée comme plus fragiles, ce qui peut expliquer le fait qu'avoir une consultation d'oncogériatrie est un facteur de risque de traitement incomplet. Sur 24 patients ayant eu une consultation d'oncogériatrie, 14 avait été adressés sans avoir réalisé le G8. L'oncologue les avait trouvés suffisamment fragiles pour les adresser en consultation sans l'outil de dépistage.

Nous avons réalisé une score G8 en rétrospectif sur dossier, en retirant la question sur l'état de santé par rapport à l'âge, donc sur 15 points (orientant vers une consultation d'oncogériatrie si score inférieur ou égal à 12). 46 patients de 75 ans et plus étaient éligibles à la consultation d'oncogériatrie et si on l'applique dès 70 ans, 81 patients ; soit plus que le nombre de patients ayant eu une consultation d'oncogériatrie dans notre étude. Le G8 n'était pas assez réalisé, par manque de temps, oubli, ou peut-être que l'oncologue avait l'impression qu'il était en face d'un patient robuste ?

Le poids, reflétant l'état nutritionnel est lié à la durée de traitement. Le fait d'avoir un poids élevé confère plus de chance d'avoir un traitement complet dans notre étude. En effet, on peut penser que le fait d'avoir un faible poids initial est un marqueur de la dénutrition, et la dénutrition est un facteur de risque d'arrêt des traitements. Dans l'évaluation gériatrique globale, le poids est important, le statut nutritionnel est analysé que cela soit par le MNA mais aussi dès le G8. En effet sur les 8 items, trois sont liés à l'état nutritionnel (51).

La dénutrition est fréquente chez les patients ayant un cancer. 39% des patients atteints d'un cancer en France sont dénutris (72) et 39,3% chez les patients suivis pour un cancer colorectal. Les facteurs associés à la dénutrition sont : cancer en évolution régionale ou métastatique, avoir eu une chimiothérapie ou une radiothérapie. Pour les cancers du côlon

rectum, la dénutrition est aussi associée à l'âge. Ce que l'on remarque c'est que la dénutrition est plus importante au plus l'âge avance (70,73). Dans une étude chez les patients de plus de 70 ans ayant un cancer colorectal, la dénutrition (score faible au MNA, annexe 3) est un facteur prédictif de décès lorsqu'ils ont une chimiothérapie métastatique, de toxicité et leur traitement est plus incomplet (74). Pour rappel, les critères de dénutrition ne sont pas les mêmes chez les sujets âgés avec notamment une dénutrition dès que l'IMC est inférieur à 21 (différent de chez l'adulte jeune), l'albumine inférieure à 35g/l, et la perte de poids de plus de 5% en un mois ou 10% en 6 mois.

Pour les patients en adjuvant, il a été démontré que les maigres et les très obèses avaient une espérance de vie plus courte que les patients avec un poids normal(75). Les patients les plus maigres ont plus de mucite, ils ont plus d'arrêts de chimiothérapie. Pour d'autres auteurs, la diminution de la survie est significative dans un contexte de chimiothérapie palliative mais non dans un contexte de chimiothérapie adjuvante (76).

L'âge est retrouvé comme facteurs prédictifs de traitement incomplet dans la population globale et dans la population métastatique et de traitement incomplet/toxicité G3 ou plus dans la population adjuvante. Cela peut être expliqué par : plus l'âge avance plus la pharmacocinétique se modifie et peut conduire à plus de toxicités, par la diminution de la filtration rénale, l'hypoalbuminémie, la polymédication et les interactions qu'elle entraîne, la diminution des réserves médullaires...54 % des 75 ans et plus dans notre étude sont polymédiqués contre 40% des moins de 75 ans, plus on est âgé, plus on est polymédiqué.

Dans la littérature, en adjuvant, il est montré que les sujets de plus de 70 ans, ont plus de toxicités grade 3-4 (30). Ces patients ont aussi plus de traitement incomplets et d'hospitalisation non programmée.(32) D'autres études ont montré l'inverse, qu'il n'y avait pas plus de toxicités chez les plus de 70 ans (77). Une étude en colon adjuvant avait montré que plus l'âge est avancé, moins les patients reçoivent l'ensemble du traitement planifié

(78). Dans une étude sur le FOLFOX, les plus de 70 ans ont plus de risques de toxicités hématologiques de grade 3 et plus que les plus jeunes (79). Hurria et al, retrouvaient l'âge comme facteur de risques de toxicités grade 3-5 et l'avaient inclus dans un score prédictif de toxicité (80) pour le sujet âgé. Le cut off était de 72 ans.

Concernant la survie globale dans la population adjuvante, la médiane n'est pas atteinte. La survie globale à 1 an est de 95,2% [68,1-85,6] et de 83,5% [69-91,6] à 3 ans. En comparaison, tout âge confondu, dans l'étude d'André et al.(60) évaluant le FOLFOX en adjuvant, la survie globale à 3 ans est à 87,7 % et dans l'étude MOSAIC (11), à 88,1%. Les patients adjuvants de cette étude ont donc une survie proche de ce que l'on peut voir dans la littérature, tout âge confondu. Concernant la population gériatrique, la survie globale à 3 ans pour les sujets recevant de la chimiothérapie adjuvante oscille entre 68 et 71% (27). La survie est donc meilleure dans notre étude. Pour les sujets métastatiques, la survie globale médiane est de 21,6 mois [18.9-25.8]. Nos patients gériatriques ont une survie comparable aux premières études sur la bi-chimiothérapie + thérapie ciblée tout âge confondu . En effet, pour de Gramont et al., la survie médiane était avec le FOLFOX seul de 16,2 mois(18). Avec l'ajout des thérapies ciblées, on retrouve dans la littérature une survie médiane de 21,3 mois pour FOLFOX + Bevacizumab (21) et 20,7 mois pour FOLFOX + Cetuximab (81). Cependant, des études plus récentes montrent des survies globales en première ligne supérieures aux nôtres, notamment dans FIRE3 (82), comparant le FOLFIRI-Bévacizumab au FOLFIRI-Cetuximab (28 et 25 mois) et CALGB/SWOG 80405 (83) évaluant le FOLFOX ou le FOLFIRI associé au Bévacizumab ou Cetuximab dans un population KRAS sauvage (29 et 30 mois). Cela peut s'expliquer par le fait que nous n'avons pas réalisé d'analyse de la survie globale dans les sous-groupes RAS sauvage/muté et aussi par le fait que les sujets âgés ont moins de ligne de chimiothérapie après la première ligne métastatique que les sujets plus jeunes . Par ailleurs, seul un patient sur deux a reçu une thérapie ciblée, pouvant expliquer une survie globale plus faible. Chez les sujets âgés, l'OS médian est de 17,7

mois(55) avec la bi-chimiothérapie. En association avec le Bevacizumab, on retrouve une survie globale médiane qui diminue avec l'âge, pour les moins de 65 ans : 26 mois ; 65-75 ans : 21,1 mois ; 75-80 ans : 20,3 mois ; plus de 80 ans : 16,2 mois (39). Au vu du peu d'études réalisées chez le sujet âgé avec le Cétuximab, il n'y a pas de données sur la survie globale. Avec une survie de 21,6 mois dans notre étude, les données sont comparables avec les premières publications sur la bi-chimiothérapie associée à une thérapie ciblée, sachant que seuls 45 patients métastatiques inclus ont eu accès à une thérapie ciblée. On constate de façon intéressante que dans notre étude, 4 patients sur 5 sont en vie à 1 an et que plus d'un patient de plus de 70 ans sur 4 pris en charge pour un cancer du côlon métastatique est en vie à 3 ans.

Dans la population métastatique, le seul facteur associé à une plus grande toxicité de grade 3 ou plus est le stade pT. Plus le grade tumoral est élevé, plus le traitement planifié est écourté (78) chez les sujets âgés. Cela peut être lié au volume tumoral. Plus le volume tumoral est haut, plus les patients peuvent être altérés et de ce fait avoir plus de toxicité.

Concernant les facteurs de risque d'hospitalisation, nous avons mis en évidence l'importance du statut marital. Le fait de vivre seul étant un facteur de risque d'hospitalisation. A notre connaissance, il n'y a pas de données sur le statut marital et le risque d'hospitalisation en cancérologie. 4 raisons peuvent expliquer ce résultat. Tout d'abord, il n'y a personne pour avertir de la dégradation de l'état de santé du patient, diminuant les chances de prise en charge précoce permettant d'éviter une hospitalisation. L'hospitalisation peut également être nécessaire compte tenu justement de l'absence de surveillance par un tiers au domicile. Par ailleurs, en étant seul au domicile, les patients peuvent moins bien prendre en charge leur santé et aboutir à des toxicités nécessitant une hospitalisation, alors que si un conjoint avait été présent, soit pour aider à la gestion des toxicités et des traitements de supports, soit pour contacter l'équipe médicale, les toxicités seraient plus facilement gérées en ambulatoire. Enfin, le patient est plus motivé au

traitement lorsqu'il ne l'effectue pas pour lui seul mais aussi pour son entourage. S'il n'existe pas de données concernant le statut marital et le risque d'hospitalisation, certains auteurs ont mis en évidence un bénéfice au fait d'être marié sur la survie dans le cancer colorectal. Yang et al. ont montré que la survie à 5 ans était meilleure chez les patients ayant été opéré d'un cancer du côlon lorsqu'ils vivent en couple (69,1% contre 55,9% chez les non-mariés) (84). Li et al.(85) ont aussi montré que le fait d'être célibataire avait un impact négatif sur la survie à 5 ans tous stades confondus. D'autres études vont aussi dans ce sens (86,87). Les sujets âgés non mariés ont également plus de risques de ne pas aller au terme du traitement planifié en adjuvant (78). Aizer et al.(88) ont montré en 2013, dans une population de cancers du poumon, colorectal, sein, pancréas, prostate, voies biliaires, lymphome non hodgkinien, ORL, ovaire et œsophage (soit 734 889 patients), que les patients mariés, avaient moins de risque de métastase au diagnostic initial, ils avaient plus fréquemment un traitement curatif et moins de risque de décès. Le bénéfice serait plus important pour les hommes que pour les femmes.

Dans la population globale et adjuvante, la présence de comorbidités amène à plus d'hospitalisations. C'est aussi un facteur de risque de traitement incomplet. Le seuil pris dans notre étude était d'avoir au moins 3 comorbidités médicales. Les comorbidités peuvent être évaluées par le score de Charlson ou encore le CIRS-G (66). Dans la littérature, un CIRS-G élevé est retrouvé comme facteur prédictif de mortalité et d'hospitalisation (89). Les comorbidités impactent aussi la durée des traitements, ceux-ci étant interrompus plus tôt (78,90,91). Pour les patients adjuvants, Baretti et al. ont montré que les comorbidités avaient un impact sur la DFS et l'OS. Ils ont aussi montré que plus les patients sont comorbides, moins ils bénéficient de chimiothérapie adjuvante (89,92). D'autres études ont montré que plus le nombre de comorbidités augmente, moins le traitement est complet (78). Cependant, Haller et al. ont démontré qu'il y avait aussi un bénéfice à ajouter de la chimiothérapie adjuvante même chez les patients comorbides (30). Les patients en adjuvants ayant un

diabète ou une bronchopneumopathie chronique obstructive ont plus d'hospitalisations non programmées, que ce soit pour toxicité ou pour décompensation de la comorbidité (93). De plus, une étude réalisée chez les sujets âgés, tous cancers confondus, montrait que le fait d'avoir des comorbidités augmentait le risque de toxicité grade 3/4, pour les toxicités hématologiques et non hématologiques (91,94). Des études évoquent également le rôle des comorbidités dans la mortalité (90,95,96).

Notre étude présente quelques faiblesses. Le caractère rétrospectif la rend notamment dépendante de la tenue des dossiers et de la précision des courriers (avec un éventuel biais de mémorisation) qui varient selon les praticiens et les centres. Il existe de fait de nombreuses données manquantes, tous les items n'étant pas systématiquement décrits dans les dossiers. De même, si le patient a eu des complications ou une hospitalisation en dehors du centre où il est suivi, les données sont plus difficiles à recueillir. Par ailleurs, les patients décrivent des effets secondaires lors de la cure suivante, ils peuvent être modifiés par rapport au véritable ressenti lors de l'effet secondaire. Les toxicités sont parfois mal décrites, avec notamment un grading absent. L'effectif de l'étude reste restreint, il aurait probablement fallu un nombre de sujet plus important pour apporter la puissance nécessaire au critère de jugement principal. Nous n'avons pas pris en compte les données biologiques (notamment la NFS (anémie, lymphopénie, thrombopénie), l'albumine, les LDH), qui peuvent être, d'après la littérature, des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance. Quant au choix des comorbidités, nous nous sommes limités à celles présentes dans le Charlson. Peu d'éléments gériatriques ont été retrouvés dans les dossiers médicaux, notamment lors de la première consultation, tels que les aides au domicile, les IADL, l'autonomie, l'état cognitif..., les échelles gériatriques n'ont pu être réalisées à posteriori. Enfin, l'âge de 70 ans ou plus comme critère d'inclusion peut paraître jeune, cependant, dans les études concernant le cancer colorectal, le seuil pour parler de sujets âgés est souvent de 70 ans,

voire 65 ans (32,34,41,57,97). De plus, le seuil est à 70 ans pour le LV5FU2 recommandé pour les sujets âgés en adjuvant.

La principale force de notre étude est son ancrage dans la pratique quotidienne. Nous savons que 41% des plus de 75 ans reçoivent du FOLFOX en adjuvant (58). De plus, la proportion de patients âgés ayant bénéficié d'une chimiothérapie est grandissante (57). Ces données multicentriques (réparties sur 2 départements français) sont un bon reflet de la population de sujets âgés rencontrée en pratique courante et nous permettent de mieux la connaître.

La CGA demande du temps et les malades sont nombreux. Cependant, les ressources en oncogériatrie ne sont pas suffisantes pour voir tous les sujets âgés. Le but était de retrouver des facteurs prédictifs facilement identifiables pour orienter notamment le suivi en HDJ, sans se substituer à l'oncogéronte ou au G8. Il pourrait donc y avoir un suivi plus rapproché de la part des oncologues en faveur des patients « à risques », les plus comorbides, les polymédiqués, les plus âgés, ceux vivant seuls... Nous retrouvons comme facteurs prédictifs des éléments importants de la consultation d'oncogériatrie (support social, nutrition, comorbidité, polymédication...). L'oncologue pourrait en consultation faire quelques échelles gériatriques (MNA, IADL, ADL, voir MMS) afin de dépister ces fragilités. Enfin, les sujets âgés sont encore trop peu souvent concernés par les essais cliniques, d'où la nécessité d'études en vie réelle.

## **5 CONCLUSION**

Dans notre étude, nous avons pu observer des sujets âgés en vie réelle sous chimiothérapie, ainsi que nos pratiques. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédictifs de toxicités de grade 3 ou plus chez les patients de 70 ans et plus en adjuvant et première ligne métastatique traités par une chimiothérapie à base de 5FU et oxaliplatine pour un cancer colorectal. Notre étude a montré l'importance du statut marital, de l'âge, de l'OMS (notamment en adjuvant, où il est important pour la décision thérapeutique), de la polymédication, de la nutrition et des comorbidités dans la prise en charge des sujets âgés en cours de chimiothérapie à base de FOLFOX/XELOX, que ce soit pour les toxicités, l'interruption de traitement, l'hospitalisation ou le traitement incomplet. Ces éléments pourront être utiles à une meilleure identification des sujets âgés fragiles atteints d'un cancer colorectal afin d'aider dans la décision thérapeutique et d'adapter leur suivi.

## ANNEXES

### 1. Stade tumoral cancer du côlon (1)

Tis : carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux (Carcinome *in situ*, adénocarcinome intra-muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse).

T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 : tumeur envahissant la musculature

T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse

T4 : tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage

T4a : pénétration du péritoine viscéral

T4b : envahissement d'une structure de voisinage

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique

N2 : métastase  $\geq 4$  ganglions lymphatiques régionaux

N2a : métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b : métastase dans  $\geq 7$  ganglions lymphatiques régionaux

M0 : pas de métastase à distance

M1a : métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale: foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux ...

M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique

M1c : métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

|            |  |
|------------|--|
| Stade 0    | pTis N0 M0                                     |
| Stade I    | pT1-2 N0 M0                                    |
| Stade IIA  | pT3 N0 M0                                      |
| Stade IIB  | pT4a N0 M0                                     |
| Stade IIC  | pT4b N0 M0                                     |
| Stade IIIA | pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0                 |
| Stade IIIB | pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0 |
| Stade IIIC | pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0    |
| Stade IVA  | tout T, tout N, M1a                            |
| Stade IVB  | tout T, tout N, M1b                            |
| Stade IVC  | tout T, tout N, M1c                            |

## 2. Questionnaire G8 (51)

|   | Items   | Score   |
|---|---|---|
| A | Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? | 0 : anorexie sévère<br>1 : anorexie modérée<br>2 : pas d'anorexie   |
| B | Perte récente de poids (< 3 mois)   | 0 : perte de poids > 3 kilos<br>1 : ne sait pas<br>2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos<br>3 : pas de perte de poids |
| C | Motricité   | 0 : du lit au fauteuil<br>1 : autonome à l'intérieur<br>2 : sort du domicile  |
| E | Problèmes neuropsychologiques   | 0 : démence ou dépression sévère<br>1 : démence ou dépression modérée<br>2 : pas de problème psychologique            |
| F | Indice de masse corporelle  | 0 : IMC < 19<br>1 : IMC = 19 à IMC < 21<br>2 : IMC = 21 à IMC < 23<br>3 : IMC = 23 et > 23                            |
| H | Prend plus de 3 médicaments   | 0 : oui<br>1 : non  |
| P | Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge   | 0 : moins bonne<br>0,5 : ne sait pas<br>1 : aussi bonne<br>2 : meilleure  |
|   | Âge   | 0 : > 85<br>1 : 80-85<br>2 : <80  |
|   | <b>SCORE TOTAL</b>  | <b>0 - 17</b>   |

**Un score  $\leq$  à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.**

3. MNA (98)

# Mini Nutritional Assessment

## MNA®

Nestlé  
Nutrition Institute

|        |       |             |              |        |
|--------|-------|-------------|--------------|--------|
| Nom :  |       | Prénom :    |              |        |
| Sexe : | Age : | Poids, kg : | Taille, cm : | Date : |

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

### Dépistage

**A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?**

- 0 = baisse sévère des prises alimentaires  
1 = légère baisse des prises alimentaires  
2 = pas de baisse des prises alimentaires

**B Perte récente de poids (<3 mois)**

- 0 = perte de poids > 3 kg  
1 = ne sait pas  
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg  
3 = pas de perte de poids

**C Motricité**

- 0 = au lit ou au fauteuil  
1 = autonome à l'intérieur  
2 = sort du domicile

**D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois?**

- 0 = oui 2 = non

**E Problèmes neuropsychologiques**

- 0 = démence ou dépression sévère  
1 = démence leve  
2 = pas de problème psychologique

**F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)<sup>2</sup>**

- 0 = IMC < 19  
1 = 19 ≤ IMC < 21  
2 = 21 ≤ IMC < 23  
3 = IMC ≥ 23

**Score de dépistage (sous-total max. 14 points)**

- 12-14 points: état nutritionnel normal  
8-11 points: à risque de dénutrition  
0-7 points: dénutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

### Evaluation globale

**G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?**

- 1 = oui 0 = non

**H Prend plus de 3 médicaments par jour ?**

- 0 = oui 1 = non

**I Escarres ou plaies cutanées ?**

- 0 = oui 1 = non

**J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?**

- 0 = 1 repas  
1 = 2 repas  
2 = 3 repas

**K Consomme-t-il ?**

- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui  non
  - Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui  non
  - Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille oui  non
- 0,0 = si 0 ou 1 oui  
0,5 = si 2 oui  
1,0 = si 3 oui

**L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ?**

- 0 = non 1 = oui

**M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...)**

- 0,0 = moins de 3 verres  
0,5 = de 3 à 5 verres  
1,0 = plus de 5 verres

**N Manière de se nourrir**

- 0 = nécessite une assistance  
1 = se nourrit seul avec difficulté  
2 = se nourrit seul sans difficulté

**O Le patient se considère-t-il bien nourri ?**

- 0 = se considère comme dénutri  
1 = n'est pas certain de son état nutritionnel  
2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition

**P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?**

- 0,0 = moins bonne  
0,5 = ne sait pas  
1,0 = aussi bonne  
2,0 = meilleure

**Q Circonférence brachiale (CB en cm)**

- 0,0 = CB < 21  
0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22  
1,0 = CB > 22

**R Circonférence du mollet (CM en cm)**

- 0 = CM < 31  
1 = CM ≥ 31

**Évaluation globale (max. 16 points)**

**Score de dépistage**

**Score total (max. 30 points)**

**Appréciation de l'état nutritionnel**

- de 24 à 30 points   
de 17 à 23,5 points   
moins de 17 points

état nutritionnel normal  
risque de malnutrition  
mauvais état nutritionnel

Ref: Velaz B, Vilari H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006;10:456-465.  
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Velaz B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001;56A: M386-377.  
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-467.  
© Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners  
© Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009.  
Pour plus d'informations : [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

## REFERENCES

1. Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse J, et al. « Cancer du côlon non métastatique » Thésaurus National de Cancérologie Digestive [Internet]. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. 2019 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/3-cancer-du-colon-non-metastatique>
2. Santé Publique France. Cancers [Internet]. Santé Publique France. 2019 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2018 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/tomorrow>
5. Haute Autorité de Santé HAS. ALD n° 30 - Cancer colorectal [Internet]. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2012 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_644453/fr/ald-n-30-cancer-colorectal](https://www.has-sante.fr/jcms/c_644453/fr/ald-n-30-cancer-colorectal)
6. Kaur K, Adamski JJ. Fecal Occult Blood Test (Hemoccult). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537138/>
7. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim : étude collaborative. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
8. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2010;28(2):264-71.
9. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 8 févr 1990;322(6):352-8.
10. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2009;27(19):3109-16.
11. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2015;33(35):4176-87.
12. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2005;23(3):609-18.
13. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 17 juill 2003;349(3):247-57.
14. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis,

treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* oct 2019;51(10):1357-63.

15. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 23 oct 2014;371(17):1609-18.
16. Machover D, Goldschmidt E, Chollet P, Metzger G, Zittoun J, Marquet J, et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1986;4(5):685-96.
17. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1992;10(6):896-903.
18. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 2000;18(16):2938-47.
19. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer.* 1 févr 2011;128(3):682-90.
20. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2003;21(1):60-5.
21. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2008;26(12):2013-9.
22. Hsu H-C, Thiam TK, Lu Y-J, Yeh CY, Tsai W-S, You JF, et al. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget.* 12 mars 2016;7(16):22257-70.
23. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2009;27(5):663-71.
24. Institut national de la statistique et des études économiques. Population par âge – Tableaux de l'économie française [Internet]. 2018 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
25. Institut national de la statistique et des études économiques. Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française [Internet]. 218apr. J.-C. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303354?sommaire=3353488>
26. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 nov 2004;22(22):4626-31.
27. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2012;30(21):2624-34.

28. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2012;30(27):3353-60.
29. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2013;31(20):2600-6.
30. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, Twelves CJ, McKenna EF, Sun W, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2015;26(4):715-24.
31. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, Minsky BD. Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: Implications of Race/Ethnicity, Age, and Differentiation. *JAMA*. 7 déc 2005;294(21):2703-11.
32. Brungs D, Aghmesheh M, de Souza P, Carolan M, Clingan P, Rose J, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin Doublet Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):e549-55.
33. Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, Soufir N, Angelakov C, Barrat C, et al. Deficient mismatch repair phenotype is a prognostic factor for colorectal cancer in elderly patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mars 2013;45(3):245-50.
34. Landre T, Uzzan B, Nicolas P, Aparicio T, Zelek L, Mary F, et al. Doublet chemotherapy vs. single-agent therapy with 5FU in elderly patients with metastatic colorectal cancer. a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. oct 2015;30(10):1305-10.
35. Lim K-H, Lee H-Y, Park SB, Song S-Y. Feasibility of Modified FOLFOX in Elderly Patients Aged ≥80 Years with Metastatic Gastric Cancer or Colorectal Cancer. *Oncology*. 2017;93(2):115-21.
36. Aparicio T, Desramé J, Lecomte T, Mitry E, Belloc J, Etienney I, et al. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer*. 20 oct 2003;89(8):1439-44.
37. Mitry E, Rougier P. Review article: benefits and risks of chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2009;29(2):161-71.
38. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2013;14(11):1077-85.
39. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinar F, Ashby M, Dong W, et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology*. 2010;78(5-6):329-39.
40. Sastre J, Grávalos C, Rivera F, Massuti B, Valladares-Ayerbes M, Marcuello E, et al. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. *The Oncologist*. 2012;17(3):339-45.

41. Battaglin F, Schirripa M, Buggin F, Pietrantonio F, Morano F, Boscolo G, et al. The PANDA study: a randomized phase II study of first-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS and BRAF wild-type elderly metastatic colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 25 2018;18(1):98.
42. Pietrantonio F, Cremolini C, Aprile G, Lonardi S, Orlandi A, Mennitto A, et al. Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients With Advanced RAS and BRAF Wild-Type Colorectal Cancer: Challenging Drug Label to Light Up New Hope. *The Oncologist*. nov 2015;20(11):1261-5.
43. Sastre J, Massuti B, Pulido G, Guillén-Ponce C, Benavides M, Manzano JL, et al. First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. juill 2015;51(11):1371-80.
44. Bernardi D, Errante D, Tirelli U, Salvagno L, Bianco A, Fentiman IS. Insight into the treatment of cancer in older patients: Developments in the last decade. *Cancer Treat Rev*. juin 2006;32(4):277-88.
45. Fried LP, Storer DJ, King DE, Lodder F. Diagnosis of illness presentation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. févr 1991;39(2):117-23.
46. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 10 mai 2007;25(14):1824-31.
47. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2011;29(27):3636-42.
48. Girre V, Falcou M-C, Gisselbrecht M, Gridel G, Mosseri V, Bouleuc C, et al. Does a Geriatric Oncology Consultation Modify the Cancer Treatment Plan for Elderly Patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 juill 2008;63(7):724-30.
49. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2012;23(8):2166-72.
50. Mathoulin-Pélissier S, Bellera C, Rainfray M, Soubeyran P. Screening methods for geriatric frailty. *Lancet Oncol*. janv 2013;14(1):e1-2.
51. 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*. 2014;9(12):e115060.
52. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW, O'Dwyer PJ, Bonomi P, Benson AIB. MAX2—a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity. *Eur J Cancer*. mai 2004;40(8):1193-8.
53. Extermann M, Chen H, Cantor AB, Corcoran MB, Meyer J, Grendys E, et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer*. 2002;8.
54. 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*. 1 juill 2012;118(13):3377-86.

55. Aparicio T, Jouve J-L, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2013;31(11):1464-70.
56. Aparicio T, Gargot D, Teillet L, Maillard E, Genet D, Cretin J, et al. Geriatric factors analyses from FFCD 2001-02 phase III study of first-line chemotherapy for elderly metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. mars 2017;74:98-108.
57. Lemmens VEPP, van Halteren AH, Janssen-Heijnen MLG, Vreugdenhil G, Repelaer van Driel OJ, Coebergh JWW. Adjuvant treatment for elderly patients with stage III colon cancer in the southern Netherlands is affected by socioeconomic status, gender, and comorbidity. *Ann Oncol*. 1 mai 2005;16(5):767-72.
58. Doat S, Thiébaud A, Samson S, Ricordeau P, Guillemot D, Mitry E. Elderly patients with colorectal cancer: treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2014;50(7):1276-83.
59. Le Saux O, Falandry C, Gan HK, You B, Freyer G, Péron J. Inclusion of elderly patients in oncology clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(9):1799-804.
60. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2004;350(23):2343-51.
61. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*. 15 mars 2005;103(6):1165-71.
62. Ilich AI, Danilak M, Kim CA, Mulder KE, Spratlin JL, Ghosh S, et al. Effects of gender on capecitabine toxicity in colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juin 2016;22(3):454-60.
63. Kotake K, Asano M, Ozawa H, Kobayashi H, Sugihara K. Tumour characteristics, treatment patterns and survival of patients aged 80 years or older with colorectal cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. mars 2015;17(3):205-15.
64. Maffei S, Colantoni A, Kaleci S, Benatti P, Tesini E, de Leon MP. Clinical features of colorectal cancer patients in advanced age: a population-based approach. *Intern Emerg Med*. mars 2016;11(2):191-7.
65. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol*. déc 2011;12(13):1249-57.
66. Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2013;24 Suppl 7:vii36-40.
67. Sasaki T, Fujita K-I, Sunakawa Y, Ishida H, Yamashita K, Miwa K, et al. Concomitant polypharmacy is associated with irinotecan-related adverse drug reactions in patients with cancer. *Int J Clin Oncol*. août 2013;18(4):735-42.
68. Karuturi MS, Holmes HM, Lei X, Johnson M, Barcenas CH, Cantor SB, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria in older patients with breast and colorectal cancer. *J Geriatr Oncol*. sept 2019;10(5):705-8.
69. Hong S, Lee JH, Chun EK, Kim K-I, Kim JW, Kim SH, et al. Polypharmacy, Inappropriate Medication Use, and Drug Interactions in Older Korean Patients with Cancer Receiving First-Line Palliative Chemotherapy. *The Oncologist*. mars 2020;25(3):e502-11.

70. Gouverneur A, Bezin J, Jové J, Bosco-Lévy P, Fourrier-Réglat A, Noize P. Treatment Modalities and Survival in Older Adults with Metastatic Colorectal Cancer in Real Life. *J Am Geriatr Soc*. mai 2019;67(5):913-9.
71. Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Le Thuaut A, Lagrange J-L, et al. Assessment of solid cancer treatment feasibility in older patients: a prospective cohort study. *The Oncologist*. mars 2014;19(3):275-82.
72. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. févr 2014;38(2):196-204.
73. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum*. nov 2015;58(11):1048-57.
74. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med*. nov 2002;18(4):737-57.
75. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, Raich P, Colangelo L, O'Connell MJ, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 15 nov 2006;98(22):1647-54.
76. Aaldriks AA, van der Geest LGM, Giltay EJ, le Cessie S, Portielje JEA, Tanis BC, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. juill 2013;4(3):218-26.
77. Hamza S, Bouvier A-M, Rollot F, Lepage C, Faivre J, Bedenne L. Toxicity of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin adjuvant chemotherapy in elderly patients with stage III colon cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. août 2014;21(8):2636-41.
78. Neugut AI, Matasar M, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Tsai W-Y, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer and Survival Among the Elderly. *J Clin Oncol*. 20 mai 2006;24(15):2368-75.
79. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2006;24(25):4085-91.
80. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2011;29(25):3457-65.
81. Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 2018;36(30):3031-9.
82. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. sept 2014;15(10):1065-75.
83. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients

With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 20 2017;317(23):2392-401.

84. Yang C-C, Cheng L-C, Lin Y-W, Wang S-C, Ke T-M, Huang C-I, et al. The impact of marital status on survival in patients with surgically treated colon cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 15 mars 2019 [cité 27 mars 2020];98(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6426559/>
85. Li Q, Gan L, Liang L, Li X, Cai S. The influence of marital status on stage at diagnosis and survival of patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 30 mars 2015;6(9):7339-47.
86. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Real-World Implications of Nonbiological Factors with Staging, Prognosis and Clinical Management in Colon Cancer. *Cancers*. 8 août 2018;10(8).
87. Feng Y, Dai W, Li Y, Mo S, Li Q, Cai S. The effect of marital status by age on patients with colorectal cancer over the past decades: a SEER-based analysis. *Int J Colorectal Dis*. août 2018;33(8):1001-10.
88. Aizer AA, Chen M-H, McCarthy EP, Mendu ML, Koo S, Wilhite TJ, et al. Marital Status and Survival in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 1 nov 2013;31(31):3869-76.
89. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. févr 1995;43(2):130-7.
90. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The Value of Geriatric Assessments in Predicting Treatment Tolerance and All-Cause Mortality in Older Patients With Cancer. *The Oncologist*. nov 2012;17(11):1439-49.
91. Marinello R, Marengo D, Roglia D, Stasi MF, Ferrando A, Ceccarelli M, et al. Predictors of treatment failures during chemotherapy: A prospective study on 110 older cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr*. avr 2009;48(2):222-6.
92. Baretta M, Rimassa L, Personeni N, Giordano L, Tronconi MC, Pressiani T, et al. Effect of Comorbidities in Stage II/III Colorectal Cancer Patients Treated With Surgery and Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy: A Single-Center, Observational Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):e489-98.
93. Hermosillo-Rodriguez J, Anaya DA, Sada Y, Walder A, Amspoker AB, Berger DH, et al. The effect of age and comorbidity on patient-centered health outcomes in patients receiving adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Geriatr Oncol*. avr 2013;4(2):99-106.
94. Wildes TM, Ruwe AP, Fournier C, Gao F, Carson KR, Piccirillo JF, et al. Geriatric assessment is associated with completion of chemotherapy, toxicity, and survival in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. juill 2013;4(3):227-34.
95. Yamano T, Yamauchi S, Kimura K, Babaya A, Hamanaka M, Kobayashi M, et al. Influence of age and comorbidity on prognosis and application of adjuvant chemotherapy in elderly Japanese patients with colorectal cancer: A retrospective multicentre study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;81:90-101.
96. Kim KH, Lee JJ, Kim J, Zhou J-M, Gomes F, Sehovic M, et al. Association of multidimensional comorbidities with survival, toxicity, and unplanned hospitalizations in older adults with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. sept 2019;10(5):733-41.
97. Raftery L, Sanoff HK, Goldberg R. Colon Cancer in Older Adults. *Semin Oncol*. déc 2008;35(6):561-8.

98. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* janv 1996;54(1 Pt 2):S59-65.



**AUTEUR : Nom :** MARRUCHO

**Prénom :** Marine

**Date de soutenance :** 14 septembre 2020

**Titre de la thèse :** État des lieux et facteurs prédictifs de toxicité grade 3 ou plus chez les patients de 70 ans et plus, sous chimiothérapie par FOLFOX ouXELOX en adjuvant ou première ligne métastatique pour un cancer colorectal, étude multicentrique.

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Oncologie

**DES + spécialité :** DES d'oncologie médicale

**Mots-clés :** cancer colorectal, sujets âgés, toxicité grade 3 ou plus, FOLFOX, XELOX

**Résumé :**

**Introduction :** La patientèle des oncologues est de plus en plus âgée, cependant peu d'études s'intéressent à la tolérance de la chimiothérapie chez les sujets âgés. L'âge moyen au diagnostic du cancer colorectal est de 73 ans chez la femme et 70 ans chez l'homme. Dans la pratique clinique, le FOLFOX est administré à des patients de plus de 70 ans. L'objectif de l'étude est de chercher des facteurs prédictifs de toxicité de grade 3 ou plus chez les patients de 70 ans et plus atteints d'un cancer colorectal en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ou en adjuvant traités par FOLFOX/XELOX.

**Méthodes :** 160 patients furent inclus dans 3 centres (Centre Oscar Lambret à Lille, Saint Vincent de Paul à Lille et au CHU d'Amiens) de manière rétrospective, 92 étaient métastatiques, 68 adjuvants. Le critère de jugement principal était : la survenue de toxicité de grade 3 ou plus en cours de chimiothérapie ou dans les 30 jours suivant celle-ci. Les facteurs prédictifs d'hospitalisation, d'interruption de traitement, de traitement incomplet ont aussi été étudiés.

**Résultats :** Il n'y a pas de facteur prédictif de toxicité de grade 3 ou plus retrouvé dans la population globale. 42 patients ont eu une toxicité de grade 3 ou plus. On retrouvait comme facteur prédictif de toxicité en adjuvant : la polymédication (OR=7,64 [1,24-47,29] ; p=0,029) et la présence de facteur de croissance (OR=8,96 [1,79-44,80] ; p=0,008) et chez les métastatiques : un stade pT faible est associé à moins de toxicité de grade 3 ou plus (OR= 0,16 [0,03-0,8] ; p=0,03).

**Conclusion :** il n'a pas été retrouvé de facteur prédictif de toxicité de grade 3 ou plus dans la population globale. La polymédication et la présence de facteur de croissance est un facteur prédictif de toxicité de grade 3 ou plus chez les adjuvants et le stade T chez les métastatiques.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Monsieur le Docteur David PASQUIER

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Diane PANNIER