



HAL
open science

Prise en charge initiale du cancer colorectal métastatique non résécable d'emblée, chez les patients de plus de 75 ans, en situation réelle de soins

Amaury Daste

► **To cite this version:**

Amaury Daste. Prise en charge initiale du cancer colorectal métastatique non résécable d'emblée, chez les patients de plus de 75 ans, en situation réelle de soins. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01015788

HAL Id: dumas-01015788

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01015788v1>

Submitted on 27 Jun 2014

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

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

**UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2014

n° 3009

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**
Présentée et soutenue publiquement le 12 Mars 2014
Par Amaury DASTE
Né le 09 Décembre 1983 à Châtenay-Malabry (92)

**Prise en charge initiale du cancer colorectal métastatique non résécable
d'emblée, chez les patients de plus de 75 ans, en situation réelle de soins**

Directeur de thèse

M. le Docteur Denis SMITH

Rapporteur

M. le Professeur Emmanuel MITRY

Jury

M. le Professeur Alain RAVAUD
M. le Professeur Pierre SOUBEYRAN
Mme. le Professeur Muriel RAINFRAY
Mme. le Docteur Annie FOURRIER
Mme. le Docteur Marianne FONCK
M. le Docteur Denis SMITH

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Juge

REMERCIEMENTS

J'exprime toute ma reconnaissance et adresse mes remerciements aux membres du jury de cette thèse :

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Alain Ravaud,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de vos connaissances. Je vous remercie de m'accepter au sein de votre équipe. Je tiens à vous remercier pour la disponibilité dont vous faites part auprès des internes d'oncologie. Je suis reconnaissant de la confiance que vous me portez. Votre rigueur et vos qualités humaines sont un exemple pour moi.

Veillez trouver l'expression de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Pierre Soubeyran,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

L'organisation des différents cours d'oncogériatrie à vos côtés m'a donné la possibilité de découvrir cette discipline qui vous tient à cœur. Votre compétence dans ce domaine est reconnue et m'a permis de progresser sur ce sujet.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Madame le Professeur Muriel Rainfray,

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.

Je n'ai pas eu l'occasion de travailler à vos côtés. Votre spontanéité et votre enthousiasme pour répondre favorablement à ma demande m'ont beaucoup touché.

Veillez trouver ici la marque de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Annie Fourier,

Vous me faites l'honneur de participer en jugeant cette thèse.

Vous êtes en partie à l'origine de ce projet. Cette thèse m'a fait découvrir le monde de la pharmaco-épidémiologie. Il me reste néanmoins beaucoup à apprendre sur ce sujet, peut-être sur d'autres collaborations avec vous ou votre équipe.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Marianne Fonck,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Je tiens à vous remercier pour votre écoute, votre disponibilité et votre bienveillance. Ces qualités humaines sont à la hauteur de vos connaissances scientifiques. Travailler à vos côtés fut un réel plaisir.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mon rapporteur,

Monsieur le Professeur Emmanuel Mitry,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de relire ce travail.

Je vous remercie d'avoir pratiqué des corrections à ma thèse.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Denis Smith,

Travailler à tes côtés m'a permis d'apprécier la cancérologie digestive. Merci de m'avoir fait bénéficier de tes connaissances mais aussi de ta sympathie et de ta gentillesse. Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance et de m'avoir accompagné, pour mener ce travail à son terme avec ces hauts et ces quelques bas.

Trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon amitié.

Je remercie également les Professeurs, médecins ou chefs de cliniques qui ont contribué, directement ou indirectement à ma formation lors de mes différents stages :

A mes chefs de service :

Monsieur le Professeur Noel Milpied. Je vous exprime mon admiration pour vos nombreuses qualités scientifiques et la rigueur que vous m'avez inculquée.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Maire. Mon passage dans votre service a été une véritable source d'enrichissement personnel et professionnel.

Monsieur le Professeur Alain Taieb.

Monsieur le Professeur Hervé Bonnefoi. Vos connaissances oncologiques sont multiples et reconnues de tous.

Monsieur le Docteur Claude Gabinski. Je vous remercie pour l'accueil et la confiance que vous m'avez accordés.

Monsieur le Professeur Jacques-Olivier Bay.

Monsieur le Pr Bikfalvi.

Monsieur le Professeur Béchade. Je vous remercie pour votre gentillesse et pour vos connaissances scientifiques.

Aux médecins qui m'ont accompagné durant mon internat :

Les médecins du service d'Oncologie Médicale de Saint-André :

Les Docteurs Laurence Digue pour m'avoir épaulé lors de mes premiers pas d'interne, Marine Grosse-Goupil pour ton savoir qui ne cessera de me surprendre, Nathalie Trufflandier, Rémy Veillon et Amandine Quivy (et non KIWI) pour tous les cafés post gardes.

Les médecins du service de radiothérapie de Haut-Lévêque :

Les Docteur Véronique Vendrely, Hélènes Demeaux, Nora Bouzid, Isabelle Catry Thomas, Sigolène Galland, Renaud Trouette, Aymeri Huchet, et Thibaud Haaser (pour m'avoir fait réviser Papy fait de la résistance).

Les médecins du service d'hématologie de Haut-Lévêque :

Les Professeur Arnaud Pigneux et Gerad Marit, les Docteurs Marie-Sarah Dilhuydy, Thibaut Leguay, Stéphane Vigouroux, Réza Tabrizi et Kamal Bouabdallah.

Les médecins du service de dermato-cancérologie de Saint-André :

Les Docteurs Hélène Conte, Nathalie Lalanne et Thomas Jouary pour m'avoir fait découvrir les joies de la dermatologie.

Les médecins du 4^{ème} étage de l'Institut Bergonié :

Les Docteurs Nadine Houédé, Mikaël Desroches, Guilhem Roubaud, Marc Debled, Antoine Italiano, Maud Toulmonde et Binh Bui pour leurs connaissances dans leurs domaines respectifs.

Les médecins de réanimation de l'hôpital Saint-André :

Les Docteurs Gaëlle Mourrissoux, Nahema Issa, Olivier Guisset et Fabrice Camou pour avoir pris le temps de m'apprendre –ce n'est pas facile avec deux mains gauches-.

Les médecins d'Oncologie Médicale du Centre Jean Perrin :

Les Docteurs Anne-Françoise Dillies, Isabelle Van-Praagh, Pascale Dubray, Sharif Kullab, Rodolphe Paulon, Hervé Deveaud, Hakim Mahammedi, Xavier Durandeaun et Marie-Ange Mouret pour m'avoir accueilli comme vous l'avez fait.

L'équipe INSERM U1029 :

Les Docteurs Fabienne Soulet, Thomas Daubon, Patrick Auguste, Clotilde Billottet, Celine Leon, Nadège Pujol et Cathy Quemener pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche.

Les médecins du 2^{ème} étage de l'Institut Bergonié :

Les Docteurs Anne Floquet, Delphine Garbay, Nathalie Le Gall et Yves Becouarn pour me permettre d'apprendre et de travailler dans la bonne humeur.

Aux personnes qui m'ont aidé dans l'élaboration de cette thèse :

Le Docteur Pernelle Noize pour m'avoir plus qu'aidé dans les statistiques

Magali Rouyer les données concernant l'étude ETNA

Le Docteur Eric Terrebonne pour m'avoir laissé accéder à sa base de données

Aux membres du personnel soignant (de jour et de nuit !) des différents services dans lesquels je suis passé :

Merci pour votre soutien, votre aide pour affronter les situations difficiles au quotidien, la justesse de vos remarques, qu'elles soient négatives ou positives : elles m'ont beaucoup fait progresser.

Je tiens particulièrement à remercier les équipes soignantes et non soignantes d'oncologie de Saint-André, du 2^{ème} étage et 4^{ème} étage de l'Institut Bergonié.

Aux différents co-internes:

Aurélie, Flore, Doudou, Alexandre, Stéphanie, Lucile, Emeline, Benjamin (et ton fameux fromage), Loic (toujours là quand il faut), Marion et François (le rock lover).

A Alice pour l'amour que j'ai pour toi et qui a fait passer ces années loin de toi plus rapidement que prévu...merci d'être présente à mes côtés et d'être comme tu es ! Ne change rien !

A mes parents, merci pour votre gentillesse et pour l'amour que vous m'avez apportés. Si je suis ici aujourd'hui c'est bien grâce à vous. Merci particulier à M'man qui m'a corrigé les quelques fautes d'orthographe....

A Denis, pour avoir la même implantation capillaire et pour tout ces moments privilégiés de notre enfance

Marianne, pour les sympathiques week-ends parisiens

A mes grands-parents ici et là, mais toujours présents, cette thèse vous est un peu dédiée...

A ma belle famille : Brigitte, Francis, Elyette, Pierre, Paul (et Lorianne ?) pour m'avoir accueilli comme vous l'avez fait, et pour m'avoir remis sur des skis

A Tony et Nora: pour avoir été le plus gros transfert des années 2000...et pour tous ces cours d'allemand plus que productifs.... J'attends le futur Vosloo....

A Marthe et Seb : pour ces bons moments Hongrois et ce festival magique...

A Floriane et Manu : merci de m'offrir ce nouveau rôle de parrain, avec moi, votre enfant sera entre de bonnes mains...

A Marion et Stéphane : Notre rencontre n'a pas changé la face du monde juste celle de ton front !

A Sofian et Marine : pour ta passion du sport, même si tu choisis les mauvaises équipes !

A Séverin et Agathe : pour m'avoir fait découvrir les joies du scooter !

A Gros Mollier : pour ta recette de tarte au citron et pour avoir pris soin de la gr..., c'est vrai c'était plus qu'une col-loc !

A Clémentine et Bubu : pour soutenir l'abbé Pierre et pour m'avoir fait découvrir le vrai Amaury : un peintre !

A Juju : Pour m'avoir expliqué pourquoi les tunnels ne sont pas droits

A Guigui et Sophie : les amis de la Lozère et leurs coupes de cheveux folles

Aux Clermontois : Antoine, Laure (Idp), Max, Aurélie, Mickaël, la grosse matou, Camille, Thibaud, Hakim, Pierre (et oui tu es Clermontois); un jour vous l'aurez votre bouclier...

A Camille : pour cette magnifique année recherche et tous les ragots racontés ... en revanche bientôt la fin d'HIMYM !!

A Lolou : pour toutes tes blagues et pour copier mes chaussures....

A Thomas : pour m'avoir entraîné à courir...

Aux autres internes d'onco : Florie, Charlotte, Gratie, Fanny, Julie, Laura, Maxime, Mathieu, Valérie, Claudia, Pauline et tout les nouveaux internes d'oncologie (la liste est longue maintenant).

Aux joueurs et dirigeants de l'USB et L'ESB que j'ai côtoyés et notamment Hadrien, Gus, Henri, Maïte, Fabien, Julien....

Table des matières

Table des matières	10
LISTE DES ABREVIATIONS	15
Introduction.....	17
1 Epidémiologie.....	20
1.1 Epidémiologie du cancer colorectal	20
1.2 Epidémiologie du cancer colorectal en fonction de l'âge	20
2 Evaluation des personnes âgées	21
2.1 Evaluation gériatrique standardisée	22
2.2 Test de dépistage rapide de la fragilité du sujet âgé	23
2.2.1 Le VES-13	23
2.2.2 Le G8.....	24
2.2.3 Comparaison des tests rapides de fragilité	24
2.3 Evaluation de l'état général et de la dépendance des sujets âgés	24
2.3.1 Evaluation de l'état général	24
2.3.2 Evaluation de la dépendance	25
2.3.3 Intérêt des tests de dépendance.....	26
2.4 Evaluation de la mobilité.....	27
2.4.1 Les échelles de mobilité	27
2.4.2 Les échelles de mobilité en onco-gériatrie.....	28
2.5 Evaluation de l'état cognitif	28
2.5.1 L'échelle MMS.....	28
2.5.2 Le test de l'horloge.....	29
2.5.3 Les échelles de démences en onco-gériatrie	29
2.6 Evaluation de l'état dépressif.....	30
	10

2.6.1	L'échelle GDS	30
2.6.2	L'évaluation de la dépression en onco-gériatrie	30
2.7	Evaluation de l'entourage social	31
2.7.1	L'isolement en onco-gériatrie	31
2.8	Evaluation de l'état nutritionnel	31
2.8.1	L'échelle MNA	32
2.8.2	Evaluation nutritionnelle en onco-gériatrie	32
2.9	L'évaluation des co-morbidités	33
2.9.1	Les échelles de co-morbidité.....	34
2.9.2	Les co-morbidités en onco-gériatrie	35
2.10	Trouble métabolique.....	35
3	Représentation des personnes âgées dans les essais cliniques	36
4	Nouvelles thérapeutiques anticancéreuses et personnes âgées.....	37
5	Traitement par cytotoxique dans le cancer colorectal métastatique dans la population générale ...	39
5.1	Chimiothérapie à base d'oxaliplatine.....	39
5.1.1	Le protocole FOLFOX	39
5.1.2	Le protocole XELOX	40
5.1.3	Comparaison des chimiothérapies à base d'oxaliplatine.....	41
5.2	Les traitements à base d'irinotecan	42
5.2.1	Le protocole FOLFIRI.....	42
5.2.2	Le protocole XELIRI.....	43
5.2.3	Comparaison des chimiothérapies à base d'irinotecan	44
5.3	Comparaison des traitements à base d'oxaliplatine et ceux d'irinotecan.....	44
5.4	Chimiothérapie combinant l'oxaliplatine et l'irinotecan : protocole FOLFIRINOX.....	45

6	Traitement par thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique dans la population générale	45
6.1	Les traitements anti-angiogénique	46
6.1.1	Le bevacizumab dans les essais pivots	46
6.1.2	Le bevacizumab en situation réelle de soins	46
6.2	Les anti-EGF-R.....	48
7	Traitement du cancer colorectal métastatique dans la population âgée	51
7.1	Traitement par cytotoxique dans le cancer colorectal métastatique dans la population âgée .	51
7.1.1	Les protocoles en monothérapie à base de fluoropyrimidine	51
7.1.2	Les protocoles de polychimiothérapie	52
7.1.3	Conclusion des cytotoxiques chez la personne âgée	54
7.2	Traitement par anti-angiogénique dans le cancer colorectal métastatique dans la population âgée	55
7.2.1	Le bevacizumab lors d’essai clinique.....	55
7.2.2	Le bevacizumab en situation réelle de soins dans la population âgée	56
7.3	Les anti EGF-R.....	57
7.4	Conclusion du traitement chez la personne âgée.....	58
	Analyse des données de l’étude ETNA et d’une cohorte de patients âgés du CHU de Bordeaux	60
1	Schéma de l’étude	60
1.1	La cohorte du CHU.....	60
1.2	L’étude ETNA	60
2	Population	60
2.1	La cohorte du CHU.....	60
2.1.1	Critères d’inclusion de la cohorte CHU.....	61
2.1.2	Critères d’exclusion de la cohorte CHU.....	61
2.2	L’étude ETNA	61

2.2.1	Critères d'inclusion ETNA	61
3	Méthodes	61
3.1	Objectifs principaux.....	61
3.2	Objectifs secondaires	61
4	Paramètres étudiés	62
4.1	Cohorte CHU.....	62
4.2	Etude ETNA.....	62
4.3	Données relatives au patient	62
4.4	Données relatives à la maladie.....	63
4.5	Données relatives au traitement.....	63
4.6	Données relatives à la survie.....	63
5	Analyse statistique	64
5.1	Cohorte CHU.....	64
5.2	Etude ETNA.....	64
	Résultats.....	65
1	Cohorte CHU.....	65
1.1	Caractéristique de la population générale	65
1.2	Caractéristique des patients en abstention thérapeutique	66
1.3	Caractéristique des patients traités	70
1.4	Caractéristique de la chimiothérapie administrée.....	75
1.5	Caractéristique des effets secondaires	77
1.6	Evaluation de la réponse aux traitements	77
1.7	Evaluation après la première ligne.....	79
2	Etude ETNA.....	80
2.1	Caractéristique de la population ETNA	80

2.2	Caractéristiques des traitements	82
2.3	Données relatives aux effets secondaires	84
2.4	Données relatives à l'efficacité	86
	Discussion	89
1	Particularité des patients non traités	89
2	Caractéristiques des patients traités	90
2.1	La sélection des patients	90
2.2	La sélection des patients sous thérapie ciblée dans la littérature	91
3	Caractéristiques des traitements utilisés	92
4	Caractéristiques des effets secondaires	94
5	Caractéristiques de l'efficacité	94
5.1	Comparaison des taux de survie	94
5.2	Les thérapies en deuxième ligne	95
5.3	Les paramètres d'efficacité	96
5.4	La chirurgie	97
6	Les limites des études	97
6.1	Caractère rétrospectif	97
6.2	Absence d'évaluation onco-gériatrique	97
6.3	Caractère monocentrique	98
7	Perspectives	98
	Conclusion	99
	BIBLIOGRAPHIE	100
	Serment médical	112
	Résumé	113

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE 27: Adult Comordity Evaluation 27

ADL: Activities of Daily Living

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ATP: Adénosine Tri Phosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CCRm: Cancer Colorectal métastatique

CGA: Comprehensive Geriatric Assessment

CIP: Chambre Implantable Percutanée

CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale Geriatric

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGF-R: Epidermal Growth Factor Receptor

ETNA : Etude de Terrain sur les traitements iNnovants en cancérologie : un anti-angiogénique l'Avastin

G: Grammes

GDS: Geriatric Depression Scale

GIC: Geriatric Index Scale

HR: Hazard Ratio

HTA: Hypertension Artériel

IADL: Instrumental Activities of Daily Living

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMC: Indice de Masse Corporelle

KFI : Kaplan Feinstein Index

L: Litres

mL : millilitres

MMSE: Mini Mental State Examination

Mn: Minutes

MNA: Mini Nutritional Assessment

N: Normal

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PS: Performance Status ou état général

QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TKI: Inhibiteur de Tyrosine Kinase

TC : Thérapie Ciblée

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VES 13: Vulnerable Elders Survey

Introduction

La problématique des patients âgés atteints de cancer nécessite une prise en charge globale et multidisciplinaire. Du fait du vieillissement de la population dans les pays occidentaux et de l'augmentation de l'incidence du cancer avec l'âge, la prise en charge de ces patients est de plus en plus fréquente (Tableau 1) (Figure 1).

Figure 1 : Incidence des différents types de cancer en fonction de l'âge ; reproduit selon Yancik R et al (1).

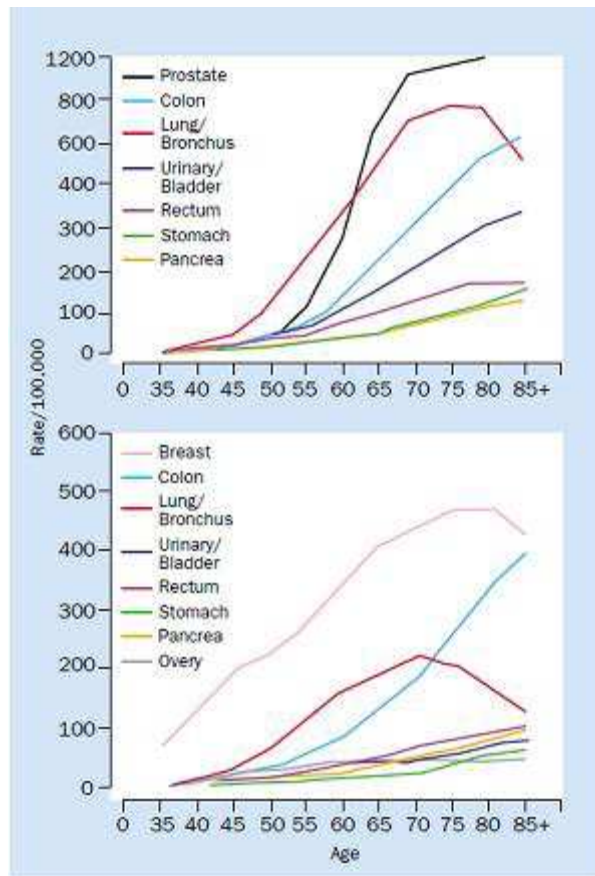


Tableau 1: Nombre de cas et de décès de cancer en 2010 en France par classe d'âge, chez l'homme et chez la femme, d'après le rapport de projection nationale de 2010 (2).

	Nombre de cas			
	Incidence		Mortalité	
	Homme	Femme	Homme	Femme
[0;14]	898	815	109	93
[15;49]	13578	24248	3546	3573
[50;64]	64299	48928	22081	12746
[65;74]	60277	30817	20192	10930
[75;84]	49604	32761	25683	18615
[85;++]	14470	17073	12956	16111
Total	203126	154642	84747	62068

Actuellement, en Europe et aux Etats unis, plus de 60% des cancers sont diagnostiqués chez des patients de plus de 65 ans. Ce pourcentage pourrait augmenter jusqu'à 70 % dans les trente années à venir (1)(3). Cette population est hétérogène, souvent fragile et à risque de complications. Aux Etats-Unis, 71% des décès par cancers touchent des personnes de plus de 65 ans (4).

Les co-morbidités, les traitements associés, les fragilités sociales, psychologiques et nutritionnelles qui entourent la personne âgée nécessitent un traitement oncologique personnel et adapté. Plusieurs syndromes gériatriques sont importants à rechercher et à prendre en charge avant tout traitement de la maladie néoplasique. La première notion à connaître est la iatrogénie car les interactions médicamenteuses augmentent avec le nombre de traitements concomitants (5). Or aux Etats-Unis, plus de 80% des patients cancéreux de plus de 65 ans souffrent de co-morbidités pour lesquelles un traitement est nécessaire (6). D'autre part la population âgée dans son ensemble est à risque de malnutrition, voire de dénutrition. Pour Guigoz et al. une malnutrition est retrouvée chez 1 à 5 % des patients âgés vivant à domicile. Cette prévalence est de 20% dans la population hospitalisée et jusqu'à 37% dans la population vivant en institution (7). L'état cognitif est tout aussi primordial dans cette

population, avec une diminution du taux de survie chez les patients âgés atteints de démence (8)(9). Du fait de ces syndromes gériatriques, la population âgée doit requérir toute notre attention lors de la mise en place d'un traitement anti-cancéreux.

Depuis une dizaine d'années de nouvelles thérapeutiques dites ciblées ont fait leur apparition dans le traitement des cancers. Ces thérapeutiques peuvent être des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ou des anticorps monoclonaux. Les tyrosine kinases assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire. Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intra cytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire et permettant ainsi la pérennisation de la prolifération cellulaire. Ces inhibiteurs de tyrosine kinases agissent sur différentes cibles. De nombreuses molécules ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans diverses indications. Les anticorps monoclonaux quant à eux sont de plus grosses molécules ayant des cibles extra cytoplasmiques impliquées dans la régulation cellulaire. Les plus connus des anticorps sont l'Herceptin® (trastuzumab) ciblant Her 2, l'Avastin® (bevacizumab) ayant une action anti-angiogénique grâce au ciblage du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), et l'Erbix® (cetuximab) ciblant l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGF-R). Certaines pathologies cancéreuses ont vu leur prise en charge modifiée par le biais de l'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques et notamment le cancer du colon au stade métastatique.

Néanmoins dans la majorité des études, les personnes âgées de plus de 75 ans sont soit exclues soit sous représentées dans les essais cliniques, entraînant un manque de données sur la tolérance et l'efficacité de ces nouvelles thérapeutiques. Les études observationnelles s'intéressent à l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité d'un traitement défini. Les études de cohortes de patients successifs permettent d'évaluer la prise en charge globale et aident à interpréter les résultats des études observationnelle thérapeutique. Nous rapportons les résultats concernant les patients ≥ 75 ans de l'étude ETNA, étude observationnelle du bevacizumab associé à la chimiothérapie en première ligne du cancer colorectal métastatique et proposons de les mettre en perspective avec la prise en charge d'une cohorte de patients > 75 ans vus pour la première fois au CHU de Bordeaux dans la même situation clinique.

1 Epidémiologie

1.1 Epidémiologie du cancer colorectal

Aux Etats-Unis en 2013, on dénombrait 142 820 nouveaux cas et 50 830 décès liés au cancer du colon (3). De 2005 à 2009, l'âge médian au diagnostic pour le cancer colorectal était de 69 ans. La majorité des patients était diagnostiquée entre 55 et 84 ans (tableau 2) (10).

En Europe en 2012, le cancer colorectal est le premier des cancers, tous sexe confondus, en terme de fréquence avec 446 800 nouveaux cas représentant 12,98 % de tous les cancers, et le deuxième en terme de mortalité derrière le cancer du poumon, avec 214 700 décès (12,23%) (11).

En France l'incidence du cancer colorectal a progressivement augmenté jusqu'en 2000 pour se stabiliser par la suite(12). En 2012, on estime que le nombre de nouveaux cas est de 40 820 pour 17 150 décès (11). Comme aux Etats-Unis l'âge au diagnostic est principalement entre 50 et 84 ans (tableau 3) (2).

1.2 Epidémiologie du cancer colorectal en fonction de l'âge

Les chiffres nous montrent que la population de plus de 65 ans et même de plus de 75 ans représente une proportion majeure des patients atteints de cancer colorectal. Du fait du vieillissement de la population et de la sénescence des tissus, pour bon nombre d'auteurs, la proportion de personnes âgées porteuses d'un cancer, qui plus est colorectal, devrait augmenter dans les années à venir (1)(3).

Tableau 2 : Age médian au diagnostic de cancer colorectal aux Etats-Unis de 2005 à 2009 réparti selon l'incidence d'après le SEER.(10)

Age médian au diagnostic	< 20 ans	20-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	75-84 ans	>85 ans
Pourcentage de la population	0,1%	1,1%	4%	13,4%	20,4%	24%	25%	12%

Tableau 3 : Age médian au diagnostic de cancer colorectal en France en 2010 réparti selon l'incidence d'après le rapport de projection nationale de 2010,(2)

Age médian au diagnostic	< 14 ans	15-49 ans	50-64 ans	65-74 ans	75-84 ans	>85 ans
Pourcentage de la population	0,1%	4,82%	24,4%	24,62%	24,23%	15,13%

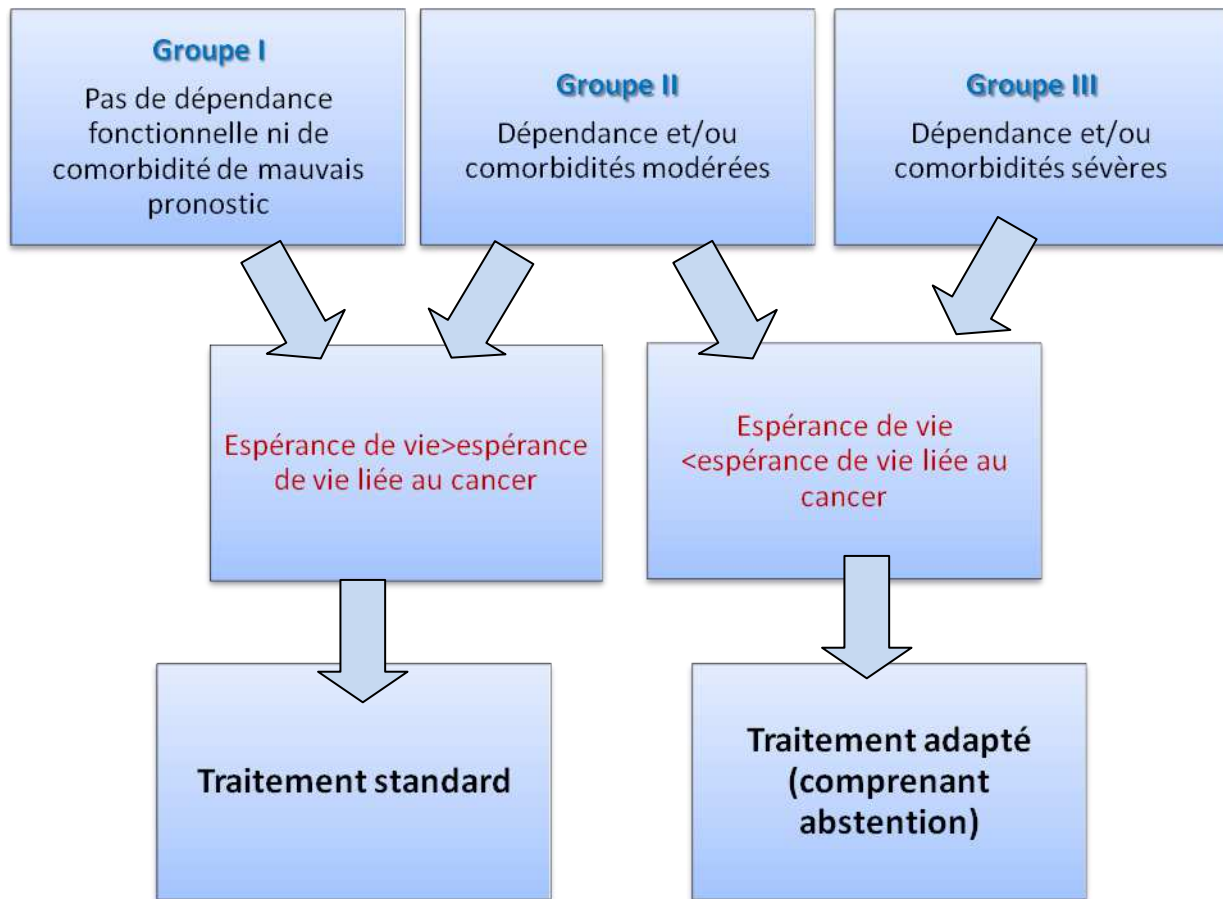
2 Evaluation des personnes âgées

La population âgée est hétérogène, avec de nombreuses pathologies. Il en résulte souvent une fragilité. Une personne âgée dite fragile est une personne qui, du fait de la diminution des réserves fonctionnelles et des réserves physiologiques, s'adapte mal aux situations de stress.

En cancérologie, une personne âgée ne peut être traitée sans avoir pris en compte au préalable certains éléments, notamment son état général, sa dépendance, son état cognitif et dépressif, son statut nutritionnel, son isolement social et ses co-morbidités. Ces éléments sont d'autant plus importants à considérer que nous traitons des personnes atteintes d'une pathologie néoplasique, qui retentit d'elle-même sur l'état général, nutritionnel et psychologique par l'image qu'elle véhicule.

Certains patients âgés peuvent être traités en accord avec les standards thérapeutiques validés pour les populations plus jeunes. Pour d'autres, l'absence de traitement spécifique doit être préconisée car trop fragiles pour recevoir des traitements lourds. La discussion va se porter sur le groupe intermédiaire, trop fragile pour recevoir un traitement maximaliste, mais avec un état général suffisant pour être traité (Figure 2) (13)(14)(15). La stratification des patients âgés est complexe et nécessite souvent une approche multidisciplinaire.

Figure 2 : Arbre décisionnel pour le traitement des personnes âgées en cancérologie adapté de Balducci et al. (15).



2.1 Evaluation gériatrique standardisée

Le CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) (16) est constitué de plusieurs séries de questions et d'évaluations des problèmes gériatriques. Cet outil a été créé initialement par les gériatres à la fin des années 1980 pour évaluer la fragilité des patients. A cet effet, différents domaines sont évalués par une équipe multidisciplinaire regroupant un médecin, une infirmière, un travailleur social et éventuellement un psychiatre, tous spécialisés dans la prise en charge de la personne âgée. Lors de l'entretien réalisé par cette équipe en compagnie du patient et de préférence de l'entourage, différents domaines sont abordés notamment le statut fonctionnel, les co-morbidités, la polymédication, les troubles cognitifs et dépressifs, le statut nutritionnel, les conditions socio-économiques, l'environnement et les syndromes gériatriques (principalement les chutes, les troubles sphinctériens, l'ostéoporose). Ce test a plusieurs

buts. Il permet d'évaluer le degré de fragilité et d'identifier les aides à mettre en place afin que la période dite de stress se déroule le mieux possible.

Grâce à ce test et aux interventions qui en découlent, il a été possible de diminuer la ré-hospitalisation et le risque de mortalité (17) ou bien d'améliorer le statut fonctionnel et l'état mental (18) dans une population âgée hospitalisée. Néanmoins, la diminution du risque de mortalité reste discutée car non retrouvée dans de nombreuses études (19).

D'un point de vue oncologique cet outil a été utilisé dans de nombreuses études avec des résultats variés. Il permet par exemple un meilleur contrôle des douleurs (20). En situation métastatique, le CGA prédit la survie et la toxicité de la chimiothérapie (21)(22).

2.2 Test de dépistage rapide de la fragilité du sujet âgé

Le problème majeur du CGA est son temps d'utilisation. Le nombre d'items abordés étant important, l'utilisation en pratique courante est faible alors même que cet outil est pertinent. Pour éviter de réaliser ce test chez toutes les personnes âgées, des tests de dépistage rapide de la fragilité ont vu le jour afin de sélectionner les patients chez qui la réalisation du CGA a un intérêt. Un de ces tests était basé sur un auto-questionnaire (23). Malgré la faisabilité du questionnaire (76% de réponses), peu d'études ont utilisé ce type d'échelle de dépistage dans la population âgée cancéreuse secondairement.

Les tests de dépistage rapide couramment utilisés en onco-gériatrie sont le Vulnerable Elders Survey 13 (VES- 13) et le G 8,

2.2.1 Le VES-13

Le VES-13 est une échelle basée sur 13 items incorporant l'âge, une auto-évaluation de la santé, les limitations physiques et fonctionnelles. Cette échelle permet en moins de cinq minutes d'identifier les personnes âgées qui ont un risque augmenté de vulnérabilité, et ainsi de leur proposer un dépistage plus approfondi. Les personnes considérées comme à risque de vulnérabilité selon cette échelle, c'est-à-dire ayant un score ≥ 3 , ont un risque 4,2 fois plus important de décès dans les 2 ans par rapport à ceux considérés comme non vulnérables (24) (25). Une autre étude de 419 patients âgés de plus de 70 ans, suivis pour une tumeur solide ou hématologique, a comparé l'évaluation par le CGA et le VES-13, avec notamment une attention particulière sur le statut fonctionnel. Par rapport aux échelles ADL et IADL, la sensibilité et la spécificité du VES-13 étaient respectivement de 87 et 62%. Les valeurs étaient globalement identiques si le CGA était utilisé (respectivement 90 et 70%) (26).

2.2.2 Le G8

L'autre test rapide utilisé est le G-8, Inspirée du MNA, il reprend sept questions de cet outil (l'état nutritionnel avec la prise alimentaire, la perte de poids, l'indice de masse corporel (IMC), la motricité, le statut psychologique, le nombre de médicaments et l'auto perception de son état de santé). L'âge est divisé en trois catégories (moins de 80 ans, 80 à 85 ans et plus de 85 ans). Cette échelle est cotée de 0 (patient très altéré) à 17 (patient sans altération). Un score de moins de 14 a été retenu comme valeur seuil.

Le G-8 a une bonne sensibilité (85%) et garde une spécificité acceptable (65%) pour le dépistage de la fragilité (27).

2.2.3 Comparaison des tests rapides de fragilité

Hamaker et al (28) ont analysé la fiabilité de différents tests de dépistage rapide par rapport au CGA. Il en ressort que le G-8 et le VES-13 sont suffisamment corrélés pour être utilisés à des fins de dépistage. En analysant les études faites avec le G-8, le CGA détectait 44 à 94% de patients fragiles et le G-8 67 à 82%. Concernant les études avec le VES-13, le CGA détectait 28 à 80% de patients fragiles contre 28 à 60% pour le test rapide. Les sensibilités et spécificités variaient selon les études analysées respectivement de 87% (77 à 92%) et 61% (39 à 75%) pour le G-8 et de 68% (39 à 88%) et 78% (62 à 100%) pour le VES-13.

Au vu de leur bonne sensibilité et forte valeur prédictive négative, ces tests sont utilisés comme test de dépistage, avec en cas de positivité le besoin de réaliser un CGA. Même si les évaluations gériatriques sont importantes dans la prise en charge d'un patient âgé en cancérologie, elles sont bien souvent non réalisées soit par manque de temps soit par manque de connaissance. Pourtant pour prendre la décision de traitement l'oncologue se fonde souvent sur des éléments recherchés lors du CGA.

2.3 Evaluation de l'état général et de la dépendance des sujets âgés

2.3.1 Evaluation de l'état général

De nombreuses échelles sont à notre disposition pour évaluer l'état général. Les plus utilisées en cancérologie sont l'échelle de Karnofsky (29) et le Performance Status (PS) appelé aussi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Ces échelles représentent surtout un facteur pronostique sur le risque de décès. Yates et al (30), ont montré qu'un index de Karnofsky bas est prédictif de décès, sans que l'inverse soit retrouvé. Ces échelles simples bien que largement utilisées et validées dans la population jeune cancéreuse (31), ne le sont pas dans la population gériatrique cancéreuse même si certaines études estiment qu'un PS ≥ 2 est associé à un risque accru de survenue de toxicités liées aux traitements anticancéreux (21)(32)(33) et de mortalité (32).

Afin d'évaluer l'état de dépendance dans la population âgée, l'état général est insuffisant et d'autres échelles évaluant l'état fonctionnel sont nécessaires.

2.3.2 Evaluation de la dépendance

L'autonomie est définie par la capacité à se gouverner soi-même. La dépendance est l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie, qu'elles soient physiques, psychiques ou sociales, et de s'adapter à son environnement.

Les outils utilisés sont l'échelle des activités de la vie quotidienne (ADL) (34) , l'index de Barthel (35) qui évalue les activités quotidiennes et la continence urinaire et fécale et l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) (36) qui incorpore une évaluation des fonctions instrumentales.

2.3.2.1 L'échelle ADL

L'échelle ADL évalue les soins corporels, l'habillement, la toilette, le transfert, la continence et l'alimentation. Pour chacun de ces six items, deux possibilités de score sont possibles, 0 (dépendance) ou 1 (indépendance). De ce fait, le score de l'ADL pour chaque patient varie de 0 (incapable d'aucune activité) à 6 (apte à toutes les activités). Un sujet âgé dont le score est < 3 est considéré comme dépendant.

2.3.2.2 L'index de Barthel

L'index de Barthel était initialement utilisé chez des patients ayant subi un infarctus. Cette échelle intègre dix items (alimentation, toilette, transfert au lit et aux toilettes, baignade, marche sur terrain plat, monter et descendre des escaliers, habillage, contrôle sphinctérien urinaire et anal) avec pour chacun d'eux un score allant de 0 à 20. Le score maximal de 100 correspond à une indépendance complète, et à l'inverse un score de 0 signe une dépendance totale. Malheureusement ce score ne prend pas en compte les problèmes cognitifs et de communication.

2.3.2.3 L'échelle IADL

Les activités évaluées par l'échelle IADL sont la capacité à utiliser un instrument. L'échelle IADL évalue la capacité d'utiliser le téléphone, de faire les courses, de préparer un repas, de faire le ménage, de laver le linge, d'effectuer un voyage ou des transports urbains, de prendre un traitement médicamenteux et de gérer un budget personnel. Pour chaque item, la cotation est de 0 ou 1, Le score est coté de 0 à 5 pour les hommes et de 0 à 8 pour les femmes. Trois groupes ressortent: "bon" (avec un score de 100%, correspondant à un quart de la population âgée), "intermédiaire" (avec un score de 51% à 99%, représentant environ la moitié des patients), et "mauvais" (avec un score de 0% à 50%, représentant un dernier quart).

2.3.3 Intérêt des tests de dépendance

Pour Repetto et al (37), dans une population âgée de plus de 65 ans ayant un bon PS (0 ou 1), respectivement 9,3% et 37,7 % des patients ont des limitations dans l'ADL ou l'IADL. Une autre étude confirme l'absence de corrélation entre l'ADL/IADL et PS, (respectivement $p = 0,51$ et $p = 0,61$) (38).

Chez les sujets âgés, l'altération de l'ADL a été montrée comme étant un facteur pronostique de mortalité à un an après une hospitalisation (39)(44). L'ADL peut être utilisé comme facteur pronostique de morbidité, avec une augmentation du risque d'alitement prolongé, et de passage d'infirmier à domicile après une hospitalisation (40). Tout comme pour l'ADL, il a été montré une relation entre l'IADL et la mortalité chez les patients âgés de plus de 70 ans (41)(42).

La relation entre ADL/IADL et morbi-mortalité est moins franche dans la population âgée cancéreuse car ces scores, PS compris, sont plus fréquemment altérés dans la population âgée cancéreuse par rapport à une population du même âge sans pathologie néoplasique (43)(44). Néanmoins certaines études tendent à montrer une relation entre les échelles d'évaluation de la dépendance et la morbi-mortalité, notamment sur l'augmentation des toxicités liées aux cytotoxiques (45) avec une relation entre les toxicités hématologiques et l'altération initiale de l'IADL (37). D'autres études, incluant tous types de pathologies cancéreuses, ont montré une relation entre la mortalité et l'IADL ($p < 0,001$) indépendamment de l'âge (46).

Soubeyran et al ont recherché des facteurs prédictifs de mortalité précoce chez des patients cancéreux de plus de 70 ans (47). En analyse univariée, l'IADL n'était pas significatif, l'ADL était à la limite

de la significativité ($p=0,065$) et le PS était significatif ($p<0,001$) mais ces deux variables n'étaient plus significatives en analyse multivariée.

Dans une étude Italienne concernant des patients âgés traités par chimiothérapie pour un cancer pulmonaire, alors que l'ADL n'avait pas d'impact sur la survie ($p=0,44$), un IADL favorable au début du traitement était associé à une meilleure survie ($p=0,04$). Les autres facteurs impactant sur la survie étaient la qualité de vie à l'initiation du traitement ($p=0,0003$), l'état général ($p=0,006$) et le nombre de sites métastatiques ($p=0,02$) (22). Dans cette étude la majorité des patients (85%) était complètement indépendants du point de vue de l'ADL et une minorité (15%) avait un score de dépendance ≥ 1 , La distribution des scores de l'IADL était plus équilibrée avec 28,5% des sujets classés dans le groupe mauvais, 38,5% dans le groupe intermédiaire et 33 % dans le groupe bon. Ces résultats correspondent globalement à ceux observés dans la population générale.

Au final dans certaines situations, en onco-gériatrie, les échelles ADL ou IADL semblent intéressantes en tant que facteur pronostique de mortalité ou de morbidité même si des discordances existent.

2.4 Evaluation de la mobilité

Un grand nombre de personnes âgées sont limitées dans leur mobilité, en raison de leur âge et de leurs co-morbidités avec pour conséquence un risque de chutes important. La mobilité et donc le risque de chutes peuvent être évalués par le biais de certaines échelles.

2.4.1 Les échelles de mobilité

Une échelle d'évaluation de la mobilité valide est le Timed up and go test (48) consistant à se lever d'une chaise, marcher trois mètres, réaliser un demi tour et revenir s'asseoir. Ce test est chronométré et permet de faire ressortir plusieurs groupes. Les patients réalisant moins de 10 secondes sont considérés comme à faible risque de chutes dans leurs activités de leur vie quotidienne. Les patients réalisant le test entre 10 et 20 secondes nécessitent plus d'évaluation, quant à ceux mettant plus de 30 secondes, ils présentent une mobilité fortement limitée avec un risque important de chutes.

Une autre échelle d'évaluation est l'échelle Tinetti (49) qui permet une évaluation clinique de l'équilibre et de la marche de l'individu. L'équilibre est analysé par 9 épreuves (cotées sur 16) et la

marche par 7 épreuves (cotées sur 12), chaque item étant noté de 0 (franchement anormal) à 1 ou 2 (normal) selon les items. Un risque de chutes élevé apparaît pour un score total inférieur à 20 sur 28,

L'évaluation de la mobilité peut être un complément à l'évaluation de l'état général utile lors de la prise en charge des patients.

2.4.2 Les échelles de mobilité en onco-gériatrie

Peu d'études ont montré un lien entre la diminution de la mobilité et la tolérance de la chimiothérapie. Néanmoins une étude a montré que chez des femmes de tous âges traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein, la diminution de la mobilité était responsable d'une augmentation des effets secondaires de la chimiothérapie (50). Pour Soubeyran et al(47), chez les sujets âgés atteints de cancer, la diminution de la mobilité (augmentation du Timed up and go test) était un facteur pronostique de mortalité précoce après un traitement par chimiothérapie ($P < 0,006$).

2.5 Evaluation de l'état cognitif

La démence est un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée.

L'état cognitif des personnes âgées est souvent altéré pour de multiples raisons (démence type Alzheimer, démence vasculaire, ...) et nécessite un moyen adapté de l'évaluer. Dans la population générale gériatrique un état de démence est un facteur de risque de mortalité reconnu (8)(9).

Ces troubles cognitifs se répercutent sur la prise en charge des patients âgés cancéreux, avec des diagnostics réalisés à un stade plus tardif et un plus grand nombre d'abstention ou de traitements modifiés observés dans deux études observationnelles américaines sur le cancer du sein (51) ou sur le cancer colique (52).

2.5.1 L'échelle MMS

Une échelle facilement utilisable de l'état cognitif est le MMSE (53). Il évalue l'état d'orientation, la mémoire et l'attention par le biais de questions simples. Le score total est de 30 points. Un score inférieur à 24 suggère une démence même s'il faut prendre en considération le niveau socio-

économique et d'éducation du patient. Ce test permet de suivre l'état cognitif des patients, mais présente une faible sensibilité pour détecter les démences précoces et une faible spécificité avec comme exemple les patients souffrant de dépression qui auront eux aussi un faible score.

2.5.2 Le test de l'horloge

Une autre échelle est celle décrite par Watson et al (54) aussi appelée test de l'horloge consistant à placer sur un cadran vide, les chiffres et les aiguilles. Un score sur 7 points est généralement utilisé à l'aide d'une grille standardisée selon le schéma réalisé. Une démence est suspectée pour un score entre 4 et 7,

2.5.3 Les échelles de démences en onco-gériatrie

Dans la population cancéreuse âgée, les troubles cognitifs sont considérés comme un facteur pronostique de mortalité. Soubeyran et al. ont montré qu'un état cognitif altéré (MMSE anormal) était un facteur pronostique de décès précoce chez des patients âgés traités par chimiothérapie ($P=0,012$) même si ce facteur n'était pas significatif en analyse multivariée (47). Peu de données s'intéressent à la relation entre mortalité et troubles cognitifs chez les patients âgés traités par chimiothérapie, car ces patients sont probablement moins traités (55) (56). En effet, les troubles cognitifs ont un impact sur le déroulement du traitement. Extermann et al (33) retrouvaient dans une population âgée de 70 ans ou plus traitée pour tous types de cancers, une altération du MMS initiale comme facteur prédictif de toxicité grave non hématologique (les autres facteurs étant des anomalies biologiques, l'auto-évaluation de l'état de santé, l'ECOG, le MNA et la chimiothérapie administrée).

La chimiothérapie semblerait avoir un impact sur les fonctions supérieures, car après 4 cycles de chimiothérapie on note une diminution significative du score de MMSE ($p=0,04$) par rapport au score initial. Toutefois ce score n'est pas spécifique de démence et peut être diminué en cas de dépression, de trouble de la concentration en rapport avec une fatigue, ou de nombreuses autres anomalies pouvant se rencontrer lors d'un traitement par chimiothérapie (56). Même si l'impact de la chimiothérapie sur les fonctions supérieures semble minime, d'autres études vont dans ce sens même si certaines contradictions persistent. Dans une étude concernant des patients de plus de 65 ans traités pour un cancer du sein, il a été perçu chez environ la moitié des 50 patientes un déclin de l'état cognitif 6 mois après le début de la chimiothérapie adjuvante. Cette altération est plus prononcée chez les patients ayant des troubles cognitifs préexistants. Il faut noter que le moyen d'évaluation de la mémoire pour

cette étude n'était pas le MMSE mais le Squire Memory Self-Rating Questionnaire (57). A l'inverse, deux études évaluant l'évolution du MMSE respectivement après un traitement par chimiothérapie et par hormonothérapie n'ont pas mis en évidence de changement significatif de celui-ci (58)(59). Enfin une autre étude analysant 964 patients cancéreux survivant après un traitement de chimiothérapie et 14 333 patients contrôle, ne montrait pas de différence significative au sujet des troubles cognitifs lors d'une évaluation réalisée par téléphone(44).

2.6 Evaluation de l'état dépressif

La dépression constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration.

Bien que la dépression du sujet âgé soit reconnue, elle est souvent peu prise en considération par les médecins ou l'entourage de la personne, considérant un état de repli sur soi plus comme un fait du vieillissement que comme une pathologie intercurrente. Cet état entraîne des situations graves, avec notamment un taux de mortalité par suicide plus élevé pour la tranche d'âge de plus de 75 ans par rapport aux autres tranches d'âge. L'annonce de cancer aggrave cet état par l'image que cette pathologie véhicule et par l'angoisse de subir des traitements lourds, responsables de perte d'autonomie. Ainsi, un état dépressif est retrouvé chez 40% des patients âgés cancéreux dans certaines études (37). Afin d'évaluer au mieux cet état des échelles sont disponibles.

2.6.1 L'échelle GDS

L'échelle la plus utilisée est l'échelle de Dépression Gériatrique (GDS) consistant en un test de quatre, quinze ou trente questions selon les versions. Dans la version avec 15 items, un score inférieur à 5 points indique une dépression. Il faut souligner que ce test n'a pas de valeur en cas de démence associée (60). Ce test largement utilisé en pratique courante n'est pourtant pas validé en oncologie.

2.6.2 L'évaluation de la dépression en onco-gériatrie

Le problème de l'évaluation de la dépression comme de la démence en oncologie vient du fait que ces patients étiquetés dépressifs sont souvent peu pris en charge, aussi bien lors d'essai clinique qu'en situation réelle de soin. L'impact des traitements anticancéreux chez ces patients est donc mal connu. Néanmoins des études ont mis en évidence que des symptômes de dépression sont associés à

des diminutions de la survie sans progression (SSP) de la survie globale (SG) et une augmentation de la toxicité chez des femmes âgées traitées pour un cancer de l'ovaire (21). La morbidité à 30 jours était augmentée chez des patients âgés ayant des symptômes dépressifs opérés pour un cancer colorectal (61). La dépression, comme la démence, a un impact sur l'administration des traitements de chimiothérapie. Dans une large étude à partir de la base de données de SEER-medicare, surveillant 24 696 patientes âgées suivies pour un cancer du sein, l'administration de traitement était moins important chez les patientes récemment diagnostiquées dépressives. La survie de ces mêmes patientes était par ailleurs plus limitée (62).

2.7 Evaluation de l'entourage social

Les personnes âgées se retrouvent souvent isolées. La perte de leur conjoint, des difficultés de mobilisation, des difficultés du statut fonctionnel comme l'utilisation du téléphone ou d'autres outils de communication, sont souvent responsables de cet isolement. Peu d'études ont été réalisées pour évaluer l'impact de ce facteur sur la population âgée, même s'il paraît probable que des personnes isolées soient plus à risques de troubles gériatriques comme la dépression ou la malnutrition.

2.7.1 L'isolement en onco-gériatrie

Dans la population cancéreuse, quelques études ont montré l'impact de cet isolement. Dans une population de femmes atteintes d'un cancer du sein, l'isolement social était un facteur de risque de mortalité après le diagnostic avec une augmentation de 66% de toutes causes de mortalité en cas d'isolement et deux fois plus de risques de décès du cancer du sein (63).

2.8 Evaluation de l'état nutritionnel

La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères.

Chez la personne âgée la dénutrition peut être définie par un état de santé associant une perte de poids > 10 % en moins de six mois à une diminution de la masse corporelle totale, en particulier aux dépens de la masse musculaire (indice de masse corporelle ≤ 21), concourant à un risque accru de chutes et de maladies infectieuses.

Pour différentes raisons (dépression, altérations du goût, diminution des capacités masticatoires en relation avec la denture, la mâchoire ou un appareillage mal adapté) la personne âgée va souvent

restreindre son alimentation. Ce phénomène a pour conséquence la diminution de la fonction immunitaire se traduisant par une lymphopénie $< 1500/\text{mm}^3$, un ralentissement du péristaltisme intestinal pouvant conduire à la formation d'un fécalome et une baisse des protéines circulantes telle que l'albumine qui joue un rôle majeur dans le transport de certains médicaments pouvant être responsable de toxicité accrue.

2.8.1 L'échelle MNA

Afin d'évaluer cet état nutritionnel, l'échelle communément utilisée est le MNA reposant sur un score global de 30 points (64). Un score ≥ 24 est considéré comme normal. Un risque de dénutrition est suspecté si le score est entre 23,5 et 17,5 tandis qu'un score inférieur à 17 indique une dénutrition. Les autres moyens d'évaluer l'état nutritionnel sont l'index de masse corporelle, les taux de protéines plasmatiques telles que l'albumine ou la pré-albumine. Même si ces deux derniers marqueurs présentent une valeur importante, l'évaluation par le MNA présente une meilleure corrélation par rapport à la perte de poids initiale des patients cancéreux, et son utilisation est recommandée chez les patients cancéreux (65).

2.8.2 Evaluation nutritionnelle en onco-gériatrie

Dans la population gériatrique générale, la perte de poids ou un IMC faible sont associés à une augmentation du risque de mortalité (66)(67)(68).

La dénutrition touche aussi de manière très fréquente les patients cancéreux indépendamment de leur âge, avec environ 50% de patients dénutris durant leur prise en charge oncologique (69). Cette dénutrition est liée à différents facteurs, notamment un hyper catabolisme lié au cancer, des effets secondaires digestifs des traitements ou encore un état dépressif.

Il est reconnu que la dénutrition a un impact péjoratif sur le pronostic et augmente les effets secondaires des traitements chez les patients atteints d'un cancer (70). En effet sur une étude de 51 patients atteints d'un cancer colorectal avancé, en analyse univariée, la diminution de la survie était liée à un ECOG élevé ($p=0,001$), un faible taux d'albumine ($p = 0,017$) et un statut nutritionnel altéré ($p = 0,02$). En revanche en analyse multivariée, les facteurs liés à la nutrition n'étaient pas significatif (71). Aaldriks et al (72) ont montré que les patients présentant des troubles nutritionnels ou mnésiques bénéficiaient de moins de cycles de chimiothérapie (respectivement $p = 0,001$ et $p = 0,04$). Par ailleurs un score MNA faible est associé à une augmentation de la mortalité, avec un hazard ratio de 2,19 ([IC

95 %] : 1,42–3,39; $p < 0,001$). Ces données sont à pondérer avec le fait que dans cette étude la majorité des patients ne présentaient pas de trouble nutritionnel car 131 patients (65%) avaient un score entre 24 et 30 points, tandis que 60 patients (30%) étaient à risque de dénutrition et 5 patients (3%) étaient dénutris. De nombreuses autres études ont montré que l'état nutritionnel est un facteur pronostique de mortalité chez les patients âgés cancéreux. Dans ces études l'évaluation de l'état nutritionnel était fait soit le score MNA (47), soit l'albuminémie (32), soit la surveillance du poids avec la recherche d'une perte de poids rapide après le début d'une chimiothérapie. Ces facteurs étaient associés à une diminution de la survie ou du taux de réponse (73).

L'état nutritionnel joue sur la mortalité mais aussi sur la tolérance des traitements avec une augmentation des toxicités liée aux chimiothérapies chez les patients ayant un état nutritionnel dégradé(74)(75)(76) y compris dans la population âgée (33).

De manière inverse la chimiothérapie altère l'état nutritionnel. Une étude française concernant 40 patientes de plus de 70 ans traitées pour un cancer du sein par doxorubicine liposomal en adjuvant, a montré que la chimiothérapie n'avait pas d'effet délétère sur l'état fonctionnel (ADL), les troubles cognitifs, la fréquence des co-morbidités, mais augmentait le risque de malnutrition (77). En effet 34 patientes (85%) avaient un MNA normal (≥ 24) lors de l'inclusion, tandis que six patientes (15%) avaient un score entre 17,5 et 23,5 (risque de malnutrition). Sur ces six patientes, cinq ont été réévaluées. Pour une d'entre elles le MNA est resté stable alors que pour les quatre autres, il s'était normalisé. A l'inverse treize patientes sur 34 ont vu chuter leur score de MNA après la chimiothérapie dont deux avec un score inférieur à 17, Au final sur les 37 patientes évaluées après la chimiothérapie, 23 (62,2%) avaient un score normal (≥ 24), 12 (32,4%) étaient à risque de malnutrition (score entre 17,5 et 23,5) et 2 patientes (5,4%) avaient un score inférieur à 17 signant une dénutrition.

2.9 L'évaluation des co-morbidités

Les co-morbidités font références aux affections qui se développent en plus d'une affection primaire associée au handicap (et sans lien avec elle).

La population gériatrique présente de nombreuses co-morbidités ayant un effet négatif aussi bien sur les fonctions physiques que sur les fonctions cognitives. Ces co-morbidités sont responsables d'une augmentation de la prise de médicaments donc d'interactions médicamenteuses plus fréquentes (5)(78). Ainsi dans une étude de 91 patientes âgées de plus de 70 ans au moment du diagnostic de leur cancer du sein, plus de 75% d'entre elles prenaient six médicaments ou plus (79). Dans cette même étude, comme

dans le reste de la population gériatrique, la co-morbidité la plus fréquemment rencontrée était la pathologie cardio-vasculaire.

Afin d'évaluer l'impact de ces différentes maladies plusieurs échelles sont possibles dont certaines validées dans la population âgée mais pas dans la population cancéreuse. D'autres ont été développées dans la population âgée et validées dans la population cancéreuse (ACE 27, CIRS-G et Charlson index). Ces échelles prennent en compte les différentes pathologies de manière séparée sans considérer l'association de co-morbidités.

2.9.1 Les échelles de co-morbidité

2.9.1.1 L'index gériatrique de co-morbidité

L'index gériatrique de co-morbidité (GIC) identifie quinze problèmes médicaux -dont la pathologie cancéreuse- est couramment documentée chez les patients gériatriques. Cette échelle est validée dans la population âgée en tant que facteur prédictif de mortalité (80). Malgré ces résultats encourageants, elle n'est pas validée dans la population âgée cancéreuse.

2.9.1.2 L'ACE 27

Une autre échelle est l'ACE 27 (81) qui dérive de l'index de Kaplan-Feinstein (KFI), initialement développé pour évaluer les co-morbidités chez les patients diabétiques. Cette échelle est basée sur 27 maladies (le cancer étant exclu) lesquelles sont gradées en trois catégories (1= faible, 2= modéré, 3 = sévère). Cet outil a été évalué et validé comme valeur pronostique chez des patients cancéreux (82).

2.9.1.3 Le CIRS-G

Une autre échelle, le CIRS-G (83) évalue 14 organes de manière indépendante (cardiaque, vasculaire et hypertension, voies respiratoires, yeux, oreilles, nez, gorge et larynx, tube digestif supérieur, gastro intestinal inférieur, hépatique, rénal ou génito-urinaire, musculo-squelettique), en les graduant par une échelle allant de 0 à 4 avec 0 pas de maladie, 1 atteinte légère, 2 atteinte modérée, 3 sévère, 4 très sévère. Un score élevé est associé à un pronostic plus faible. Dans la population cancéreuse, un score élevé est un facteur de risque de mortalité comme l'ont démontré Wedding et al ($p = 0,043$)(46).

2.9.1.4 Le Charlson index

Le Charlson index (84) est une échelle simple fréquemment utilisée en cancérologie. Il s'agit d'une échelle comportant différents items avec un indice qui est pondéré selon le nombre et la gravité de la maladie. Un score supérieur à 5 est considéré comme élevé et associé à un mauvais pronostic. Cette échelle a été validée dans la population gériatrique générale et dans la population âgée cancéreuse comme un facteur pronostique de mortalité (85)(86).

2.9.2 Les co-morbidités en onco-gériatrie

Les co-morbidités semblent avoir un impact sur la survie des patients cancéreux même si certaines études modèrent ces résultats (47).

L'interaction entre la présence de co-morbidités et les effets secondaires des traitements est plus controversée. Pour certains auteurs l'augmentation des co-morbidités est responsable d'une majoration des effets secondaires, comme le décrivent Frasci et al (86) dans une population âgée traitée par chimiothérapie (gemcitabine et vinorelbine ou gemcitabine seul) pour un cancer bronchique non à petite cellule, dans lequel un score de Charlson supérieur à 2 est associé à un risque élevé d'arrêt précoce du traitement (82% d'arrêt contre 32% dans le bras avec score inférieur à 2). A l'inverse certaines études ne retrouvent pas en compte les co-morbidités comme facteur pronostique de tolérance aux traitements (87).

Si les traitement par chimiothérapie détériorent différents éléments comme le statut fonctionnel ou nutritionnel, en revanche ils n'influencerait pas les co-morbidités (58).

2.10 Trouble métabolique

Nous subissons un vieillissement de nos organes. L'altération de la fonction rénale ou hépatique n'échappe pas à cette règle (88).

Deux problèmes vont donc survenir lors d'administration de traitements. Tout d'abord le risque de néphrotoxicité de certains médicaments, qui en cas d'insuffisance rénale modérée ne devront pas être administrés ou administrés dans des conditions rigoureuses, avec par exemple une surveillance étroite de la fonction rénale, une adaptation de la fonction rénale, un encadrement de l'administration du médicament par une majoration de l'hydratation ou encore l'absence d'association, au moins transitoirement à d'autres substances néphrotoxiques. L'autre problème vient du fait que pour bon

nombre de médicaments le rein, a un rôle d'épuration et en cas de dysfonctionnement, la concentration du principe actif dans l'organisme pourra être modifiée avec un risque de surdosage et de toxicité (89).

D'autre part avec l'âge, le métabolisme hépatique tend à diminuer mais l'impact sur les chimiothérapies est peu connu. Le métabolisme des médicaments dépend du flux sanguin hépatique, l'extraction par les hépatocytes et l'activité enzymatique avec notamment le cytochrome P450. Or la diminution de ce cytochrome est particulièrement prononcée dans la population âgée et notamment dans la population dite fragile (15). Ces éléments peuvent expliquer les toxicités plus sévères des chimiothérapies observées chez les personnes âgées.

Le vieillissement des tissus influence aussi la toxicité des chimiothérapies. La diminution des réserves de cellules souches augmente la toxicité hématologique des chimiothérapies. Néanmoins cet effet reste discuté. Enfin la réparation des dommages cellulaires est diminuée dans la population âgée responsable ainsi d'une augmentation des toxicités de chimiothérapie.

3 Représentation des personnes âgées dans les essais cliniques

Lors du traitement d'un cancer chez un patient fragile, la tendance sera de diminuer les doses de chimiothérapies afin d'éviter des effets secondaires pouvant gêner la qualité de vie. Cette baisse de traitement se fait probablement au détriment de son efficacité. Le problème de l'évaluation de ces traitements, aussi bien sur le plan de la tolérance que sur le plan de l'efficacité, n'a été que peu entrepris chez les personnes âgées car trop souvent sous représentées dans les essais cliniques. Deux études rétrospectives, le prouvent. L'une américaine, analysant de manière rétrospective de 1995 à 2002 55 essais cliniques. La proportion de patients âgées ≥ 65 ans, ≥ 70 ans et ≥ 75 ans était respectivement de 36%, 20% et 9%, alors que ces mêmes tranches représentaient 60%, 46% et 31% de la population cancéreuse américaine. La population âgée était clairement sous représentée ($p < 0,001$) et notamment les personnes de plus de 70 ans (90). L'autre étude, est une étude Canadienne, plus ancienne puisqu'elle s'intéresse à la période de 1993 à 1996, 69 essais cliniques ont été analysés. Il a été retrouvé 22% de patients âgés de plus de 65 ans dans ces études alors que la même population représentait 58% de la population canadienne cancéreuse. Là aussi la différence était très fortement significative ($p < 0,0001$). La particularité de cette étude est que les auteurs se sont attachés aussi à distinguer le type d'essais auxquels les personnes âgées ont participé. La répartition était identique hormis pour les essais adjuvants où la proportion de patients âgés était encore plus faible (15 % en adjuvants, 25% en métastatiques, 29% pour les nouvelles thérapeutiques, 24% pour des essais de phase I et 21% pour des

soins palliatifs) (91). La cause de cette sous représentation vient souvent des co-morbidités, du risque d'effets secondaires et du choix de la personne ou de sa famille. D'autre part les patients âgés inclus dans les essais cliniques sont sélectionnés, souvent en meilleur état général, présentant moins de syndrome gériatrique que le reste de la population cancéreuse du même âge. Cela pose le problème de la représentativité des patients âgés inclus dans les essais cliniques, loin de la situation réelle de soins car moins altérés. Les résultats peuvent alors être biaisés et une réserve peu être émise quant à l'extrapolation des résultats pour l'ensemble de la population âgée.

4 Nouvelles thérapeutiques anticancéreuses et personnes âgées

Depuis une dizaine d'années le traitement du cancer a radicalement changé avec l'arrivée de thérapeutiques dites ciblées. Comme nous l'avons dit précédemment, ces thérapeutiques ont modifié la prise en charge du cancer colique mais ont aussi changé la prise en charge d'autres cancers comme le cancer du rein, du poumon, le mélanome, les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Là aussi la population âgée est sous représentée dans les essais cliniques et les modalités d'utilisation de ces nouvelles thérapeutiques dans cette population en situation réelle de soins sont mal connues. Nous allons détailler quelques études s'intéressant à ces nouvelles thérapies dans la population âgée.

Une étude Italienne de phase II (92), sur les cancers du poumon à un stade avancé, s'intéresse à un anticorps monoclonal ciblant l'EGF-R, le cetuximab, en association à une chimiothérapie standard. La limite de cette étude concernant l'oncogériatrie était que les patients étaient soit des personnes âgées de plus de 70 ans soit des personnes de moins de 70 ans mais présentant un statut OMS altéré (=2). Néanmoins il en ressort une bonne tolérance de l'anticorps dans la population âgée ou fragile, avec principalement des toxicités cutanées et peu de problèmes hématologiques.

Une autre étude a considéré tous les patients inclus dans des essais de phase II dans un même institut, afin d'observer la tolérance des thérapeutiques ciblées chez les patients âgés de plus de 65 ans. 401 patients dans 19 études ont été pris en compte de 2001 jusqu'à 2006, En termes de toxicité, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de moins de 65 ans et celui de plus de 65 ans. L'indice de toxicité en relation avec les thérapeutiques ciblées était lui aussi équivalent entre les deux tranches d'âges mais augmentait de manière plus importante dans la population âgée en cas d'utilisation de deux médicament dans le groupe > 65 ans (93).

Concernant le bevacizumab, de rares études sont spécifiques à la personne âgée. Citons par exemple une étude de phase II de Spiegel (94). La population étudiée était âgée de plus de 70 ans et

nouvellement diagnostiquée d'un cancer bronchique non à petite cellule à un stade avancé (stade III B ou IV). Les patients présentant une maladie cardio-vasculaire grave ou une hypertension artérielle mal contrôlée étaient exclus de l'étude. 110 patients ont été randomisés et ont reçu un traitement par bevacizumab à 10mg/kg ou 15mg/kg en association à un protocole de chimiothérapie. La toxicité liée au traitement était acceptable. Les toxicités spécifiques liées au bevacizumab (hypertension, protéinurie, accident thrombotique et hémorragie) restaient contrôlables avec un traitement approprié. L'adjonction de bevacizumab augmentait légèrement les troubles hématologiques par rapport à un traitement par cytotoxique seul.

Pour analyser l'effet du bevacizumab dans la population âgée des analyses en sous groupes ont été réalisées à partir des essais pivots notamment dans le cancer bronchique non à petite cellule (95)(96)(97). Les analyses de ces études vont dans le sens d'une efficacité du bevacizumab indépendamment de l'âge. Dans ces trois études, le groupe âgé était représentatif d'une population de cette tranche d'âge avec plus de co-morbidités et notamment cardiovasculaires par rapport au sujet jeune. Cette augmentation de co-morbidités était corrélée dans une des études à l'augmentation des traitements (82,3% versus 69,9%) notamment cardiovasculaires(48,2% versus 25,1%) et anti-aggrégant plaquettaire(11,4% versus 5,2%)(96). La tolérance était identique entre les deux groupes d'âges y compris pour les toxicités spécifiques du bevacizumab mais les toxicités sévères (grade ≥ 3) étaient plus importantes dans le groupe âgé uniquement pour la thrombopénie dans une étude (95), ou de manière générale dans les deux autres (45,3% versus 34,7%) (96) (87% versus 70%, $p < 0,001$)(97).

Une dernière étude a évalué le bevacizumab utilisé dans le cancer du sein récidivant de manière locale ou en situation métastatique sans amplification d'HER2(98). Les patients recevaient du docetaxel (100mg/m² à J1) associé à du bevacizumab à la dose de 7,5mg/kg, ou 15mg/kg ou un placebo. 127 patientes âgées de 65 ans et plus ont été inclus dans cette étude (17,2%). L'efficacité était identique entre les patientes de moins de 65 ans et celle de plus de 65 ans. Il n'était pas noté de différence statistiquement significative concernant les effets secondaires tous grades entre les groupes âgés et plus jeunes, seuls la fréquence d'effets secondaires graves était plus élevée dans la population âgée. Cette donnée est difficilement interprétable car les effets secondaires graves étaient aussi augmentés dans la population âgée ne recevant pas de bevacizumab par rapport à la population jeune comme par exemple les hémorragies. Les neutropénies, les accidents thromboemboliques artériels et les protéinuries étaient les principaux effets secondaires graves qui augmentaient nettement avec l'âge en cas de traitement par bevacizumab.

En analysant cinq essais cliniques incluant tous types de cancers (99) traités par bevacizumab et cytotoxique ou cytotoxique seul chez 1745 patients de tous âges, la survenue d'évènements thromboemboliques artériels était majorée par l'adjonction de bevacizumab (HR=2, IC 95% ; 1,05-3,75, p=0,031). Il était noté un taux absolu de 5,5 évènements pour 100 personnes par an pour ceux recevant le bevacizumab et une chimiothérapie contre 3,1 évènements pour ceux traités par chimiothérapie seule (hazard ratio=1,8, IC 95% ; 0,94-3,33, p=0,076). La survenue d'évènements thromboemboliques veineux, dans cette étude n'est pas majorée par la thérapeutique ciblée. L'âge de plus de 65 ans (p=0,01) et un premier épisode d'évènements thromboemboliques (p<0,001) sont les deux facteurs de risques associés à cet effet indésirable.

5 Traitement par cytotoxique dans le cancer colorectal métastatique dans la population générale

La première ligne du cancer colorectal en situation métastatique repose sur une polychimiothérapie à base de fluoropyrimidine à laquelle on associe soit de l'oxaliplatine soit de l'irinotecan. Aucune étude n'a démontré une supériorité d'un protocole vis-à-vis d'un autre. Le choix se fait en fonction des effets secondaires attendus, des désirs du patient et du terrain sous jacent. Différents protocoles sont à disposition.

5.1 Chimiothérapie à base d'oxaliplatine

5.1.1 Le protocole FOLFOX

Il correspond à l'association de l'oxaliplatine à 85 mg/m² à J1, leucovorin (Folate de Calcium) 200mg/m² à J1 et J2, de fluorouracil 400mg/m² en bolus à J 1 suivis de 600mg/m² en continu durant 22 heures à J1 et J2, Son administration se fait exclusivement en intra veineuse, le patient pouvant néanmoins être à domicile durant la perfusion continue de 5 FU. L'essai qui a permis l'AMM de ce protocole en première ligne métastatique est paru dans le Journal of Oncology en 2000 (100). Cette étude incluant 420 patients, comparait le FOLFOX au Leucovorin-Fluorouracil.

L'étude a permis de mettre en avant une supériorité significative du FOLFOX du taux de réponse, avec un taux de 21,9% (95% IC, 17,9-25,9%) contre 50% (95% IC, 46,1-54,9%) (p=0,001). Cette amélioration du taux de réponse a permis à un plus grand nombre de patients de subir une intervention chirurgicale ayant pour but une rémission complète (7 chirurgies dans le bras FOLFOX contre 3 dans le bras de référence). De manière anecdotique, la diminution de plus de 50% ou la normalisation de l'ACE

était aussi plus fréquente chez les patients sous FOLFOX puisqu'elle était de 34,5% (57 patients sur 165) dans le groupe sans oxaliplatine contre 62,6% (107 patients sur 171) dans le bras FOLFOX ($p=0,0001$). Ces réponses tumorales majorées par l'oxaliplatine se traduisaient par une amélioration significative de la SSP puisqu'elle passait de 6 mois (26,1 semaines) à 8,2 mois (35,6 semaines) dans le groupe FOLFOX ($p=0,003$). La SG était améliorée dans le bras FOLFOX (14,7 mois-69,9 semaines- contre 16,2 mois-70,6 semaines) mais ce bénéfice était non significatif ($p=0,12$).

Du point de vu des effets secondaires, l'ajout de l'oxaliplatine augmentait la fréquence et la sévérité de certains effets indésirables. On retrouvait dans le bras FOLFOX plus de mucites (35,6% dont 1,5% de grade 3-4, contre 43,6% dont 5,8% de grade 3-4), plus de nausées (53,5% dont 2% de grade 3-4 contre 72,2% dont 5,7% de grade 3-4), plus de vomissements (29,4% dont 2% de grade 3-4 contre 54,2% dont 5,8% de grade 3-4) et plus de diarrhées (35,6% dont 1,5% de grade 3-4 contre 43,6% dont 5,8% de grade 3-4). Sur le plan hématologique, seule la neutropénie était augmentée dans le bras FOLFOX (30,2% dont 5,3% de grade 3-4 contre 70,3% dont 41,7% de grade 3-4). L'augmentation de neutropénie n'augmentait pas le risque d'infection puisqu'il était de respectivement de 23,2% dans le bras sans oxaliplatine contre 25,9% dans le bras avec oxaliplatine. L'effet secondaire spécifique de l'oxaliplatine est la neuropathie périphérique plus fréquemment rencontrée chez les patients traités par FOLFOX avec 12% pour les patients sous leucovorin-fluorouracil contre 68% (dont 18,2% de grade 3-4) pour ceux sous FOLFOX. La neuropathie périphérique restait tolérable puisque chez 34 patients présentant une neuropathie de grade 3, celle-ci était réversible pour 25 d'entre eux (74%) dans un délai médian de 13 semaines.

Même si les patients traités par FOLFOX présentaient plus d'effets secondaires, leur qualité de vie n'était pas altérée. La qualité de vie calculée par le biais du QLQ-C30 était identique entre les deux groupes et même le statut général des patients baissait moins vite dans le bras FOLFOX.

Dans cette étude les patients âgés de plus de 75 ans étaient exclus.

5.1.2 Le protocole XELOX

Un autre protocole où l'oxaliplatine est associé avec un dérivé de fluoropyrimidine est le XELOX. Il correspond à la prise de capécitabine per os, à la posologie de 1000mg/m² deux fois par jour de J1 à J15 avec une reprise à J21 et d'une perfusion d'oxaliplatine à la dose de 130mg/m² en intra veineux.

Ce protocole de chimiothérapie a été testé notamment dans une étude de phase II multicentrique incluant 96 patients (101). Une médiane de 8 cycles de XELOX a été administrée aux patients (allant de 1 à 26 cycles). On observait une réponse complète pour 2 patients (2%), une réponse objective pour 53

d'entre eux (55%, 95 %IC : 45% à 65%) et pour 30 patients une stabilité de la maladie (31%, IC : 95% : 22% à 42%). Le temps médian avant progression était de 7,7 mois (IC 95% : 6,4% à 8,6%). La SG médiane était de 19,5 mois (IC 95% : 15,3% à 21,6%) avec un taux de survie à 1 an de 70% et de 30% à 2 ans.

Les effets indésirables rencontrés étaient ceux habituellement retrouvés avec ce type de traitement. La majorité des événements relatés étaient légers ou modérés. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la neuropathie sensitive, les nausées et vomissements, les diarrhées, l'asthénie, le syndrome main-pied, les douleurs neuropathiques, l'anorexie, la stomatite, la thrombocytopenie et la neutropénie. Le syndrome main pied survenait chez 36% des patients traités, mais était sévère dans seulement 3% (3 patients) des cas. Au niveau des effets secondaires sévères (grade 3-4), les principales toxicités étaient la neuropathie (17%), les diarrhées (16%) et les nausées/vomissements (13%). La stomatite était le seul effet indésirable plus fréquent dans la population âgée (≥ 65 ans) que dans la population jeune avec respectivement 34% contre 17% avec sans événement indésirable grave pour cette complication (grade ≥ 3). Du point de vue biologique les principales anomalies rencontrées étaient la thrombopénie (dont 4% de grade 3) et la neutropénie (dont 7% de grade 3).

Dans cette étude les patients de plus de 75 ans étaient exclus.

5.1.3 Comparaison des chimiothérapies à base d'oxaliplatine

Le XELOX a montré une efficacité similaire au FOLFOX dans une étude de non infériorité incluant 2035 patients (102). La particularité de cette étude venait du fait qu'un amendement a été réalisé en raison de l'arrivée du bevacizumab permettant une double comparaison, à savoir la non infériorité du XELOX avec ou sans bevacizumab versus le FOLFOX avec ou sans bevacizumab et d'évaluer la supériorité d'un traitement par anti VEGF contre placebo dans le traitement du cancer colorectal en première ligne à base de chimiothérapie par oxaliplatine. Initialement 634 patients ont été inclus puis 1034 après l'amendement.

La SSP médiane était respectivement de 8 mois dans l'ensemble du groupe XELOX (groupe avant amendement, groupe avec et sans bevacizumab) contre 8,5 mois pour le groupe FOLFOX (HR 1,04 ; IC 97,5% 0,93 à 1,16). Cette valeur était de 7,3 mois dans le bras XELOX seul contre 7,7 mois dans le bras FOLFOX seul (HR 0,96 ; IC 97,5% 0,80 à 1,16). Le taux de réponse était identique pour l'ensemble des deux groupes (avec et sans bevacizumab) avec un taux respectivement de 47% et 48% dans le bras XELOX et FOLFOX. La SG était similaire avec un temps médian de survie de 19,8 mois dans le bras XELOX contre 19,6 mois dans le bras FOLFOX (HR 0,99 ; IC : 97,5% : 0,88 à 1,12). L'analyse en sous groupes

retrouvait aussi une absence de différence lorsque l'on analysait les bras avec et sans bevacizumab (103).

Au niveau des effets secondaires, les toxicités rencontrées étaient propres à chaque traitement sans qu'un des deux protocoles n'ait plus d'effets secondaires graves même si on notait plus de grade 4 dans le bras FOLFOX (25%) par rapport au groupe XELOX (12%) principalement dus à la neutropénie. Le protocole FOLFOX était marqué par plus d'effets secondaires sévères (grade 3 et 4) à type de neutropénie (44% vs 7%) et neutropénie fébrile (4,8% vs 0,9%), le protocole XELOX était marqué par plus de diarrhées (19% vs 11%) sévères et de syndrome main pied (6% vs 1%) sévère. On retrouvait plus de stomatites légères à modérées (grade 1 ou 2) dans le groupe FOLFOX (35% vs 21%). La neuropathie périphérique se retrouvait de manière identique entre les deux groupes (approximativement 17%).

5.2 Les traitements à base d'irinotecan

5.2.1 Le protocole FOLFIRI

L'irinotecan est un inhibiteur de Topo-isomérase I qui inhibe la division cellulaire. Une étude de phase III a permis de monter un intérêt de l'irinotecan en association au fluorouracil et folinate de calcium chez des patients en première ligne métastatique (104).

Dans cette étude deux modes d'administration étaient réalisés : l'une hebdomadaire et la seconde tous les quinze jours. Du fait de l'utilisation préférentielle en France de ce second mode d'administration nous nous intéresserons principalement à celui-ci. Les patients recevaient du fluorouracil en bolus à 400mg/m² à J1 puis de manière continue pendant 22h à la posologie de 600 mg/m² ainsi que du leucovorin à la posologie de 200mg/m² à J1 et J2, En plus de ce traitement les patients recevaient, lors du J1, soit un placebo soit de l'irinotecan à la posologie de 180mg/m². Au total 288 patients ont été inclus avec 143 patients dans le groupe sans irinotecan N et 145 dans le groupe irinotecan.

Les résultats étaient en faveur du traitement par FOLFIRI avec un taux de réponse significativement supérieur (33,1% vs 21%, p=0,021). Il en était de même pour le temps jusqu'à progression, avec un temps médian de 3,7 mois dans le groupe sans irinotecan contre 6,5 mois pour le groupe avec irinotecan (p=0,001). En termes de SG, le bénéfice était en faveur du bras FOLFIRI puisque la SG médiane était de 13 mois dans le bras sans irinotecan contre 17,4 mois pour les patients qui ont reçu le traitement testé (p=0,0098).

Les principales toxicités induites par l'ajout d'irinotecan étaient les diarrhées (38,5% vs 68,3%), les nausées (49,7% vs 58,6%), l'asthénie (35% vs 44,8%), l'alopécie (16,8% vs 56,6%), les vomissements (28% vs 41,4%), la mucite (28,7% vs 38,6%), le syndrome cholinergique (0,7% vs 28,3%) et la neutropénie (47,9%,vs 82,5%). Alors que le nombre d'effets secondaires augmentait avec l'ajout d'irinotecan, les effets secondaires sévères (grade 3-4) restaient aussi fréquents dans les deux bras à l'exception des diarrhées (5,6% contre 13,1%), de l'asthénie (0,7% contre 6,2%) et de la neutropénie (13,4% contre 46,2%) plus fréquemment rencontrées chez les patients traités par FOLFIRI. Aucune neutropénie fébrile n'a été signalée dans le bras sans irinotecan alors qu'on notait 2,1% de neutropénie fébrile dans le bras FOLFIRI. Au final l'ajout d'irinotecan majorait les effets indésirables mais ceux-ci restaient acceptables au vu de la faible augmentation des toxicités sévères.

L'évaluation de la qualité de vie confortait cette hypothèse. Initialement, les deux groupes étaient similaires du point de vue de la qualité de vie, il était montré une amélioration significative chez les patients traités par irinotecan ($p=0,03$). La détérioration de la qualité de vie survenait plus tardivement chez les patients traités par FOLFIRI.

5.2.2 Le protocole XELIRI

Le protocole XELIRI a été conçu selon le même modèle que le protocole XELOX. Les patients recevaient la capécitabine à la posologie de 2000mg/m²/j de J1 à J15 ainsi qu'une injection d'irinotecan à la posologie de 250mg lors du premier jour du cycle. Les cycles se répétaient tous les 21 jours. Très peu d'études se sont intéressées à ce type de traitement seul. Nous pouvons néanmoins citer l'étude de Réa et al (105) qui évaluait ce traitement lors d'un essai de phase I/II. Nous nous intéresserons surtout aux 57 patients inclus dans cette étude de phase II.

Dans cette cohorte, il a été observé 2 réponses complètes et 22 réponses partielles. Le taux de réponse était de 42% (95% IC, 29%-56%) et le temps médian jusqu'à progression était de 8,3 mois (95% IC, 5,8-10).

Les effets indésirables rencontrés étaient les mêmes que lors d'un traitement par FOLFIRI (diarrhées, asthénie, nausées et vomissements). Il faut rajouter à cela le syndrome main-pied en relation avec le Xeloda®. Il faut être attentif avec ce protocole car on notait 3 patients ayant présenté une déshydratation sévère (grade 3).

5.2.3 Comparaison des chimiothérapies à base d'irinotecan

Peu d'études ont comparé l'efficacité et la tolérance du FOLFIRI et du XELIRI. Une d'entre elles parue en 2007 (106) compare en fait trois bras de traitements : le FOLFIRI, le XELIRI et un protocole associant l'irinotecan et la fluoropyrimidine de manière hebdomadaire. Secondairement le protocole a été amendé pour permettre l'évaluation du bevacizumab mais du fait des toxicités, le protocole XELIRI n'a pas été administré lors de cette période. 430 patients ont été inclus durant cette période.

Même si le FOLFIRI apparaissait supérieur au XELIRI puisque l'objectif principal (la SSP) était supérieure dans le groupe FOLFIRI avec une SSP médiane de 7,6 mois contre 5,8 mois ($p=0,015$, HR : 1,36, IC 95% 1,04-1,80), il faut nuancer ces propos du fait de la méthodologie de cette étude. En plus d'évaluer ces trois traitements, les auteurs s'intéressaient à un anti-COX 2 en le comparant à un placebo dans les trois bras. Initialement 900 patients devaient être inclus dans cette étude mais du fait de l'arrêt de l'évaluation de cet anti inflammatoire 500 patients ont été inclus. Les données d'efficacité était relativement comparable avec une SG médiane de 23,1 mois dans le groupe FOLFIRI contre 18,9 mois dans le bras XELIRI ($p=0,93$) et un taux de réponse de 47,2% dans le bras FOLFIRI contre 38,6% dans le bras XELIRI.

Plus de toxicités sévères étaient notées dans le groupe XELIRI avec notamment 47 % de diarrhées grade 3 contre 13,9%, 18,4% de vomissements grade 3 contre 8,8%. Ces deux toxicités étaient responsables de 19,1% de déshydratations sévères (grade 3) chez les patients traités par XELIRI contre 5,8% dans le groupe FOLFIRI. Ces toxicités sévères étaient responsables de plus d'arrêt de traitement chez les patients recevant le Xeloda® (25,5% contre 14,6%). L'utilisation de l'anti-COX 2 pouvait interagir de manière plus importante avec le Xeloda® et provoquer plus d'effets secondaires graves.

5.3 Comparaison des traitements à base d'oxaliplatine et ceux d'irinotecan

Dans la grande majorité des pays européens, les protocoles les plus utilisés en situations métastatiques sont le FOLFOX et le FOLFIRI. Il n'a pas été montré de supériorité d'efficacité pour l'une ou l'autre chimiothérapie. Colucci et al (107) rapportaient un essai incluant 360 patients de 18 à 75 ans, randomisés entre les deux bras de chimiothérapie.

Le taux de réponse, objectif principal de l'étude, était similaire entre les deux groupes ($p=0,60$) avec un taux de 31% (IC 95%, 24,6%-38,3%) et 34% (IC 95%, 27,2%-41,5%), respectivement dans les bras

FOLFIRI et FOLFOX. Ces taux de réponse ont permis la résection de métastase hépatique chez neuf patients dans le bras FOLFIRI (5,1%) et huit (4,4%) dans le bras FOLFOX. La SSP était de 7mois dans les deux groupes. La SG médiane était respectivement de 14 et 15 mois chez les patients sous FOLFIRI et FOLFOX (p=0 .28).

Le type et la fréquence des effets indésirables étaient relativement semblables à ceux rencontrés dans les essais cliniques précédants. On notait plus de nausées et vomissements (72% vs 59%, p=0,009), de diarrhées (63,5% vs 46% p=0,0007) et d'alopécie (42% vs 19% p=0,0001) dans le bras FOLFIRI que dans le bras FOLFOX. A l'inverse les patients traités par FOLFOX avaient plus de neurotoxicité (45% vs 5% p=0,0001) avec seulement huit patients (4%) présentant une toxicité sévère (grade 3). Ces neuropathies sévères étaient réversibles chez tous ces patients. Les toxicités hématologiques étaient semblables entre les deux groupes hormis la thrombopénie plus fréquente dans le bras FOLFOX (15% vs 43%, p=0,0001).

5.4 Chimiothérapie combinant l'oxaliplatine et l'irinotecan : protocole FOLFIRINOX

Un dernier protocole peut être utilisé mais reste débattu du fait notamment des toxicités qu'il engendre et ne doit être administré qu'à des patients sélectionnés. De plus le FOLFIRINOX a montré une efficacité divergente selon les études.

Falcone et al (108) ont montré, dans une étude comportant 244 patients, un effet favorable du FOLFIRINOX par rapport au FOLFIRI tant sur le plan du taux de réponse (66% contre 41% p=0,0002), de la SSP (9,8 mois contre 6,9 mois p=0,006) que de la SG (22,6 mois contre 16,7 mois p= 0,032). A l'inverse Souglakos et al (109) ne démontraient pas de bénéfice du FOLFIRINOX par rapport au FOLFIRI tant pour le taux de réponse, qui était l'objectif principal de l'étude (43% vs 33,6% p=0,168), que pour la SG (21,5 mois contre 19,5 mois p=0,337) et pour la SSP (8,4 mois contre 6,9 mois p=0,17). Cette discordance au niveau des études peut venir de la posologie de l'irinotecan utilisé qui est de 150mg/m² dans l'étude négative contre 165mg/m² dans l'étude postive.

6 Traitement par thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique dans la population générale

En plus des cytotoxiques cités, une thérapie ciblée par anti VEGF ou anti EGF-R, peut être ajoutée.

6.1 Les traitements anti-angiogénique

6.1.1 Le bevacizumab dans les essais pivots

La première étude montrant un impact du bevacizumab remonte à 2004 (110). Le traitement de référence associé de l'irinotecan à la dose de 125mg/m², du fluorouracil à 500mg/m² et du leucovorin à 20mg/m². Ce traitement aussi appelé IFL était administré toutes les semaines. A ce traitement un placebo ou du bevacizumab à la dose de 5mg/kg était administré toutes les deux semaines. Les résultats ont été favorables puisque l'objectif primaire qui était la SG médiane était en faveur du groupe bevacizumab (20,3 mois vs 15,6mois, HR 0,66 p<0,001). Il en était de même pour la SSP qui était de 10,6 mois contre 6,2 mois pour ceux non traités par bevacizumab (p<0,001). Le taux de réponse était aussi en faveur de la thérapie ciblée puisqu'il était de 44,8% contre 34,8 % (p=0,004).

Le groupe bevacizumab présentait plus d'effets secondaires. Ils semblaient acceptables puisque n'aboutissant pas à plus d'hospitalisations (39,6 % vs 44,9%) ou à plus de pauses thérapeutiques (7,1 % vs 8,4%). Pour les effets secondaires spécifiques du bevacizumab, on notait de l'hypertension artérielle dans 22, 4% (dont 11% de grade 3 ou plus), une protéinurie dans 26,5% (dont 0,8% de grade 3) et des perforations intestinales dans 1,5%.

Cette étude a permis une utilisation plus large de cette thérapeutique. Par la suite de nombreuses études l'ont testée en association avec les protocoles décrits précédemment. Les résultats des différentes études, confirmaient que le bevacizumab est efficace en première ligne métastatique avec les mêmes toxicités que celles rencontrées lors de l'étude pivot de Hurwitz et al.

A notre connaissance, les deux plus grandes cohortes observationnelles de patients traités par chimiothérapie et bevacizumab en première ligne, qui ont été réalisées sont les études BEAT et BRITe.

6.1.2 Le bevacizumab en situation réelle de soins

6.1.2.1 L'étude BEAT

Elle a été réalisée pour évaluer la sécurité et l'efficacité du bevacizumab en première ligne métastatique en association avec une chimiothérapie dite de routine laissée à la discrétion du médecin (111). Selon les protocoles de chimiothérapie, le bevacizumab était administré à la posologie de 5mg/kg tous les quinze jours en cas d'association avec une chimiothérapie à base de 5FU, ou à la posologie de 7,5mg/kg toutes les trois semaines en cas de traitement à base de capécitabine. Au total 1914 patients ont été inclus lors de cette étude prospective, observationnelle, réalisée sur 376 centres répartis dans 41

pays entre Juillet 2004 et Février 2006, Il n'y avait pas de limite d'âge pour cette étude. La plupart des patients (84%) ont reçu une polychimiothérapie en association avec le bevacizumab (FOLFOX 29%, FOLFIRI 26%, XELOX 18%).

La SSP médiane était de 10,8 mois (IC 95%, 10,4-11,3) et la SG médiane de 22,7 mois (IC 95%, 21,7-23,8). Une différence existait entre les groupes traités par monothérapie et polychimiothérapie. La SSP médiane et la SG médiane étaient de 8,6 mois (IC 95%, 8-9,8) et 18 mois (IC 95%, 15,8-20,6) dans le bras monothérapie. La SSP médiane et la SG médiane étaient respectivement de 11,6 mois (IC 95%, 10,8-12,5) et 23,7 mois (IC 95%, 21,7-25,9) pour le FOLFIRI, 11,3 mois (IC 95%, 10,3-12,4) et 25,9 mois (IC 95%, 22,4-28,1) pour le FOLFOX et 10,8 mois (IC 95%, 10,3-12) et 23 mois (IC 95%, 20,6-26,1) pour le XELOX. Néanmoins cette différence ne signifie pas une moindre efficacité d'un traitement en monothérapie en association avec le bevacizumab car rappelons qu'il s'agit d'une étude observationnelle et que les groupes ne sont pas identiques, par exemple le groupe monothérapie avait plus de patients ECOG 1 (42%) que le groupe polychimiothérapie (33%).

Les effets secondaires liés aux chimiothérapies cytotoxiques n'étaient pas majorés par l'association avec la thérapie ciblée. Les toxicités spécifiques au bevacizumab étaient identiques en termes de fréquence et de sévérité entre les différents bras de chimiothérapie. Le saignement (31%) et l'hypertension artérielle (30%) étaient les deux effets indésirables spécifiques les plus souvent rencontrés mais étaient rarement sévères avec 5% de grade 3-4 pour l'hypertension artérielle et 3% pour le saignement. Les perforations intestinales et les accidents thromboemboliques artériels représentaient chacun 2% des complications spécifiques mais représentaient un quart des événements indésirables graves. L'absence de résection de la tumeur primitive semblait avoir un impact dans la survenue de perforation puisque cette complication était rapportée chez huit des 223 patients non réséqués (4%) et ne représentait à peine plus d'1% des patients réséqués. Cette donnée n'apparaissait peu dans les études initiales tout comme le retard de cicatrisation liée au bevacizumab®.

6.1.2.2 L'étude Brite

La seconde étude dénommée BRIT (112) est le pendant américain de l'étude précédente se déroulant sur la même période (Février 2004 à Juin 2005). Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, conduite à travers 248 sites dans 49 états américains. Contrairement à l'étude BEAT, où notamment l'état général devait être bon (ECOG 0 ou 1), ici le seul critère d'inclusion était un traitement par bevacizumab en première ligne métastatique. Au total 1953 patients ont été inclus. Compte tenu des coutumes américaines les chimiothérapies utilisées étaient relativement différentes de

l'étude précédente avec 55,9% d'utilisation du FOLFOX, 14,3% de FOLFIRI, 9,7% d'IFL, 4,8% de XELOX et 6,8% de monothérapie avec du FU en bolus. 96% des patients ont reçu un traitement par bevacizumab à la posologie de 5mg/kg toutes les deux semaines. On notait plus de patients âgés de plus de 75 ans (18,6%, 363 patients) que dans l'étude BEAT (7%, 134 patients).

La SSP médiane était de 9,9 mois (IC 95%, 9,5-10,3). La SSP était similaire entre les différents groupes avec une SSP médiane de 9,8 mois pour le FOLFOX (IC 95%, 9,3-10,2), 10,8 mois (IC 95%, 9,7-11,7) pour le FOLFIRI, 11 mois (IC 95%, 8,4-12,4) pour le XELOX. La SG médiane était de 22,9 mois (IC 95%, 21,9-24,4). Là aussi peu de différences entre les groupes avec 24,4 mois (IC 95%, 22,6-26) pour le FOLFOX, 22,9 mois (IC 95%, 19,6-27,4) pour le FOLFIRI et 23,6 mois (IC 95%, 19,6-28,4) pour le XELOX.

Les mêmes effets secondaires en rapport avec le bevacizumab étaient présents dans les deux études. On notait, 2% (37 patients) de perforations digestives, 2% (40 patients) d'évènements thromboemboliques artériels, 2,2% (43 patients) de saignements graves (grade 3-4) et sur les 521 patients opérés, 23 (4,4%) avaient une cicatrisation difficile. Concernant l'hypertension artérielle, 248 sur 1120 patients (22%) avaient développé une hypertension de novo et le même pourcentage (248 patients sur 833 soit 22%) avaient aggravé leur hypertension. Dans la majorité des cas un traitement classique de l'hypertension a amélioré la situation. Pour le groupe de novo, 68% d'entre eux ont eu besoin d'un seul anti hypertenseur. Au total seulement huit évènements graves en rapport avec l'hypertension ont été rapportés.

Dans cette étude les auteurs se sont intéressés aux facteurs de risque de survenue de différents effets indésirables. Ils ont conclu, à l'aide d'analyse multivariée, que le fait d'avoir une tumeur en place (HR : 2,07 ; IC 95%, 0,97-4,42 ; p=0,06) d'avoir plus de 65 ans (HR : 0,49 ; IC 95%, 0,24-1,01 ; p=0,05) et d'avoir été préalablement irradié (HR : 2,23 ; IC 95%, 1,04-4,75 ; p=0,04) augmentaient le risque de perforation digestive. L'âge (HR : 1,87 ; IC 95%, 0,93-3,76 ; p=0,081 pour les patients \geq 75 ans par rapport à ceux de moins de 65 ans), un ECOG \geq 1 (HR : 2,16 ; IC 95%, 0,99-4,75 ; p=0,05), une HTA initiale (hR : 2 ; IC 95%, 1-3,97 ; p=0,05), un traitement par anticoagulant à l'initiation du traitement (HR : 0,43 ; IC 95%, 0,17-1,09 ; p=0,07) et un antécédent d'accidents thromboemboliques artériels (HR : 2,22 ; IC 95%, 1,17-4,19 ; p=0,01) étaient des facteurs de risques d'accidents thromboemboliques artériels. Concernant les saignements, aucun facteur n'a pu être retrouvé.

6.2 Les anti-EGF-R

L'autre thérapeutique qui a révolutionné la prise en charge du cancer colorectal est l'Erbix® (cetuximab). Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant l'EGF-R. Avant toute administration au patient, le

statut K-RAS de la tumeur doit être recherché, et le cetuximab seulement prescrit en cas d'absence de mutation (113). De nombreuses études ont utilisé cette thérapeutique. Nous nous intéresserons à deux études de première ligne, l'une en présence de FOLFIRI et l'autre en association avec le FOLFOX.

La première étude que nous décrivons est plus connue sous le nom d'étude CRYSTAL. Il s'agit d'une étude de phase III comparant le protocole FOLFIRI-cetuximab au FOLFIRI en première ligne métastatique (114). Cette étude ne présentait pas de limite d'âge supérieure et la présence de mutation K-RAS n'était pas un facteur d'exclusion car ce facteur prédictif de réponse n'était pas encore connu lors du design de l'étude. Le cetuximab était administré de manière hebdomadaire en IV à la posologie de 250mg/m². 1217 patients ont été randomisés et 1198 traités.

La SSP médiane, critère principal de l'étude, était de 8,9 mois dans le groupe FOLFIRI- cetuximab contre 8 mois pour le groupe FOLFIRI seul. La SG médiane était de 19,9 mois pour les patients traités par cetuximab contre 18,6 mois pour ceux traités par FOLFIRI seul. Le taux de réponse était de 46,9% dans le groupe FOLFIRI- cetuximab contre 38,7% pour le groupe FOLFIRI seul. L'efficacité de ce traitement prend tout son sens lorsque l'on s'intéresse à la sous population non mutée K-RAS. Environ la moitié des patients ont pu être analysables concernant leur statut K-RAS (540 patients). 348 d'entre eux (64,4%) étaient sauvages et 192 (35,6%) étaient mutés. La SSP médiane, pour les patients présentant un K-RAS sauvage, était de 9,9 mois dans le groupe FOLFIRI- cetuximab et 8,7 mois dans le groupe FOLFIRI avec un hazard ratio en faveur du groupe FOLFIRI- cetuximab (0,68, p=0,02). Ce bénéfice n'est pas retrouvé chez les patients K-RAS muté (Hazard ratio 1,07, p=0,75). Concernant la SG, celle-ci était améliorée dans la population présentant un statut K-RAS sauvage et traitée par cetuximab avec une SG médiane de 24,9 mois chez les patients traités par cetuximab contre 21 mois pour ceux ne recevant que du FOLFIRI (hazard ratio 0,84). A l'inverse la SG médiane n'était pas affectée par l'ajout d'anti EGF-R chez les patients au statut K-RAS muté (17,5 mois dans le groupe FOLFIRI- cetuximab et 17,7 mois dans le groupe FOLFIRI, hazard ratio 1,03). Le taux de réponse était de 59,3% contre 43,2% (odds ratio 1,91, IC 95% : 1,24-2,93) respectivement dans le groupe FOLFIRI- cetuximab et FOLFIRI chez les patients K-RAS sauvage alors que ce taux était plus faible chez les patients traités par cetuximab en cas de statut K-RAS muté (36,2 % contre 40,2% ; odds ratio 0,80, IC 95% : 0,44-1,45).

Le cetuximab est une thérapeutique bien tolérée même si on notait plus d'effets secondaires sévères (grade 3 ou 4) chez les patients traités par FOLFIRI-cetuximab avec 79,3% contre 61% dans le bras chimiothérapie seul (p<0,001). Les principales toxicités rencontrées liées au cetuximab étaient des problèmes cutanés avec 19,7% d'effets indésirables cutanés dans le groupe cetuximab contre 0,2% dans

le groupe FOLFIRI ($p < 0,001$) et de l'acné (16,2% contre 0% $p < 0,001$). Concernant les toxicités du FOLFIRI on notait plus de diarrhées sévères dans le bras cetuximab (15,7% contre 10,5% $p = 0,008$) et de réactions allergiques lors des perfusions (2,5% contre 0% $p < 0,001$), les autres toxicités n'étant pas majorées par le cetuximab.

L'autre étude évaluant l'Erbix® en première ligne se nomme OPUS et compare l'association FOLFOX-cetuximab au FOLFOX seul (115). Dans cette étude de phase III, aucune limite d'âge supérieure n'a été fixée et de la même façon que dans l'étude CRYSTAL, la présence d'une mutation K-RAS n'était pas un critère d'exclusion. L'administration de cetuximab se réalisait en IV à la posologie de 250mg/m² hebdomadaire. 337 patients ont été traités et 233 (69%) ont pu être analysés concernant leur statut K-RAS.

Le taux de réponse était de 46% dans le bras cetuximab contre 36% dans le bras chimiothérapie seule (OR=1,52 ; 95% IC, 0,98-2,36) avec une différence plus marquée lorsque l'on s'intéressait aux patients non mutés puisque le taux de réponse était de 61% chez les patients traités par cetuximab contre 37% pour ceux traités par FOLFOX seul (OR=2,54 ; IC 95% :1,24-5,23). A l'inverse la présence de mutation K-RAS diminuait le taux de réponse en cas d'adjonction d'anti EGF-R, avec un taux de réponse qui passait de 33% chez les patients sous FOLFOX-cetuximab contre 49% en cas de traitement par chimiothérapie seule (OR: 0,51; IC95%, 0,22-1,15). La SSP médiane était de 7,2 mois dans les deux bras de traitement mais on notait une différence en cas statut K-RAS sauvage avec une SSP médiane de 7,7 mois chez les patients sous thérapie ciblée contre 7,2 mois pour ceux recevant le traitement standard ($p = 0,0163$).

Comme pour l'étude CRYSTAL, le traitement par cetuximab était marqué par une toxicité cutanée retrouvée dans près de 90% des cas avec 18% de réactions cutanées sévères (grade 3-4) et 11% de rash sévères (grade 3-4). Les autres toxicités liées à la chimiothérapie n'étaient pas majorées par la présence de cetuximab et restaient identiques tant en fréquence qu'en intensité.

Des résultats similaires ont été obtenus avec le panitumumab, anticorps humanisé, avec une AMM en première ligne avec le FOLFOX et en deuxième ligne avec le FOLFIRI chez les patients non mutés RAS.

7 Traitement du cancer colorectal métastatique dans la population âgée

La première question à laquelle on doit répondre lorsque l'on prend en charge une personne de plus de 75 ans pour un cancer est si la personne risque de décéder de son cancer ou avec son cancer. En cas de décision de traiter un patient âgé pour un cancer colorectal métastatique, il faut par la suite s'efforcer de savoir si le patient peut bénéficier d'une polychimiothérapie puis de savoir si l'on peut rajouter un traitement dit ciblé. Comme nous l'avons déjà dit, le problème des études est l'exclusion des personnes âgées et/ou en mauvais état général. L'analyse de cette population se fait le plus souvent à partir d'analyse en sous groupes ou de petites cohortes de phase II. De ce fait nous manquons de données concernant l'utilisation des cytotoxiques classiques et des thérapies ciblées dans cette tranche de la population.

Nous considérons souvent les personnes âgées comme vulnérables. Lors d'un traitement palliatif, comme celui du cancer colorectal métastatique, leur demande est souvent d'avoir le moins de complications possibles liées au traitement, au détriment parfois de l'efficacité, les personnes âgées considérant souvent que leur vie est plus derrière eux et privilégiant au maximum leur qualité de vie.

7.1 Traitement par cytotoxique dans le cancer colorectal métastatique dans la population âgée

La base des chimiothérapies dans le cancer colorectal métastatique est la fluoropyrimidine. Les premières études s'intéressant spécifiquement aux sujets âgés dans cette pathologie se sont d'abord intéressées à l'efficacité et la tolérance de ce traitement soit dans sa forme IV soit dans sa forme per os.

7.1.1 Les protocoles en monothérapie à base de fluoropyrimidine

Folprecht et al (116) ont analysé 22 essais cliniques de phase II ou III, dans lesquels le 5FU était administré. Cette étude montrait que le 5 FU était aussi efficace dans la population âgée de plus de 70 ans que chez les personnes jeunes (tableau 4). Cette étude n'indiquait pas en revanche la tolérance de ce traitement.

Tableau 4 : Efficacité de la chimiothérapie concernant la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et le taux de réponse chez des patients traités par chimiothérapie à base de FU selon l'âge (116).

Age	Nombre de patients	SSP	SG	Taux de réponse
< 70 ans	3195	5,3 mois	11,3 mois	21,1%
70-74 ans	484	5,5 mois	10,9 mois	24%
75-79 ans	125	5,5 mois	9,4 mois	24%
≥ 80 ans	20	6,4 mois	13,4 mois	26%

Dans la population âgée, la capécitabine est largement utilisée pour deux raisons. Tout d'abord du fait de son mode d'administration et deuxièmement souvent considérée comme moins toxique que son équivalent intra veineux. Le profil de tolérance chez les personnes âgées de plus de 70 ans semble acceptable avec les mêmes effets indésirables que ceux rencontrés dans la population jeune, principalement marqués par des troubles digestifs à type de nausées/vomissements et de diarrhées, de syndrome main/pied, de mucite ou de douleurs abdominales et sur le plan hématologique une anémie et des neutropénies. Selon Feliu et al,(117) il ne semblait pas exister de corrélation entre la tolérance au traitement et certains scores gériatriques (ADL, IADL) ou les comorbidités. Néanmoins cette remarque est à moduler au vu du faible nombre de patients inclus (51 patients) dans cette étude.

7.1.2 Les protocoles de polychimiothérapie

Il apparaît que les chimiothérapies comportant de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan soient réalisables chez des personnes âgées sélectionnées dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique (118). Dans cette étude rétrospective, les toxicités étaient manageable et l'efficacité semblait intéressante.

7.1.2.1 Protocole à base d'irinotecan

Une étude de phase II s'intéressant au FOLFIRI lors de la première ligne chez les patients de plus de 70 ans avec un statut OMS à 0 ou 1, a mis en évidence la faisabilité de ce protocole (119). Les principales toxicités rencontrées étaient la neutropénie (57,5%) et les diarrhées (65%). La majorité des effets indésirables étaient sans gravité puisqu'on relatait 7,5% de neutropénie grade3-4 et 15% de diarrhées grade3-4, Un dernier effet indésirable à mettre en avant était l'asthénie qui survient dans 65% des cas et était sévère dans 15% d'entre eux. Ces chiffres étaient relativement similaires aux études évaluant le FOLFIRI dans la population générale.

L'efficacité était aussi similaire avec une SSP médiane de 8 mois et une SG médiane de 17,2 mois. Cette survie passe même à 20,2 mois si on ne considérait que les patients de moins de 80 ans.

Ces données ont été confirmées par l'analyse en sous groupes de quatre études de première ligne comparant le 5FU au FOLFIRI (120) incluant 2 991 patients dont 599 ayant 70 ans ou plus. L'efficacité était toujours en faveur du groupe traité par irinotecan quel que soit le groupe d'âge. Chez les patients traités avec irinotecan, la SSP était légèrement plus importante dans le groupe de plus de 70 ans par rapport au groupe plus jeune (8,2 mois vs 9,2 mois). Les données concernant la SG étaient là aussi en faveur de l'utilisation de l'irinotecan indépendamment de l'âge.

L'âge ne majorait pas les toxicités. Seuls les diarrhées et les vomissements étaient plus importants dans la population âgée mais restaient toutefois dans des limites acceptables.

7.1.2.2 Protocole à base d'oxaliplatine

7.1.2.2.1 Le protocole FOLFOX

Concernant le protocole FOLFOX là encore nous devons nous contenter d'analyses en sous groupes afin d'avoir des données sur la population âgée. L'analyse de la population âgée de l'étude OPTIMOX (121) ne concerne que peu de patients âgés (37 patients ont 75 ans ou plus). Dans cette analyse, l'efficacité était identique entre les groupes d'âges différents.

La différence venait de la tolérance avec plus de neutropénies sévères (grade 3-4) dans la population âgée que dans la population jeune. L'autre toxicité augmentant dans la population âgée était la thrombopénie (5% de grade 3-4 dans le bras âgée contre 2,7 dans le bras jeune). La neuropathie ne semblait pas être majorée avec l'utilisation de FOLFOX 4 dans la population âgée puisqu'on notait autant de neuropathies sévères (grade 3-4) chez les personnes ≤ 75 ans (18,2%) que chez les personnes ≥ 75 ans (20%). Néanmoins en cas d'utilisation d'oxaliplatine à la posologie de 130 mg/m² (FOLFOX 7), on notait une augmentation significative de la toxicité neurologique dans la population âgée (23,5 % de grade 3-4 contre 13% chez les moins de 70 ans).

Cette vision était confirmée par Golderg et al (122) qui ont analysé quatre études dont les patients étaient tous traités par FOLFOX sans distinction de la ligne de traitement. Sur les 3743 patients analysés, 614 patients avaient 70 et plus. Dans cette analyse, l'efficacité restait la même quelque soit l'âge avec un profil de tolérance superposable à l'étude citée précédemment à savoir plus de neutropénies et de thrombopénies dans la population âgée ($p=0,04$). Il n'était pas noté plus de toxicité neurologique dans la population âgée que dans la population jeune montrant ainsi que dans une population âgée sélectionnée, le protocole FOLFOX est réalisable.

7.1.2.2 Le protocole xelox

Pour le traitement par XELOX, il est l'un des rares protocoles qui a été spécifiquement investigué chez la personne âgée. Nous pouvons ainsi citer deux études analysant spécifiquement cette population.

La première est une étude de phase II (123) incluant 50 patients âgés de plus de 70 ans. 58% de ces patients étaient complètement indépendants tant sur l'ADL que sur l'IADL. Les résultats concernant l'efficacité étaient légèrement en dessous de ceux retrouvés habituellement avec une SSP médiane de 5,8 mois (95% IC, 3,9- 7,8 mois) et une SG médiane de 13,2 mois (95% IC, 7,6-16,9 mois) en partie du fait que peu de patients avaient bénéficié de seconde ligne de traitement. Néanmoins, dans près d'un quart des cas, les patients ressentaient une amélioration de certains paramètres liés à la maladie (douleur, état général, perte de poids, fatigue).

La tolérance était similaire à la population jeune avec 64% de toxicité retrouvée. L'âge, le statut fonctionnel, la fonction rénale et les comorbidités n'influençaient pas la survenue d'effets secondaires.

L'autre étude est une étude de phase III (124) qui a la particularité d'escalader la dose des traitements en cas de bonne tolérance après le premier cycle. Au total 76 patients ont été inclus. 41% des patients ont eu une réponse objective. La SSP médiane et la SG médiane étaient similaires aux différentes études réalisées dans des populations plus jeunes avec une SSP médiane de 8,5mois (95% IC, 6,7- 10,3 mois) et une SG médiane de 14,4 mois (95% IC, 11,9- 16,9 mois).

Le profil de toxicité était là aussi identique avec les études réalisées dans des populations plus jeunes.

7.1.3 Conclusion des cytotoxiques chez la personne âgée

Au final les cytotoxiques peuvent être utilisés chez la personne âgée de préférence en polychimiothérapie permettant une meilleure réponse tant sur le plan de la réponse objective, de la survie voire même de l'amélioration des symptômes ou de la qualité de vie même si ces points sont peu souvent abordés dans les études. Il faut toutefois bien évaluer les co-morbidités des patients et leur proposer le traitement le plus adapté. Une remarque particulière au sujet du Xeloda® qui doit être ajusté à la clairance de la créatinine et donc souvent donné à posologie adaptée dans la population gériatrique d'autant plus que des diarrhées fréquentes avec ce type de traitement peuvent aggraver une fonction rénale déjà altérée et donc augmenter les toxicités et par la même les diarrhées.

7.2 Traitement par anti-angiogénique dans le cancer colorectal métastatique dans la population âgée

7.2.1 Le bevacizumab lors d'essai clinique

Pour ce type de thérapeutique, là encore très peu de données proviennent d'essais randomisés mais plus d'analyses en sous groupes d'essais plus importants ou d'essais de phase II comme pour l'étude de Jackson et al. qui ne montrait pas de différence entre une population jeune et une population âgée lors de l'adjonction de bevacizumab à un traitement par folfiri (125).

Toutes les données concernant l'Avastin® dans la population âgée semblent montrer une efficacité similaire à la population plus jeune avec un profil de toxicité acceptable, même si certains éléments doivent être pris en considération avant toute mise en place de traitements au vu de certaines complications.

Par exemple Cassidy et al (126) ont analysé quatre études de phases II et III. Trois d'entre elles étaient réalisées en première ligne et une en deuxième ligne. Au total 3 007 patients ont été inclus dont 1 864 (62%) avaient moins de 65 ans et 1 143 (38%) 65 ans ou plus et seulement 712 (23,6%) avaient 70 ans ou plus. Dans chacun des groupes d'âge, la SG et la SSP étaient améliorées par l'ajout de bevacizumab avec des valeurs de SSP et de SG identiques entre les patients de moins de 65 ans, plus de 65 ans et de plus de 70 ans.

L'intérêt de ce type d'article vient surtout de l'analyse des effets secondaires. Dans cette analyse, seuls les accidents thromboemboliques veineux comme artériels, augmentaient avec l'âge dans le bras traité par Avastin® avec 2% chez les moins de 65 ans, 5,7 % chez les plus de 65 ans et 6,7% chez les plus de 70 ans. Tous les autres effets indésirables liés à l'Avastin® n'étaient pas majorés par l'âge. Cette donnée confirmait les résultats retrouvés par Scappaticci et al(99).

Une des rares études de phase III spécifique à la personne âgée s'appelle AVEX (127). Les patients inclus avaient ≥ 70 ans et chez qui un traitement par un doublet de chimiothérapie n'était pas voulu par l'investigateur. Un traitement standard par Xeloda® à 1000mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours était comparé à ce même traitement plus de l'Avastin® 7,5mg/kg à J1 et J21, 210 patients ont pu être inclus avec un âge médian de 76 ans.

La SSP, critère principal de l'étude, était améliorée dans le bras bevacizumab (9,1 mois contre 5,1 mois, HR : 0,53, IC 95%, 0,41-0,69, p<0,001). Les autres paramètres d'efficacité étaient aussi améliorés par l'adjonction de bevacizumab avec un taux de réponse de 19% contre 10% et une SG augmentée mais

de manière non significative (20,7 mois vs 16,8 mois, HR 0,79, 95% IC 0,57-1,09 ; p=0,18). Notons que ces chiffres étaient relativement identiques aux études pivots réalisées chez des sujets plus jeunes.

La tolérance du traitement était acceptable avec plus d'événements liés à l'Avastin® dans le bras combinaison avec 25% de saignement, 19% d'hypertension artérielle et 4% de thrombose artérielle. Les effets secondaires en relation avec la chimiothérapie n'étaient pas majorés hormis pour le syndrome main pied avec 49% d'effets indésirables dont 16% de grade 3-4 dans le bras combinaison contre 40% dont 7% sévères dans le bras Xeloda®.

7.2.2 Le bevacizumab en situation réelle de soins dans la population âgée

7.2.2.1 L'étude Beat

Dans l'étude observationnelle anglaise Beat, des données concernant spécifiquement la population âgée ont été établies (128).

Sur les 1914 patients inclus, 499 (26%) étaient dans la tranche d'âge de 65 à 74 ans et 129 (7%) avaient 75 ans ou plus. La SSP était similaire entre les groupes d'âge avec une SSP respectivement de 10,8, 11,2 et 10 mois dans les groupes de moins de 65 ans, 65-74 ans et plus de 75 ans. En revanche la SG était inférieure parmi le groupe de plus de 75 ans avec une SG médiane de 16,6 mois dans ce groupe contre 23,5 mois et 22,8 mois dans les groupes plus jeunes. Cette donnée est toutefois à prendre avec précaution du fait du faible nombre de patients dans ce bras.

Seuls les accidents thromboemboliques artériels étaient augmentés avec l'âge passant de 1,1% dans le groupe le plus jeune, à 2% dans le groupe de 65 à 74 ans et allant jusqu'à 3,9% dans le groupe plus âgé. Les autres effets secondaires spécifiques à l'Avastin® (saignement, HTA) n'étaient pas majorés dans la population âgée. Les perforations intestinales passaient de 1,7 % dans le groupe le plus jeune à 3,1% dans le groupe le plus âgé mais il faut savoir que souvent dans cette population âgée, la tumeur primitive est souvent encore présente ce qui majore le risque de perforation.

7.2.2.2 L'étude Brite

896 patients âgés de 65 ans ou plus étaient inclus. Ils étaient répartis comme suit : 533 âgés de 65 à 75 ans, 202 de 75 à 80 ans et 161 de plus de 80 ans (129). Il était retrouvé des SSP identiques entre les groupes d'âge (<65 ans, 9,8 mois ; 65 à 74 ans : 9,6 mois; 75 à 79 ans : 10,0 mois ; ≥80ans, 8,6mois) et ce même si l'état général était plus altéré dans la population âgée (13,4% de la population de 75 à 80 ans

et 13,4% de la population de plus de 80 ans ayant un statut OMS ≥ 2 contre 4,9% dans la population de moins de 65 ans). Dans la population âgée, il était noté une préférence pour des chimiothérapies moins agressives (sans oxaliplatine ou irinotecan) et plus d'utilisation de Xeloda® notamment en monothérapie (6% pour ceux ≥ 80 ans et 1% pour ceux < 80 ans).

Comme pour l'étude Beat, la SG diminuait aussi avec l'âge (<65 ans, 26 mois ; 65 à 74 ans : 21,1 mois; 75 à 79 ans : 20,3 mois ; ≥ 80 ans, 16,2 mois) probablement en relation avec une disparité des secondes lignes avec moins d'utilisation de bevacizumab, plus de monothérapie voire d'abstention dans la population âgée.

Seuls les accidents thromboemboliques artériels étaient augmentés avec l'âge (respectivement de l'ordre de 4,8 % et 4% de grade 3 ou plus dans la population de 75 à 80 ans et dans la population de 80 ans contre 1,4% dans la population de moins de 65 ans comme celle de 65 à 75 ans). Notons que les autres facteurs de risques de survenues d'accidents thromboemboliques artériels dans cette étude étaient l'ECOG, une HTA traitée, un traitement anticoagulant et un antécédent de maladie thromboembolique artérielle.

7.3 Les anti EGF-R

Encore moins de données robustes sont disponibles concernant cette thérapeutique dans la population âgée traitée pour un cancer colorectal. Néanmoins ce que l'on peut dire des différentes études est que l'Erbix® n'entraîne pas plus de toxicités, notamment cutanées, dans la population âgée avec une efficacité qui semble identique à celle des populations jeunes.

L'une des plus grosses études en termes de populations âgées a été rapportée par Jehn et al (130) et concernait 657 patients répartis dans deux groupes selon leur âge (moins et plus de 65 ans). Cette étude réalisée dans n'importe quelle situation métastatique a montré une efficacité similaire de l'Erbix® en association à l'irinotecan mais surtout un pourcentage de toxicité identique entre les groupes d'âges.

Ces données étaient confirmées par une étude de plus petite taille (66 patients) mais spécifique à la personne âgée (≥ 70 ans) en première ligne métastatique (131). Les patients recevaient un traitement par Xeloda® associé à de l'Erbix®. Les résultats sont encourageants tant sur le plan des toxicités que de l'efficacité avec une SSP médiane de 8,4 mois une SG de 18,8 mois pour les patients non mutés K-RAS.

7.4 Conclusion du traitement chez la personne âgée

Au final, les différentes études nous montrent que les traitements chez la personne âgée peuvent être administrés avec la même efficacité que dans la population plus jeune (tableau 5).

Les effets secondaires semblent être augmentés mais restent acceptables, en n'oubliant pas que ces études sont réalisées chez des patients âgés sélectionnés.

Tableau 5 : Efficacité de la chimiothérapie concernant la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et le taux de réponse chez des patients traités par chimiothérapie dans les principales études pivots avec le nombre de patients âgés (70 ou 75 ans selon les études).

Nom du protocole	Nombres de patients total/ nombres de patients > 75 ans	SSP	SG	Taux de réponse
FOLFOX (100)	209	8,2 mois	16,2 mois	50%
FOLFOX (102)*	1018	8,5 mois	19,6 mois	47%
FOLFOX (103)	668	7,7 mois	18,9 mois	N-R
FOLFOX (107)	182	7 mois	15 mois	34%
FOLFOX *** (115)	73	7,2 mois	N-R	37%
FOLFOX 4 ou 7(121)	620 (37)	9 (9) mois	20,2 (20,7) mois	59 (59,5)%
XELOX (102)*	1017	8 mois	19,8 mois	48%
XELOX (103)	667	7,3 mois	19 mois	N-R
Xelox (101)	96	7,7 mois	19,5 mois	55%
XELOX ***(123)	50* (22)	5,8 mois	13,2 mois	36%
XELOX ***(124)	76*	8,5 mois	14,4 mois	41%
Xeloda®*** (127)	140*	5,1 mois	16,8 mois	10%
FOLFIRI (104)	145	6,5 mois	17,4 mois	33,1%
FOLFIRI (106,125)	144 (28*)	7,6 (7,5*) mois	23,1 (20,1*) mois	47,2%
FOLFIRI(107)	178	7 mois	14 mois	31%
FOLFIRI(108)	122	6,9 mois	16,7 mois	41%
FOLFIRI (109)	146	6,9 mois	19,5 mois	33,6%
FOLFIRI** (114)	176	8,7 mois	21 mois	43,2 %
FOLFIRI *** (119)	40	8 mois	17,2 mois	40%
FOLFIRI **** (120)	777 (64)	8,2 (9,2) mois	17,1 (14,5) mois	46,6 (48,3)%
XELIRI(106,125)	145 (29*)	5,8 (6,5*) mois	18,9 (18,9*)	38,6%
XELIRI (105)	57	8,3 mois	N-R	42%
FOLFIRINOX (108)	122	9,8 mois	22,6 mois	66%
FOLFIRINOX (109)	137	8,4 mois	21,5 mois	43%

Nom du protocole	Nombres de patients total/ nombres de patients > 75 ans	SSP	SG	Taux de réponse
FOLFOX Beva (103)	350	9,4 mois	21 mois	N-R
FOLFOX Beva (111)	552 (28)	11,3 mois	25,9 mois	N-R
FOLFOX Beva (112)	1093	9,8 mois	24,4 mois	N-R
XELOX Beva(111)	346 (24)	10,8 mois	23 mois	N-R
XELOX Beva (103)	350	9,3 mois	21,6 mois	N-R
XELOX Beva (112)	94	11 mois	23,6 mois	N-R
Xeloda® BEVA *** (127)	140*	9,1 mois	20,7 mois	19,3%
Nom du protocole	Nombres de patients total/ nombres de patients > 75 ans	SSP	SG	Taux de réponse
IFL plus Beva (110)	402	10,6 mois	20,3 mois	44,8%
FOLFIRI Beva (106,125)	57 (14*)	11,2 (17,4*) mois	30,1 (26,6*) mois	57,9%
FOLFIRI Beva(111)	503 (30)	11,6 mois	23,7 mois	N-R
FOLFIRI Beva (112)	279	10,8 mois	22,9 mois	N-R
Monothérapie Beva (111)	300 (33)	8,6 mois	18 mois	N-R
TOUTE chimio Beva(111)	1914 (129)	10,8 (10 mois)	22,7 (16,6 mois)	N-R
TOUTE chimio Beva (112,129)	1953 (363)	9,9 (9,7) mois (i)	22,9 (19,2) mois (ii)	N-R
Xeloda® Erbitux® (131) **, ***	29*	8,4 mois	18,8 mois	31,8%
FOLFOX Erbitux® ** (115)	61	7,7 mois	N-R	61%
FOLFIRI Erbitux®** (114)	172	9,9 mois	24,9 mois	59,3 %

*incluant des patients sous Avastin® ; ** prise en compte seulement des patients K-RAS sauvage ; *** analyse de patients de plus de 70 ans ; **** analyse des groupes séparés (<70 ans et ≥ 75 ans) et non de la population globale ;

i : 10 mois entre 75 et 79 ans et 8,6 mois si > 80 ans

ii : 20,3 mois entre 75 et 79 ans et 16,2 mois si > 80 ans

Analyse des données de l'étude ETNA et d'une cohorte de patients âgés du CHU de Bordeaux

1 Schéma de l'étude

Notre travail s'est organisé autour de deux axes afin d'évaluer la population âgée traitée pour un cancer colique ou rectal métastatique. Une cohorte « pathologie » décrivant les attitudes thérapeutiques dans ce sous groupe constituée à partir des patients du CHU de Bordeaux. Une cohorte « traitement » décrivant l'efficacité et la tolérance d'un traitement jugé standard dans cette situation.

1.1 La cohorte du CHU

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique.

La population concernée est celle des patients de plus de 75 ans, vus de manière consécutive en consultation entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 31 Décembre 2012, pour la prise en charge d'un cancer colique ou rectal en situation métastatique au sein du service d'oncologie médicale du CHU de Bordeaux ou du service de Gastro-entérologie de Haut-Lévêque et qui étaient éligibles à un traitement par chimiothérapie avec ou sans thérapie ciblée. L'année 2008 correspond à la mise à disposition des thérapies ciblées en première ligne.

1.2 L'étude ETNA

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, réalisée principalement au niveau de l'interrégion du Sud-Ouest (28 centres) incluant des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant débuté un traitement par bévacizumab entre janvier 2006 et décembre 2007. La base de données de la cohorte a été gelée fin 2010.

2 Population

2.1 La cohorte du CHU

Nous avons analysé les dossiers des patients de plus de 75 ans vus en consultation d'oncologie médicale par les médecins prenant en charge des cancers colorectaux durant la période, et sélectionné uniquement ceux répondant aux critères d'inclusions. La majorité des patients étant décédés, une vérification de l'absence de refus de l'utilisation de leurs données personnelles a été réalisée.

2.1.1 Critères d'inclusion de la cohorte CHU

- âge >75 ans lors de la consultation
- patients vus en consultation au CHU de Bordeaux (hôpital Saint-André ou Haut Lévêque)
- cancer colique ou rectal métastatique, non résécable d'emblée, vu pour une première décision d'un éventuel traitement médical

2.1.2 Critères d'exclusion de la cohorte CHU

- patients éligibles à un traitement localisé d'emblée ne nécessitant pas de chimiothérapie préalable

2.2 L'étude ETNA

Les patients sont identifiés via les délivrances nominatives des pharmacies entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2007. La SSP a été évaluée au cours des 24 mois suivant le début du traitement par bévacizumab et la SG jusqu'à 36 mois. Nous nous intéresserons à cette sous population > 75 ans. L'étude a fait l'objet des procédures conformes de déclaration aux instances réglementaires et une notice d'information a été remise aux patients.

2.2.1 Critères d'inclusion ETNA

- âge supérieur à 18 ans
- patients traités par bévacizumab
- cancer colique ou rectal métastatique en première ligne de traitement
- suivie de 24 mois

3 Méthodes

3.1 Objectifs principaux

Décrire les modalités d'utilisation de la chimiothérapie, en situation réelle de soins, dans une population âgée en première ligne de CCRm.

3.2 Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques des personnes âgées vues en consultation pour la prise en charge de leur CCRm et potentiellement éligibles à une chimiothérapie.

- Décrire l'efficacité des traitements en première ligne métastatique dans une population âgée en situation réelle de soins (SSP, SG, taux de réponse)

- Isoler d'éventuels facteurs d'absence de mise sous traitement par thérapie ciblée

- Evaluer la représentativité des patients de l'étude ETNA par rapport aux patients de l'étude CHU

4 Paramètres étudiés

Les données recueillies concernent les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe...), les caractéristiques du cancer (ancienneté, type, stade), l'évaluation de l'état général des patients : index ECOG et échelle de l'OMS, les données des bilans biologiques relatives à l'état du patient et au cancer, les traitements anticancéreux antérieurs, associés et postérieurs au traitement d'inclusion, les modalités de traitement : posologie, pause thérapeutique, diminution de posologie, report de traitement pour chaque cycle, les toxicités survenues au cours du traitement, gradées selon les critères NCI-CTC (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC)), la réponse au traitement, le devenir des sujets en termes de SSP et de SG.

4.1 Cohorte CHU

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à l'aide de l'observation médicale ou des comptes rendus d'examen complémentaires qui se trouvent dans le dossier médical informatique du patient disponible au CHU (Dx-Care).

4.2 Etude ETNA

Les données recueillies l'ont été à l'aide d'un cahier d'observation rempli par l'investigateur au cours de l'étude.

4.3 Données relatives au patient

Nous avons collecté et analysé l'âge et le sexe du patient lors de la consultation. L'état général était évalué selon le statut OMS. La mobilité, la démence et la dépression étaient cotés selon une échelle interne avec une cotation comme suit : 1 pas de trouble, 2 trouble modéré, 3 trouble sévère. Cette cotation était établie de manière rétrospective par l'investigateur à l'aide des données de consultation. Le mode de vie du patient était collecté avec notamment la recherche de l'entourage au sein de son habitation, les aides au domicile et son lieu de résidence.

Sur le plan pondéral, l'IMC lors de la consultation, la perte de poids lors des 6 derniers mois et le taux d'albumine étaient recueillis. Les antécédents et les co-morbidités, le nombre de traitements pris ainsi que la valeur de la clairance de la créatinine étaient recherchés. Les antécédents cardio-vasculaires incluent toutes pathologies cardio-vasculaires (IDM, AVC...) à l'exclusion de l'HTA. Les antécédents neurologiques incluent toutes pathologies neurologiques vasculaires (AVC, AIT...) mais aussi les pathologies neuro-dégénératives et troubles psychiatriques. La réalisation d'une consultation d'oncogériatrie était examinée.

4.4 Données relatives à la maladie

L'état de la maladie lors de la consultation était recueilli en recherchant le mode de découverte de la maladie métastatique, la présence de symptômes douloureux lors de la consultation, le nombre et les sites métastatiques, les traitements des métastases réalisés préalablement et le bilan hépatique avec la recherche de cytolyse et de cholestase.

4.5 Données relatives au traitement

Nous avons cherché à recueillir la décision de traitement au terme de la consultation. Le type de chimiothérapie administrée ainsi que d'éventuelle diminution de dose étaient recherchés. La dose lors du dernier traitement de chimiothérapie était étudiée afin de calculer la diminution ou l'augmentation de dose au cours du traitement. Les effets secondaires graves, c'est-à-dire ayant nécessité une hospitalisation, un arrêt ou une diminution de dose ont été collectés. La raison de l'arrêt, ainsi que la réponse tumorale ont été recueillies. La réponse tumorale est analysée par le biais du scanner ou de la clinique si ce dernier n'a pu être réalisé. La progression clinique correspond à une progression clinique évidente (apparition d'ascite, altération franche de l'état général...). La réponse tumorale était répartie selon plusieurs groupes : maladie stable, réponse partielle, réponse complète, progression. Un désaccord du patient ou de son entourage à la proposition de traitement était recherché. Les données concernant les lignes de traitements suivantes ont été examinées en recherchant le nombre de lignes et le type de traitement avec la notion de mono ou polychimiothérapie ainsi que la présence ou non de thérapie ciblée.

4.6 Données relatives à la survie

La SSP correspond au délai entre le début de la chimiothérapie et la date de la première progression clinique ou radiologique, le décès du patient.

La SG était définie comme le temps entre la première cure de chimiothérapie et le décès du patient, ou la date des dernières nouvelles en cas de perdu de vue.

5 Analyse statistique

5.1 Cohorte CHU

Pour l'ensemble des analyses de la cohorte CHU, les variables quantitatives ont été décrites par la médiane, le 25^{ème} percentile (p25 %) et le 75^{ème} percentile (p75 %). Ces variables ont été comparées entre les deux groupes par un test non paramétrique de Wilcoxon. Pour les variables qualitatives, l'effectif et la fréquence (en %) dans chaque modalité ont été déterminés en considérant les données manquantes comme une modalité. Le test du chi-deux de Pearson a été utilisé pour la comparaison entre les deux groupes lorsque les conditions d'application étaient respectées (ensemble des effectifs théoriques au moins égal à 5). Dans le cas contraire, le test exact de Fischer a été utilisé. Ces tests ont été restreints aux données renseignées (exclusion des données manquantes). Pour tous les tests statistiques, une valeur p égale à 5 % a été choisie comme seuil de significativité.

5.2 Etude ETNA

Pour l'analyse de la cohorte ETNA, la SG et la SSP ont été établies en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Les patients ont été comparés en terme de SG, de SSP en utilisant le test log. Le test du chi-deux de Pearson a été utilisé pour la comparaison entre deux groupes pour les autres catégories. Pour tous les tests statistiques, une valeur p égale à 5 % a été choisie comme seuil de significativité.

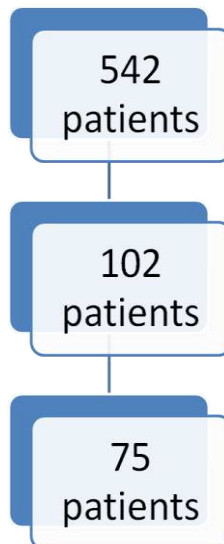
Résultats

1 Cohorte CHU

1.1 Caractéristique de la population générale

Un total de 542 patients de plus de 75 ans ont été vus en consultation d'oncologie digestive durant la période concernée : 102 d'entre eux ont été vus pour la prise en charge initiale d'un cancer colorectal en situation métastatique, 27 patients ne remplissaient pas les critères d'inclusions, principalement dus à la réalisation d'emblée d'un traitement localisé des métastases (radiofréquence, radiothérapie ou chirurgie) (Figure 3).

Figure 3: Screening des patients éligibles à la cohorte CHU



Parmi les 75 patients de l'étude, 65,3% (n=49) étaient des hommes. L'âge moyen de la population était de 82 ans. La majorité des patients avaient un OMS coté à 1 ou 2 avec respectivement 48 % (n=36) et 36% (n=27). Les données sur la mobilité, la démence, la dépression ou l'aide au domicile étaient manquantes dans la plupart des cas.

Les données biologiques hépatiques étaient peu perturbées au sein de la population. La clairance de la créatinine était plus perturbée, avec une valeur en dessous de 60ml/mn dans 45,3% (n=34) des cas. L'albumine était supérieure à 30g/L dans 42,7% (n=32).

1.2 Caractéristique des patients en abstention thérapeutique

Sur les 75 patients de notre étude, 12 (16%) n'ont pas reçu de traitement spécifique (tableau 6). Dans ce groupe abstention, on notait 75% d'hommes (n=9) contre 63,5% (n=40) dans le groupe traité. Ce pourcentage était similaire à la population traitée.

Les patients étaient plus âgés dans le groupe abstention que dans le groupe traité avec un âge moyen de 86 ans contre 80 ans (p=0,002). Le groupe abstention présentait plus de patients de plus de 80 ans que le groupe traité (p=0,007). Même si plus de patients dans le groupe abstention habitaient dans une ville de plus de 25 000 personnes (50%, n=6), cette différence n'était pas significative.

Le mode de découverte était relativement similaire entre les deux groupes (p=0,62) même si plus de patients présentaient des complications liées à la tumeur dans le groupe abstention (33,3%, n=4). La présence de douleurs au diagnostic était similaire entre les deux populations (p=1).

Les maladies métastatiques rencontrées dans ces deux populations étaient similaires, avec notamment un nombre de sites métastatiques identiques et la même fréquence des localisations métastatiques. Dans les deux situations la majorité des patients n'avait pas reçu de traitement antérieur pour des métastases (p= 1) et n'avait pas eu de consultation onco-gériatrique (p=0,63).

L'état général était plus altéré dans le groupe abstention avec des patients ne présentant que des OMS 2 (75%, n=9) ou OMS 3 (25%, n=3) (p<0,001).

Les données sont souvent manquantes concernant la mobilité, la démence et la dépression. Néanmoins si l'on considère les données manquantes comme une absence d'altération, comme souvent réalisé dans les études épidémiologiques, on notait plus d'altération de la mobilité (p<0,001) et de démence (p=0,002) dans la population abstention. L'état dépressif était identique entre les deux groupes (p=0,41).

Les comorbidités étaient identiques tant en nombre, avec un nombre médian de comorbidités de 3 (p=0,87), qu'en termes de pathologies rencontrées dans les deux groupes. On notait plus de pathologies neuro-psychologiques dans le bras abstention (41,7%, n=5) même si cette différence n'était pas significative. Le nombre de médicaments utilisés était aussi identique entre les deux groupes avec un nombre médian de 5 (p=0,46).

La perte de poids était plus marquée dans le groupe abstention avec moins de patients ne présentant pas d'amaigrissement (33,3%, n=4) et plus de patients présentant une perte de poids de plus de 10% (25%, n=3), néanmoins cette différence n'était pas significative (p=0,5). L'IMC était le plus souvent non renseigné (58,3%, n=7) dans le groupe abstention. L'IMC était réparti de manière

relativement équilibré au sein de la population traitée avec un IMC inférieur à 21 pour 22,2% (n=15), entre 21 et 25 pour 31,8% (n=20) et supérieur ou égal à 25 pour 38,1% (n=24) des patients.

Concernant les données biologiques, celles-ci étaient souvent manquantes au sujet de la clairance de la créatinine et de l'albumine parmi la population abstention. Le bilan hépatique était perturbé dans les deux bras de la population sans différence significative aussi bien pour la cytolyse (p=0,36) que pour la cholestase (p=0,14).

Tableau 6 : Comparaison entre les sujets âgés avec « intention » de traitement médical et abstention de traitement médical (n = 75)

Caractéristiques, n (%)	« Traités » n=63	« Non traités » n=12	p
CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES			
Sexe			0,52
Masculin	40 (63,5)	9 (75,0)	
Féminin	23 (36,5)	3 (25,0)	
Age (années)			0,002
Médiane [p25 % - p75 %]	80 [78 - 83]	86 [84 - 88]	
Age			0,007
≤ 80 ans	32 (50,8)	1 (8,3)	
> 80 ans	31 (49,2)	11 (91,7)	
Mode de vie			NT
En couple / Famille de même âge	22 (34,9)	3 (25,0)	
Chez les enfants	3 (4,8)	1 (8,3)	
Seul	10 (15,9)	0 (0,0)	
Non renseigné	28 (44,4)	8 (66,7)	
Aide à domicile			NT
Aucune	3 (4,8)	0 (0,0)	
Infirmière ou aide ménagère	5 (7,9)	0 (0,0)	
Aide familiale	8 (12,7)	0 (0,0)	
Les deux	2 (3,2)	0 (0,0)	
Non renseignée	45 (71,4)	12 (100,0)	
Taille du lieu d'habitation			
< 10,000 habitants	27 (42,9)	4 (33,3)	
10,000 à 25,000 habitants	13 (20,6)	2 (16,7)	
> 25,000 habitants	22 (34,9)	6 (50,0)	
Non renseignée	1 (1,6)	0 (0,0)	
CARACTERISTIQUES DU CANCER COLORECTAL METASTATIQUE			
Mode de découverte			0,62
Surveillance	24 (38,1)	4 (33,3)	
Complication de la tumeur primitive	9 (14,3)	4 (33,3)	
Signes digestifs	12 (19,1)	2 (16,7)	
Retentissement de la maladie	14 (22,2)	2 (16,7)	
Fortuite	4 (6,4)	0 (0,0)	

Caractéristiques, n (%)	« Traités » n=63	« Non traités » n=12	p
Douleur au diagnostic			1,0
Oui	19 (30,2)	4 (33,3)	
Non	41 (65,1)	8 (66,7)	
Non renseignée	3 (4,8)	0 (0,0)	
Nombre de sites métastatiques			0,70
1	34 (54,0)	6 (50,0)	
2	20 (31,8)	4 (33,3)	
3 ou 4	8 (12,7)	0 (0,0)	
Non renseigné	1 (1,6)	2 (16,7)	
Localisation des métastases^a			
Poumon	22 (34,9)	2 (16,7)	0,48
Foie	40 (63,5)	5 (41,7)	0,49
Péritoine	12 (19,1)	2 (16,7)	1,0
Os	3 (4,8)	1 (8,3)	0,46
Ganglions	14 (22,2)	2 (16,7)	1,0
Masse pelvienne	5 (7,9)	1 (8,3)	1,0
Traitement antérieur des métastases			1,0
Aucun	56 (88,9)	11 (91,7)	
Chirurgie et/ou radiofréquence	6 (9,5)	1 (8,3)	
Radiothérapie	1 (1,6)	0 (0,0)	
Consultation onco-gériatrique			0,63
Oui	7 (11,1)	2 (16,7)	
Non	56 (88,9)	10 (83,3)	
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES			
Score ECOG			<0,001
0	7 (11,1)	0 (0,0)	
1	36 (57,1)	0 (0,0)	
2	18 (28,6)	9 (75,0)	
≥ 3	2 (3,2)	3 (25,0)	
Altération de la mobilité			NT
Pas d'altération	8 (12,7)	1 (8,3)	
Altération modérée ou importante	8 (12,7)	8 (66,7)	
Non renseignée	47 (74,6)	3 (25,0)	
Altération de la mobilité			< 0,001
Pas d'altération ^b	55 (87,3)	4 (33,3)	
Altération modérée ou importante	8 (12,7)	8 (66,7)	
Démence			NT
Pas de démence	7 (11,1)	1 (8,3)	
Démence modérée à importante	1 (1,6)	4 (33,3)	
Non renseignée	55 (87,3)	7 (58,3)	
Démence			0,002
Pas de démence ^c	62 (98,4)	8 (66,7)	
Démence modérée à importante	1 (1,6)	4 (33,3)	
Dépression			NT
Pas de dépression	3 (4,8)	1 (8,3)	
Dépression modérée à importante	2 (3,2)	1 (8,3)	
Non renseignée	58 (92,1)	10 (83,3)	

Caractéristiques, n (%)	« Traités » n=63	« Non traités » n=12	p
Dépression			0,41
Pas de dépression ^d	61 (96,8)	11 (91,7)	
Dépression modérée à importante	2 (3,2)	1 (8,3)	
Nombre de comorbidités			0,87
Médiane [p25 % - p75 %]	3 [2 - 5]	3 [2 - 5]	
Nombre de comorbidités			0,75
0 – 2	25 (39,7)	5 (41,7)	
≥ 3	38 (60,3)	6 (50,0)	
Non renseigné	0 (0,0)	1 (8,3)	
Type de comorbidités^e			
Hypertension artérielle	35 (55,6)	4 (33,3)	0,24
Diabète	10 (15,9)	1 (8,3)	1,0
Affection rénale	4 (6,4)	1 (8,3)	0,56
Cancer	5 (7,9)	1 (8,3)	1,0
Affection cardiovasculaire	32 (50,8)	7 (58,3)	0,43
Affection neurologique	12 (19,1)	5 (41,7)	0,11
Affection pulmonaire	8 (12,7)	0 (0,0)	0,60
Infection	8 (12,7)	0 (0,0)	0,60
Thrombose artérielle	13 (20,6)	4 (33,3)	0,26
Thrombose veineuse	4 (6,4)	0 (0,0)	1,0
Autres	47 (74,6)	9 (75,0)	1,0
Nombre de médicaments			0,46
Médiane [p25 % - p75 %]	5 [2 - 7]	5 [3 - 7]	
Nombre de médicaments			1,0
0 – 4	31 (49,2)	4 (33,3)	
≥ 5	32 (50,8)	5 (41,7)	
Non renseigné	0 (0,0)	3 (25,0)	
Perte de poids			0,50
Aucune	37 (58,7)	4 (33,3)	
< 10 %	14 (22,2)	1 (8,3)	
≥ 10 %	11 (17,5)	3 (25,0)	
Non renseignée	1 (1,6)	4 (33,3)	
Indice de masse corporelle			NT
< 18 kg/m ²	2 (3,2)	2 (16,7)	
≥ 18 et < 21 kg/m ²	12 (19,1)	2 (16,7)	
≥ 21 et < 25 kg/m ²	20 (31,8)	0 (0,0)	
≥ 25 et < 30 kg/m ²	15 (23,8)	0 (0,0)	
≥ 30 kg/m ²	9 (14,3)	1 (8,3)	
Non renseigné	5 (7,9)	7 (58,3)	
Clairance de la créatinine			NT
≤ 60 mL/min	31 (49,2)	3 (25,0)	
> 60 mL/min	23 (36,5)	1 (8,3)	
Non renseignée	9 (14,3)	8 (66,7)	
Fonction hépatique / cholestase			0,14
Normale – 2N	39 (61,9)	4 (33,3)	
> 2N	16 (25,4)	5 (41,7)	
Non renseignée	8 (12,7)	3 (25,0)	

Caractéristiques, n (%)	« Traités » n=63	« Non traités » n=12	p
Fonction hépatique / cytolyse			0,36
Normale – 2N	49 (77,8)	5 (41,7)	
> 2N	3 (4,8)	1 (8,3)	
Non renseignée	11 (17,5)	6 (50,0)	
Albumine			NT
≤ 30 g/L	5 (7,9)	2 (16,7)	
> 30 g/L	30 (47,6)	2 (16,7)	
Non renseignée	28 (44,4)	8 (66,7)	

NT, non testée / ^aDonnées manquantes : 3 (4,0 %) / ^bRegroupement des modalités « pas d'altération » et « non renseignée »

p25 %, 25^{ème} percentile ; p75 %, 75^{ème} percentile ; NT, non testée / ^cRegroupement des modalités « pas de démence » et « non renseignée » / ^dRegroupement des modalités « pas de dépression » et « non renseignée » / ^eDonnées manquantes : 1 (1,3 %)

NT, non testée

1.3 Caractéristique des patients traités

Parmi les 63 patients traités, 39,7% (n=25) ont reçu un traitement à base de cytotoxique associé à de l'Avastin® et 20,6% (n=13) un traitement par anti-EGFR. 46% (n=29) des patients traités ont reçu un traitement maximaliste associant un doublet de chimiothérapie et une thérapie ciblée. En cas d'association avec l'Avastin®, la chimiothérapie la plus fréquemment utilisée était le FOLFIRI (72%, n=18). En cas d'association avec un anti EGFR le traitement majoritairement utilisé était à base de FOLFOX (75%, n=6).

39,7% (n=25) ont reçu un traitement par cytotoxique seul. 60% (n=15) des patients traités par chimiothérapie étaient traités par un doublet de chimiothérapie. La chimiothérapie la plus utilisée était le FOLFOX (40%, n=10). Un traitement par mono chimiothérapie était plus fréquemment utilisé dans le groupe cytotatique (40%, n=10), que dans le groupe Avastin® (8%, n=2).

Par la suite les 5 patients traités par anti EGFR seul ont été exclus. Parmi les 58 sujets restants, les mêmes caractéristiques ont été comparées entre les sujets avec « intention » de traitement médical incluant une thérapie ciblée (bévacizumab ou cétuximab, n = 33) et les sujets avec « intention » de traitement médical sans thérapie ciblée (n = 25). Enfin, parmi les 58 sujets avec « intention » de traitement médical (hors panitumumab), un sujet n'ayant finalement pas reçu le traitement médical décidé (capécitabine) a été exclu.

Parmi les 57 sujets restants, les caractéristiques du traitement ont été comparées entre les sujets ayant réellement reçu un traitement incluant une thérapie ciblée (n = 33) et les sujets ayant réellement reçu un traitement sans thérapie ciblée (n = 24) (tableau 7).

La répartition selon le sexe était similaire à celle de l'ensemble de la cohorte, sans différence entre les deux groupes (p=0,28). Les patients étaient plus jeunes dans le groupe thérapie ciblée avec un âge médian de 79 ans dans ce groupe contre 82 ans dans le groupe cytotatique (p=0,01). On notait plus de patients de plus de 80 ans dans le bras sans thérapie ciblée (64%, n=16) que dans le bras thérapie ciblée (30,3, n=10) (p=0,01). Aucune différence significative n'était notée concernant le mode de vie (p=0,75) ou le lieu d'habitation entre les deux groupes (p=0,47).

Concernant les caractéristiques du cancer colorectal, le mode de découverte (p=0,93) et la présence de douleurs au diagnostic (0,51) n'étaient pas différents entre les deux groupes de traitements. Le nombre de sites métastatiques étaient identiques entre les deux groupes avec plus de 50% des patients n'ayant qu'un seul site métastatique (p=0,75). Les localisations métastatiques étaient légèrement différentes entre les deux groupes avec plus de localisations pulmonaires dans le bras thérapie ciblée (42,4%, n=14) que dans le bras cytotoxique (16%, n=4) (p=0,03). On ne notait pas de différence entre les autres sites métastatiques. La majorité des patients n'avait pas reçu de traitements préalables (p=0,39). On notait une légère augmentation du nombre de consultations onco-gériatriques dans le bras sans thérapie ciblée (20%, n=5) même si cette différence n'était pas significative (p=0,08).

L'état général était plus conservé dans le groupe thérapie ciblée avec plus d'OMS 0 (18,2%, n=6) et aucun OMS 3 (0%, n=0) par rapport au groupe cytotatique seul avec respectivement 4% (n=1) d'OMS 0 et 8% (n=2) d'OMS 3 (p<0,001).

Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes au sujet de la perte de mobilité, de la présence de démence ou de dépression, même en regroupant les données non renseignées comme absence de troubles.

Les groupes thérapie ciblée et cytotoxique étaient relativement identiques concernant les comorbidités même si plus de patients présentaient moins de co-morbidités dans le bras thérapie ciblée avec une médiane de 3 contre 4 dans le bras chimiothérapie standard (p=0,17). 60,6% (n=20) des patients recevant un traitement par thérapie ciblée avaient moins de 3 comorbidités contre 44% (n=11) dans le bras cytotatique (p=0,21). Le type de co-morbidités rencontrées présentait quelques différences entre les deux groupes. On notait moins d'HTA dans le groupe thérapie ciblée (45,5%, n= 15 versus 72%,

n=18, p=0,04). Les autres pathologies influençant le système cardiovasculaire (diabète, affection cardiovasculaire, thrombose artérielle) étaient moins fréquentes dans le bras thérapie ciblée, mais cette différence était non significative. On notait moins de pathologies neuro-psychologiques (12,1%, n= 4 versus 28%, n=7) dans le bras thérapie ciblée sans différence significative (p=0,18). Il n'était pas noté de différence significative au sujet du nombre de traitements concomitants pris, même si le groupe thérapie ciblée avait plus souvent moins de 4 médicaments associés (60,6%, n=20 versus 40%, n=10, p=0,12).

L'absence de perte de poids était plus fréquente dans le bras associant une nouvelle thérapie (48,5%, n=16) que dans le bras de traitement classique (68%, n=17) même si cette différence était non significative (p=0,09).

Concernant les données biologiques aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes.

Tableau 7 : Comparaison entre les sujets âgés avec « intention » de traitement incluant une thérapie ciblée (TC) et avec « intention » de traitement sans thérapie ciblée (n = 58*)

Caractéristiques, n (%)	TC n=33	Pas de TC n=25	p
CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES			
Sexe			0,28
Masculin	23 (69,7)	14 (56,0)	
Féminin	10 (30,3)	11 (44,0)	
Age (années)			0,01
Médiane [p25 % - p75 %]	79 [77 - 81]	82 [79 - 83]	
Age			0,01
≤ 80 ans	23 (69,7)	9 (36,0)	
> 80 ans	10 (30,3)	16 (64,0)	
Mode de vie			0,75
En couple / Famille de même âge	12 (36,4)	7 (28,0)	
Chez les enfants	1 (3,0)	2 (8,0)	
Seul	5 (15,2)	4 (16,0)	
Non renseigné	15 (45,5)	12 (48,0)	
Aide à domicile			NT
Aucune	1 (3,0)	2 (8,0)	
Infirmière ou aide ménagère	2 (6,1)	2 (8,0)	
Aide familiale	3 (9,1)	3 (12,0)	
Les deux	1 (3,0)	1 (4,0)	
Non renseignée	26 (78,8)	17 (68,0)	
Taille du lieu d'habitation			
< 10,000 habitants	15 (45,5)	9 (36,0)	
10,000 à 25,000 habitants	8 (24,2)	4 (16,0)	
> 25,000 habitants	10 (30,3)	11 (44,0)	
Non renseignée	0 (0,0)	1 (4,0)	

Caractéristiques, n (%)	TC n=33	Pas de TC n=25	p
CARACTERISTIQUES DU CANCER COLORECTAL METASTATIQUE			
Mode de découverte			0,93
Surveillance	12 (36,4)	10 (40,0)	
Complication de la tumeur primitive	5 (15,2)	3 (12,0)	
Signes digestifs	7 (21,2)	5 (20,0)	
Retentissement de la maladie	8 (24,2)	5 (20,0)	
Fortuite	1 (3,0)	2 (8,0)	
Douleur au diagnostic			0,51
Oui	9 (27,3)	9 (36,0)	
Non	22 (66,7)	15 (60,0)	
Non renseignée	2 (6,1)	1 (4,0)	
Nombre de sites métastatiques			0,75
1	17 (51,5)	14 (56,0)	
2	10 (30,3)	9 (36,0)	
3 ou 4	5 (15,2)	2 (8,0)	
Non renseigné	1 (3,1)	0 (0,0)	
Localisation des métastases^a			
Poumon	14 (42,4)	4 (16,0)	0,03
Foie	20 (60,6)	18 (72,0)	0,45
Péritoine	7 (21,2)	5 (20,0)	0,86
Os	1 (3,0)	2 (8,0)	0,58
Ganglions	9 (27,3)	4 (16,0)	0,28
Masse pelvienne	2 (6,1)	2 (8,0)	1,0
Traitement antérieur des métastases			0,39
Aucun	30 (90,9)	21 (84,0)	
Chirurgie et/ou radiofréquence	2 (6,1)	4 (16,0)	
Radiothérapie	1 (3,0)	0 (0,0)	
Consultation onco-gériatrique			0,08
Oui	1 (3,0)	5 (20,0)	
Non	32 (97,0)	20 (80,0)	
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES			
Score ECOG			< 0,001
0	6 (18,2)	1 (4,0)	
1	20 (60,6)	14 (56,0)	
2	7 (21,2)	8 (32,0)	
≥ 3	0 (0,0)	2 (8,0)	
Altération de la mobilité			
Pas d'altération	2 (6,1)	6 (24,0)	
Altération modérée ou importante	3 (9,1)	3 (12,0)	
Non renseignée	28 (84,9)	16 (64,0)	
Altération de la mobilité			1,0
Pas d'altération ^b	30 (90,9)	22 (88,0)	
Altération modérée ou importante	3 (9,1)	3 (12,0)	
Démence			NT
Pas de démence	4 (12,1)	2 (8,0)	
Démence modérée à importante	0 (0,0)	1 (4,0)	
Non renseignée	29 (87,8)	22 (88,0)	
Démence			0,43
Pas de démence ^c	33 (100,0)	24 (96,0)	
Démence modérée à importante	0 (0,0)	1 (4,0)	

Caractéristiques, n (%)	TC n=33	Pas de TC n=25	p
Dépression			NT
Pas de dépression	1 (3,0)	1 (4,0)	
Dépression modérée à importante	2 (6,1)	0 (0,0)	
Non renseignée	30 (90,9)	24 (96,0)	
Dépression^d			0,50
Pas de dépression ^d	31 (93,9)	25 (100,0)	
Dépression modérée à importante	2 (6,1)	0 (0,0)	
Nombre de comorbidités			0,17
Médiane [p25 % - p75 %]	3 [2 - 4]	4 [2 - 5]	
Nombre de comorbidités			0,21
0 – 3	20 (60,6)	11 (44,0)	
≥ 4	13 (39,4)	14 (56,0)	
Type de comorbidités			
Hypertension artérielle	15 (45,5)	18 (72,0)	0,04
Diabète	4 (12,1)	5 (20,0)	0,48
Affection rénale	1 (3,0)	2 (8,0)	0,57
Cancer	2 (6,1)	3 (12,0)	0,64
Affection cardiovasculaire	14 (42,4)	14 (56,0)	0,31
Affection neurologique	4 (12,1)	7 (28,0)	0,18
Affection pulmonaire	2 (6,1)	6 (24,0)	0,07
Infection	6 (18,2)	2 (8,0)	0,45
Thrombose artérielle	4 (12,1)	6 (24,0)	0,30
Thrombose veineuse	1 (3,0)	1 (4,0)	1,0
Autrs	27 (81,8)	17 (68,0)	0,22
Nombre de médicaments			0,12
Médiane [p25 % - p75 %]	4 [1 - 5]	5 [3 - 7]	
Nombre de médicaments			0,12
0 – 4	20 (60,6)	10 (40,0)	
≥ 5	13 (39,4)	15 (60,0)	
Perte de poids			0,09
Aucune	16 (48,5)	17 (68,0)	
< 10 %	11 (33,3)	2 (8,0)	
≥ 10 %	6 (18,2)	5 (20,0)	
Non renseignée	0 (0,0)	1 (4,0)	
Indice de masse corporelle			0,39
< 18 kg/m ²	1 (3,0)	1 (4,0)	
≥ 18 et < 21 kg/m ²	6 (18,2)	5 (20,0)	
≥ 21 et < 25 kg/m ²	11 (33,3)	7 (28,0)	
≥ 25 et < 30 kg/m ²	11 (33,3)	3 (12,0)	
≥ 30 kg/m ²	3 (9,1)	5 (20,0)	
Non renseigné	1 (3,0)	4 (16,0)	
Clairance de la créatinine			0,67
≤ 60 mL/min	18 (54,6)	9 (36,0)	
> 60 mL/min	14 (42,4)	9 (36,0)	
Non renseignée	1 (3,0)	7 (28,0)	
Fonction hépatique / cholestase			0,50
Normale – 2N	22 (66,7)	14 (56,0)	
> 2N	10 (30,3)	4 (16,0)	
Non renseignée	1 (3,0)	7 (28,0)	

Caractéristiques, n (%)	TC n=33	Pas de TC n=25	p
Fonction hépatique / cytolyse			
Normale – 2N	30 (90,9)	15 (60,0)	
> 2N	0 (0,0)	2 (8,0)	
Non renseignée	3 (9,1)	8 (32,0)	
Albumine			
≤ 30 g/L	2 (6,1)	2 (8,0)	NT
> 30 g/L	18 (54,6)	9 (36,0)	
Non renseignée	13 (39,4)	14 (56,0)	

p25 %, 25^{ème} percentile ; p75 %, 75^{ème} percentile ; NT, non testée / *Exclusion des 5 sujets traités par panitumumab (Vectibix®)

NT, non testée / ^aDonnées manquantes : 1 (1,7 %) / ^bRegroupement des modalités « pas d'altération » et « non renseignée »

p25 %, 25^{ème} percentile ; p75 %, 75^{ème} percentile ; NT, non testée / ^cRegroupement des modalités « pas de démence » et « non renseignée » / ^dRegroupement des modalités « pas de dépression » et « non renseignée »

NT, non testée

1.4 Caractéristique de la chimiothérapie administrée

Le but du traitement était plus fréquemment avec une intention de sanction chirurgicale dans le groupe cytotoxique (29,2%, n=7) que dans le groupe thérapie ciblée (21,2%, n=7). Cette différence était plus nette si l'on sépare le groupe thérapie ciblée avec seulement 12% (n=3) d'intention de geste chirurgical dans le bras Avastin®.

La majorité des patients ont eu une réduction de dose lors de l'initiation du traitement (70,2 %, n=40) (tableau 8). On notait plus de réduction de dose lors de l'initiation du traitement en cas de traitement par cytotoxique seul (83,3%, n=20) qu'en cas d'association avec une thérapie ciblée (60,6%, n=20) sans significativité (p=0,06). Pour les patients ayant eu une concession de dose, il n'y a avait pas différence entre les groupes de traitement concernant la manière d'adapter les doses. La concession de dose était réalisée majoritairement sur la dose de FU soit en modifiant le bolus de manière totale ou partielle (40,6%, n=30), soit en modifiant le FU continu (25,7%, n=19). Le deuxième cytotoxique était adapté dans 23% des cas (n=17). La quasi-totalité des patients sous Xeloda® ont eu une adaptation de dose initiale (87,5%, n=7) (résultat non montré).

Durant le traitement 39,3% (n=22) des patients ont eu une adaptation de posologie. La majorité de ces patients appartenait au groupe thérapie ciblée (81,1%, n=19). L'adaptation de dose a été réalisée dans 44, 4% (n=12) en supprimant le deuxième cytotoxique et en réalisant une monothérapie. Dans 44,4% (n=12) l'adaptation a eu lieu sur le FU. Dans 22,2% (n=6) en supprimant le bolus de FU de manière totale et dans 18,5% (n=5) en diminuant partiellement la dose de FU en continu (résultat non montré).

Une augmentation de dose a été réalisée chez 12,3% (n=7) des patients indépendamment du type de traitement reçu (p=1).

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques du traitement entre les sujets âgés ayant reçu un traitement incluant une thérapie ciblée (TC) et un traitement sans thérapie ciblée (n = 57*).

Caractéristiques, n (%)	TC n=33	Pas de TC n=24	p
Réduction de dose			0,06
Oui	20 (60,6)	20 (83,3)	
Non	13 (39,4)	4 (16,7)	
Augmentation de dose			1,0
Oui	4 (12,1)	3 (12,5)	
Non	29 (87,9)	20 (83,3)	
Non renseignée	0 (0,0)	1 (4,2)	
Nombre d'effets indésirables			0,05
0	7 (21,2)	12 (50,0)	
1	16 (48,5)	8 (33,3)	
≥ 2	10 (30,3)	3 (12,5)	
Non renseigné	0 (0,0)	1 (4,2)	
Nature des effets indésirables^a			
Asthénie	5 (15,2)	3 (12,5)	1,0
Infection	6 (18,2)	2 (8,3)	0,45
Neuropathie	5 (15,2)	3 (12,5)	1,0
Diarrhée	6 (18,2)	0 (0,0)	0,04
Neutropénie	4 (12,1)	0 (0,0)	0,14
Décompensation cardiaque	1 (3,0)	2 (8,3)	0,56
Mucite	2 (6,1)	1 (4,2)	1,0
Accident vasculaire cérébral	1 (3,0)	1 (4,2)	1,0
Embolie pulmonaire	1 (3,0)	1 (4,2)	1,0
Anorexie	0 (0,0)	1 (4,2)	0,41
Décompensation de BPCO	1 (3,0)	0 (0,0)	1,0
Délire	1 (3,0)	0 (0,0)	1,0
Eruption cutanée	1 (3,0)	0 (0,0)	1,0
Hémorragie	1 (3,0)	0 (0,0)	1,0
Retard de cicatrisation	1 (3,0)	0 (0,0)	1,0
Syndrome coronaire aigu	0 (0,0)	1 (4,2)	0,41
Syndrome néphrotique	1 (3,0)	0 (0,0)	1,0
Thrombose veineuse périphérique	1 (3,0)	0 (0,0)	1,0
Vomissements	1 (3,0)	0 (0,0)	1,0
Raison de l'arrêt			0,27
Progression ou décès	13 (39,4)	10 (41,7)	
Toxicité	7 (21,2)	4 (16,7)	
Fin d'une séquence thérapeutique	6 (18,2)	7 (29,2)	
« Maintenance » / allègement / pause	6 (18,2)	1 (4,2)	
Traitement d'une métastase symptomatique	1 (3,0)	0 (0,0)	
Non renseignée	0 (0,0)	2 (8,3)	

Caractéristiques, n (%)	TC n=33	Pas de TC n=24	p
Réponse objective			0,50
Maladie stable	12 (36,4)	4 (16,7)	
Réponse partielle	10 (30,3)	4 (16,7)	
Réponse complète(chirurgie incluse)	7 (21,2)	7 (29,2)	
Progression	4 (12,1)	3 (12,5)	
Non renseignée	0 (0,0)	6 (25,0)	
Nombre de lignes ultérieures (hors traitement localisé)			1,0
0	14 (42,4)	11 (45,8)	
1	10 (30,3)	7 (29,1)	
≥ 2	7 (21,2)	5 (20,8)	
Non renseigné	2 (6,1)	1 (4,2)	
Traitement de seconde ligne			0,54
Aucun	13 (39,4)	9 (37,5)	
Monochimiothérapie	0 (0,0)	1 (4,2)	
Monochimiothérapie et TC	5 (15,2)	1 (4,2)	
Polychimiothérapie	3 (9,1)	5 (20,8)	
Polychimiothérapie et TC	7 (21,2)	4 (16,7)	
TC seule	2 (6,1)	1 (4,2)	
Traitement localisé (métastase ou tumeur)	1 (3,0)	2 (8,3)	
Non renseigné	2 (6,1)	1 (4,2)	

*Exclusion des 5 sujets traités par panitumumab (Vectibix®) et d'un sujet avec « intention » de traitement par capécitabine (Xeloda®) n'ayant finalement pas été traité / ^aDonnées manquantes : n = 1

1.5 Caractéristique des effets secondaires

64,9% (n=37) ont présenté au moins un effet secondaire. 33,3% (n=19) des patients n'ont pas présenté d'effets indésirables. L'absence d'effets secondaires était plus importante dans le groupe cytostatique que dans le groupe thérapie ciblée avec respectivement 50% (n=12) et 21,2% (n=7) (p=0,05).

Les effets secondaires étaient principalement marqués par une asthénie (14%, n=8), des infections (14%, n=8), une neuropathie (14%, n=8), des diarrhées (10,5%, n=6) et une neutropénie (7%, n=4). Il n'était pas noté de différence entre le bras thérapie ciblée et le bras cytotoxique concernant la fréquence des effets indésirables hormis pour les diarrhées (p=0,04). Il n'était pas noté plus d'effets secondaires spécifiques à l'Avastin® (thrombose artérielle, thrombose veineuse, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, retard de cicatrisation) dans le bras Avastin® que dans le bras cytostatique.

1.6 Evaluation de la réponse aux traitements

La meilleure réponse objective observée était une maladie stable dans 28,1% (n=16), une réponse partielle dans 24,6% (n=14), une réponse complète notamment après chirurgie dans 24,6% (n=14) mais

seul un patient avait obtenu cette réponse complète avec un traitement médical exclusif. Une progression a été marquée dans 12,3% (n=7).

Les patients sous thérapie ciblée présentaient plus de maladie stable ou de réponse partielle que les patients sous cytotoxique seul sans que cette différence ne soit significative.

La durée d'exposition médiane était de 4 mois et 28 jours dans la population générale. Cette durée d'exposition était plus importante chez les patients sous thérapie ciblée avec une durée d'exposition médiane de 6 mois et 11 jours dans ce groupe contre 3 mois et 19 jours chez les patients sous cytotoxiques seul.

La SSP était de 10 mois et 20 jours. Les thérapies ciblées n'augmentaient pas la SSP médiane sur l'ensemble de la population mais en excluant les patients qui ont subi une intervention chirurgicale après le traitement initial, la SSP médiane était de 3 mois et 19 jours dans le bras cytotoxique contre 10 mois et 8 jours dans le bras thérapie ciblée (tableau 9).

La SG médiane était de 14 mois et 14 jours. Les thérapies ciblées augmentaient la SG médiane de manière modérée. Celle-ci passait de 13 mois et 13 jours dans le groupe cytotoxique seul à 15 mois et 11 jours dans le groupe thérapie ciblée. En excluant les patients opérés, ce taux était de 8 mois et 18 jours dans la population recevant que des cytotoxiques contre 15 mois et 2 jours dans le bras thérapie ciblée. A notée que ce taux était de 26,8 mois chez les patients opérés.

Aux dernières nouvelles 39,7% des patients étaient décédés, sans différence significative entre les groupe Avastin® et cytostatique seul. Plus de patients étaient perdus de vue en situation palliative dans le groupe thérapie ciblée (26,3%, n= 10) que dans le groupe cytostatique (12%, n=3).

La principale raison de l'arrêt du traitement était la progression ou le décès en lien avec une progression de la maladie (40,4%, n=23). Cette cause d'arrêt, ainsi qu'un arrêt pour toxicité ont été retrouvés de manière équivalente entre les deux groupes de traitement. En revanche on notait plus d'arrêt pour fin de séquence dans le bras chimiothérapie (29,2%, n=7 vs 18,2%, n=6) et plus d'arrêt pour alléger le traitement dans le bras thérapie ciblée (18,2%, n= 6 vs 4,2%, n=1).

Les patients qui présentaient une progression rapide (moins de 4 mois après le début du traitement) étaient plus âgés, avec un état général plus altéré. Les co-morbidités étaient similaires entre le groupe progression rapide et non rapide même si le bras progression rapide avait plus de thrombose artérielle ou veineuse et d'affection cardiovasculaire. Seul l'altération général était statistiquement significative (résultat non montré).

Tableau 9 : Evaluation de la Survie sans progression et de la survie globale.

	Population général (n=57)	TC (n = 33)	Pas de TC (n = 25)	Population sans chirurgie (n=43)	TC sans chirurgie (n = 26)	Pas de TC sans chirurgie (n = 17)
SSP médiane	10,7 mois	10,9 mois	10,1 mois	8,9 mois	10,3 mois	3,6 mois
SG médiane	14,5 mois	15,4 mois	13,4 mois	14 mois	15,1 mois	8,6 mois

1.7 Evaluation après la première ligne

50,9% (n=29) ont reçu un traitement de seconde ligne (tableau 8). Le type de thérapie reçu en première ligne n'influençait pas de manière statistiquement significative la mise en place d'une seconde ligne ($p=1$).

Le type de chimiothérapie reçu en seconde ligne était légèrement différent entre les deux groupes. Les patients sous thérapie ciblée en première ligne recevaient plus facilement une thérapie ciblée en seconde ligne avec 45,4% (n=15) traitaient par thérapie ciblée dans ce groupe contre 25% (n=6) dans le bras cytotoxique seul. Le groupe thérapie ciblée était plus traité par monochimiothérapie 18,2% (n=6) que le groupe cytotatique seul 8,4% (n=2). Les polychimiothérapies étaient administrées de manière similaire entre les groupes (30,3%, n=10 dans le bras thérapie ciblée contre 37,5%, n=9 pour le groupe cytotoxique).

2 Etude ETNA

2.1 Caractéristique de la population ETNA

Parmi les 1550 patients identifiés comme ayant reçu un traitement par bevacizumab, 942 (60,8%) l'ont été pour un cancer colorectal et 411 (43,6%) étaient pris en charge en première ligne métastatique. 51 (12,4%) avaient plus de 75 ans.

L'âge moyen était de 78,3 ans. La majorité des patients avait un état général conservé avec un OMS 0 ou 1 pour 34 (66,7%) d'entre eux. Cet élément n'était pas renseigné pour 8 patients (15,7%). La tumeur primitive était principalement d'origine colique (70,6%, 36 patients). A l'initiation du traitement, 29 patients (56,9%) avaient une localisation métastatique sur un seul site. La localisation métastatique la plus fréquemment rencontrée était la localisation hépatique (34 patients, 74,5%). 22 patients (43,1%) avaient une HTA non contrôlée. Seule cette caractéristique était significativement plus augmentée dans la population âgée par rapport à la population jeune (n=411) (tableau 10).

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques cliniques et de la tumeur entre les patients ≤75 ans et ceux de 75 ans.

	> 75 ans n = 51	≤ 75 ans n = 360	p
Age			
Effectif (manquants)	51 (0)	360 (0)	
Moyenne (± e-t)	78,3 (2,3)	61,8 (9,6)	
Médiane	77,9	63,1	< 0,001
[p25% - p75%]	[76,1;80,4]	[57,1;69,4]	
Sexe du patient, n (%)			
Homme	34 (66,7)	202 (56,1)	0,15
Femme	17 (33,3)	158 (43,9)	
Score ECOG, n (%)			
Non renseigné	8 (15,7)	36 (10,0)	0,10
0-1	34 (66,7)	285 (79,2)	
2+	9 (17,6)	39 (10,8)	
Localisation tumorale, n (%)			
Colon	36 (70,6)	250 (69,4)	0,87
Rectum	15 (29,4)	110 (30,6)	
Chirurgie du cancer primitif, n (%)			
Chirurgie du cancer primitif, n (%)	35 (68,6)	264 (73,3)	0,48
Traitement du cancer primitif, n (%)			
Chimiothérapie adjuvante, n (%)	13 (25,5)	83 (23,1)	0,70
Radiothérapie, n (%)	4 (7,8)	44 (12,2)	0,36
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
Un seul site	29 (56,9)	206 (57,2)	0,96
Plus d'un site	22 (43,1)	154 (42,8)	
Localisation des métastases au foie, n (%)			
Localisation des métastases au foie, n (%)	38 (74,5)	261 (72,5)	0,76

	> 75 ans n = 51	<= 75 ans n = 360	p
Localisation des métastases au poumon, n (%)	15 (29,4)	125 (34,7)	0,45
Localisation des métastases au péritoine, n (%)	6 (11,8)	66 (18,3)	0,25
Autre localisation des métastases, n (%)	14 (27,5)	102 (28,3)	0,90
Chirurgie des métastases, n (%)	6 (11,8)	37 (10,3)	0,75
Antécédent d'HTA, n (%)	23 (45,1)	94 (26,1)	0,005
HTA : en cours, n (%)	22 (43,1)	91 (25,3)	0,008
Antécédent cardiovasculaire, n (%)	13 (25,5)	54 (15,0)	0,059
Antécédent neurologique, n (%)	3 (5,9)	12 (3,3)	0,41
Antécédent cancéreux, n (%)	5 (9,8)	31 (8,6)	0,79
Antécédent rénal, n (%)	4 (7,8)	10 (2,8)	0,083

Concernant les critères biologiques, la fonction rénale était conservée avec une créatinine inférieure ou égale à la normale supérieure dans la majorité des cas (93,2%, n=41). La majorité des patients avait un bilan hépatique normal ou faiblement perturbé. Seul un patient présentait une cytolyse importante (grade 3) et deux patients présentaient des phosphatases alcalines élevées de manière importante (grade 3 et 4) (tableau 11).

Tableau 11 : Description du bilan biologique avant l'initiation de la 1^{ère} ligne de traitement (gradation des résultats anormaux d'après le référentiel NCI-CTC V3,0) chez tous les patients inclus en fonction de leur âge à l'inclusion

	> 75 ans n = 51	≤ 75 ans n = 360
Créatinine sérique, n (%)	44 (86,3)	303 (84,2)
Résultat de la créatine sérique (par rapport à la norme supérieure)*, n (%)		
Non renseigné	0 (0,0)	2 (0,7)
Résultat inférieur ou égal à la norme supérieure	41 (93,2)	281 (92,7)
Résultat supérieur à la norme supérieure	3 (6,8)	20 (6,6)
Grade 1*	1 (33,3)	15 (75,0)
Grade 2*	2 (66,7)	3 (15,0)
Grade 3*	0 (0,0)	1 (5,0)
Grade 4*	0 (0,0)	1 (5,0)
Bilirubine totale, n (%)	29 (56,9)	212 (58,9)
Résultat de la bilirubine totale (par rapport à la norme supérieure)*, n (%)		
Non renseigné	0 (0,0)	1 (0,5)
Résultat inférieur ou égal à la norme supérieure	27 (93,1)	199 (93,9)
Résultat supérieur à la norme supérieure	2 (6,9)	12 (5,7)
Grade 1*	0 (0,0)	9 (75,0)
Grade 2*	1 (50,0)	2 (16,7)
Grade 3*	1 (50,0)	1 (8,3)
ASAT, n (%)	31 (60,8)	247 (68,6)

	> 75 ans n = 51	≤ 75 ans n = 360
Résultat des ASAT (par rapport à la norme supérieure)*, n (%)		
Résultat inférieur ou égal à la norme supérieure	22 (71,0)	186 (75,3)
Résultat supérieur à la norme supérieure	9 (29,0)	61 (24,7)
Grade 1*	6 (66,7)	46 (75,4)
Grade 2*	2 (22,2)	11 (18,0)
Grade 3*	1 (11,1)	4 (6,6)
ALAT, n (%)	33 (64,7)	247 (68,6)
Résultat des ALAT (par rapport à la norme supérieure)*, n (%)		
Résultat inférieur ou égal à la norme supérieure	25 (75,8)	189 (76,5)
Résultat supérieur à la norme supérieure	8 (24,2)	58 (23,5)
Grade 1*	7 (87,5)	46 (79,3)
Grade 2*	0 (0,0)	10 (17,2)
Grade 3*	1 (12,5)	2 (3,4)
Phosphatase, n (%)	28 (54,9)	234 (65,0)
Résultat des phosphatases alcalines (par rapport à la norme supérieure)*,		
Résultat inférieur ou égal à la norme supérieure	15 (53,6)	129 (55,1)
Résultat supérieur à la norme supérieure	13 (46,4)	105 (44,9)
Grade 1*	8 (61,5)	66 (62,9)
Grade 2*	3 (23,1)	27 (25,7)
Grade 3*	1 (7,7)	12 (11,4)
Grade 4*	1 (7,7)	0 (0,0)

2.2 Caractéristiques des traitements

La majorité des patients a reçu un traitement à base de FOLFIRI, indépendamment de leur âge (86,3% pour les >75ans, 85,3% pour les ≤ 75ans) (tableau 12). L'initiation de l'Avastin® était différée dans environ un quart des cas (23,5%, n=12) avec un intervalle médian de 28jours, indépendamment de l'âge. La principale raison de différer le début du traitement par anti-angiogénique était une chirurgie récente (25%, n=3). Dans 50% des cas (n=6) la raison du décalage n'était pas mentionnée.

La durée médiane d'utilisation de l'Avastin® était de 5,6 mois. 8 patients (15,7%) ont subi une chirurgie de métastases secondaire à ce traitement avec un délai médian entre la première injection de bevacizumab et la chirurgie de 7,5 mois et un délai médian de 1,7 mois entre la dernière injection et la chirurgie.

Tableau 12 : Description des chimiothérapies administrées selon la population.

	> 75 ans n = 51	<= 75 ans n = 360	p
Nom du protocole de chimiothérapie à l'initiation de la 1ère ligne			0,88
FOLFOX	4 (7,8)	35 (9,7)	
FOLFIRI	44 (86,3)	307 (85,3)	
FOLFIRINOX	0 (0,0)	1 (0,3)	
XELIRI	1 (2,0)	8 (2,2)	
XELOX	2 (3,9)	9 (2,5)	
Initiation du bévacicumab, n (%)			0,63
Patients débutant d'emblée le bévacicumab en association	39 (76,5)	264 (73,3)	
Patients débutant le bévacicumab ultérieurement	12 (23,5)	96 (26,7)	
Délai du retard d'initiation de l'Avastin® (en jours)			0,40
Effectif (manquants)	12 (0)	96 (0)	
Moyenne (± e-t)	42,0 (34,9)	35,9 (29,0)	
Médiane	28,0	28,0	
[p25% - p75%]	[16,0;49,0]	[14,0;49,5]	
[Min - Max]	[13,0;118,0]	[13,0;147,0]	
Précision de la raison du retard d'iniecton de l'Avastin®			0,84
Non renseigné	6 (50,0)	28 (29,2)	
Co-morbidité à risque	2 (16,7)	13 (13,5)	0,67
Chirurgie récente	3 (25,0)	34 (35,4)	0,54
Pose d'une CIP récente	1 (8,3)	15 (15,6)	0,69
Evaluation de la tolérance	0 (0,0)	6 (6,3)	1,00
Durée de la 1^{ère} ligne de traitement (en mois)			
Durée d'utilisation de l'Avastin® (en mois)			
Effectif (manquants)	51 (0)	358 (2)	
Moyenne (± e-t)	8,1 (7,1)	7,8 (6,6)	
Médiane	5,6	5,5	0,87
[p25% - p75%]	[2,4;12,7]	[2,8;11,0]	
[Min - Max]	[0,0;24,3]	[0,0;24,4]	
Motif de discontinuité, n (%)			0,60
Pause thérapeutique (> 6 semaines)	20 (74,1)	103 (69,1)	
Traitement d'entretien	7 (25,9)	46 (30,9)	
Au moins une réintroduction de la séquence de traitement	11 (40,7)	49 (32,9)	0,43
Au moins une chirurgie des métastases, n (%)	8 (15,7)	74 (20,6)	0,48
Délai entre la première injection de bévacicumab et la 1ère			
Effectif (manquants)	8 (0)	74 (0)	
Moyenne (± e-t)	8,8 (6,3)	7,3 (3,4)	
Médiane	7,5	6,8	1,00
[p25% - p75%]	[4,2;10,4]	[5,0;8,6]	
[Min - Max]	[3,5;22,7]	[2,0;18,1]	
Délai entre la dernière iniecton d'Avastin® et la 1ère chirurgie			
Effectif (manquants)	8 (0)	74 (0)	
Moyenne (± e-t)	2,4 (2,2)	3,0 (2,0)	
Médiane	1,7	2,5	0,14
[p25% - p75%]	[1,3;2,6]	[1,8;3,4]	
[Min - Max]	[0,4;7,5]	[0,6;12,2]	
Arrêt de la première ligne, n (%)	43 (84,3)	303 (84,2)	0,98

L'Avastin® a été arrêté de manière prématurée chez 4 personnes (9,3%) principalement pour des raisons de tolérance (50%, n=2). L'arrêt de la première ligne a été majoritairement du pour progression (79,1%, n=34). Les autres causes d'arrêt étant aussi fréquentes (toxicité, choix du médecin, perdu de vue). Un traitement de seconde voire de troisième ligne a été réalisé dans la majorité des cas. L'Avastin® était rajouté dans plus d'un quart des situations (tableau 13).

Tableau 13 : description des causes d'arrêt de traitement et type de traitements administrés après la première ligne

	> 75 ans n = 43	<= 75 ans n = 303	P
Arrêt prématuré de l'Avastin® au cours de la ligne de traitement, n (%)	4 (9,3)	55 (18,2)	0,14
	2 (50,0)	27 (49,1)	1,00
Raison de l'arrêt prématuré de l'Avastin® : Acte chirurgical, n (%)	1 (25,0)	14 (25,5)	1,00
	1 (25,0)	16 (29,1)	1,00
Raison de l'arrêt de la 1ère ligne de traitement (choix unique), n (%)			0,32
Non renseigné	0 (0,0)	6 (2,0)	
Progression	34 (79,1)	248 (81,8)	
Toxicité	3 (7,0)	18 (5,9)	
Choix du médecin	3 (7,0)	17 (5,6)	
Perdu de vue	3 (7,0)	6 (2,0)	
Autre	0 (0,0)	8 (2,6)	
Passage en 2ème ligne, n (%)	29 (67,4)	236 (77,9)	0,13
Chimiothérapie prise en 2ème ligne, n (%)			0,19
Chimiothérapie seule	17 (58,6)	101 (42,8)	
Chimiothérapie + bévécizumab	8 (27,6)	70 (29,7)	
Chimiothérapie + cétuximab	4 (13,8)	65 (27,5)	
Passage en 3ème ligne, n (%)	18 (41,9)	143 (47,2)	0,51
Chimiothérapie prise en 3ème ligne, n (%)			0,060
Chimiothérapie seule	8 (44,4)	41 (28,7)	
Chimiothérapie + bévécizumab	6 (33,3)	28 (19,6)	
Chimiothérapie + cétuximab	4 (22,2)	74 (51,7)	

2.3 Données relatives aux effets secondaires

L'incidence des effets secondaires, tous grades confondus, était de 98% (n=50). Plus de la moitié d'entre eux (52,9%, n=27) était considérée comme sévères (grade 3-4) (tableau 14). Les effets indésirables sévères les plus fréquents étaient les diarrhées (17,6%, n=9), la neutropénie (15,7%, n=8) et l'asthénie (13,7%, n=7).

Concernant les effets secondaires spécifiques liés à l'Avastin®, tous grades confondus, la protéinurie était la toxicité la plus fréquemment retrouvée (15%, n=15). L'hypertension artérielle (23,5%, n=12), les

thromboses (11,8%, n=6) et l'épistaxis (11,8%, n=6) venaient ensuite. Les perforations digestives et l'hémorragie étaient rares avec 2% (n=1) chacune.

La population âgée ne présentait pas de toxicité plus sévère que la population jeune même si les thromboses artérielles étaient plus fréquentes dans la population âgée sans signification statistique. Les doses de traitements ont été réduites dans près de trois quart des cas (72,5%, n=37). Dans plus de la moitié des cas la cause a été un trouble digestif (55,9%, n=19). Les autres causes principales étaient des causes hématologiques (32,4%, n=11) et l'asthénie (17,6%, n=6).

Tableau 14 : Description des toxicités rencontrées

	> 75 ans n = 51	<= 75 ans n = 360	p
Au moins une toxicité (quelque soit le grade), n (%)	50 (98,0)	351 (97,5)	1,00
Au moins une toxicité de grade 3 ou 4, n (%)	27 (52,9)	171 (47,5)	0,47
Toxicités spécifiques au bévacizumab (plusieurs réponses)			
Hypertension artérielle, n (%)	12 (23,5)	83 (23,1)	0,94
Hypertension artérielle (grade3/4), n (%)	3 (5,9)	12 (3,3)	0,41
Thrombose, n (%)	6 (11,8)	41 (11,4)	0,94
Thrombose (grade3/4), n (%)	3 (5,9)	20 (5,6)	1,00
Thrombose veineuse, n (%)	3 (5,9)	32 (8,9)	0,60
Thrombose veineuse (grade3/4), n (%)	2 (3,9)	18 (5,0)	1,00
Thrombose artérielle, n (%)	3 (5,9)	12 (3,3)	0,41
Thrombose artérielle (grade3/4), n (%)	1 (2,0)	2 (0,6)	0,33
Protéinurie, n (%)	15 (29,4)	122 (33,9)	0,53
Protéinurie (grade3/4), n (%)	4 (7,8)	10 (2,8)	0,082
Perforation GI, n (%)	1 (2,0)	1 (0,3)	0,23
Perforation GI (grade3/4), n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	1,00
Hémorragie, n (%)	1 (2,0)	9 (2,5)	1,00
Hémorragie (grade3/4), n (%)	0 (0,0)	2 (0,6)	1,00
Epistaxis, n (%)	6 (11,8)	90 (25,0)	0,037
Epistaxis (grade3/4), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Toxicités hématologiques (plusieurs réponses possibles), n (%)			
Neutropénie, n (%)	25 (49,0)	191 (53,1)	0,59
Neutropénie (grade3/4), n (%)	8 (15,7)	54 (15,0)	0,90
Anémie, n (%)	31 (60,8)	215 (59,7)	0,88
Anémie (grade3/4), n (%)	2 (3,9)	8 (2,2)	0,36
Thrombopénie, n (%)	6 (11,8)	63 (17,5)	0,31
Thrombopénie (grade3/4), n (%)	1 (2,0)	3 (0,8)	0,41
Toxicités non hématologiques (plusieurs réponses possibles), n (%)			
Nausée, n (%)	16 (31,4)	201 (55,8)	0,001
Nausée (grade3/4), n (%)	1 (2,0)	18 (5,0)	0,49

	> 75 ans n = 51	<= 75 ans n = 360	p
Vomissement, n (%)	11 (21,6)	135 (37,5)	0,026
Vomissement (grade3/4), n (%)	3 (5,9)	14 (3,9)	0,45
Diarrhée, n (%)	26 (51,0)	189 (52,5)	0,84
Diarrhée (grade3/4), n (%)	9 (17,6)	31 (8,6)	0,072
Mucite, n (%)	14 (27,5)	116 (32,2)	0,49
Mucite (grade3/4), n (%)	0 (0,0)	7 (1,9)	0,60
Asthénie, n (%)	29 (56,9)	231 (64,2)	0,31
Asthénie (grade3/4), n (%)	7 (13,7)	45 (12,5)	0,81
Neurologique, n (%)	4 (7,8)	73 (20,3)	0,033
Neurologique (grade3/4), n (%)	0 (0,0)	12 (3,3)	0,38

2.4 Données relatives à l'efficacité

Une réponse partielle était notée dans 52,9% (n=27), une stabilité dans 25,6% (n=13), une progression dans 11,8% (n=6) et une réponse complète dans 3,9% (n=2). La réponse n'a pas été évaluée dans 5,9% (n=3).

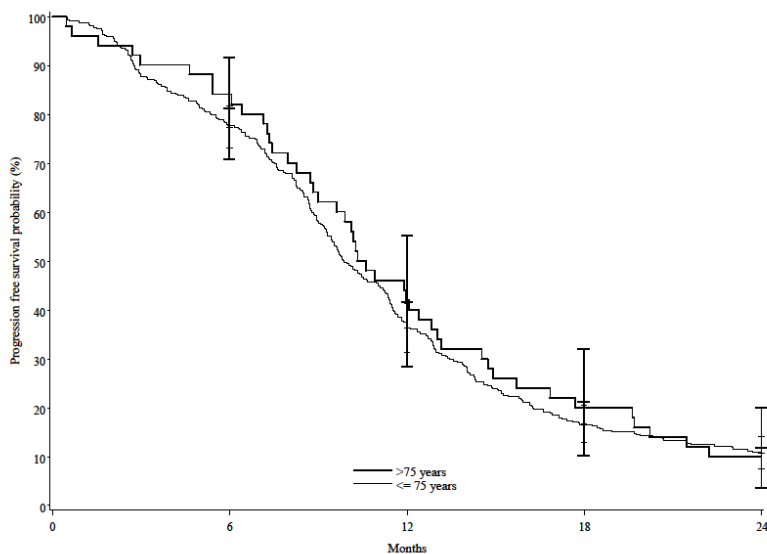
2.4.1.1 Evaluation de la survie sans progression

La médiane de SSP était de 10,6 mois [8,8 ; 12,8] dans la population âgée, et de 9,9 mois [9,3 ; 11,1] dans la population plus jeune. Il n'était pas noté de différence significative entre les deux groupes (p=0,6222) (tableau 15) (Figure 4).

Tableau 15: Probabilité de survie sans progression selon l'âge

	Initiation	12 mois après l'initiation	24 mois après l'initiation	p (test du logrank)	Médiane de survie [IC 95 %] en mois
>75 ans					10,6 [8,8 ; 12,8]
Nombre de patients	51	21	2	0,6222	
Nombre de progressions	0	29	45		
Nombre de patients censurés	0	1	4		
Probabilité de survie en % [IC 95 %]	100,0	42,1 [28,4 ; 55,2]	10,0 [3,7 ; 20,1]		
<= 75 ans					9,9 [9,3 ; 11,1]
Nombre de patients	360	130	8		
Nombre de progressions	0	228	318		
Nombre de patients censurés	0	2	34		
Probabilité de survie en % [IC 95 %]	100,0	36,4 [31,4 ; 41,3]	10,5 [7,6 ; 14,1]		

Figure 4 : Survie sans progression à 24 mois, âge \geq 75 vs âge $<$ 75 (Méthode de Kaplan-Meier)



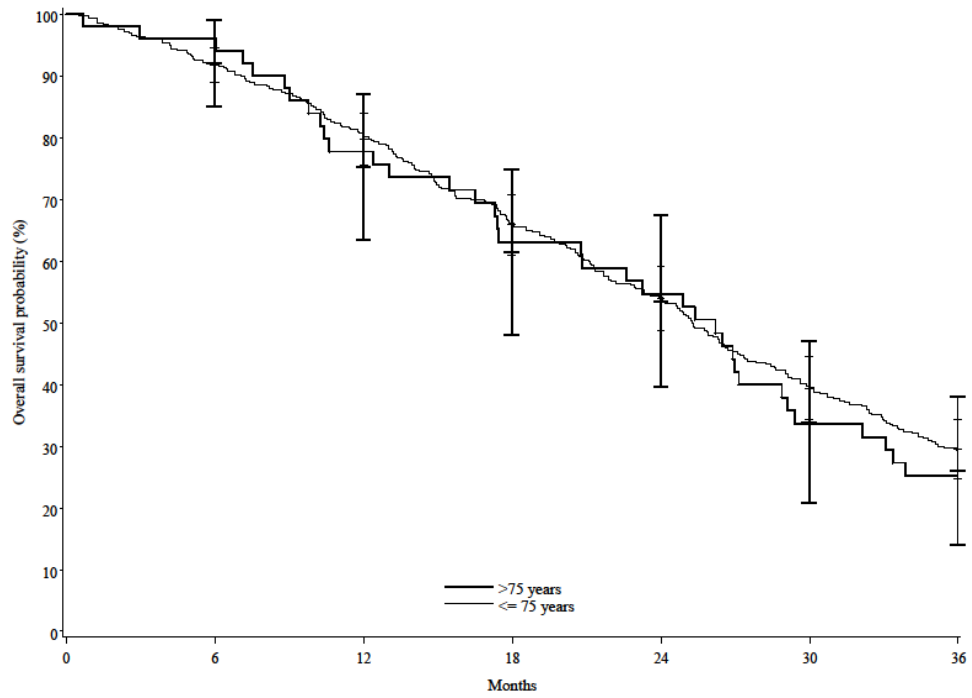
2.4.1.2 Evaluation de la survie globale

La SG médiane était de 26,2 mois [17,4 ; 29,1] dans le groupe de plus de 75 ans contre 25,3 mois [23,3 ; 27,2] dans le groupe plus jeune ($p=0,7425$) (Tableau 16) (Figure 5).

Tableau 16: Probabilité de survie selon l'âge

	Initiation	12 mois après l'initiation	24 mois après l'initiation	36 mois après l'initiation	p	Médiane de survie [IC 95 %] en mois
>75 ans						26,2 [17,4 ; 29,1]
Nombre de patients à risque	51	38	26	3	0,742	
Nombres de décès	0	11	22	36		
Nombre de patients 0	0	2	3	12		
Probabilité de survie en % [IC 100,0		77,8 [63,4 ; 87,0]	54,7 [39,7 ; 67,4]	25,2 [14,1 ; 38,1]		
<= 75 ans						25,3 [23,3 ; 27,2]
Nombre de patients à risque	360	285	187	39		
Nombres de décès	0	71	162	246		
Nombre de patients 0	0	4	11	75		
Probabilité de survie en % [IC 100,0		80,1 [75,6 ; 83,9]	54,1 [48,7 ; 59,1]	29,4 [24,7 ; 34,3]		

Figure 5 : Survie globale des patients à 24 mois, âge \geq 75 vs âge $<$ 75 (Méthode de Kaplan-Meier)



Discussion

Nous avons montré qu'en situation réelle de soin, la chimiothérapie cytostatique en association avec une thérapie ciblée est réalisable chez les patients âgés de plus de 75 ans en première ligne, lors de la prise en charge d'un adénocarcinome colique ou rectal métastatique avec des résultats d'efficacité et de tolérance similaires à ceux d'une population plus jeune (étude ETNA). Néanmoins l'étude CHU montre que la population âgée traitée par thérapie ciblée est sélectionnée. Elle n'est pas représentative de l'ensemble de la population car seul 46% des patients traités ont reçu le traitement considéré comme standard (doublet de chimiothérapie et thérapie ciblée) indiquant la nécessité d'échelle gériatrique pour sélectionner les patients âgés traités par thérapie ciblée.

1 Particularité des patients non traités

16% des patients de notre cohorte CHU n'ont pas été traités. Si l'on compare les patients non traités au reste de la population on note que la population abstention est plus âgée et avec un état général plus altéré, plus de troubles de la mobilité et de démence. Dans la littérature peu de données concernent cette population non traitée. Néanmoins l'âge influence l'absence de traitements, avec une augmentation d'abstention avec l'âge, puisque 28,3% des patients âgés de 80 à 89 ans étaient non traités en cas de cancer du colon métastatique, chiffre augmentant avec l'âge (132). Concernant l'état général ces données sont cohérentes avec la littérature puisque seulement 7% des patients avaient un OMS ≥ 2 dans l'étude observationnelle Brite(129) et 1% dans l'étude Beat (128). Ces données tendent à dire que les patients en mauvais état général ne sont pas traités avec des thérapies ciblées mais aucune information n'est fournie sur l'utilisation de cytostatique seul.

Ces études s'étendent sur une période où les thérapies ciblées venaient d'être à disposition des médecins avec peu être plus de précaution d'utilisation. Depuis de nombreuses études ont démocratisés l'utilisation des thérapies ciblées (127) pouvant faciliter leur administration auprès des patients.

Les anti EGF-R en monothérapie sont peu administrées. Néanmoins cette pratique pourra se développer dans les années à venir du fait d'une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse (133). L'utilisation de cette drogue pourra permettre un compromis entre efficacité et tolérance.

Du fait du manque de données socio-démographiques nous pouvons penser qu'elles ne sont pas prises en compte dans le choix de l'abstention. Pour la décision d'abstention, nous devons prendre en

considération aussi le fait que l'oncologue voit le patient après une première orientation. Or il a été démontré que les médecins généralistes adressaient les patients âgés atteints d'un cancer avancé selon certains critères prenant en compte le souhait du patient, de la famille, la présence de co-morbidités, le degré d'autonomie mentale et physique et l'impossibilité de réaliser des investigations poussées (145). La population vue en consultation par l'oncologue n'est probablement pas représentative de l'ensemble de la population âgée atteinte d'un cancer métastatique.

2 Caractéristiques des patients traités

2.1 La sélection des patients

D'après la cohorte du CHU les patients traités par thérapies ciblées, étaient plus jeunes et avec un meilleur état général que ceux ne recevant qu'un traitement par cytostatique avec un âge médian de 79 ans et 78,8% d'OMS 0-1 pour le bras thérapie ciblée contre un âge médian de 82 ans et 60% d'OMS 0-1 dans le groupe cytostatique. Les patients sous thérapie ciblée avaient moins d'HTA, de pathologies cardiovasculaires et de thromboses artérielles même si ces différences n'étaient significatives que pour l'hypertension artérielle. Ces données correspondent à des données récentes sur l'utilisation du bevacizumab, où en situation réelle de soins l'Avastin® est moins délivré chez les patients âgés de plus de 80 ans et ceux présentant des troubles cardiologiques (134). Ces patients traités par Avastin® sont donc sélectionnés.

Concernant les caractéristiques des patients, beaucoup de données sont manquantes dans notre cohorte CHU. Les données manquantes concernent notamment les données relatives aux éléments gériatriques avec les troubles cognitifs, la dépression et la mobilité. Le fait que ces données ne soient pas retrouvées dans le compte rendu de consultation peut être assimilé à l'absence d'élément en faveur de ces troubles par l'oncologue lors de la consultation. Néanmoins, nous ne pouvons dire avec certitude que ces patients ne présentent pas ces symptômes gériatriques car peu d'évaluation onco-gériatrique ont été réalisées. L'absence de troubles gériatriques ressentie par le médecin durant la consultation peut être erronée du fait d'un temps de consultation bref pour une évaluation gériatrique longue. L'absence de démence, de dépression ou de trouble de la mobilité est probablement sous-estimée par l'oncologue. De plus, les syndromes gériatriques sont mal définis par l'oncologue. Par exemple, la notion de démence est mal cotée avec 6,7% (n=5) patients que l'oncologue a classé comme dément alors qu'aucun MMS n'a été réalisé.

Pourtant les syndromes gériatriques semblent être importants comme le prouve l'étude d'Aparicio et al (135) qui notait qu'un MMS ≤ 27 ou qu'un test IADL anormal étaient des facteurs prédictifs de toxicité et d'hospitalisation chez des patients âgés recevant une chimiothérapie à base de 5FU, pour un cancer colorectal métastatique précédemment non traité. Une autre étude a montré une relation entre le GDS 15, l'IADL et la survenue du déclin de l'ADL chez des patients de plus de 70 ans recevant une première ligne de chimiothérapie (136). Récemment il a été démontré que le G8 avait une forte valeur pronostique sur la SG que ce soit chez des patients nouvellement diagnostiqués ou lors de progression ou rechute (137).

Une évaluation gériatrique serait nécessaire pour la bonne prise en charge des patients or un faible nombre de consultation d'oncogériatrie a été réalisé avec seulement 12% (n=9) d'évaluation onco-gériatrique réalisée principalement dans le bras chimiothérapie seul (n=5). A noter que le patient devant recevoir le traitement par capecitabine et qui n'a pas été pris en compte lors des analyses statistiques avait eu une évaluation gériatrique.

Aucun élément gériatrique ne ressort de manière fiable et reproductible dans les études. Une évaluation rapide par le G-8 pourrait être proposée aux patients que l'oncologue juge non éligible à un traitement standard.

Les autres données manquantes sont les données sociodémographiques avec notamment les situations au domicile et les aides en place. Ces données sont toutefois souvent demandées lors des consultations mais non inscrites dans le compte rendu. Aucune donnée dans la littérature ne permet de savoir si ces données rentrent en jeu dans la mise en place d'un traitement. Il paraît cohérent que ces éléments le soient, car en pratique courante l'administration de traitement anticancéreux nécessite une surveillance de la bonne tolérance à domicile. Les données manquantes sont par ailleurs plus fréquentes dans la population abstention. Ceci est cohérent car une fois la décision de prise en charge palliative symptomatique décidée, la réalisation de nouveaux examens plus ou moins traumatiques pour le patient, qui ne déboucheront sur aucune modification de traitement est inutile.

2.2 La sélection des patients sous thérapie ciblée dans la littérature

Les caractéristiques des patients sous thérapie ciblée sont globalement identiques aux données présentes dans la littérature. On note un sexe ratio et des antécédents de diabète identiques entre notre cohorte CHU et l'étude Brite (129). Seul le taux d'hypertension artérielle et d'antécédent de thrombose artérielle divergent entre les deux études avec des taux inférieurs dans la population CHU, marquant probablement une plus grande attention à la sélection des patients sur ces co-morbidités. Cet élément

est confirmé par l'étude de Tsai et al (138) ou seulement 5% des patients sous Avastin® avaient un antécédent d'accident thromboembolique contre 12,1% (n=4) dans la cohorte CHU, mais la plupart des personnes de notre cohorte présentaient des thromboses de l'artère rétinienne. Même si nous ne pouvons comparer de manière fiable les accidents thromboemboliques survenus durant l'exposition au bevacizumab entre les différentes études, cet évènement fréquent dans la population âgée, accentuée par l'administration de bevacizumab, est globalement identique entre nos deux cohortes et les autres études avec un taux d'évènements par an pour 1000 personnes de 15,90 (138), 4,1% dans la cohorte Brite (129) et 4% dans l'étude avec (127).

Les données biologiques ne peuvent être comparées aux données relatives aux essais cliniques du fait de la sélection des patients notamment par le biais de critères biologiques considérés comme normaux pour rentrer dans les études. Ces données sont néanmoins similaires aux études observationnelles (111,129).

Concernant la pathologie cancéreuse, la fréquence des localisations était globalement identique entre les patients de la cohorte CHU, Etna et les autres études (121,125,127). En revanche on note que dans notre étude, les patients ont un statut OMS plus élevé que dans les études pivots et dans les études observationnelles.

Les patients traités avec thérapie ciblée et ayant un statut OMS à 2 représentaient 17,6% dans la cohorte ETNA et 21,2% dans la cohorte CHU. Dans les études Beat ou Brite ce taux était plus bas avec un taux de l'ordre de 13% pour les patients de plus de 75 ans dans l'étude Brite (129).

Les caractéristiques des patients recevant un traitement par thérapie ciblée dans la cohorte CHU étaient relativement similaires à celles de l'étude ETNA. La seule différence notable était les troubles cardio-vasculaires plus présents dans la cohorte CHU avec 42,4% (n=14) contre 25,5% (n=13) dans la cohorte ETNA. Néanmoins cette comparaison a des limites du fait du faible nombre de co-morbidités recueilli dans la cohorte ETNA.

3 Caractéristiques des traitements utilisés

Dans nos cohortes, l'utilisation du bevacizumab était le plus souvent associée à une chimiothérapie par FOLFIRI. Dans les études observationnelles, on note que la chimiothérapie la plus utilisée n'est pas le FOLFIRI mais le FOLFOX avec près de la moitié des patients recevant un doublet de chimiothérapie à base d'oxaliplatine (128,129). L'âge n'influence pas le doublet de chimiothérapie, avec dans la cohorte ETNA autant de patients recevant un traitement par FOLFIRI dans la population de moins de 75 ans que plus de

75 ans avec respectivement 85,3% (n=307) et 86,3% (n=44). Dans les études observationnelles, le doublet le plus utilisé chez les personnes de moins de 75 ans était aussi celui le plus utilisé chez ceux de plus de 75 ans(112,129). Concernant l'utilisation de traitement de monothérapie, dans la cohorte etna aucune association de monothérapie n'a été réalisée et ce quelque soit l'âge des patients. Ce taux était de 8% (n=2) dans la cohorte CHU en cas d'association avec l'Avastin® et de 40 % (n=10) en cas de traitement par cytostatique seul. Ce taux était de 15% dans l'étude Beat (128). L'étude Brite montrait une augmentation des traitements de monothérapie avec l'âge, car considérée comme moins agressive (129) ce qui explique que le taux d'utilisation de monothérapie soit plus fréquent en cas d'absence de thérapie ciblée car les patients sont considérés comme plus fragiles.

La discussion sur l'utilisation de monothérapie dans la population âgée est débattue. L'étude MRC FOCCUS 2 (139) ne montre pas d'avantage statistiquement significatif de l'utilisation d'un doublet de chimiothérapie à base d'oxaliplatine par rapport à une monothérapie chez des patients fragiles âgés ou non, chez qui une adaptation de dose initiale était souhaitée par le médecin. Néanmoins les auteurs de cette étude préconisent l'utilisation de ce doublet de chimiothérapie. Cette population semble se rapprocher plus de la population réelle de soins avec par exemple un taux d'OMS 2 de 29%, se rapprochant plus du taux de notre étude.

Aucune étude « head to head » n'a été réalisée, mais les analyses en sous groupes semblent montrer une meilleure efficacité des doublets de chimiothérapie chez la personne âgée (120,121). L'étude récente de Cunningham (127) relance le débat avec une amélioration de la survie en cas d'association d'Avastin® à du Xeloda® permettant un compromis entre toxicité et efficacité.

D'après la cohorte CHU, en cas de traitement avec une thérapie ciblée la concession de dose initiale était moins fréquemment réalisée qu'en cas de traitement par cytostatique seul. L'ajout de thérapie ciblée ne modifiait pas la manière de réaliser cette concession de dose avec principalement une modification sur le FU en bolus (40,6%, n=30), puis de manière équivalente sur le FU en continu (25,7%, n=19) ou sur le deuxième agent cytostatique (23%, n=17).

Toujours d'après la cohorte CHU, l'adaptation de dose des cytostatiques en cours de traitement, était plus fréquente dans la population traitée avec des thérapies ciblées. Dans le bras thérapie ciblée, moins de patients ont eu un traitement adapté lors de l'initiation de la prise en charge. Cela ne signifie pas une plus grande toxicité des thérapies ciblées mais peut être une nécessité d'adapter les chimiothérapies chez les personnes âgées dès le début du traitement. Cette nécessité d'adapter les

doses signifie que l'évaluation gériatrique de l'oncologue doit être améliorée à l'aide d'évaluation gériatrique.

A notre connaissance, aucune donnée dans la littérature n'aborde ce sujet d'adaptation de dose même si dans l'étude AVEX, le Xeloda® était à dose adaptée initialement.

4 Caractéristiques des effets secondaires

D'après la cohorte ETNA, les toxicités sévères (grade 3,4) ne sont pas plus fréquentes dans la population âgée par rapport à la population jeune en cas d'utilisation de l'Avastin® (52,9% vs 47,5%) et ce même sur les toxicités spécifiques à l'Avastin®. Ces données sont cohérentes avec la littérature même si dans la littérature il est noté plus de thromboses artérielles dans la population âgée (126,129). L'absence de différence significative de thrombose artérielle dans notre étude peut s'expliquer par le manque de puissance de notre effectif. D'autre part, d'après la cohorte du CHU, chez les patients âgés, les toxicités spécifiques aux thérapies ciblées ne sont pas plus fréquentes qu'en cas de traitement par cytostatique seul. Ce résultat s'explique par le fait que les pathologies rencontrées chez les personnes âgées sont du même type que les effets secondaires de l'Avastin® (thrombose veineuse, thrombose artérielle, HTA, insuffisance cardiaque...). Sans ce traitement cette population est susceptible de développer ce type de pathologie. En les comparant aux toxicités rencontrées dans les études pivots, les patients de nos cohortes ne présentent pas plus de toxicités graves (126,129). Ceci est probablement dû au fait que les patients sous Avastin® sont sélectionnés, y compris en situation réelle de soins, comme le démontre l'étude de Tsai et al (138). D'après le registre Américain SEER, 6803 patients de plus de 65 ans ont été traités par chimiothérapie entre 2005 et 2009, 41% des patients ont reçu un traitement par Avastin®. Le taux d'accident thromboembolique était plus élevé en cas de traitement par bevacizumab (HR = 1,82, 95% CI = 1,20–2,76, P < 0,001). Il n'était pas noté d'association entre le traitement anti-angiogénique et l'insuffisance cardiaque (HR = 0,97, 95% CI = 0,65, 1,45). Les auteurs concluaient à des taux plus faible que ceux décrit dans les essais pivots et donc une sélection des patients.

5 Caractéristiques de l'efficacité

5.1 Comparaison des taux de survie

Concernant le taux de SSP, celui-ci était identique aussi bien dans les études observationnelles Brite ou Beat, que dans les cohortes Etna ou CHU avec une SSP médiane de l'ordre de 10 mois. Dans notre cohorte CHU, ce taux était relativement identique entre les patients qui recevaient une thérapie ciblée et

ceux qui recevaient un traitement par cytotoxique seul. Plus de patients du groupe cytostatique ont reçu un traitement en monothérapie. Cette faible différence vient du fait que dans le groupe cytostatique, plus de patient ont été opérés. Lorsque l'on considère les deux groupes avec et sans thérapie ciblée en excluant les patients opérés, la différence de SSP médiane était significative.

Concernant la SG, l'étude Etna montrait une SG plus importante que toutes les études observationnelles avec une SG médiane de 26,2 mois contre 14,5 mois pour la cohorte CHU traitée par thérapie ciblée, 16,6 mois pour l'étude Beat (128) et 19,2 mois pour l'étude Brite (129). A noter que dans la cohorte CHU ce taux était de 8,6 mois pour la population traitée par cytostatique seul en excluant les patients opérés.

Dans la cohorte CHU, l'utilisation de thérapie ciblée augmentait la SSP et la SG uniquement si on excluait les patients ayant subi une chirurgie d'exérèse.

Ce résultat est certes plus bas que les autres taux de SG mais il est à pondérer avec le fait que cette cohorte comporte plus de patients avec un OMS à 2, Or l'altération de l'état général est un facteur de risque de mortalité dans les essais (30,140) expliquant aussi que le taux de SG médiane soit plus faible lors des études observationnelles par rapport aux essais cliniques.

5.2 Les thérapies en deuxième ligne

L'autre raison de la différence est le type de deuxième ligne administrée. Le pourcentage d'administration de deuxième ligne varie selon les études passant de 22% (123) à 84,2% (129). Dans l'étude Brite, le type de chimiothérapie utilisé en deuxième ligne varie avec plus de 40% de l'ensemble de la population traitée en première ligne recevant une association de chimiothérapie et de thérapie ciblée et moins de 40% recevant une chimiothérapie seule (129). Dans nos études, le taux de seconde ligne était de 67,4% dans l'étude Etna et de 50,9% dans la cohorte CHU. L'utilisation de thérapie ciblée en première ligne n'influçait pas la réalisation d'un traitement de seconde ligne puisqu'autant de patients étaient traités en deuxième ligne dans le bras cytostatique seul que dans le bras thérapie ciblée. En revanche dans l'étude CHU la chimiothérapie était différente entre ces deux bras avec plus d'administration de thérapie ciblée en seconde ligne pour les patients qui en ont déjà reçue en première ligne. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients recevant un traitement ciblé initialement étaient en meilleur état général et donc plus apte pour recevoir un traitement considéré comme lourd en deuxième ligne. De plus les co-morbidités excluant les patients lors de la première ligne étaient toujours

présentes lors de la deuxième ligne. Ce plus grand nombre d'utilisation de thérapie ciblée dans ce bras de traitement en seconde ligne était aussi retrouvé en 3^{ème} ligne.

Alors que dans la cohorte ETNA l'âge n'influçait pas la fréquence des secondes lignes, dans l'étude Brite, on notait moins de seconde ligne parmi les personnes âgées(129).

Depuis la réalisation de notre étude, la poursuite d'anti VEGF permettait une augmentation de la survie y compris pour des patients ayant reçu un anti VEGF en première ligne(141)(142).

A l'inverse nous pouvons nous étonner du taux de SG de l'étude ETNA, supérieure aux autres taux. Cette supériorité est difficilement explicable. Dans l'ensemble de la cohorte ce meilleur taux a été expliqué par un taux de résection plus important mais ce phénomène n'est pas retrouvé dans la population âgée.

5.3 Les paramètres d'efficacité

Une réflexion récente sur les objectifs des études cancérologiques chez les personnes âgées posait la question de savoir si les taux de survie étaient les meilleures évaluations dans cette population. D'autres critères principaux étaient proposés comme la survie sans maladie, des co-critères, des critères composites, le temps jusqu'à échappement du traitement, la qualité de vie ou la préservation des capacités fonctionnelles ou d'indépendance. Chacun de ces objectifs ont des avantages et des inconvénients (143).

Concernant le taux de réponse, il est difficile de comparer notre taux de réponse aux autres études car celui-ci n'est pas réalisé de manière aussi rigoureuse que dans les essais cliniques avec notamment une deuxième lecture des scanners d'évaluation. Cela peut expliquer que notre taux de réponse soit plus élevé que dans certaines études avec par exemple un taux de réponse partiel de 17% dans l'étude avec contre 30,3% dans la cohorte CHU et 52,9% dans la cohorte Etna (127).

La différence de taux de réponse entre les patients sous thérapie et ceux sous cytostatique se retrouve dans notre étude comme dans les essais cliniques comparant des thérapies ciblées aux cytostatiques (110,127). A noter que dans la cohorte CHU on notait plus de rémissions complètes sous cytotoxique seul, ce phénomène vient du fait que plus de patients dans ce bras recevaient de la chimiothérapie dans une optique de chirurgie ultérieure.

5.4 La chirurgie

Le taux de résection dans notre étude, était légèrement plus important que dans l'étude Brite avec 22% d'intention de résection dans notre cohorte CHU contre 7,6% de résection pour l'ensemble de la population (129).

Il faut néanmoins être vigilant à la chirurgie après la réalisation de chimiothérapie néo-adjuvante avec des thérapies ciblées dans la population âgée car 15% (n=2) des patients opérés sont décédés en post opératoire. Les patients avaient reçu précédemment un traitement par folfiri Avastin® et folfox Erbitux®.

Néanmoins la réalisation d'une chirurgie aboutissant à une résection complète permet une meilleure survie de la population traitée comme le montre la cohorte CHU avec une SG médiane de 26,8 mois chez les patients opérées. Nous ne pouvons pas savoir en revanche si la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante en association avec une thérapie ciblée permet d'augmenter la SG. Le seul élément que nous avons est que l'utilisation de thérapie ciblée permet d'augmenter le taux de réponse et par la même les possibilités de résection. Cependant d'après notre étude, l'utilisation de thérapie ciblée en néo-adjuvant dans une population âgée peut majorer les complications post-opératoires. Il faut relativiser ce résultat au vu du nombre de patients et au manque de données dans la littérature.

6 Les limites des études

6.1 Caractère rétrospectif

Les limites liées à notre étude CHU sont la rétrospectivité des données, avec beaucoup de perte de données ou de données manquantes. Néanmoins Wildiers et al. proposaient pour la population âgée cancéreuse d'évaluer les traitements par le biais d'essais cliniques de phase II ou III mais aussi à l'aide de registre rétrospectif (143).

6.2 Absence d'évaluation onco-gériatrique

Le manque de données correspond à l'absence d'anomalie retrouvée par le médecin lors de la consultation, notamment pour la recherche de trouble cognitif, de dépression et de mobilité. Les autres données manquantes étaient des données liées aux habitudes de vies.

Le manque de donnée est lié à l'absence de consultation d'onco-gériatrique soit par manque de temps soit par manque de formation. Pourtant, malgré cette absence, dans notre population CHU, la tolérance et l'efficacité du traitement paraissaient similaires aux autres études.

6.3 Caractère monocentrique

Une autre limite de l'étude vient du fait que la cohorte CHU soit monocentrique avec seulement deux médecins ayant vu les patients en consultation. La décision d'abstention peut être considérée comme les pratiques d'un centre et non une pratique reconnue. Elle donne néanmoins une orientation sur les pratiques liées aux décisions d'abstention et aux choix de traitements avec plus d'abstention en cas d'altération de l'état général et de troubles de la mobilité ou mentaux. L'âge semble aussi influencer cette décision avec un âge plus avancé dans le bras abstention.

7 Perspectives

En s'intéressant à la population qui a une SSP faible, certaines pathologies étaient plus fréquemment retrouvées comme les thromboses artérielles, les pathologies cardio-vasculaires et les thromboses veineuses par rapport au reste de la population. La population avec une progression rapide était plus âgée et avec un état général plus altéré que la population ne progressant pas rapidement. Cela pourrait signifier qu'une sélection plus rigoureuse pourrait être réalisée à l'aide d'outils gériatriques déjà validés afin d'optimiser les choix de traitements. Cette décision peut être réalisée à l'aide d'un test de dépistage rapide type G8, débouchant en cas de test inférieur à 14 à une évaluation gériatrique (27). Néanmoins cette coopération entre oncologue et gériatre s'avère compliquée comme le démontre l'étude de Kenis et al (144). Sur 1967 patients ayant plus de 70 ans et pris en charge pour une tumeur solide ou liquide, des anomalies gériatriques ont été diagnostiquées dans 51,2% (n=931 patients). Dans le groupe où le médecin a été informé des résultats, une intervention gériatrique a été réalisée dans 25,7% (n=286 patients). Pour 25,3% des patients (n=282 patients), l'évaluation gériatrique a influencé le traitement décidé par le médecin. A noter qu'une étude récente a démontré que l'altération du score G8 était aussi un facteur pronostique sur le déclin fonctionnel et la SG chez 937 sujets âgés cancéreux de plus de 70 ans (137).

La mise en place de consultation conjointe entre l'oncologue et le gériatre permettrait de ne pas perdre les évaluations gériatriques et permettrait un dialogue entre les deux spécialités afin d'optimiser le traitement du patient.

Conclusion

En conclusion, ce travail permet de montrer que moins de la moitié des patients âgés traités en première ligne pour un cancer colorectal métastatique ont reçu un traitement standard. Les résultats d'efficacité et de tolérance des thérapies ciblées sont comparables à celle de la population jeune. Néanmoins on observe des adaptations de dose quasi systématiques dans la population âgée considérée favorable.

La décision d'abstention est faite pour 16% de la population. L'abstention est décidée sur l'âge, l'état général, les troubles cognitifs et la dépression.

La sélection des patients est peu réalisée à l'aide d'évaluation onco-gériatrique. La démocratisation de cet outil permettrait un meilleur choix de traitement et des aides plus adaptées afin de pallier les fragilités diagnostiquées afin d'optimiser le traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1, Yancik R, Ries LAG. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol.* avr 2004;31(2):128-136,
- 2, Rapport_1901_v3 - rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf [Internet]. [cité 1 août 2013]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf
- 3, Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013, *CA Cancer J Clin.* janv 2013;63(1):11-30,
- 4, Yancik R, Ries LA. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am.* févr 2000;14(1):17-23,
- 5, Karas S Jr. The potential for drug interactions. *Ann Emerg Med.* déc 1981;10(12):627-630,
- 6, Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol.* 15 févr 2001;19(4):1147-1151,
- 7, Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med.* nov 2002;18(4):737-757,
- 8, Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med.* 12 avr 2001;344(15):1111-1116,
- 9, Eagles JM, Beattie JA, Restall DB, Rawlinson F, Hagen S, Ashcroft GW. Relation between cognitive impairment and early death in the elderly. *BMJ.* 27 janv 1990;300(6719):239-240,
- 10, Cancer of the Colon and Rectum - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [cité 1 août 2013]. Disponible sur: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
- 11, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012, *Eur J Cancer.* avr 2013;49(6):1374-1403,
- 12, Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005, *Rev Épidémiologie Santé Publique.* juin 2008;56(3):159-175,
- 13, Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncol Williston Park N.* nov 2000;14(11A):221-227,
- 14, Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer.* juin 2010;46(9):1502-1513,

- 15, Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The oncologist*. 2000;5(3):224-237,
- 16, National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. *J Am Geriatr Soc*. avr 1988;36(4):342-347,
- 17, Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 23 oct 1993;342(8878):1032-1036,
- 18, Maas HAAM, Janssen-Heijnen MLG, Olde Rikkert MGM, Machteld Wymenga AN. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer*. oct 2007;43(15):2161-2169,
- 19, Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, Carnes M, Hamdy RC, Hsieh F, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med*. 21 mars 2002;346(12):905-912,
- 20, Wedding U, Höffken K. Care of breast cancer in the elderly woman--what does comprehensive geriatric assessment (CGA) help? *Support Care Cancer*. déc 2003;11(12):769-774,
- 21, Freyer G, Geay J-F, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin J-P, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol*. nov 2005;16(11):1795-1800,
- 22, Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol*. 1 oct 2005;23(28):6865-6872,
- 23, Ingram SS, Seo PH, Martell RE, Clipp EC, Doyle ME, Montana GS, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J Clin Oncol*. 1 févr 2002;20(3):770-775,
- 24, Min LC, Elliott MN, Wenger NS, Saliba D. Higher vulnerable elders survey scores predict death and functional decline in vulnerable older people. *J Am Geriatr Soc*. mars 2006;54(3):507-511,
- 25, Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. déc 2001;49(12):1691-1699,
- 26, Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codecà C, Di Maria G, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol*. 20 avr 2010;28(12):2046-2050,
- 27, 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*. août 2012;23(8):2166-2172,

- 28, Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* oct 2012;13(10):e437-444,
- 29, Karnofsky D, Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Evaluation of chemotherapeutic agents. Macleod CM. New-York; 1949, 199-205 p.
- 30, Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer.* 15 avr 1980;45(8):2220-2224,
- 31, Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer.* juin 1996;32A(7):1135-1141,
- 32, Pentheroudakis G, Fountzilas G, Kalofonos HP, Golfopoulos V, Aravantinos G, Bafaloukos D, et al. Palliative chemotherapy in elderly patients with common metastatic malignancies: A Hellenic Cooperative Oncology Group registry analysis of management, outcome and clinical benefit predictors. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2008;66(3):237-247,
- 33, 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):3377-3386,
- 34, Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* déc 1983;31(12):721-727,
- 35, MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J.* févr 1965;14:61-65,
- 36, Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-186,
- 37, Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 15 janv 2002;20(2):494-502,
- 38, Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* avr 1998;16(4):1582-1587,
- 39, Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA.* 20 juin 2001;285(23):2987-2994,
- 40, Narain P, Rubenstein LZ, Wieland GD, Rosbrook B, Strome LS, Pietruszka F, et al. Predictors of immediate and 6-month outcomes in hospitalized elderly patients. The importance of functional status. *J Am Geriatr Soc.* sept 1988;36(9):775-783,

- 41, Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA*. 15 avr 1998;279(15):1187-1193,
- 42, Siu AL, Morishita L, Blaustein J. Comprehensive geriatric assessment in a day hospital. *J Am Geriatr Soc*. oct 1994;42(10):1094-1099,
- 43, Stafford RS, Cyr PL. The impact of cancer on the physical function of the elderly and their utilization of health care. *Cancer*. 15 nov 1997;80(10):1973-1980,
- 44, Keating NL, Nørredam M, Landrum MB, Huskamp HA, Meara E. Physical and mental health status of older long-term cancer survivors. *J Am Geriatr Soc*. déc 2005;53(12):2145-2152,
- 45, Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer*. 15 janv 1996;77(2):395-401,
- 46, Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. déc 2007;133(12):945-950,
- 47, Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15):1829-1834,
- 48, Podsiadlo D, Richardson S. The timed « Up & Go »: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. févr 1991;39(2):142-148,
- 49, Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. févr 1986;34(2):119-126,
- 50, Iezzoni LI, Park ER, Kilbridge KL. Implications of mobility impairment on the diagnosis and treatment of breast cancer. *J Womens Health* 2002, janv 2011;20(1):45-52,
- 51, Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. nov 2005;53(11):1897-1904,
- 52, Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc*. oct 2004;52(10):1681-1687,
- 53, Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. nov 1975;12(3):189-198,
- 54, Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc*. nov 1993;41(11):1235-1240,

- 55, Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc.* oct 2004;52(10):1681-1687,
- 56, Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, Giltay EJ, Verlaan HACM, van der Geest LGM, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* août 2011;79(2):205-212,
- 57, Hurria A, Goldfarb S, Rosen C, Holland J, Zuckerman E, Lachs MS, et al. Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Res Treat.* août 2006;98(3):343-348,
- 58, Chen H, Cantor A, Meyer J, Beth Corcoran M, Grendys E, Cavanaugh D, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. *Cancer.* 15 févr 2003;97(4):1107-1114,
- 59, Extermann M, Meyer J, McGinnis M, Crocker TT, Corcoran MB, Yoder J, et al. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2004;49(1):69-75,
- 60, Yesavage JA, Sheikh JI. 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clin Gerontol.* 1986;5(1-2):165-173,
- 61, Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *The oncologist.* avr 2005;10(4):262-268,
- 62, Goodwin JS, Zhang DD, Ostir GV. Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc.* janv 2004;52(1):106-111,
- 63, Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES, Holmes MD, Kawachi I. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1 mars 2006;24(7):1105-1111,
- 64, 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,
- 65, Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr Cancer.* 2003;46(2):148-157,
- 66, Newman AB, Yanez D, Harris T, Duxbury A, Enright PL, Fried LP, et al. Weight change in old age and its association with mortality. *J Am Geriatr Soc.* oct 2001;49(10):1309-1318,
- 67, Reynolds MW, Fredman L, Langenberg P, Magaziner J. Weight, weight change, mortality in a random sample of older community-dwelling women. *J Am Geriatr Soc.* déc 1999;47(12):1409-1414,
- 68, Landi F, Zuccalà G, Gambassi G, Incalzi RA, Manigrasso L, Pagano F, et al. Body mass index and mortality among older people living in the community. *J Am Geriatr Soc.* sept 1999;47(9):1072-1076,

- 69, Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl.* oct 2005;24(5):801-814,
- 70, Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract.* août 2005;20(4):369-376,
- 71, Read JA, Choy STB, Beale PJ, Clarke SJ. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. *Nutr Cancer.* 2006;55(1):78-85,
- 72, Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, Giltay EJ, Verlaan HACM, van der Geest LGM, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* août 2011;79(2):205-212,
- 73, Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* oct 1980;69(4):491-497,
- 74, Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B, Nguyen M-L, Gornet J-M, Misset J-L, et al. Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Ann Oncol.* janv 2003;14(1):36-41,
- 75, Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer.* 2010;10:50,
- 76, Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2009;15(8):2920-2926,
- 77, Brain EGC, Mertens C, Girre V, Rousseau F, Blot E, Abadie S, et al. Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: A French Geriatric Oncology Group (GERICO) phase II multicentre trial. *Crit Rev Oncol Hematol.* oct 2011;80(1):160-170,
- 78, Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther.* avr 2007;32(2):169-175,
- 79, Gironés R, Torregrosa D, Díaz-Beveridge R. Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* mars 2010;73(3):236-245,
- 80, Rozzini R, Frisoni GB, Ferrucci L, Barbisoni P, Sabatini T, Ranieri P, et al. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age Ageing.* juill 2002;31(4):277-285,

- 81, Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 26 mai 2004;291(20):2441-2447,
- 82, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Spitznagel EL Jr, Steyerberg EW. Comparison of Scoring Methods for ACE-27: Simpler Is Better. *J Geriatr Oncol.* 1 juill 2012;3(3):238-245,
- 83, Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* mars 1992;41(3):237-248,
- 84, Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* nov 1994;47(11):1245-1251,
- 85, Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383,
- 86, Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* juill 2000;18(13):2529-2536,
- 87, Houterman S, Janssen-Heijnen MLG, Verheij CDGW, Kil PJM, van den Berg HA, Coebergh JW. Greater influence of age than co-morbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: an in-depth population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006;9(2):179-184,
- 88, Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med.* mars 1986;80(3):435-442,
- 89, Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol.* août 2007;18(8):1314-1321,
- 90, Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 15 nov 2004;22(22):4626-4631,
- 91, Yee KWL, Pater JL, Pho L, Zee B, Siu LL. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol.* 15 avr 2003;21(8):1618-1623,
- 92, Gridelli C, Morabito A, Gebbia V, Mencoboni M, Carrozza F, Viganò MG, et al. Cetuximab and gemcitabine in elderly or adult PS2 patients with advanced non-small-cell lung cancer: The cetuximab in advanced lung cancer (CALC1-E and CALC1-PS2) randomized phase II trials. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2010;67(1):86-92,

- 93, Townsley CA, Pond GR, Oza AM, Hirte HW, Winqvist E, Goss G, et al. Evaluation of adverse events experienced by older patients participating in studies of molecularly targeted agents alone or in combination. *Clin Cancer Res.* 1 avr 2006;12(7 Pt 1):2141-2149,
- 94, Spigel DR, Hainsworth JD, Shipley DL, Ervin TJ, Kohler PC, Lubiner ET, et al. A randomized phase II trial of pemetrexed/gemcitabine/bevacizumab or pemetrexed/carboplatin/bevacizumab in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* janv 2012;7(1):196-202,
- 95, Leighl NB, Zatloukal P, Mezger J, Ramlau R, Moore N, Reck M, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAiL). *J Thorac Oncol.* déc 2010;5(12):1970-1976,
- 96, Laskin J, Crinò L, Felip E, Franke F, Gorbunova V, Groen H, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer: safety of avastin in lung trial (MO19390). *J Thorac Oncol.* janv 2012;7(1):203-211,
- 97, Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol.* 1 janv 2008;26(1):60-65,
- 98, Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, Thomssen C, Passos-Coelho JL, Benedetti G, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer.* nov 2011;47(16):2387-2395,
- 99, Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber H-P, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 15 août 2007;99(16):1232-1239,
- 100, 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* août 2000;18(16):2938-2947,
- 101, Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1 juin 2004;22(11):2084-2091,
- 102, Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 20 avr 2008;26(12):2006-2012,

- 103, Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*. 28 juin 2011;105(1):58-64,
- 104, Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 25 mars 2000;355(9209):1041-1047,
- 105, Rea DW, Nortier JWR, Ten Bokkel Huinink WW, Falk S, Richel DJ, Maughan T, et al. A phase I/II and pharmacokinetic study of irinotecan in combination with capecitabine as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. juill 2005;16(7):1123-1132,
- 106, Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 20 oct 2007;25(30):4779-4786,
- 107, Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):4866-4875,
- 108, Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1670-1676,
- 109, Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 27 mars 2006;94(6):798-805,
- 110, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2004;350(23):2335-2342,
- 111, Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol*. nov 2009;20(11):1842-1847,
- 112, Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnar FF, Purdie DM, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *The oncologist*. sept 2009;14(9):862-870,
- 113, Lièvre A, Bachet J-B, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 20 janv 2008;26(3):374-379,

- 114, Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2 avr 2009;360(14):1408-1417,
- 115, 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.* 10 févr 2009;27(5):663-671,
- 116, Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol.* sept 2004;15(9):1330-1338,
- 117, Feliu J, Escudero P, Llosa F, Bolaños M, Vicent J-M, Yubero A, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1 mai 2005;23(13):3104-3111,
- 118, 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):1439-1444,
- 119, François E, Berdah J-F, Chamorey E, Lesbats G, Teissier E, Codoul J-F, et al. Use of the folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* nov 2008;62(6):931-936,
- 120, Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard J-Y, Hecker H, Stephens RJ, et al. irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 20 mars 2008;26(9):1443-1451,
- 121, Figer A, Perez-Staub N, Carola E, Tournigand C, Lledo G, Flesch M, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer.* 15 déc 2007;110(12):2666-2671,
- 122, 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.* 1 sept 2006;24(25):4085-4091,
- 123, Feliu J, Salud A, Escudero P, Lopez-Gómez L, Bolaños M, Galán A, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 10 avr 2006;94(7):969-975,
- 124, Comella P, Natale D, Farris A, Gambardella A, Maiorino L, Massidda B, et al. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma: final results of the Southern Italy Cooperative Oncology Group Trial 0108. *Cancer.* 15 juill 2005;104(2):282-289,

- 125, Jackson NA, Barrueco J, Soufi-Mahjoubi R, Marshall J, Mitchell E, Zhang X, et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. *Cancer*. 15 juin 2009;115(12):2617-2629,
- 126, Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr U-P. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. mai 2010;136(5):737-743,
- 127, 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):1077-1085,
- 128, Page 381 - ECCO15_AbstractBook [Internet]. [cité 1 août 2013]. Disponible sur: http://www.ecco-org.eu/ecco_content/ECCO15_AbstractBook/files/assets/seo/page381.html
- 129, Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar 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):329-339,
- 130, Jehn CF, Böning L, Kröning H, Possinger K, Lüftner D. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 17 janv 2012;106(2):274-278,
- 131, 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):339-345,
- 132, Small AC, Tsao C-K, Moshier EL, Gartrell BA, Wisnivesky JP, Godbold JH, et al. Prevalence and characteristics of patients with metastatic cancer who receive no anticancer therapy. *Cancer*. 1 déc 2012;118(23):5947-5954,
- 133, Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 12 sept 2013;369(11):1023-1034,
- 134, Fu AZ, Tsai H-T, Marshall JL, Freedman AN, Potosky AL. Utilization of bevacizumab in US elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 11 oct 2013;
- 135, 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*. 10 avr 2013;31(11):1464-1470,

- 136, Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc J-F, Ceccaldi J, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1 nov 2013;31(31):3877-3882,
- 137, Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Grève J, Conings G, Milisen K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1 janv 2014;32(1):19-26,
- 138, Tsai H-T, Marshall JL, Weiss SR, Huang C-Y, Warren JL, Freedman AN, et al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: a population-based study. *Ann Oncol.* juin 2013;24(6):1574-1579,
- 139, Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet.* 21 mai 2011;377(9779):1749-1759,
- 140, Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 20 avr 2009;27(12):1948-1955,
- 141, Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 1 oct 2012;30(28):3499-3506,
- 142, Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2013;14(1):29-37,
- 143, Wildiers H, Mauer M, Pallis A, Hurria A, Mohile SG, Luciani A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol.* 10 oct 2013;31(29):3711-3718,
- 144, Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol.* mai 2013;24(5):1306-1312,
- 145, Delva F, Marien E, Fonck M, Rainfray M, Demeaux J-L, Moreaud P, et al. Factors influencing general practitioners in the referral of elderly cancer patients. *BMC Cancer.* 2011;11:5,

Serment médical

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

(Serment réactualisé par le Pr. Bernard Hoerni, adopté par le conseil de l'Ordre en avril 1996)

Résumé

Title: Under prescription of target therapy in first-line metastatic colorectal cancer in elderly people: a cohort study in a French center.

Background: Elderly people are often under-represented in clinical trials of metastatic colorectal cancer (mCRC). Although the safety and effectiveness of the bevacizumab-based treatment in elderly people has been found in an observational cohort study, little data has been reported on the treatment of elderly patients in general. We conducted a cohort study to evaluate the use of targeted therapies (TT), including anti VEGF and anti EGF-R, in patients aged ≥ 75 years.

Method: We included all consecutive patients aged ≥ 75 years seen for decision of first-line mCRC treatment in the Bordeaux University Hospital from 2008 to 2012, Socio-demographic characteristics and comorbidities were first compared between treated and untreated patients and, then, between treatment groups (TT vs no TT) as well as type and patterns of chemotherapy / TT used and adverse events. Median progression free survival (PFS) and median overall survival (OS) were estimated.

Results: We identified 75 patients (median age: 82 years) ; 12% (n=9) had an oncogeriatric consultation. No specific treatment was decided for 16% of them (n=12). Older age ($p=0,002$), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status >2 ($p<0,001$), alteration of mobility ($p<0,001$), and cognitive disorders ($p=0,002$) were more frequent in untreated patients. Among the treated patients excluding 5 patients treated with only anti EGF-R and one patient who did not receive the treatment (capecitabine) (n=57), TT were administered in 33 patients (44%) of all cohort. TT was associated with a polychemotherapy in 87,9% of patients (n=29) and with a monochemotherapy in 12,1% (n=4). Bevacizumab was administered to 75,8% (n=25) and anti EGF-R therapy to 24,2% (n=8) of the TT group. Older age ($p=0,01$), ECOG >2 ($p<0,001$), and arterial hypertension ($p=0,04$) were more frequent in patients treated without TT. A chemotherapy dose reduction was more often performed in patients without TT (83,3% vs 60,6%, $p=0,06$). The number of adverse events was greater in the TT group: 50% of patients (n=12) in non-TT group did not have a serious adverse event vs 21,2% (n=7) in TT group ($p=0,05$). When excluding patients who underwent metastasectomy after first-line therapy, median PFS was 10,3 months in the TT group and 3,6 months in the non-TT; median OS was 15,1 months and 8,6 months, respectively.

Conclusions: In routine clinical practice, many elderly patients with mCRC do not receive anticancer therapy and few patients have a geriatric evaluation. Elderly patients receiving TT in first-line therapy of mCRC were selected and represented less than half of patients seen for first-line mCRC. Patients who received TT had more serious adverse events but better survival outcomes. The proportion of patients treated with TT could be increased with more oncogeriatric evaluations.

Prise en charge initiale du cancer colorectal métastatique non résécable d'emblée, chez les patients de plus de 75 ans, en situation réelle de soins

RESUME :

Rationnel: La population gériatrique est hétérogène et le traitement de chimiothérapie doit souvent être adapté, le plus souvent de manière empirique par l'expérience du clinicien, pourtant de nombreux outils gériatriques sont disponibles. Du fait du manque de représentativité et de la sélection des personnes âgées au sein des essais cliniques, ces traitements lourds sont peu évalués dans cette population. Les études observationnelles en situations réelles de soins et les études de cohortes de patients consécutifs, dans la population âgée, permettent respectivement l'évaluation de l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques et d'évaluer plus largement les pratiques de soins.

Matériel et méthode: Cette étude analyse deux études observationnelles réalisées à partir de situations réelles de soins. La population CHU Bordeaux inclut des patients de plus de 75 ans vus la première fois en consultation entre 2008 et 2012 pour la prise en charge initiale d'un adénocarcinome colique ou rectal métastatique non résécable d'emblée. L'étude ETNA inclut les patients traités par avastin en première ligne d'un cancer colorectal métastatique entre 2006 et 2007 avec une analyse en sous groupe de la population âgée par rapport à la population jeune. Nous étudierons les modalités d'utilisations, l'efficacité et la tolérance et rechercherons les éléments cliniques ou biologiques qui guident le clinicien dans sa prise de décision. Nous évaluerons la représentativité de l'étude ETNA en fonction des résultats de la cohorte CHU.

Résultats: Les résultats de la cohorte CHU nous montrent que les patients non traités (n=12) sont plus fréquemment âgés (p=0,002) avec une altération de l'état général (p<0.001), des troubles de la mobilité (< 0,001) et des troubles cognitifs (p=0,002). Les caractéristiques liées à la tumeur ne rentrent pas en compte dans cette décision. Près de la moitié (46%) (n=25) des patients traités ont reçu un traitement standard. 43% (n=25) n'ont pas reçu de thérapie ciblée. Concernant la décision de mise sous thérapie ciblée, l'âge (p=0.01), l'état général (p<0.001), l'absence d'hypertension artérielle (p=0,04) sont les principaux éléments qui orientent le clinicien dans sa prise de décision. Même si on notait plus d'effets secondaires (p=0.05) dans le bras thérapie ciblée la tolérance semblait acceptable. Les résultats de la cohorte ETNA montre que l'efficacité dans la population âgée était similaire à celle de la population jeune avec une survie médiane sans progression de 10.6 mois [8.8 ; 12.8] et une survie globale médiane de 26.2 mois [17.4 ; 29.1]. Ces données étaient relativement similaires à celles de notre cohorte CHU pour le sous groupe traité par le même thérapeutique.

Conclusion: Notre étude montre que les patients âgés traités pour un cancer colorectal métastatique sont sélectionnés en fonction de leur âge, de leur état général et de certaines de leurs co-morbidités tant pour l'instauration d'un traitement que pour la mise en place de thérapie ciblée. L'efficacité et la tolérance des thérapies ciblées pour les patients âgés sont identiques à celles des patients jeunes. Le sous groupe patients âgés de l'étude ETNA n'a au mieux qu'une représentativité de 50% de l'ensemble des sujets âgés traités. La sélection des patients âgés recevant une thérapie ciblée pourrait être améliorée à l'aide d'échelle gériatrique.

DISCIPLINE : Médecine (Oncologie médicale)

MOTS CLEFS : Cancer colorectal, personne âgées, thérapie ciblée, évaluation gériatrique

Université de Bordeaux
146, Rue Léo Saignant, 33076 Bordeaux Cedex