

Liste des abréviations :

5-FU : 5 Fluoro-uracile

CCRM : cancer colorectal métastatique

IgG: Immunoglobuline de type G

EGFR : Epidermal growth factor receptor

VEGF: Vascular endothelial growth factor

CALGB: Cancer and Leukemia Group B

SWOG: Southwest Oncology Group

LV-5FU: Leucovorine 5-Fluorouracile

SSP : Survie sans progression

PFS : Progression Free Survival

SG : Survie globale

OS: Overall Survival

PS : Performance status

NCI-CTCAE 4.03 : National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0

UGT1A1: UDP-glucuronosyltransferase 1 polypeptide A1

DPD: Dihydropyrimidine déshydrogénase

IC 95%: Intervalle de confiance à 95%

OMS: Organisation mondiale de la santé

ACE 27 : Adult Comorbidity Evaluation Index

CIRS : Cumulative Illness Rating scale

PLAN

INTRODUCTION	12
1. Introduction :	13
2. Traitement actuel :	13
3. Problématique :	14
4. Traitement du sujet âgé:	15
PATIENTS ET METHODES:	17
1. Sélection et description de la cohorte de patients	18
2. Type de traitements	19
3. Evaluation de la survie	21
4. Aspects éthiques et réglementaires :	21
5. Analyses statistiques :	22
RESULTATS	23
1. Etude descriptive de la population :	24
2. Traitements reçus	25
3. Survie :	26
DISCUSSION	28
1. Caractéristiques de notre population :	29
2. Efficacité	31
3. Toxicité :	33
4. Statut ras	33
CONCLUSION :	34
BIBLIOGRAPHIES ET REFERENCES	35
FIGURES	41
TABLEAUX	47
TABLE DES MATIERES	58
ANNEXES	60

INTRODUCTION

1. Introduction :

Le cancer colorectal est la troisième cause de cancer et le quatrième en terme de mortalité dans le monde (1,2). Deuxième cause de mortalité par cancer avec plus de 17000 décès par an, il touche en France chaque année plus de 40000 nouveaux patients. A l'instar de nombreuses tumeurs solides, il reste une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic de 71 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme. L'âge médian au décès est, respectivement, de 77 et 81 ans (3,4). La survie à 5 ans diminue avec l'âge avec 66% chez les 15-44 ans contre 50% chez les plus de 75ans. Environ 50% des patients atteints d'un cancer colorectal développeront des métastases et 25% se présentent d'emblée avec une atteinte à distance (5).

2. Traitement actuel :

En dehors de localisations secondaires exclusivement hépatiques où un traitement curateur chirurgical garde toute sa justification, la chimiothérapie cytotoxique reste la pierre angulaire du traitement des cancers colorectaux métastatiques. Elle a permis en moins de 20 ans de passer d'une médiane de survie globale de moins de 6 mois à plus de 3 ans (5).

Le traitement systémique consiste le plus souvent en une chimiothérapie à base de 5 FU associée à un deuxième cytotoxique : l'Oxaliplatine ou l'Irinotecan (5-8). Récemment, l'ajout à ces doublets d'une biothérapie antiangiogénique ou inhibitrice de l'EGFR a permis de gagner en efficacité. En effet l'ajout à une chimiothérapie du bevacizumab, anticorps monoclonal antiangiogénique ciblant le VEGF, a montré un gain de survie globale et sans progression respectivement de 5 et 4 mois en première ligne tout comme son maintien en 2^{ème} ligne (9,10)

Le Cetuximab, premier anticorps monoclonal IgG1 ciblant l'EGFR, a montré quant à lui dans le traitement du CCRM un avantage, non seulement en monothérapie chez des patients prétraités mais également en première ligne, en association à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan, avec un gain de plus de 3 mois en survie globale (11-15). Un prérequis indispensable à son utilisation reste la recherche de mutations des différentes isoformes du gène Ras qui constitue le principal facteur de non réponse à cette thérapeutique (16). La protéine Ras est située en aval de l'EGFR dans la cascade de transmission des signaux de prolifération. La présence de mutation activatrice de Ras induit une activation

constitutive de la voie des MAP kinases indépendamment des signaux régulateurs comme l'activation d'amont de l'EGFR rendant donc son inhibition inefficace.

Chez les patients ne présentant pas de mutation de l'oncogène Ras, la séquence optimale entre les différentes biothérapies n'est pas encore définie. Néanmoins deux études randomisées ont récemment tenté de répondre en partie à cette question. L'essai européen FIRE 3 a comparé l'ajout du Cetuximab à celui du Bevacizumab en première ligne métastatique en association à un doublet de chimiothérapie par FOLFIRI (17). Dans cette étude, un des objectifs secondaires à savoir l'évaluation de la survie globale retrouve une augmentation significative de 3.7 mois en faveur du cetuximab. Ce bénéfice obtenu n'a pas été confirmé par les données de l'étude randomisée nord américaine CALGB/SWOG 80405 qui comparait ces mêmes biothérapies associées à un doublet de chimiothérapie FOLFOX ou FOLFIRI (18). Le cetuximab reste une option thérapeutique de choix aussi bien en association aux polychimiothérapies de première ligne que lors des traitements ultérieurs ou encore en monothérapie chez les patients prétraités (13,15,19).

3. Problématique :

Les données actuelles de la littérature issues de la recherche clinique ont permis des améliorations significatives de la prise en charge des patients en oncologie grâce essentiellement aux avancées cliniques de ces 20 dernières années. La conceptualisation des essais thérapeutiques et le développement d'innovations thérapeutiques sont inévitablement passés par une connaissance approfondie de la biologie tumorale et se sont naturellement appliquées en première intention à une population de patients ne présentant que peu de comorbidités qui auraient pu gêner leurs applications cliniques. Par conséquent les sujets âgés ont longtemps été sous représentés dans les essais thérapeutiques alors que classiquement le cancer colorectal a un âge médian au diagnostic de plus de 70 ans. Une analyse rétrospective de plus de 50000 patients, inclus dans 495 essais, ne retrouvait que 32% de patients de plus de 65 ans alors que la proportion de ces patients parmi les cancers incidents était de 61% aux Etats –unis (20,21). Les essais récents ne dérogent pas à cette règle comme dans l'essai FIRE-3 publié en 2015 où moins d'un tiers des patients inclus avait plus de 70 ans.

En pratique courante, il a déjà été mis en évidence que les patients âgés étaient globalement sous-traités comparativement à leurs contemporains plus jeunes (22). Une cohorte danoise a également montré que seuls 32% des patients de plus de 75 ans atteints d'un cancer colorectal de stade 3 à 4 étaient adressés à un oncologue (23). En France, il a été récemment observé sur une large cohorte que seul 50% des patients de plus de 75 ans avec une maladie métastatique se voyaient proposer une chimiothérapie, contre 85% des patients plus jeunes ($p < 0.0001$) (24).

4. Traitement du sujet âgé:

Pourtant, plusieurs études ont démontré que les sujets âgés, sous réserve de comorbidités modérées, pouvaient être éligibles à un traitement cytotoxique. Folprecht et al. en reprenant les données de 22 essais, ont montré que le traitement par 5-FU était aussi efficace chez les patients de plus de 70 ans en bon état général que dans le reste de la population (25). Une bithérapie cytotoxique était quant à elle tout aussi envisageable dans la population âgée où l'association 5-FU irinotecan a pu montrer une efficacité et une toxicité similaire chez des patients de plus de 70 ans inclus dans des essais de phase 3 (26). De la même façon Seymour et al., dans l'essai FOCUS 2, ont montré qu'une bithérapie associant 5-FU et oxaliplatine était réalisable chez des patients âgés ou fragiles avec une toxicité acceptable (27). Une analyse poolée de 4 essais randomisés évaluant le schéma FOLFOX 4 contre une chimiothérapie par 5FU montrait un bénéfice identique en survie sans progression chez les patients de plus de 70 ans à celui retrouvé chez les patients plus jeunes avec néanmoins une toxicité hématologique plus importante (29).

L'émergence récente des thérapies moléculaires ciblées impliquant des mécanismes d'élimination et des profils de tolérance distincts des chimiothérapies cytotoxiques, a imposé de réévaluer leurs impacts spécifiquement chez les sujets âgés. Certaines biothérapies ont déjà pu être étudiées dans ce cadre. Plusieurs études ont en particulier évalué une biothérapie antiangiogénique, le bevacizumab, dans cette population (28). En effet chez les patients de plus de 75 ans, l'ajout du bevacizumab à la capecitabine apporte un bénéfice similaire à celui des patients plus jeunes sans surtoxicité (29). L'étude AVEX a montré chez des patients non éligibles à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou de 5-FU, un bénéfice en survie sans progression à l'association capecitabine-bevacizumab par rapport à une monothérapie par capecitabine (30). Ce bénéfice a été confirmé par une analyse regroupant quatre essais (trois

en première ligne et un de deuxième ligne) évaluant le bevacizumab à une chimiothérapie de 5-FU (31). Le gain obtenu est similaire à celui des patients plus jeunes au prix toutefois d'une augmentation des événements thromboemboliques. Récemment, l'essai prodige 20 a montré un bénéfice au bevacizumab associé à la chimiothérapie (FOLFIRI, FOLFOX ou LV5-FU) chez une cohorte de patient de plus de 75 ans. La survie sans progression médiane passait de 7,8 mois à 10,7 avec le bevacizumab (HR = 0.60 IC 95% [0.4 ;0.95]) (32).

A contrario, l'autre classe de biothérapie, les anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'EGFR avec comme fer de lance le cetuximab, n'a été que peu évalué chez le patient âgé. Les seules données disponibles dans la littérature sont représentées par la tolérance de l'association du cetuximab à la capécitabine sur une cohorte de 66 patients de plus de 70 ans en première ligne métastatique (33). Une analyse rétrospective a également pu évaluer une association du cetuximab à une chimiothérapie par irinotecan et observer l'efficacité et la tolérance sans que l'âge supérieur ou inférieur à 65 ans ainsi que les comorbidités n'aient d'influence sur les données analysées (34–36)

C'est donc dans ce contexte que s'intègre l'analyse présentée ici. Nous avons évalué rétrospectivement la tolérance et l'efficacité du cetuximab en association à la chimiothérapie dans une population de patients de plus de 70 ans, atteints de cancers colorectaux métastatiques.

Nous avons cherché à analyser l'influence des comorbidités et de l'âge sur le profil de tolérance et l'efficacité du traitement caractérisée par le taux de réponse, les survies globale et sans progression.

PATIENTS ET METHODES:

1. Sélection et description de la cohorte de patients

1.1. Sélection des patients

Critère d'éligibilité : Tout patient pris en charge entre 2006 et 2013 à l'institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin, Angers, pour un cancer colorectal métastatique prouvé histologiquement et répondant aux critères suivants :

- âge de plus de 70 ans
- au moins un cycle administré de cetuximab associé à une chimiothérapie
- toute ligne de traitement en situation métastatique
- chirurgie de résection secondaire acceptée
- recueil si disponible du statut Kras, Nras et Braf
- projet personnalisé de soins défini en RCP d'oncologie digestive
- état général compatible avec l'administration du traitement

1.2. Date de point :

La date de point de l'étude est le 29 octobre 2014.

1.3. Recueil des données :

Les données étaient recueillies rétrospectivement à partir du dossier médical individuel informatisé et renseigné prospectivement en cours de prise en charge, regroupant l'intégralité des caractéristiques cliniques, biologiques et iconographiques des patients. Pour chaque patient, les données concernant l'âge, le Performance Status, les critères histopronostiques de la maladie, le traitement, le type de chirurgie réalisé et le suivi à long terme ont été recueillies. Le Performance Status (PS) est classé de 0 à 4 selon la définition OMS. Les effets secondaires recueillis étaient cotés selon la NCI-CTCAE 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0).

Le score de Charlson (37) était calculé a posteriori à partir des antécédents médicaux renseignés dans le dossier (Annexe 1). Le cancer colorectal n'était pas inclus dans la cotation

de ce score compte tenu de son poids dans la classification comme classiquement réalisé dans la littérature oncogériatrique (35).

1.4. Objectif de l'étude :

Etude descriptive de la tolérance et de l'efficacité du cetuximab (Erbitux®), anticorps monoclonal IgG1 ciblant l'EGFR, en association à une chimiothérapie chez le sujet âgé de plus de 70 ans en traitement du cancer colorectal métastatique, cherchant à évaluer l'influence:

- des comorbidités
- des caractéristiques cliniques des patients
- des chimiothérapies associées

sur la survie globale, la survie sans progression et sur la tolérance du traitement.

2. Type de traitements

2.1. Biothérapie anti-Egfr

CETUXIMAB à la dose de 250mg/m² hebdomadaire après une dose de charge de 400mg/m².

2.2. Chimiothérapies cytotoxiques associées :

FOLFIRI : administration intraveineuse au J1 de 5FU bolus 400 mg/m², LEUCOVORINE 200mg/m², 5FU continu sur 46H 2400mg/m², IRINOTECAN 180 mg/m² J1, réinduction tous les 14 jours.

FOLFOX 6 modifié : administration intraveineuse au J1 de 5FU bolus 400 mg/m², LEUCOVORINE 200 mg/m², 5FU continue sur 46H 2400mg/m², OXALIPLATINE 85 mg/m², réinduction tous les 14 jours.

IRINOTECAN monothérapie: IRINOTECAN 180 mg/m², réinduction tous les 14J

LV5FU simplifié : administration intraveineuse au J1 de 5FU bolus 400mg/m², 5FU 2400mg/m² sur 46H, LEUCOVORINE 200 mg/m², réinduction tous les 14 jours.

Les ajustements posologiques étaient adaptés d'une cure à l'autre en fonction des effets secondaires observés et laissés au jugement du prescripteur. Des dosages pharmacologiques du 5-FU étaient réalisés afin d'adapter les doses administrées à chaque cycle. En préthérapeutique, une recherche systématique de déficit en DPYD et du polymorphisme du promoteur de l'UGT1A1 était réalisé (38–40).

2.3. Chirurgie d'exérèse :

Si l'ensemble des sites métastatiques étaient résécables, et en l'absence de contre-indication opératoire, une chirurgie pouvait être réalisée après validation du projet de soin en réunion de concertation pluri-disciplinaire d'oncologie digestive.

2.4. Suivi

Tous les patients ont bénéficiés d'un suivi comparable en cours de traitement selon des modalités standardisées classiquement appliquées dans cette situation.

Avant l'initiation du traitement :

- Examen clinique complet,
- Bilan biologique (numération de formule sanguine, Ionogramme sanguin, calcémie, protidémie, albuminémie, créatininémie, bilan hépatique avec bilirubinémie, ASAT et ALAT, phosphatases alcalines), complété d'un dosage de l'ACE,
- Recherche de déficit en DPYD, détermination du polymorphisme du promoteur de l'UGT1A1,
- Evaluation iconographique en référence préthérapeutique (scanner thoraco-abdomino-pelvien, ou échographie abdomino-pelvienne et radiographie thoracique ou imagerie par émission de positon).

Avant chaque cycle :

- Examen clinique complet,

- Bilan biologique (numération de formule sanguine, Ionogramme sanguin, calcémie, protidémie, albuminémie, créatininémie, bilan hépatique avec bilirubinémie, ASAT et ALAT, phosphatases alcalines), complété si indication d'un dosage de l'ACE,

- Dosage pharmacologique du 5FU pour adaptation posologique.

Tous les 3 mois :

-Evaluation iconographique de la réponse thérapeutique

3. Evaluation de la survie

3.1. Survie sans progression :

La survie sans progression est définie par la période séparant la date de début de traitement de la date de progression tumorale objectivée par des critères cliniques, biologiques ou iconographiques. La survenue d'un décès en cours de prise en charge a été considéré comme équivalent à une récurrence tumorale dans notre étude et ce qu'elle qu'en soit son étiologie.

3.2. Survie Globale:

La survie globale (l'événement est le « tout décès ») est définie par la période séparant la date du diagnostic de la maladie métastatique de la date du décès, quelle qu'en soit la cause et quels que soient les traitements reçus au décours de celui de l'étude. Elle prend en compte la date et le statut aux dernières nouvelles.

4. Aspects éthiques et réglementaires :

Les données analysées ont concerné des patients pris en charge à l'institut de cancérologie de l'ouest. Dans ce cadre le projet d'analyse avait été présenté et approuvé au préalable par le comité d'éthique du centre hospitalo-universitaire d'Angers en date du 6 mars 2014.

5. Analyses statistiques :

Les analyses statistiques étaient réalisées à partir du logiciel STAT Direct V3©. Le premier temps de l'analyse a été une étude descriptive de la population étudiée. Le test du Chi-2 et le test exact de Fischer pour les petits effectifs ont été utilisés. Les courbes de survie étaient réalisées selon la méthode de Kaplan Meyer. Les comparaisons de survie entre les sous-groupes étaient réalisées, en univarié via le test du Log rank, et pour l'analyse multivariée via le test de Wilcoxon. Une analyse a été effectuée à la recherche de facteurs prédictifs de chirurgie complète grâce au test du chi 2 en univarié et par régression logistique en multivarié. Le risque d'erreur α a été choisi classiquement à 5% (tous les intervalles de confiance sont donc donnés à 95%).

RESULTATS

1. Etude descriptive de la population :

1.1 Description de la population

Un effectif de 80 patients a été évalué. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **tableau 1**. L'âge médian était de 74 ans avec des extrêmes allant de 70 à 86 ans. L'effectif comptait 52 hommes et 28 femmes. La plupart des patients présentaient peu de comorbidités avec un score de Charlson nul chez 29 patients (36,25%), entre 1 et 2 pour 41 patients (51,25%), et supérieur ou égal à 2 pour 6 patients (7,5%). Le score n'était pas mesurable par manque de données chez 8 patients (10%). Le suivi médian était de 72,02 mois (IC 95% [54,5 ; 95,53]). La majorité de patients présentaient un bon état général au début du traitement par cetuximab avec un PS inférieur ou égal à 1 pour 88,75% d'entre eux.

1.2. Caractéristiques tumorales

Le primitif était dans deux tiers des cas d'origine colique (66,25%). Le site métastatique était unique pour 27 patients (33,75%), 29 présentaient deux sites (36,25%), et 14 au moins trois sites métastatiques (17,5%). La moitié des patients (52,5%) étaient non mutés pour Kras, 43,75% de statut inconnu et 3 patients étaient mutés. Le statut Nras n'était pas renseigné. Concernant BRAF, 5 patients étaient mutés, 10 non mutés. Chez les autres patients (n=65) le statut n'avait pas été évalué.

1.3. Caractéristiques patients en fonction de l'âge:

Les caractéristiques patients en fonction de leur classe d'âge d'origine sont représentées dans le **tableau 2**. Les patients âgés de plus de 80 ans présentaient plus de comorbidités caractérisées par un score de Charlson supérieur à 2 dans plus de 30% des cas et un PS supérieur ou égal à 2 dans 23% des cas contre respectivement 7% et 5% pour les patients les de moins de 80 ans (p=0,02).

2. Traitements reçus

2.1. Traitement comportant le Cetuximab

Un nombre médian de 9 cycles (soit 18 semaines de traitement) a été administré pour une moyenne à 10 [extrême de 1 à 41]. Les données concernant la chimiothérapie associée, la ligne de traitement, les arrêts et les reports de cures sont résumées dans le **Tableau III**. Le traitement par Cetuximab était débuté en première ligne chez 27 patients (33.75%), pour 32 patients en deuxième ligne (40%) et 21 au-delà de la deuxième ligne (26.25%). La chimiothérapie associée était le plus souvent le FOLFIRI (62,25%) ou l'IRINOTECAN en monothérapie (28,75%). Seul 9 patients étaient traités par 5FU et OXALIPLATINE. Les patients de plus de 80 ans étaient traités dans 38% des cas par monothérapie contre 23% pour les plus jeunes.

2.2. Données de tolérance

Les effets secondaires observés sont résumés dans le **tableau III et IV** avec 35% des patients ayant présenté une toxicité de grade 3-4. Les toxicités de grade ≥ 3 liées au traitement par cytotoxique étaient dominées par les neutropénies (15%), les diarrhées (15%) et la neurotoxicité (7.5%). 20 patients ont eu un report de cure avec un report moyen de 1.4 semaines et maximum de 2 semaines. Les toxicités hématologiques (n=9) et digestives (n=5) étaient les principales causes de report. Un arrêt des cytotoxiques prématuré a été observé chez 7 patients.

Concernant les toxicités spécifiques du cetuximab, une folliculite était présente dans la majorité des cas (82.5%). Elle était, le plus souvent, de grade inférieur à 3 avec 45% de folliculite de grade 1, 31.25% de grade 2 et 6.25% de grade 3. Une réaction allergique de grade 3/4 imposant l'interruption du traitement est survenue chez 5 patients traités (6.25%). Aucun décès toxique n'a été observé. Un arrêt pour toxicité spécifique au Cetuximab n'était observé qu'à 5 reprises dont 3 pour toxicité cutanée et 2 pour allergie. Une diminution de dose n'a été observée que dans 7 cas, principalement pour folliculite. Seuls 6 patients ont eu un report de cure dont 5 pour folliculite.

Les populations sont homogènes entre les sous-groupes présentant ou non une toxicité de grade ≥ 3 (**tableau V**). La recherche de facteurs prédictifs de toxicité de grade ≥ 3 par régression logistique est représenté **tableau VI**. La présence d'un score de comorbidité faible, d'un âge supérieur à 80ans sont associées avec un risque moins important de toxicité de grade élevée.

En revanche, on ne retrouve pas de différence significative, en termes d'arrêt prématuré du traitement, de report ou de diminution de dose en fonction des différentes classes d'âge ou de comorbidités.

2.3. Traitement de la maladie métastatique

Les différents traitements reçus par nos patients au cours de leur maladie métastatiques sont résumés dans l'**annexe 2**.

2.4. Chirurgie

La quasi-totalité des patients ont bénéficié d'une chirurgie de leur tumeur primitive (91.25%), et 43.75% des malades ont bénéficié d'une chirurgie de leur maladie métastatique. Une chirurgie hépatique a été réalisée chez 27 patients (33.75%). 12 patients ont bénéficié d'une chirurgie sur un autre site, le plus souvent sur des localisations pulmonaires.

Les caractéristiques patients en fonction de la réalisation d'une chirurgie métastatique sont présentées dans le **tableau VII**. La présence de plusieurs sites métastatiques est logiquement prédictive en analyse multivariée d'une probabilité moindre de chirurgie sur la maladie métastatique (**tableau VIII**).

3. Survie :

3.3.1. Survie Globale

L'estimation de la survie globale est représentée **Figure 1** avec une médiane de 38.6 mois à partir du diagnostic de la maladie métastatique (IC 95% [28.29 ; 48.83]). Les résultats des

analyses uni et multi-variées de l'influence des caractéristiques patients, tumorales, du traitement chirurgical réalisé ou non, ainsi que du traitement systémique reçu, sont représentés dans le **tableau IX**.

La réalisation d'une chirurgie d'exérèse sur des localisations secondaires métastatiques est statistiquement associée, en analyse multivariée, à une amélioration de la survie globale (HR=0.23 [0.11 ; 0.45] $p<0.0001$). Au contraire, le sexe masculin est associé avec une survie globale moins bonne (HR=2,48 [1,32 ; 4,68] $p=0.0052$). Il en est de même pour les malades avec un primitif colique (HR=2.3 [1.25 ; 4.25] $p=0.0077$) et pour la présence d'un PS supérieur à 0 (PS=1 HR=2 [1.09 ; 3.58] $p=0.002$; PS =2 HR=2.92 [1.24 ; 6.90] $p=0.001$).

3.3.2. Survie sans progression

L'estimation de la survie sans progression est représentée **figure 3** avec une médiane à 9.7 mois (IC 95%=9.7 [8.25 ; 11.21]). Les résultats des analyses uni et multivariées sont présentées dans le **tableau X**. L'absence de chirurgie sur la maladie métastatique est statistiquement associée en analyse multivariée à une survie sans progression plus courte. Les patients ayant reçu du bévacizumab avant le cetuximab ont une SSP de 6 mois (IC 95% [1.37 ; 10.66]) contre 10.49 mois dans le cas contraire (IC 95% [8.64 ; 12.34]), non significatif en analyse multivariée (HR= 2.04 [0.93 ; 4.50] $p=0.08$). Un PS inférieur à 2 est associé à un bénéfice de SSP en analyse multivariée (HR=2.08 [0.92 ; 4.71] $p=0.008$).

DISCUSSION

1. Caractéristiques de notre population :

1.1. Définition du sujet âgé :

La limite d'âge définissant le sujet âgé dans la littérature est souvent variable. Folprecht et al., évaluant le 5-FU et l'Irinotecan, Goldberg et al. pour le FOLFOX et Cunningham et al. pour le Bevacizumab fixaient la limite à 70 ans. Cette limite était également retenue dans deux études rétrospectives évaluant le Cetuximab chez le sujet âgé (33,36). Plus récemment, l'essai Prodigé 20 fixait, quant à lui, la limite à 75 ans. D'autres études, évaluant les biothérapies, renaient une limite inférieure à 65 ans pour définir la population des sujets âgés (28,34). Selon l'OMS, un sujet est âgé après 65 ans, alors que la moyenne d'âge dans les institutions gériatrique est de plus de 80 ans.

Nous avons retenu une limite à 70 ans pour sélectionner la population de notre cohorte. L'âge médian de notre population, mesuré à 74 ans, était plutôt dans la moyenne basse des études s'intéressant au traitement par cetuximab chez le sujet âgé. En effet, les âges médians étaient respectivement de 76, 77 et 70 ans dans les travaux de Bouchahda et al, Sastre et al et Jehn et al.

Cependant, l'âge seul ne suffit pas à définir le sujet âgé, dont la définition est pluridimensionnelle et fait intervenir la fragilité mais aussi les comorbidités de chaque sujet.

1.2. Mesure de la comorbidité :

Les comorbidités dans notre cohorte ont été mesurées par le score de Charlson (**Annexe 1**). Ce score a été mis au point à partir d'une cohorte de 604 patients, hospitalisés en médecine interne, pour prédire la mortalité à un an (37). Il a été validé sur une cohorte rétrospective de 685 patientes traitées pour cancer du sein de 1962 à 1969. Il prend en compte 19 facteurs prédictifs de mortalité pondérés en fonction de leur gravité. Les patients sont classés en trois groupes en fonction du score obtenu (faible comorbidité, comorbidités modérés et sévères). Ce score est simple et possède une bonne reproductibilité, ce qui le rend facile d'utilisation rétrospectivement. Ses limites sont la présence de certaines comorbidités peu présentes chez les sujets âgés (SIDA) et, en revanche, l'absence d'autres comorbidités plus fréquentes comme l'hypertension artérielle.

D'autres scores ont été évalués pour mesurer les comorbidités dans le cadre du cancer colorectal. Le score d'Elixhauser comporte 31 items dont la perte de poids et l'obésité (41). Il a été développé initialement pour prédire la durée d'hospitalisation et la mortalité hospitalière. Une étude a montré une meilleure prédiction de la mortalité dans le cadre du cancer colorectal comparé au score de Charlson. Cependant, il est difficilement applicable en pratique clinique quotidienne en dehors d'évaluations oncogériatriques approfondies (42). Il semble également supérieur au score de Charlson dans d'autres domaines hors oncologie, comme l'arthrose ou certaines pathologies cardiovasculaires (43–45).

L'ACE 27 dérivé du Kaplan Feinstein index prend en compte 27 pathologies gradées de 1 à 3 en fonction de leur sévérité (46). Le CIRS (Cumulative Illness Rating scale) comporte 13 à 14 classes de comorbidités gradé de 0 à 4 (47). Il est validé chez les patients âgés notamment atteints de cancers.

Ces tests n'ont pas été choisis en raison de leur difficulté d'utilisation de façon rétrospective. La cotation des différentes comorbidités risquait d'être imprécise de par l'absence de certaines données. Le score de Charlson, en dépit de ces limites, présentait l'avantage d'être facile d'utilisation, reproductible et déjà largement utilisé dans la littérature.

Notre population regroupait en majorité des patients sans comorbidité (31.25%) ou avec des comorbidités modérées (51.25%). Jehn et al, qui sont les seuls à calculer le score de Charlson, retrouvaient 12% de patients avec des comorbidités sévères. Ce faible taux est facilement expliqué par le fait qu'un patient de plus de 70 ans atteint d'un cancer métastatique et présentant des comorbidités sévères a peu de chance de se voir proposer une chimiothérapie. Cette caractéristique de notre population est également partiellement expliquée par le biais de recrutement induit par ce recueil réalisé dans un centre spécialisé régional où un certain nombre de patients n'y sont pas adressés en raison d'un âge élevé ou de fortes comorbidités. En France, il a été récemment montré, sur une large cohorte de patients, que seuls 50% des patients de plus de 75 ans se voyaient proposer une chimiothérapie, contre 85% des patients plus jeunes ($p < 0.0001$) (24)

Cette sélection en aval du centre de lutte contre le cancer explique probablement que nous ayons sélectionné une population de patients en bon état général et relativement jeunes pour une population gériatrique. On peut suspecter le même biais dans de nombreuses autres études

s'intéressant au traitement médical du cancer colorectal chez le sujet âgé à l'instar de l'essai de Sastre et al où seulement 12% des patients présentaient plus de 2 comorbidités.

2. Efficacité

2.1. Survie sans progression:

La survie sans progression était estimée à 9.7 mois. Dans l'étude Crystal, l'ajout du cetuximab à une chimiothérapie par FOLFIRI permettait une SSP à 8.9 mois. L'efficacité du cetuximab chez le sujet âgé semble donc du même ordre que dans la population plus jeune. Chez le sujet âgé, Sastre et al. retrouvaient une SSP de 7.1 mois avec l'association capécitabine-cetuximab en première ligne. Jehn et al retrouvaient dans leur analyse rétrospective, avec l'association irinotecan-cetuximab, une SSP de 6.2 mois chez des sujets de plus de 65 ans

L'utilisation ou non du bevacizumab dans les lignes antérieures au cetuximab n'a pas d'influence statistiquement significative, en analyse multivariée, sur la survie sans progression. On peut néanmoins individualiser une tendance ($p=0.08$) qui mériterait un échantillon plus conséquent pour éventuellement se confirmer, illustré par la largeur de l'intervalle de confiance (IC 95% [0.93 ;4.5]). Il a été montré dans une étude rétrospective chez des patients traités par Cetuximab en association à l'Irinotecan, une meilleure survie chez les patients naïfs d'anti-VEGF (48). Biologiquement, il a également été retrouvé *in vivo* sur des modèles animaux, une moindre accessibilité de l'EGFR au niveau tumoral en cas d'administration préalable de bevacizumab, potentiellement induit par les modifications microvasculaires conditionnant la biodisponibilité des inhibiteurs de l'EGFR (49). Cette hypothèse pourrait représenter un élément d'explication du bénéfice en survie globale observé dans l'étude FIRE-3 sans bénéfice sur la survie sans progression lié à un effet délétère de l'anti-angiogénique sur l'efficacité du cetuximab administré au décours. Cela expliquerait également l'effet délétère de l'association des deux biothérapies (50,51) Il paraît néanmoins délicat dans notre recueil de considérer cette observation restant non significative en analyse multivariée donc dépendante d'autres variables évaluées en particulier l'influence forte de la ligne de traitement sur les réponses observées.

2.2. Survie globale :

La survie globale médiane de notre population était de 38 mois. Pour comparaison avec les sujets plus jeunes, la survie globale dans l'essai FIRE 3 était de 28 mois dans le bras cetuximab. Ce résultat s'explique par les caractéristiques des patients de notre cohorte. Nous avons vu que la plupart d'entre eux étaient en bon état général et présentaient peu de comorbidités. L'autre facteur ayant un impact majeur est la forte proportion de patients ayant bénéficié d'une chirurgie de la maladie métastatique (43.75%). Seul 12% des patients de l'essai FIRE 3 avaient bénéficié d'une chirurgie sur des lésions métastatiques. Dans notre analyse multivariée, ce facteur ressort avec un Hazard ratio à 0.2. La survie médiane des patients opérés est de 64.5 mois contre 26.43 mois pour les patients non résectionnés. L'étude de phase 2 randomisée, PEAK, évaluant le panitumumab en association à une chimiothérapie par FOLFOX retrouvait une survie globale médiane à 41.3 mois chez les patients non mutés pour KRAS et NRAS. La population de l'étude bénéficiait dans environ 10 % des cas d'une chirurgie complète sur la maladie métastatique (52).

Par ailleurs, la présence de patients ayant reçu le cetuximab au-delà de la première ligne induit un biais. En effet, inclure, de façon rétrospective des patients ayant eu le traitement après la première ligne sélectionne plutôt des longs survivants, donc également des patients ayant probablement déjà bénéficié d'une chirurgie.

2.3. Résection hépatique du sujet âgé :

Nous avons constaté que 33.75% de nos patients ont bénéficié d'une chirurgie hépatique et 43.75% d'une chirurgie d'exérèse sur un site métastatique. Il a déjà été montré qu'une chirurgie hépatique était faisable chez le sujet âgé avec une morbidité acceptable (53–57). Cependant la mortalité opératoire augmente avec l'âge. On retrouve une mortalité de 1,6% avant 70 ans, augmentant progressivement pour atteindre 5% après 80 ans. Cela nécessite donc une sélection soigneuse des patients opérés (58). Nous n'avons pas trouvé dans notre cohorte de facteur pronostic de la réalisation d'une chirurgie autre que le nombre de sites métastatiques. Un manque de puissance explique probablement que des facteurs comme le PS ou le score de Charlson ne ressortent pas en analyse multivariée. Dans l'étude d'Adam et al., les facteurs indépendants corrélés avec la survie étaient : le nombre de métastases supérieur à

3, leur caractère bilatéral, la présence de métastases extra-hépatiques et l'absence de chimiothérapie postopératoire.

Seul six malades n'ont pas été opérés de leur tumeur primitive. La taille de ce sous-groupe reste trop restreinte pour observer une différence significative en survie.

3. Toxicité :

Le risque de toxicité de grade ≥ 3 , chez les patients avec des comorbidités modérés ou sévères était majoré. Cependant, le risque d'arrêt ou de report du traitement était le même dans les différentes catégories.

Les toxicités de grade ≥ 3 , liées à la chimiothérapie, étaient dominées par les diarrhées (15%) et les neutropénies (15%). Ce profil de toxicité est logique de par l'association majoritairement du Cetuximab à une chimiothérapie à bas d'Irinotecan. Dans les études FIRE 3 et CRYSTAL dans lesquels la chimiothérapie associée était le FOLFIRI, on observait la présence de respectivement 11% et 15% de diarrhée et 1% et 26% de neutropénies de grade 3-4.

Le profil de toxicité du Cetuximab dans notre cohorte était similaire à celui observé dans la littérature chez les patients plus jeunes. Le taux de folliculite de grade ≥ 3 était de 18.7% pour l'association FOLFIRI – Cetuximab de l'essai CRYSTAL et de 6.25% dans notre cohorte. On notait tout de même 31.25% de grade 2 possiblement sous-coté dans notre population. En effet, les toxicités non hématologiques ont pu être minimisées par le caractère rétrospectif de notre étude. Cependant, ce biais est minimisé par la réalisation, à chaque injection de chimiothérapie, d'un compte-rendu médical rapportant les toxicités, l'examen clinique et les résultats biologiques. Il faut noter que nos patients ont bénéficié d'un monitoring du 5-FU, ce qui a pu limiter les toxicités à la chimiothérapie (39).

4. Statut ras

Une des limites de notre travail est la présence d'un statut Ras inconnu chez 43% des patients. Cela s'explique par le recrutement des patients à partir de 2006, or à cette date le statut ras n'était pas requis pour initier un traitement par Cetuximab.

CONCLUSION :

Le traitement par cetuximab en association à la chimiothérapie est un traitement bien toléré et efficace chez le patient âgé. L'efficacité ne semble pas dans notre cohorte dépendante de l'âge et la tolérance reste semblable à celle des sujets plus jeunes concernant les toxicités spécifiques au cetuximab.

Les données présentées ici confirment la faisabilité de séquentiels thérapeutiques multimodaux incluant des polychimiothérapies avec cetuximab chez les patients âgés en bon état général et avec peu de comorbidités. Cette optimisation des traitements antitumoraux permet d'obtenir des résultats comparables à ceux observés chez le sujet jeune. Concernant la chirurgie, en l'absence de contre-indication opératoire, l'âge ne doit pas être le seul facteur limitant.

Les limites de notre recueil sont liées à son caractère rétrospectif, qui a pu minimiser les toxicités non hématologiques ou induire l'omission des comorbidités significatives non renseignées. L'âge et les comorbidités ne restent pas les seules dimensions définissant la fragilité qui justifie d'une évaluation gériatrique standardisée. Ces procédures s'imposent progressivement en pratique clinique et paraissent indispensable à l'application des avancées thérapeutiques en oncologie à une population de patients âgés grandissante. La réalisation d'essais prospectifs spécifiquement chez le sujet âgé avec une évaluation gériatrique initiale permettrait de mieux évaluer les facteurs pronostiques et prédictifs de réponses spécifiques à cette population (dimension sociale, entourage, mobilité, dépistage de troubles cognitifs).

Si l'individualisation thérapeutique récente permise par la génomique tumorale est responsable de progrès constants en oncologie, elle dépendra inévitablement chez les sujets âgés d'un enrichissement des connaissances d'une prise en charge conditionnée par les caractéristiques spécifique à cette population. L'âge croissant de la population française et l'augmentation de l'incidence des cancers devra inciter l'oncologue à se former aux méthodes de dépistage et aux évaluations des fragilités du patient âgé. Les évaluations pluridisciplinaires en développement pourraient représenter une réponse pour l'optimisation thérapeutique dans une population âgée de plus en plus représentative des patients au quotidien.

BIBLIOGRAPHIES ET REFERENCES

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 1 juill 2015;1(4):505-27.
2. 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):1374-403.
3. ©Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014.
4. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014: Colorectal Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* mars 2014;64(2):104-17.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(suppl 3):iii1-9.
6. 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. *The Lancet.* 2000;355(9209):1041-7.
7. Cassidy J, Clarke S, Diaz-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):2006-12.
8. Gramont A de, 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.* 16 août 2000;18(16):2938-47.
9. 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.* 2004;350(23):2335-42.
10. 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.* 2013;14(1):29-37.
11. 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):663-71.
12. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-8.
13. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2311-9.

14. 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*. 2009;360(14):1408-17.
15. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, Nowacki M, Barone C, Shchepotin I, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. *ASCO Meet Abstr*. 20 mai 2010;28(15_suppl):3570.
16. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-65.
17. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. sept 2014;15(10):1065-75.
18. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* [Internet]. [cité 29 sept 2015]; Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/126013-144>
19. 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):663-71.
20. Lewis JH. Participation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 1 avr 2003;21(7):1383-9.
21. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman Jr CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2061-7.
22. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, et al. Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. sept 2009;71(3):249-57.
23. Bojer AS, Roikjær O. Elderly patients with colorectal cancer are oncologically undertreated. *Eur J Surg Oncol EJSO*. mars 2015;41(3):421-5.
24. Doat S, Thiébaud A, Samson S, Ricordeau P, Guillemot D, Mitry E. Elderly patients with colorectal cancer: Treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study. *Eur J Cancer*. mai 2014;50(7):1276-83.
25. Folprecht G. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol*. 1 sept 2004;15(9):1330-8.

26. 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):1443-51.
27. 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. *The Lancet.* 2011;377(9779):1749-59.
28. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of Bevacizumab to Fluorouracil-Based First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Cohorts of Older Patients From Two Randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 10 janv 2009;27(2):199-205.
29. Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes RJ, Cassidy J, Van Hazel GA, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Ann Oncol.* 1 juin 2012;23(6):1531-6.
30. 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.* 2013;14(11):1077-85.
31. 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):737-43.
32. Aparicio T, Bouche O, Francois E, Maillard E, Kirscher S, Taieb J, et al. PRODIGE 20: Bevacizumab + chemotherapy (BEV-CT) versus chemotherapy alone (CT) in elderly patients (pts) with untreated metastatic colorectal cancer (mCRC)--A randomized phase II trial. *ASCO Meet Abstr.* 20 mai 2015;33(15_suppl):3541.
33. Sastre J, Gravalos 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.* 1 mars 2012;17(3):339-45.
34. 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):274-8.
35. Jehn CF, Böning L, Kröning H, Pezzutto A, Lüftner D. Influence of comorbidity, age and performance status on treatment efficacy and safety of cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* mai 2014;50(7):1269-75.

36. Bouchahda M, Macarulla T, Spano JP, Bachet JB, Lledo G, Andre T, et al. Cetuximab efficacy and safety in a retrospective cohort of elderly patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2008;67(3):255-62.
33. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies; development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
38. Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier A-L, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* août 2008;8(4):256-67.
39. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier A-L, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer.* déc 2012;11(4):263-7.
40. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Morel A, Capitain O. [Pharmacogenetics of anti-cancer drugs]. *Ann Pharm Fr.* nov 2007;65(6):390-401.
41. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* janv 1998;36(1):8-27.
42. Lieffers JR, Baracos VE, Winget M, Fassbender K. A comparison of charlson and elixhauser comorbidity measures to predict colorectal cancer survival using administrative health data. *Cancer.* 1 mai 2011;117(9):1957-65.
43. Dominick KL, Dudley TK, Coffman CJ, Bosworth HB. Comparison of three comorbidity measures for predicting health service use in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2005;53(5):666-72.
44. Southern DA, Quan H, Ghali WA. Comparison of the Elixhauser and Charlson/Deyo methods of comorbidity measurement in administrative data. *Med Care.* avr 2004;42(4):355-60.
45. Stukenborg GJ, Wagner DP, Connors AF. Comparison of the performance of two comorbidity measures, with and without information from prior hospitalizations. *Med Care.* juill 2001;39(7):727-39.
46. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *The Laryngoscope.* 2000;110(4):593-602.
47. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* mai 1968;16(5):622-6.
48. Norguet E, Dahan L, Gaudart J, Gasmi M, Ouafik L, Seitz J-F. Cetuximab after bevacizumab in metastatic colorectal cancer: Is it the best sequence? *Dig Liver Dis.* nov 2011;43(11):917-9.

49. Heskamp S, Boerman OC, Molkenboer-Kuening JDM, Oyen WJG, van der Graaf WTA, van Laarhoven HWM. Bevacizumab reduces tumor targeting of anti-epidermal growth factor and anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibodies: Bevacizumab reduces EGFR and IGF-1R targeting. *Int J Cancer*. 15 juill 2013;133(2):307-14.
50. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(6):563-72.
51. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A Randomized Phase III Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 10 févr 2009;27(5):672-80.
52. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 20 juill 2014;32(21):2240-7.
53. Bockhorn M, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Neuhaus JP, Molmenti EP, Lang H, et al. Major liver resections in the elderly—is an aggressive approach justified? *Int J Colorectal Dis*. janv 2009;24(1):83-6.
54. Mann CD, Neal CP, Pattenden CJ, Metcalfe MS, Garcea G, Dennison AR, et al. Major resection of hepatic colorectal liver metastases in elderly patients – An aggressive approach is justified. *Eur J Surg Oncol EJSO*. avr 2008;34(4):428-32.
55. Mazzoni G, Tocchi A, Miccini M, Bettelli E, Cassini D, De Santis M, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis*. janv 2007;22(1):77-83.
56. Yang S, Alibhai SM, Kennedy ED, El-Sedfy A, Dixon M, Coburn N, et al. Optimal management of colorectal liver metastases in older patients: a decision analysis. *HPB*. 2014;16(11):1031-42.
57. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber J-C. First and Repeat Resection of Colorectal Liver Metastases in Elderly Patients: *Ann Surg*. nov 2004;240(5):858-65.
58. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg*. mars 2010;97(3):366-76.

FIGURES

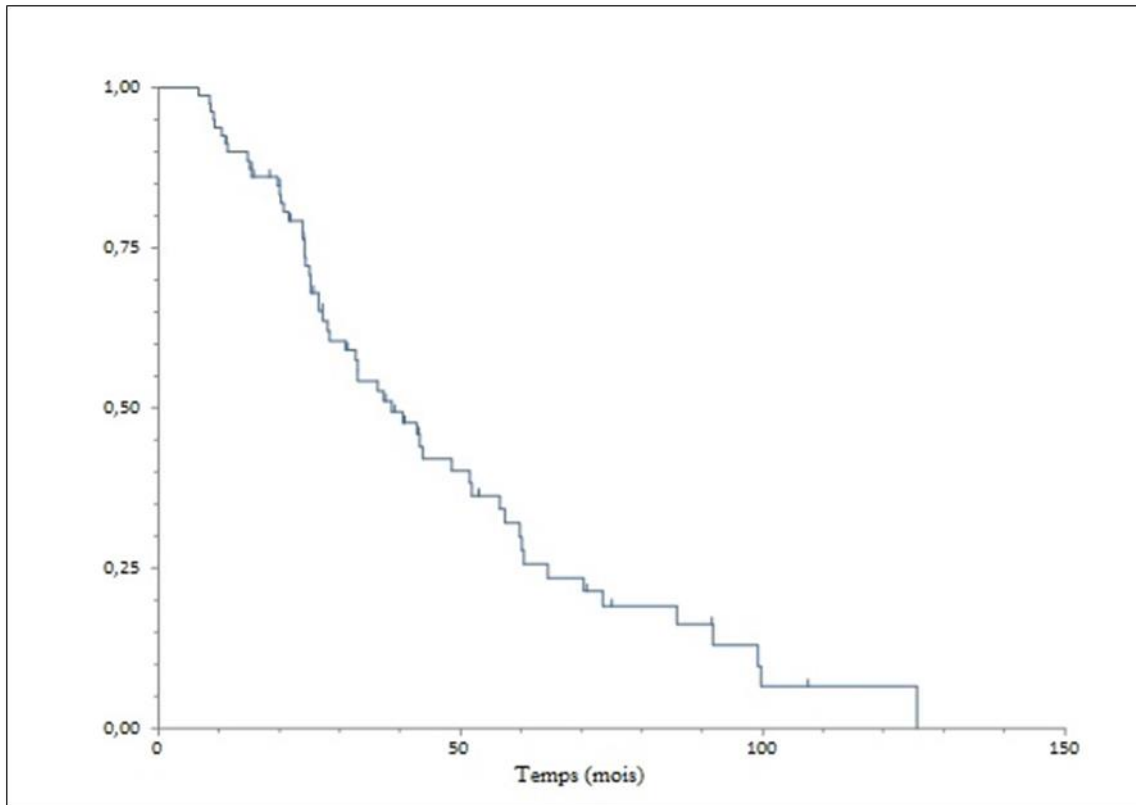


Figure 1 : Survie Globale de la population étudiée

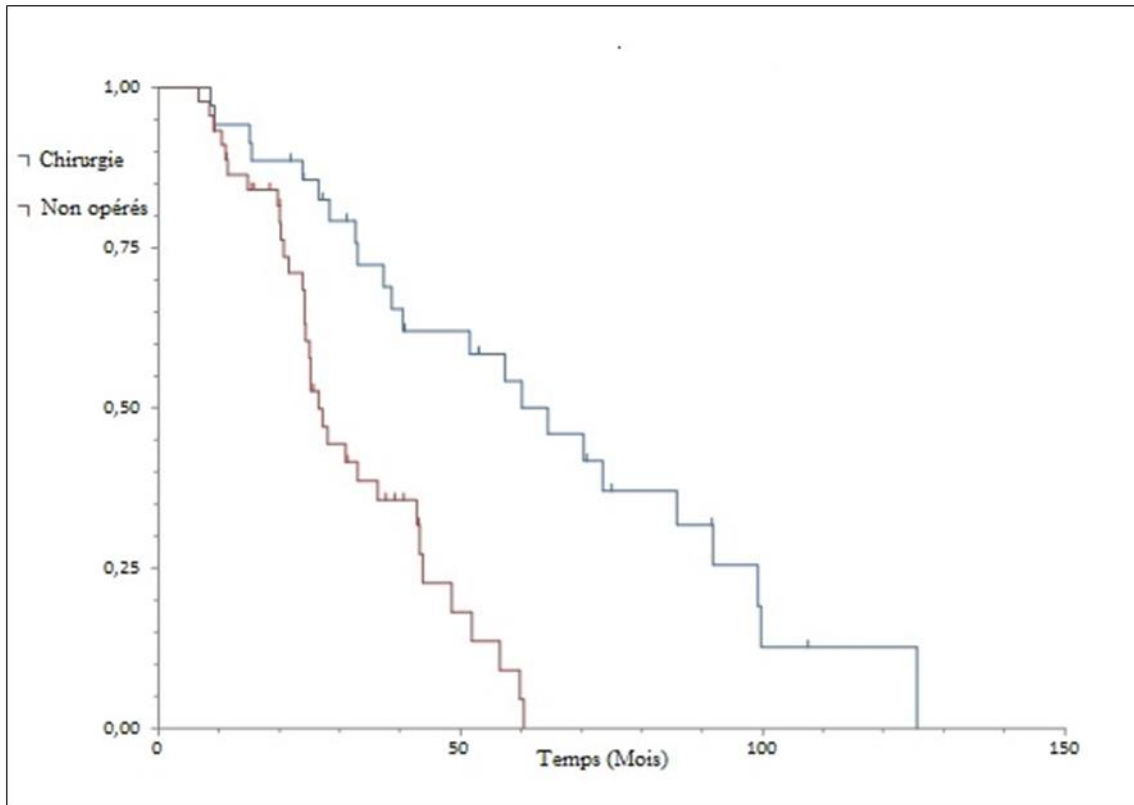


Figure 2 : Survie globale en fonction de la réalisation d'une chirurgie de la maladie métastatique

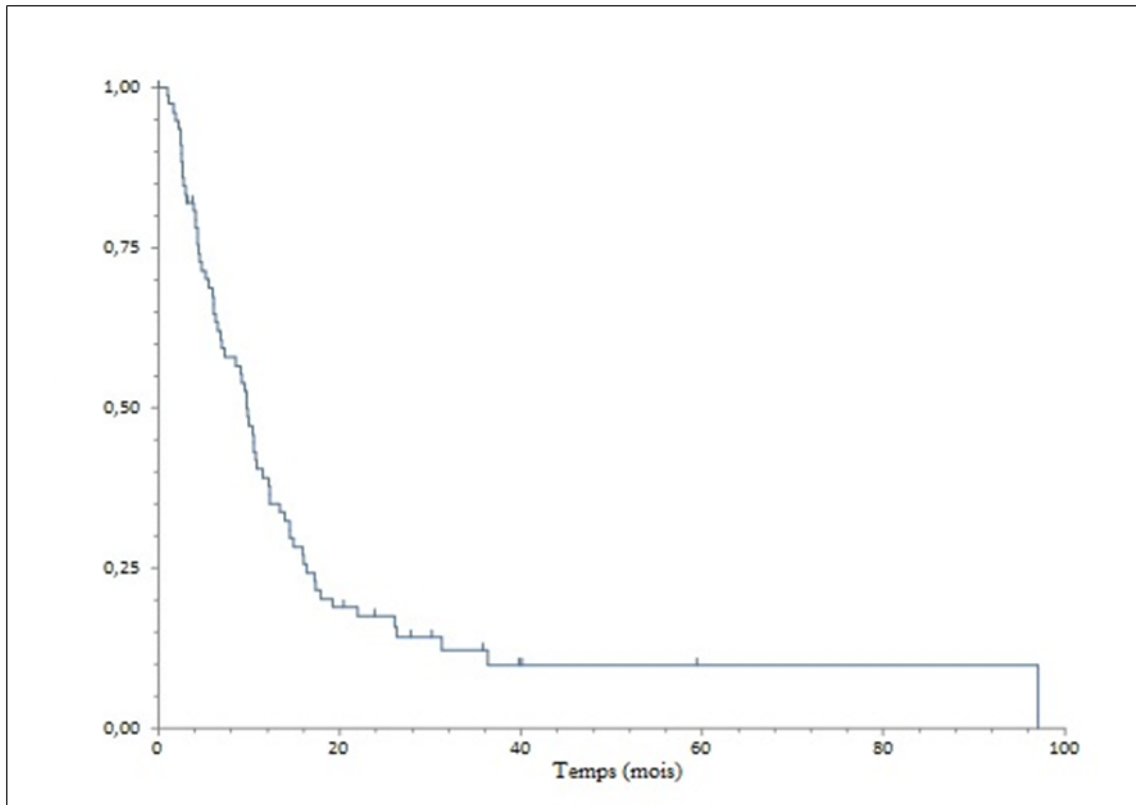


Figure 3 : Survie sans progression de la population étudiée

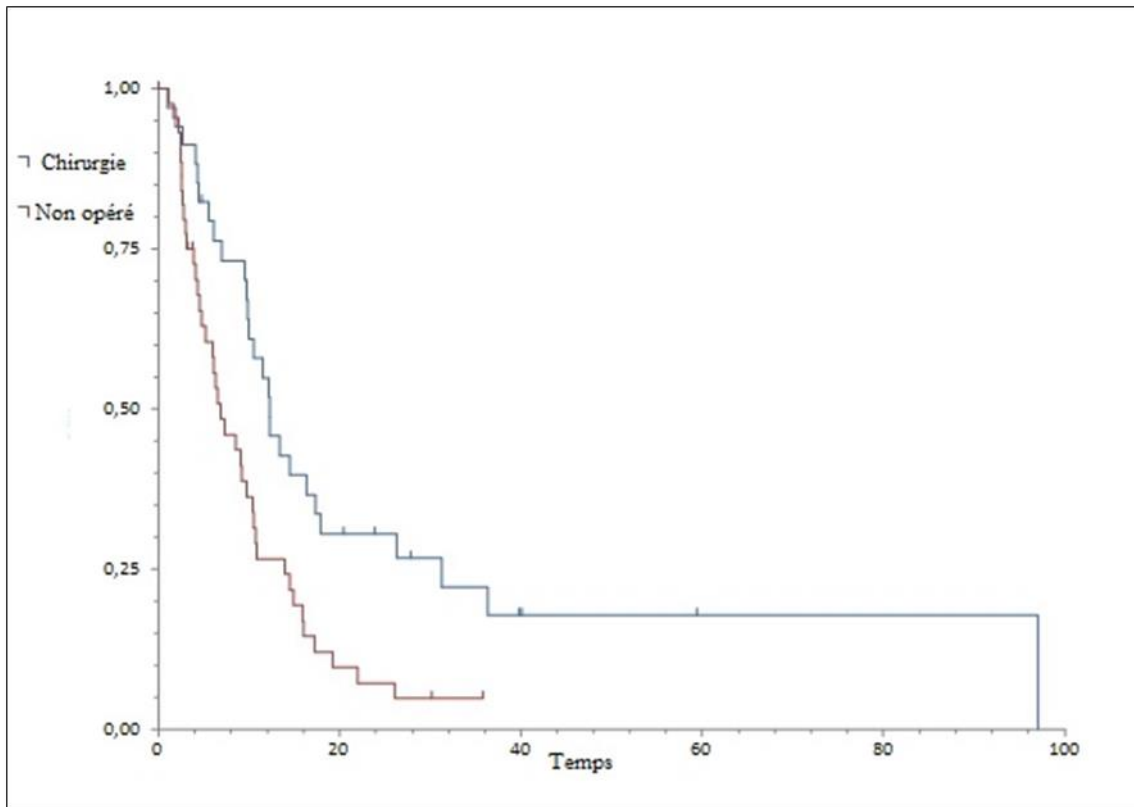


Figure 4 : Survie sans progression en fonction de la réalisation d'une chirurgie sur la maladie métastatique

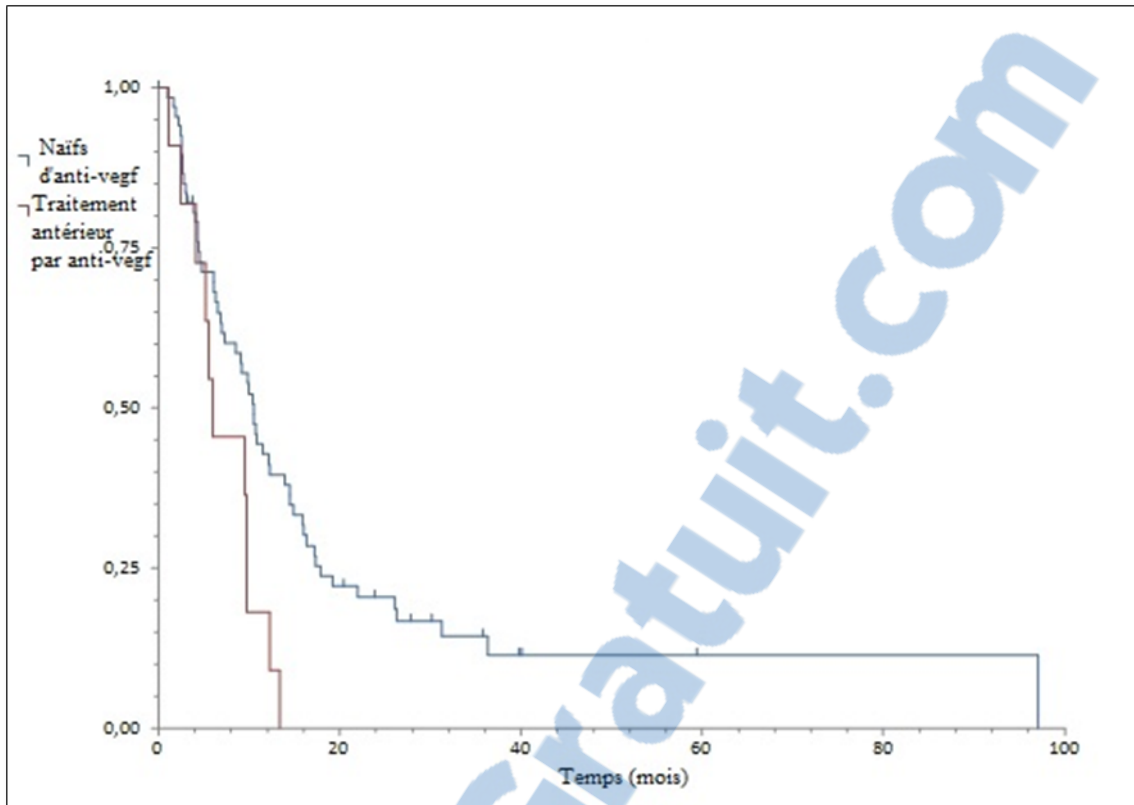


Figure 5 : Survie sans progression en fonction de l'administration de bevacizumab lors des lignes antérieures

TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée

	N	%
Age médian	74 ans	
Age :		
70-75	43	53,75%
75-80	24	30%
80	13	16,25%
Sexe		
M	52	65%
F	28	35%
PS		
0	39	48,75%
1	32	40%
≥ 2	9	11,25%
Score de Charlson :		
Pas de comorbidité (0)	29	31,25%
Comorbidités modérées (1-2)	41	51,25%
Comorbidités sévères (>2)	6	7,5%
Non calculable	8	10%
Primitif :		
Colon	27	33,75%
Rectum	53	66,25%
Nombre de sites métastatiques :		
1	37	46,25%
2	29	36,25%
≥ 3	14	17,5%
Statut		
KRAS sauvage	42	52,5
KRAS inconnu	35	43,75

Tableau II : Caractéristiques de la population en fonction de l'âge

Classe d'âge	[70-75[[75-80[≥80	p
Sexe				0.46
M	39.53%	25%	38.46%	
F	60.47%	75%	61.54%	
PS				0.02
0	60.47%	50%	7.69%	
1	32.56%	37.5%	69.23%	
≥2	6.98%	12.5%	23.08%	
Score de Charlson :				0.02
Pas de comorbidité (0)	36.84%	38.1%	23.08%	
Comorbidités modérés (1-2)	57.89%	61.9%	46.15%	
Comorbidités sévères (>2)	5.26%	0%	30.77%	
Primitif :				0.92
Colon	67.44%	66.67%	61.54%	
Rectum	32.56%	33.33%	38.46%	
Nombre de sites métastatique :				0.12
1	34.88%	66.67%	46.15%	
2	46.51%	16.67%	38.46%	
≥3	18.6%	16.67%	15.38%	

Tableau III. Traitement reçu et toxicité**Traitement par cetuximab**

Ligne de traitement par Cetuximab :		
1ere	27	33.75%
2eme	32	40%
≥ 3eme	21	26.25%
Arrêt pour toxicité au cetuximab :	5	6.25%
Allergie	2	2.25%
Folliculite	3	3.75%
Report pour toxicité	6	7.5%
Diminution de dose	7	8.75%

Traitement par Cytotoxique		
Chimiothérapie associée :		
FOLFIRI	49	61.25%
FOLFOX/XELOX	9	10%
IRINOTECAN	23	28.75%
Arrêt pour toxicité au cytotoxique	7	8.75%
Diarrhées	3	3.75%
Causes hématologique	2	2.25%
Autre (asthénie, mucite)	2	2.25%
Reports pour toxicité	20	25%

Tableau IV : Toxicité de grade ≥ 3

	N	%
Neutropénie	12	15%
Diarrhée	12	15%
Neurotoxicité	6	7.5%
Folliculite	5	6.25%
Nausées/vomissements	2	2.53%
Asthénie	2	2.5%
Thrombopénie	1	1.25%
Syndrome main/pied	1	1.25

Tableau V: Caractéristiques patients en fonction de la présence d'une toxicité de grade ≥ 3

	Présence d'une toxicité de grade ≥ 3 %	Absence de toxicité de grade ≥ 3 %	p
Age			
Sexe			0.16
M	75	59.62	
F	25	40.38	
PS			0.48
0	57.14	44.23	
1	35.71	42.23	
2	7.14	13.46	
Charlson			0.09
Faible	19.23	43.48	
Modéré	73.08	47.83	
Sévère	7.69	8.7	
70-75 ans	67.86	46.15	0.12
75-80ans	25	32.69	
≥ 80 ans	7.14	21.15	
Ligne de traitement			0.82
1ere ligne	32.14	34.62	
Protocole avec cetuximab			0.28
Folfiri	71.43	55.77	
Folfox	10.71	9.62	
Irinotecan	17.86	34.62	
Localisation			0.44
Colon	60.71	69.23	
Rectum	39.29	30.77	
Nombre de sites métastatiques :			0.8
1	50	44.23	
2	35.71	36.54	
>2	14.29	19.23	

Tableau VI Régression logistique à la recherche de facteurs prédictifs de toxicités.

Multivarié	OR IC 95% []	p
Sexe M	1.8 [0.56 ;5.82]	0.32
Charlson =0	1	
Charlson >0	2.72 [1.02 ;7.23]	0.045
Age 70-75	1	
Age 75-80ans	0.44 [0.13 ;1.44]	0.17
Age ≥80	0.12 [0.02 ;0.75]	0.0234

Tableau VII : Caractéristiques patients en fonction de la réalisation d'une chirurgie métastatique

	Chirurgie Maladie métastatique	Non opérées	p
Sexe :			
M	68.57%	62.2%	0.55
F	31.43%	37.78%	
Age :			
70-75	51.43%	55.56%	0.93
75-80	31.43%	28.89%	
80	17.14%	15.56%	
PS :			
0	60%	40%	0.16
1	28.57%	48.89%	
2	11.43%	11.11%	
Localisation :			
Colon	60%	71.11%	0.29
Rectum	40%	28.89%	
Nombre de sites métastatiques			
1	62.86%	35.56%	0.015
≥2	37.14%	64.44%	
Comorbidités			
Pas de comorbidité (0)	32.35%	36.84%	0.18
Comorbidités modérées (1-2)	52.94%	60.53%	
Comorbidités sévères (>2)	14.71%	2.63%	

Tableau VIII : Recherche de facteurs prédictifs de chirurgie métastatique par régression logistique

Multivarié	OR IC 95% []	p
PS		
0 VS 1	0.38 [0.13 ;1.14]	0.08
0 VS 2	0.45 [0,09 ;2.2]	0.33
Nombre de site métastatique : 1 VS≥2	0.25 [0.09 ;0.70]	0.0084
Charlson	1.8 [0.77 ;4.37]	0.17

Tableau IX : Survie globale analyse multi et univariée

	Hazard Ratio	p
	IC95%[]	
Analyse univariée		
Sexe		
Femme VS homme	0.56 [[0.33 ; 0.96]	0.05
Age		
[70-75] VS ≥ 80	0.69 [0.29 ; 1.64]	0.47
[70-75] VS [75-80]	1.13 [0.64 ; 2]	
≥ 80 VS [75-80]	1.63 [0.66 ; 4]	
Charlson		
Comorbidités modérées (1-2) VS Pas de comorbidité (0)	1.35 [0.74 ; 2.44]	
Comorbidités modérées (1-2) VS Comorbidités sévères (>2)	1.15 [0.46 ; 3]	
Pas de comorbidité (0) VS Comorbidités sévères (>2)	0.86 [0.32 ; 2.23]	
Localisation :		
Rectum VS Colon	0.64 [0.33 ; 1.13]	0.10
Nombre de sites métastatiques :		
1 VS 2	0,70 [0,39 ; 1,25]	
1 VS 3	0,75 [0,36 ; 1,55]	
2 VS 3	1,07 [0,50 ; 2,29]	
PS		
0 VS 1	0.56 [0.31 ; 1]	0.027
0 VS 2	0.40 [0.14 ; 1.16]	
1 VS 2	0.71 [0.23 ; 2.19]	
Ligne de traitement par cetuximab :		
≥ 2 VS 1ere ligne	0.70 [0.36 ; 1.34]	0.21
Chirurgie du primitif VS non opéré		
Chirurgie maladie métastatique VS non opéré	0.37 [0.13 ; 0.54]	Inf 0.0001
Analyse multivariée		
Sexe : Homme VS Femme	2,48 [1,318 ; 4,68]	0.0052
Localisation : Colon VS Rectum	2.3 [1.25 ; 4.25]	0.0077
PS 1 VS 0	2 [1.09 ; 3.58]	0.002
PS 2 VS 0	2.92 [1.24 ; 6.90]	0.001
Chirurgie maladie métastatique VS opérée	0.23 [0.11 ; 0.45]	<0.0001

Tableau X : Survie sans progression, analyse uni et multivariée

Analyse univariée		
	HR	p
Sexe Femme VS homme	0.86 [0.52 ; 1.42]	0.57
Age	0.74 [0.34 ; 1.63]	0.56
[70-75] VS ≥ 80	1.1 [0.66 ; 1.85]	
[70-75] VS [75-80]	1.49 [0.66 ; 3.40]	
≥ 80 VS [75-80]		
PS		
0 VS 1	0.71 [0.42 ; 1.19]	0.05
0 VS 2	0.43 [0.16 ; 1.11]	
1 VS 2	0.61 [0.23 ; 1.64]	
Charlson		0.084
Comorbidités modérés (1-2) VS Pas de comorbidité (0)	1.4 [0.82 ; 2.40]	
Comorbidités modérés (1-2) VS Comorbidités sévères (>2)	3.78 [1.59 ; 8.99]	
Pas de comorbidité (0) VS Comorbidités sévères (>2)	2.69 [1.11 ; 6.53]	
Nombre de sites métastatiques :		0.043
1 VS 2	0.87 [0.52 ; 1.46]	
1 VS 3	0.46 [0.2 ; 1.03]	
2 VS 3	0.52 [0.22 ; 1.22]	
Localisation : Rectum VS colon	0.93 [0.54 ; 1.56]	0.76
Ligne de traitement : 1ere VS >2	1.57 [0.92 ; 2.81]	0.08
Protocole associé au cetuximab	0.49 [0.26 ; 0.92]	0.0025
FOLFIRI VS IRINOTECAN	0.77 [0.34 ; 1.74]	
FOLFIRI VS FOLFOX	1.58 [0.61 ; 4.10]	
IRINOTECAN VS FOLFOX		
Chirurgie maladie métastatique VS non opéré	0.50 [0.31 ; 0.82]	0.0038
Traitement antérieur par anti-VEGF	0.46 [0.19 ; 1.10]	0.013
Multivarié		
Nombre de sites métastatiques :		
1 Vs 2	1.16 [0.65 ; 2.07]	0.61
1 Vs 3	1.30 [0.61 ; 2.75]	0.50
PS		
0 VS 1	1.18 [0.63 ; 2.22]	0.61
0 VS 2	2.08 [0.92 ; 4.7]	0.08
Protocole associé au cetuximab		
FOLFIRI VS IRINOTECAN	1.21 [0.51 ; 2.90]	0.66
FOLFIRI VS FOLFOX	1.84 [0.93 ; 3.66]	0.08
Ligne de traitement		
1ere VS >2	1.46 [0.80 ; 2.74]	0.23
Chirurgie maladie métastatique VS non opéré	0.42 [0.24 ; 0.74]	0.0026
Traitement antérieur par anti-VEGF	2.04 [0.93 ; 4.50]	0.08

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
1. Introduction :	13
2. Traitement actuel :	13
3. Problématique :	14
4. Traitement du sujet âgé:	15
PATIENTS ET METHODES:	17
1. Sélection et description de la cohorte de patients	18
1.1. Sélection des patients.....	18
1.2. Date de point :	18
1.3. Recueil des données :	18
1.4. Objectif de l'étude :	19
2. Type de traitements.....	19
2.1. Biothérapie anti-Egfr	19
2.2. Chimiothérapies cytotoxiques associées :	19
2.3. Chirurgie d'exérèse :	20
2.4. Suivi	20
3. Evaluation de la survie.....	21
3.1. Survie sans progression :	21
3.2. Survie Globale:	21
4. Aspects éthiques et réglementaires :	21
5. Analyses statistiques :	22
RESULTATS	23
1. Etude descriptive de la population :	24
1.1 Description de la population.....	24
1.2. Caractéristiques tumorales.....	24
1.3. Caractéristiques patients en fonction de l'âge:	24
2. Traitements reçus	25
2.1. Traitement comportant le Cetuximab	25
2.2. Données de tolérance	25
2.3. Traitement de la maladie métastatique	26
2.4. Chirurgie	26
3. Survie :	26
3.3.1. Survie Globale.....	26
3.3.2. Survie sans progression.....	27
DISCUSSION.....	28



1. Caractéristiques de notre population :	29
1.1. Définition du sujet âgé :	29
1.2. Mesure de la comorbidité :	29
2. Efficacité	31
2.1. Survie sans progression:	31
2.2. Survie globale :	32
2.3. Résection hépatique du sujet âgé :	32
3. Toxicité :	33
4. Statut ras	33
CONCLUSION :	34
BIBLIOGRAPHIES ET REFERENCES	35
FIGURES	41
Figure 1 : Survie Globale de la population étudiée	42
Figure 2 : Survie globale en fonction de la réalisation d'une chirurgie de la maladie métastatique	43
Figure 3 : Survie sans progression de la population étudiée	44
Figure 4 : Survie sans progression en fonction de la réalisation d'une chirurgie sur la maladie métastatique	45
Figure 5 : Survie sans progression en fonction de l'administration de bevacizumab lors des lignes antérieures	46
TABLEAUX	47
Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée	48
Tableau II : Caractéristiques de la population en fonction de l'âge	49
Tableau III. Traitement reçu et toxicité	50
Tableau V: Caractéristiques patients en fonction de la présence d'une toxicité de grade ≥ 3 ..	52
Tableau VI Régression logistique à la recherche de facteurs prédictifs de toxicités	53
Tableau VII : Caractéristiques patients en fonction de la réalisation d'une chirurgie métastatique	54
Tableau VIII : Recherche de facteurs prédictifs de chirurgie métastatique par régression logistique	55
Tableau IX : Survie globale analyse multi et univariée	56
Tableau X : Survie sans progression, analyse uni et multivariée	57
TABLE DES MATIERES	58
ANNEXES	60
Annexe 1 : Score de Charlson	61
Annexe 2 : Traitement de la maladie métastatique	62

ANNEXES

Weighted index (1,2,3 and 6) of comorbidity; cumulative comorbidity by score: 0, no comorbidity; 1–2, moderate comorbidity; >3, severe comorbidity.

Index	Comorbidity
1	Myocardial infarct Congestive heart failure Peripheral vascular disease Cerebrovascular disease Dementia Connective tissue disease Chronic pulmonary disease Ulcer disease Mild liver disease Diabetes, no complications
2	Diabetes, with complications Moderate to severe renal disease Hemiplegia Any tumour Leukaemia Lymphoma
3	Moderate to severe liver disease
6	Concurrent metastatic tumour AIDS

Annexe 1 : Score de Charlson

Annexe 2 : Traitement de la maladie métastatique

	N	%
1ere ligne :	80	100
FOLFIRI	34	42.5
FOLFOX ou XELOX	40	50
Autre	6	7.5
+ Thérapie ciblée	35	43.75
2eme ligne:	66	82,5
FOLFIRI	42	52,5
FOLFOX ou XELOX	13	16,25
IRINOTECAN	7	8,75
LV5FU2 XELODA	4	5
+Thérapie ciblée	47	58.75
3eme ligne:	51	63.75
IRINOTECAN	21	26.25
FOLFOX ou XELOX	12	15
FOLFIRI	8	10
LV5FU2/XELODA	6	7.5
Autre	4	5
+Thérapie ciblée	32	40
4eme ligne:	27	37.75
FOLFIRI	9	11.25
FOLFOX ou XELOX	7	8.75
IRINOTECAN	7	8.75
Autre	4	5
+Thérapie ciblée	17	21.25

PERMIS D'IMPRIMER

THÈSE DE Monsieur SEUWIN BENOIT

Vu, le Directeur de thèse



Vu, le Président du jury de thèse



**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**



Professeur I. RICHARD



Vu et permis d'imprimer

Résumé :

Efficacité et tolérance du Cetuximab en traitement du cancer colorectal métastatique du sujet âgé

Contexte : Alors que l'âge médian au diagnostic du cancer colorectal est de plus de 70 ans, les patients âgés sont sous-représentés dans les études de phase III. Peu de données existent sur la tolérance et l'efficacité des biothérapies notamment anti EGFR dans cette population.

Patients et méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement l'efficacité et la tolérance du Cetuximab en association à une chimiothérapie, chez des patients de plus de 70 ans, traités pour un cancer colorectal métastatique. Les patients recevaient un traitement par chimiothérapie associé au Cetuximab hebdomadaire à la dose de 250mg/m² après une dose de charge de 400mg/m².

Résultats : 80 patients ont été traités entre 2006 et 2013 avec un suivi médian de 72 mois. 88,75% présentaient un PS < 2 et 67,5% un score de Charlson < 1. Un nombre médian de 9 cycles de Cetuximab était administré chez 33.75% des patients en 1ere ligne, 40% en 2eme et 26.25% au-delà de la 3eme ligne. Le schéma de chimiothérapie associé était le plus souvent à base de 5-FU et d'IRINOTECAN (62,25%) ou d'IRINOTECAN en monothérapie (28,75%). Une toxicité de grade ≥ 3 était observée chez 35% des patients avec seulement 5 arrêts de traitement pour toxicité au Cetuximab. Une folliculite était observée chez 82,5% des patients avec 6,25% de folliculite de grade >2. La survie globale et sans progression médiane étaient de 38,6 mois (IC 95% [28.29 ;48.83]) et 9,7mois (IC 95% [8.25 ;11.21]).

Conclusion : La tolérance et l'efficacité du Cetuximab en association à la chimiothérapie chez le sujet âgé semblent similaire à celles des sujets plus jeunes.

Mots clés : Cetuximab, sujet âgé, cancer colorectal, chimiothérapie

Abstract:

Efficacy and tolerance of Cetuximab in association with chemotherapy for elderly people suffering from metastatic colorectal cancer.

Context: Although median age at colorectal cancer's diagnostic is above 70 years old, elderly people are underrepresented in clinical trials. There is a lack of data about tolerance and efficacy of treatment with cetuximab for elderly people suffering from metastatic colorectal.

Methods: Data from patients with metastatic colorectal cancer, treated by Cetuximab-based therapy were retrospectively collected. Patients were treated by Cetuximab 400mg/m², once and 250mg/m² weekly thereafter, in association with chemotherapy.

Results: 80 patients with median follow up at 72 months were treated between 2006 and 2013. 88.75% presented PS <2, 67.5% Charlson Comorbidities Index <1, and 43.75% undergone surgery for metastatic disease. A median number of 9 cycles were administered, front line for 33.75% of the patients, in second line for 40% and above for 26.25%. Chemotherapy associated was 5-FU and Irinotecan based chemotherapy for 62.25% and Irinotecan monotherapy for 28.75%.. Grade III/IV adverse events occurs for 35%. 82.5 % patients presented cutaneous rash, only 6.25% presented grade >2. Five patients stopped treatment because of toxicity due to Cetuximab. Median overall survival and progression free survival were respectively of 38.6 months (CI 95% [28.29 ;48.83]) and 9,7 months (CI 95%=9.7 [8.25 ;11.21]).

Conclusions: Cetuximab in elderly is well tolerated and toxicity profile seems to be close to younger people's.

Keys words: Aged, Cetuximab, Colorectal Neoplasms, chemotherapy

Rapport-Gratuit.com

