

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2014

N°.135

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES d'Oncologie
Option Médicale

Présentée et soutenue publiquement le 09/12/2014

Par Kristell TAILLANDY

Née le 12/10/1984 à Paris XIV^{ème} (75)

Traitement adjuvant du cancer colique de
stade III chez le sujet de plus de 70 ans :
Expérience nantaise entre 2009 et 2013.

Président : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Hélène SENELLART

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, vous m'avez soutenue dans ma démarche, veuillez recevoir ici mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves Douillard, veuillez recevoir mes remerciements pour votre participation à ce jury, pour vos remarques et vos suggestions sur ce travail.

A Monsieur le Professeur Jacques Paineau, veuillez recevoir ma reconnaissance pour votre participation à ce jury, ainsi que pour votre disponibilité.

A Madame le Docteur Hélène Senellart, je te remercie de m'avoir proposé ce sujet, de m'avoir encadrée tout au long de ce travail, et ce malgré un emploi du temps chargé, et je te remercie pour ta patience et ta bonne humeur.

Aux professionnels qui m'ont aidée tout au long de ce travail :

A Monsieur le Docteur Jean-François Ramée, je vous remercie de m'avoir si gentiment accueilli pour me permettre de poursuivre mon recueil de données dans votre établissement.

A Monsieur Loïc Campion, je vous remercie d'avoir réalisé les statistiques de ce travail.

A ma famille et à mes amis :

A Colette, à Morgane et à Bastien, pour leur présence et leur soutien.

A Marlène et Laure, pour toutes ces années depuis la faculté.

A nos vieux amis, toujours là malgré les années.

A Antoine.

1	Introduction.....	6
2	Rationnel	8
2.1	Historique du traitement adjuvant dans le cancer colique et recommandations des sociétés savantes	8
2.1.1	5FU monothérapie.....	8
2.1.2	Association à l'Oxaliplatine	8
2.1.3	Recommandations de l'ESMO	9
2.1.4	Chronologie.....	10
2.2	Cas particulier du cancer colique chez le patient de plus de 70 ans.....	11
2.2.1	Particularités de la prise en charge	11
2.2.2	Place du traitement adjuvant chez le sujet âgé.....	12
2.2.3	Toxicité de la chimiothérapie chez le sujet âgé	15
3	Matériels et méthodes	16
3.1	Sélection des patients.....	16
3.2	Critères d'inclusion	16
3.3	Critères d'exclusion.....	17
3.4	Données collectées	17
3.5	Statistiques	19
4	Résultats.....	20
4.1	Caractéristiques de la population	20

4.1.1	Données patients	20
4.1.2	Site de prise en charge.....	21
4.1.3	Caractéristiques pondérales et biologiques	22
4.1.4	Données gériatriques spécifiques	23
4.1.5	Traitements reçus	24
4.1.6	Compliance et toxicité	26
4.2	Analyse des groupes selon le traitement reçu.....	27
4.2.1	Analyse des caractéristiques générales des patients	27
4.2.2	Analyse de la compliance et de la toxicité	30
5	Discussion	33
6	Conclusion.....	37
	Annexes	38
7	Annexe 1 : Données épidémiologiques du cancer colique.....	39
7.1	Maladie du sujet âgé	40
7.2	Epidémiologie par stade	41
8	Annexe 2 : Classifications anatomo-cliniques du cancer colique	43
8.1	Staging du cancer colique : classification TNM 2009 (7ème édition)	43
8.2	Classification histopronostique	48
9	Annexe 3 : Molécules et protocoles de chimiothérapie adjuvante dans le cancer colique	50

9.1	Molécules.....	50
9.2	Protocoles de chimiothérapie adjuvante dans le cancer colique	55
9.3	Protocole IDEA.....	56
10	Annexe 4 : Echelles d'évaluation oncogériatrique	57
10.1	Evaluation gériatrique standardisée	57
10.2	Score de Charlson	58
10.3	Oncodage	59
11	Bibliographie.....	61

1 Introduction

Le cancer du côlon (CC) est un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Il se classe au premier rang parmi les cancers digestifs, avec un sexe ratio de 1. Les études d'incidence en France montrent une augmentation de 89% du nombre de cancers colorectaux entre 1980 et 2005(1). Le nombre de nouveaux cas est estimé à 40 000 en 2010 en France. Il s'agit d'une maladie du sujet âgé, puisque 70% des cancers coliques sont diagnostiqués à un âge supérieur ou égal à 65 ans, et que 50% des cancers coliques sont diagnostiqués à un âge supérieur ou égal à 70 ans. Le cancer colorectal est la 2^{ème} cause de décès par cancer en France.

La chimiothérapie adjuvante par 5FU pour les CC de stade III, c'est-à-dire avec envahissement ganglionnaire, a démontré son intérêt depuis les travaux de Moertel en 1990, en augmentant la survie globale(2). Les études MOSAIC(3,4) et NSABP C-07(5) ont plus récemment démontré l'intérêt d'une bithérapie comportant du 5FU et de l'Oxaliplatine. Les recommandations actuelles de traitement ont été mises à jour par l'ESMO en 2010, et préconisent pour les CC de stade III une résection chirurgicale élargie puis un traitement adjuvant par un doublet de chimiothérapie comportant Oxaliplatine et 5-FU/acide folinique (FOLFOX4 ou FLOX)(6).

Il existe des particularités dans la prise en charge du CC chez le sujet âgé, qui sera défini dans cette étude comme le sujet d'âge supérieur ou égal à 70 ans : le retard au diagnostic est fréquent, la morbidité post-opératoire est augmentée, la chirurgie urgente en raison d'une occlusion et les complications péri-opératoires sont plus fréquentes. Le traitement adjuvant par chimiothérapie est moins souvent proposé aux sujets âgés, et ceux-ci sont moins fréquemment inclus dans les essais cliniques, et ce, même en l'absence de comorbidité(7). Pourtant, depuis plusieurs années, des études démontrent que les patients âgés bénéficient également de la chimiothérapie en termes de survie globale et de survie sans récurrence, et que la toxicité est comparable à celle observée chez le sujet plus jeune, à l'exception de la toxicité hématologique qui est plus fréquente(8).

Trois études récentes, l'étude MOSAIC, publiée en 2009 dans le JCO(3), puis l'étude du NSABP C-07 publiée en 2011 dans le JCO(5), et la méta-analyse ACCENT, publiée en 2013 dans le JCO(9), confirment le bénéfice de l'ajout de l'Oxaliplatine au 5FU dans le traitement adjuvant du cancer colique de stade III tous âges confondus. Pourtant, dans ces mêmes études, ce résultat n'est pas retrouvé chez les patients de plus de 70 ans. Dans ce sous- groupe de patients, il n'est pas retrouvé de bénéfice significatif en survie globale ou en survie sans progression, entre un traitement adjuvant par 5FU ou une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine.

En conséquence, ce travail, initié à la demande des oncologues médicaux, dans une démarche d'analyse de pratique rétrospective, étudie les modalités de prise en charge adjuvante des patients de plus de 70 ans suivis pour un cancer colique de stade III depuis les publications spécifiques aux sujets âgés dans ce domaine.

Il s'agit donc d'un travail bi-site (ICO René Gauducheau et Centre Catherine de Sienne) visant à identifier les critères statistiquement associés à la prescription d'une bithérapie comportant de l'oxaliplatine chez le sujet de plus de 70 ans, les moyens d'évaluation gériatrique mis en place et la tolérance du traitement reçu.

2 Rationnel

2.1 Historique du traitement adjuvant dans le cancer colique et recommandations des sociétés savantes

2.1.1 5FU monothérapie

La première étude ayant démontré l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU et Levamisole dans les CC de stade III a été publiée en 1990 par CG Moertel(2). Les patients étaient randomisés entre observation, ou un traitement d'un an par Levamisole et Fluorouracile. Chez les patients porteurs d'un CC de stade III, le traitement adjuvant par Levamisole et Fluorouracile réduisait le risque de récurrence de 41%, et le taux de décès toutes causes confondues de 33%. En 1995 avec la publication de l'étude IMPACT(10), le traitement adjuvant par 5FU pour une durée de 6 mois montre une augmentation de la survie de 5 à 10% et devient le standard à partir du milieu des années 1990. Ultérieurement, il a été démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice à poursuivre un traitement par 5FU pour une durée supérieure à 6 mois(11,12).

2.1.2 Association à l'Oxaliplatine

Basée sur des résultats obtenus chez des patients métastatiques, montrant une augmentation du taux de réponse lors de l'ajout de l'Oxaliplatine au LV5FU2(13), l'étude MOSAIC compare, en situation adjuvante, l'efficacité de l'ajout de l'Oxaliplatine au LV5FU2 seul. Les résultats, avec un suivi médian de 3 ans, montrent un gain significatif en survie sans récurrence dans le bras FOLFOX4 (78,2% vs 72,9% ; HR : 0,77, p = 0,002) (André et al, NEJM, 2004) (4). Les résultats de survie sans récurrence à 5 ans confirment les résultats initiaux (HR : 0,80, p = 0,003). De plus, avec un suivi médian de 6 ans, l'étude démontre un bénéfice significatif en survie globale chez les patients traités par FOLFOX4 pour cancer colique de stade III(3).

Ces résultats ont été confirmés par l'étude de phase III du NSABP C-07(14), comparant six mois de chimiothérapie adjuvante, soit par FU/LV, soit par FLOX, dans les adénocarcinomes coliques de stade II ou III. Entre 2000 et 2002, 2407 patients ont été inclus. L'étude retrouvait une réduction du risque de 20% en survie sans progression en faveur du schéma FLOX.

2.1.3 Recommandations de l'ESMO

Les recommandations de l'ESMO(6), publiées en 2010 et établies sur la base des études précitées, concernant le traitement adjuvant des CC, sont les suivantes :

- Le traitement adjuvant est un traitement systémique administré après la résection première de la tumeur primaire dans le but de réduire le risque de récurrence et de décès.
- Tout choix thérapeutique, y compris la surveillance seule, nécessite une discussion avec le patient et une prise en compte de ses caractéristiques (performances, statut, âge, comorbidités et souhaits du patient), et des caractéristiques de la maladie cancéreuse (stade, grade, risque de récurrence).
- Le traitement adjuvant est recommandé pour les cancers coliques de stade III et les cancers coliques de stade II à haut risque [A](15).
- L'âge médian au diagnostic des cancers colorectaux est de 72 ans alors que l'âge médian des patients dans les essais cliniques est de 63 ans, et moins de 10% des patients de plus de 70 ans sont inclus dans les études.
- Face à un patient âgé (plus de 70 ans) avec un cancer colorectal de haut risque réséqué, les critères à prendre en compte dans la décision sont :
 - L'espérance de vie d'un patient de 70 ans en bonne santé est d'environ 8 ans pour les hommes et 14 ans pour les femmes.

- La toxicité de la chimiothérapie est comparable avant et après 70 ans.
- L'efficacité de la chimiothérapie est similaire chez les sujets âgés par rapport à la population générale(8).
- Des données récentes d'analyses groupées suggèrent d'être vigilant dans le cadre du traitement des sujets âgés par les nouvelles drogues de chimiothérapie en adjuvant, principalement avec l'oxaliplatine.
- Le traitement recommandé pour les cancers coliques de stade III (soit quel que soit le T, N1, M0 et quel que soit le T, N2, M0) est donc : résection chirurgicale élargie puis traitement adjuvant par un doublet comportant Oxaliplatine et 5-FU/acide folinique (FOLFOX4 ou FLOX). En cas de contre-indication à l'Oxaliplatine, le traitement sera une monothérapie par 5FU/acide folinique, en perfusion ou par une fluoropyrimidine orale (Capécitabine).

2.1.4 Chronologie

La plupart des études débutent le traitement adjuvant dans les 6-7 semaines suivant la chirurgie. Il semble que la survie soit inférieure chez les patients débutant le traitement adjuvant plus de 8 semaines après la chirurgie(16,17). Cependant, ces patients qui débutent le traitement au-delà des 8 semaines post-opératoires, correspondent souvent aux patients les plus fragiles et ayant présenté des complications post-opératoires, ce qui constitue un biais.

2.2 Cas particulier du cancer colique chez le patient de plus de 70 ans

2.2.1 Particularités de la prise en charge

Il existe des particularités propres à la prise en charge chirurgicale des patients âgés atteints de CC : le retard au diagnostic est fréquent du fait des symptômes sous-estimés par le patient et son entourage, les facteurs de risque de morbidité et de mortalité péri-opératoires sont plus fréquents. Une méta-analyse (28 études, 34 194 patients) traitant de la chirurgie du cancer colorectal chez le sujet âgé a été publiée en 2000 dans *The Lancet*(18). La morbidité postopératoire était augmentée de façon significative chez les patients âgés, celle-ci était secondaire aux complications médicales et non chirurgicales. La survie des patients était inférieure chez les patients de plus de 75 ans mais la survie liée au cancer ne différait pas de façon significative en fonction des groupes d'âges. Il était également rappelé que les facteurs péjoratifs, comme la chirurgie en urgence en raison d'une occlusion ainsi que les complications péri-opératoires sont plus fréquents chez le sujet âgé.

Concernant le traitement par chimiothérapie, les sujets âgés sont globalement sous traités, et sont moins souvent inclus dans des essais cliniques. Aux Etats-Unis, de grandes bases de données ont permis de définir que 60 à 80% des patients octogénaires opérés d'un CC ne se voyaient pas proposer de chimiothérapie adjuvante, en l'absence de données établissant qu'ils bénéficieraient moins de ce traitement(19,20). Une étude réalisée sur 2921 patients français suivis pour des cancers colorectaux de stade III entre 2004 et 2007, montrait que les comorbidités seules n'expliquaient pas le traitement sous-optimal des patients âgés. Dans cette étude, les patients de 75 ans et plus étaient moins susceptibles de recevoir un traitement de chimiothérapie, et cela même s'ils n'avaient que peu ou pas de comorbidité(7).

2.2.2 Place du traitement adjuvant chez le sujet âgé

- 5FU monothérapie :

L'étude de Sargent et al. Publiée en 2001(8) regroupe les données de 3 études randomisées qui étudient l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie adjuvante à base de 5FU chez les patients suivis pour un CC de stade II ou III. Chez les patients de plus de 70 ans, le traitement adjuvant améliorait à la fois la survie globale et la survie sans récurrence. La survie à 5 ans était de 71% pour ceux ayant reçu le traitement contre 64% pour les patients non traités. L'incidence des effets secondaires n'était pas majorée après 70 ans, excepté la leucopénie dans une des 3 études. En conclusion, le 5FU monothérapie apporte un bénéfice dans le traitement adjuvant des patients de plus de 70 ans traités pour un CC de stade II ou III.

- Place de la bithérapie

Trois études publiées entre 2007 et 2010 comparent une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine à un traitement par 5FU seul chez le sujet âgé : l'étude du NSABP C-07, la méta-analyse ACCENT et l'étude MOSAIC.

L'étude de phase III NSABP C-07, dont les résultats intermédiaires ont été publiés dans le JCO en juin 2007(14), évalue l'effet de l'ajout de l'Oxaliplatine au 5FU sur la survie sans progression en situation adjuvante des CC de stades II et III. Au total, 2407 patients, tous âges confondus, ont été inclus aux États-Unis entre 2000 et 2002. Les patients étaient randomisés entre un traitement par bolus hebdomadaires de LV5FU à la dose de 500 mg/m² pour une durée de 6 mois (FULV) ou entre le même schéma de 5FU associé à des injections d'Oxaliplatine à la dose de 85mg/m², tous les 15 jours (FLOX). Le suivi médian des patients était de 42.5 mois. Le Hazard Ratio FLOX vs FULV était de 0.80, soit une réduction du risque de 20% en faveur du schéma FLOX. Les survies sans progression à 3 et 4 ans étaient respectivement de 72% et 67% pour le schéma FULV et de 76% et

73% pour le schéma FLOX. Cependant, l'analyse en sous-groupes montrait que chez les patients de plus de 65 ans, la différence en survie sans progression entre FULV et FLOX n'était pas statistiquement significative. Les résultats définitifs, publiés en Octobre 2011 dans le JCO(5), confirment ces données. Au total, 2409 patients ont été randomisés. Avec une médiane de suivi de 8 ans, la survie globale, tous patients confondus, était comparable entre les groupes de traitement, et le schéma FLOX restait significativement supérieur en survie sans progression. L'ajout de l'oxaliplatine permettait une amélioration de la survie globale chez les patients de moins de 70 ans. Ce résultat n'était pas retrouvé chez les patients de plus de 70 ans, ou il n'y avait pas de différence significative en survie globale entre les groupes FULV et FLOX. L'explication avancée par les auteurs était une plus grande toxicité de l'Oxaliplatine chez les patients de plus de 70 ans, avec notamment plus de toxicités de grade 4 ou 5.

Les résultats par groupes d'âge de la méta-analyse ACCENT (The Adjuvant Colon Cancer End Points Group)(9) ont été présentés à l'ASCO en Juin 2009. Cette étude cherchait à déterminer l'impact de l'âge (<70 vs ≥70 ans) sur le risque de récurrence et sur la mortalité des CC de stades II et III en fonction du traitement adjuvant reçu. Les données, recueillies entre 1997 et 2002, concernaient 11 953 patients de moins de 70 ans et 2575 patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, inclus dans 6 études de phase III comparant un traitement adjuvant par 5FU IV aux associations comportant de l'Irinotecan, de l'Oxaliplatine ou du 5FU oral (Capécitabine et UFT/LV) chez les patients traités pour un CC de stade II ou III. Les critères de jugement étaient la survie globale, la survie sans progression et le délai avant récurrence. La survie globale, la survie sans progression et le délai avant récurrence ont été significativement augmentés dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle (5FU IV monothérapie) chez les patients de moins de 70 ans. En revanche, ce résultat n'était pas retrouvé chez les patients de plus de 70 ans. Dans cette étude, les nouveaux schémas de traitement adjuvant ne sont pas associés à un bénéfice significatif en survie sans progression, en survie globale et en délai avant récurrence par rapport au LV5FU IV standard chez les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans. Les auteurs signalent dans la conclusion de cette méta-analyse qu'il leur manquait des données

de toxicité, de comorbidités et de dose-intensité des traitements reçus. Ils ne sont donc pas en mesure d'expliquer l'absence de bénéfice en survie globale et en survie sans progression des schémas de bithérapie après 70 ans.

Les données de l'étude MOSAIC chez les sujets d'âge supérieur ou égal à 70 ans ont été présentés à l'ASCO 2010(3). 315 patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans ont été randomisés entre un traitement par FOLFOX4 ou par LV5FU2, en situation adjuvante de CC de stades II ou III. La médiane de suivi était de 6 ans. La différence en survie sans progression et en survie globale entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative. Les caractéristiques initiales des patients étaient comparables dans les 2 groupes, y compris en terme de comorbidités (cardiovasculaires et autres) et de stade de néoplasie (stade II, stade II à haut risque, stade III). Trente patients ont présenté un effet secondaire sévère dans le groupe FOLFOX4 contre 15 patients dans le groupe LV5FU2 ($p=0.02$). A la rechute, les patients du groupe FOLFOX4 ont bénéficié de moins de chirurgie de métastases (9 vs 22; $p=0.01$) et de moins de traitement à base d'Irinotecan ou d'Oxaliplatine (16 vs 30; $p=0.01$) que dans le bras LV5FU2. Plus de décès sans rapport avec le cancer colique ont été recensés dans le groupe ayant reçu un traitement par FOLFOX4 (22 vs 11; $p=0.043$), et en particulier plus de décès par second cancer (9 vs 1; $p=0.02$).

En revanche, ces résultats ne sont pas retrouvés dans l'étude XELOXA, présentée à l'ESMO en 2009, qui étudiait en situation adjuvante de cancers coliques de stade III, un traitement par Xelox, versus un traitement par LV5FU pour une durée de 6 mois, et qui retrouvait une amélioration de la survie sans maladie chez les patients du groupe Xelox après 57 mois de suivi (HR=0.80, 95%CI : 0.69-0.93, $p=0.0045$)(22). L'étude des sous-groupes retrouvait, chez les patients de plus de 70 ans, un Hazard Ratio à 0.87 (95%CI : 0.63-1.18), soit une différence qui n'était pas statistiquement significative entre un traitement adjuvant par Xelox ou par LV5FU après 70 ans. Cependant, le test d'interaction de l'âge sur l'efficacité du traitement ne retrouvait pas de différence statistiquement significative ($p=0.62$) de l'efficacité du traitement entre les groupes testés (<70 ans ou ≥ 70 ans).

Cette étude de sous-groupes en fonction de l'âge va donc à l'encontre des résultats par groupes d'âge des études MOSAIC, ACCENT et NSABP C07.

En conclusion, la place de la bithérapie comportant de l'Oxaliplatine dans le traitement adjuvant du CC de stade III chez le sujet de plus de 70 ans est incertaine, mais il s'agit dans les études présentées d'analyses rétrospectives de sous-groupes.

2.2.3 Toxicité de la chimiothérapie chez le sujet âgé

Dans l'étude de Sargent et al publiée en 2001(8), 3351 patients suivis pour un CC de stade II ou III étaient inclus. Le traitement adjuvant reçu dans le bras traité était 5FU/Leucovorin ou 5FU/Levamisole. A l'exception des leucopénies, les effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées, stomatites) n'étaient pas plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans.

En bithérapie, l'étude NSABP C-08(23), étudie la toxicité et l'efficacité de l'ajout du Bevacizumab au FOLFOX6 dans le traitement adjuvant du CC. Au total, 2710 patients ont été inclus, dont 15% de patients de plus de 70 ans, et ont reçu un traitement soit par FOLFOX6 soit par FOLFOX6 + Bevacizumab pendant 6 mois. Les toxicités de grade 4 et 5 étaient significativement augmentées dans les 2 bras de traitement chez les patients de plus de 70 ans. Le taux de neutropénie de grade 4 était de 6% avant 70 ans et de 13% après 70 ans ($p=0.01$). Les patients de plus de 70 ans avaient plus d'effets secondaires fatals que les patients plus jeunes (3% vs 8% ; $p=0.01$). Les toxicités de grade 3 qui étaient significativement plus importantes chez les patients âgés étaient les neutropénies, les thrombopénies, l'asthénie, les diarrhées, la déshydratation, les neutropénies fébriles. Les patients de plus de 60 ans recevaient dans cette étude une dose intensité de traitement qui était moindre pour le 5FU et pour l'Oxaliplatine ($p=0.0001$).

En conclusion, un traitement adjuvant par bithérapie comportant de l'Oxaliplatine est réalisable chez le sujet de plus de 70 ans suivi pour un CC, mais au prix d'une plus grande toxicité que chez le sujet d'âge inférieur à 70 ans.

3 Matériels et méthodes

3.1 Sélection des patients

Le recueil patient pour cette étude a été établi pour la période du 1^{er} Juin 2009 au 1^{er} Juin 2013, parmi les patients adressés en oncologie médicale dans les suites d'un CC opéré.

Les services ayant participé au recueil sont :

- Département d'Oncologie Médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes
- Département d'Oncologie Médicale, Centre Catherine de Sienne, Nantes

Les modalités d'obtention du listing de patients étaient les suivantes :

- A l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, par interrogation du fichier du Département d'Information Médicale
- Au Centre Catherine de Sienne, par interrogation du logiciel de prescription de chimiothérapie intraveineuse.

3.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion retenus pour cette étude sont :

- Première consultation auprès d'un oncologue médical entre le 01/06/2009 et le 01/06/2013.

- Age supérieur ou égal à 70 ans au moment de la première consultation auprès d'un oncologue médical.
- Cancer colique histologiquement prouvé, de stade III.
- Bilan d'extension négatif.
- Indication retenue en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de chimiothérapie adjuvante (per os ou intraveineuse).

3.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion retenus pour cette étude sont :

- Age inférieur à 70 ans au moment de la première consultation avec l'oncologue.
- Cancers coliques de stade II ou IV.
- Indication de chimiothérapie refusée dès la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire au vu de l'âge, de la maladie ou des comorbidités.
- Patient dont la chimiothérapie sera réalisée dans un autre établissement.

3.4 Données collectées

Les données ont été collectées manuellement à partir du dossier clinique informatique de chacun des patients inclus.

Les données sont les suivantes :

- Nom, prénom.
- Sexe.

- Date de naissance.
- Date de la première consultation auprès d'un oncologue médical.
- Oncologue médical référent
- Age au moment de la première consultation auprès d'un oncologue médical.
- Score OMS : Performans Status.
- Poids lors de la première consultation auprès de l'oncologue.
- Taille.
- Indice de Masse Corporelle au moment de la première consultation, calculé selon la formule : poids (kg)/taille(m)².
- Poids de forme du patient.
- Perte de poids, pourcentage de perte de poids par rapport au poids de forme.
- Comorbidités cliniquement significatives.
- Nombre de médicaments et classes.
- Fonction rénale avec calcul de la clairance de la créatinine selon la formule du MDRD.
- Score Oncodage.
- Score de Charlson.
- Inclusion dans un des trois grands groupes gériatriques.
- Réalisation d'une consultation d'oncogériatrie et influence sur la prise en charge oncologique.
- Résultats anatomopathologiques, stade TNM et nombre de ganglions atteints.
- Délai entre la chirurgie et la mise en traitement.
- Type de chimiothérapie reçue, stratifiée selon :
 - La présence ou non d'oxaliplatine
 - La prescription de 5FU intraveineux ou de Xéroda
- Réalisation du traitement complet, adaptation de posologies en cours de traitement ou arrêt en cours de traitement ?

- Tolérance du traitement.
- Prescription de facteurs de croissance granulocytaire en prévention primaire ? Prescription de facteurs de croissance granulocytaire en prévention secondaire ?
- Prescription d'EPO ?
- Dose cumulée d'Oxaliplatine reçue.
- Toxicité neurologique à long terme.

3.5 Statistiques

L'étude statistique a cherché à déterminer les critères cliniques et biologiques des patients statistiquement associés à la prescription d'une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine. La tolérance clinique a également été comparée entre les patients recevant de l'Oxaliplatine et ceux n'en recevant pas.

Les variables numériques ont été décrites par leur moyenne \pm écart-type et les variables qualitatives par la distribution de leurs modalités.

Les comparaisons entre le groupe de patients recevant de l'Oxaliplatine et ceux n'en recevant pas ont été faites pour les variables qualitatives grâce au test du Chi² de Pearson (ou celui de Fisher si nécessaire) et pour les variables quantitatives par la comparaison des moyennes grâce au test *t* de Student.

4 Résultats

Au total, 81 patients ont été inclus entre Juin 2009 et Juin 2013, dont 75 patients traités.

4.1 Caractéristiques de la population

4.1.1 Données patients

L'âge à la première consultation en oncologie était en moyenne de 75.9 ans (± 4.5), avec une majorité de patients entre 70 et 80 ans. Le performans status était majoritairement de 0 ou de 1.

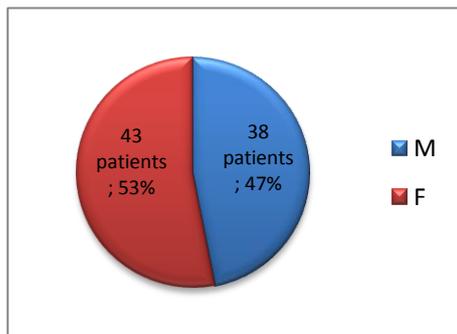


Figure 1 : Répartition de la population par sexe

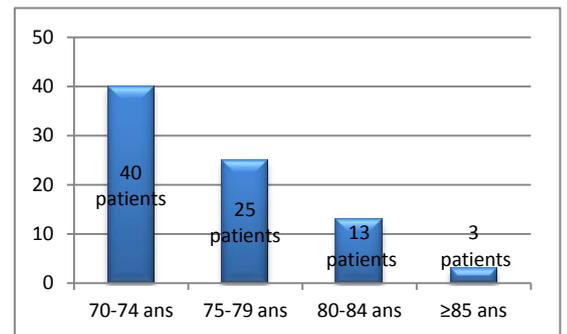


Figure 2 : Répartition par âge à la première consultation

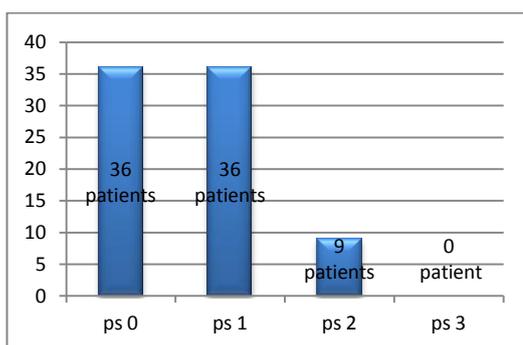


Figure 3 : Répartition du performans status

4.1.2 Site de prise en charge

Sur les 81 patients inclus, les deux tiers étaient suivis à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau, et un tiers au Centre Catherine de Sienne. Les patients étaient majoritairement suivis par 4 oncologues différents.

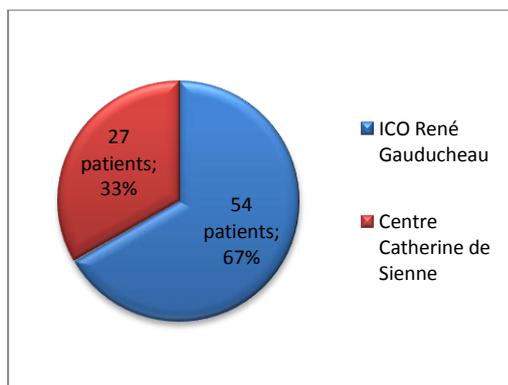


Figure 4 : Répartition de la population en fonction du site de prise en charge

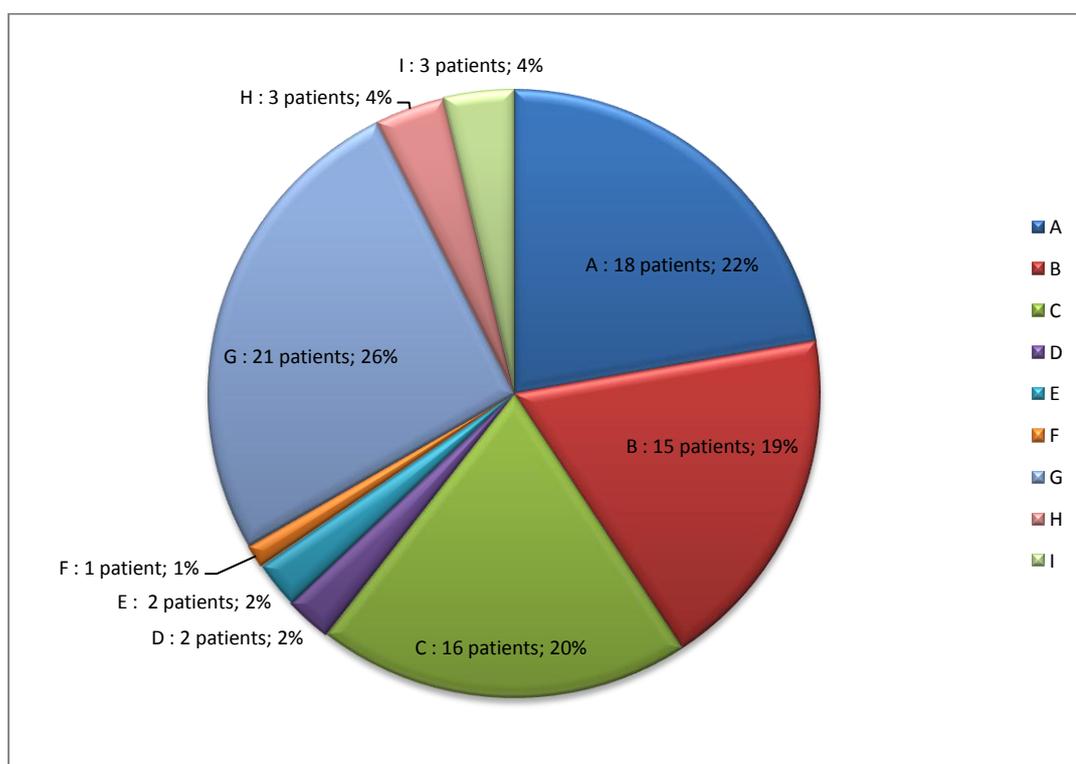


Figure 5 : Répartition du nombre de patients par oncologue

4.1.3 Caractéristiques pondérales et biologiques

Les critères de poids sont présentés dans les figures 6 et 7. A noter que pour les 4 patients présentant une perte de poids à l'inclusion supérieure à 20% du poids de forme, 2 font partie des patients inclus qui n'ont pas été traités.

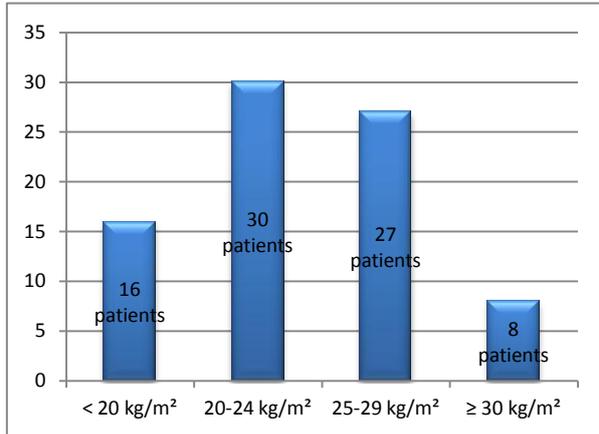


Figure 6 : Répartition des patients par IMC

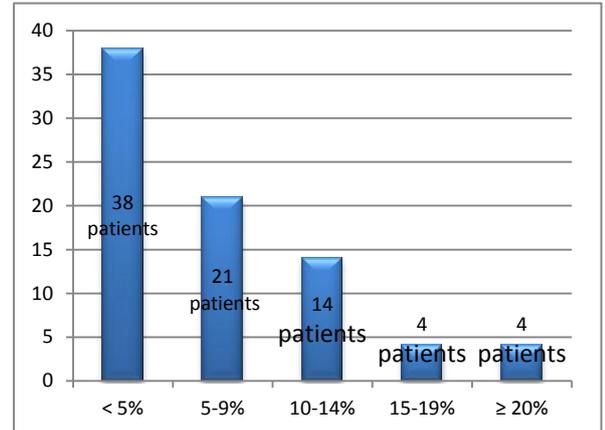


Figure 7 : Pourcentage de perte de poids par rapport au poids de forme avant de débuter la chimiothérapie

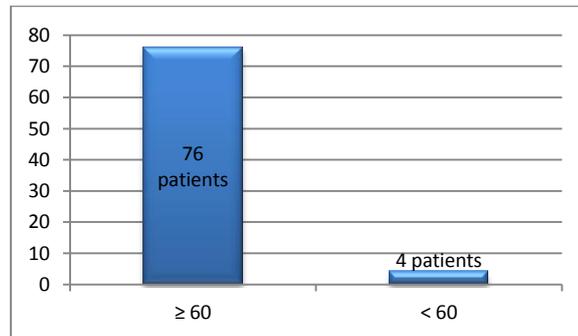


Figure 8 : Répartition des patients en fonction de la clairance de la créatinine calculée selon MDRD (Clairance ≥ 60 ml/min/1.73m² ou clairance < 60 ml/min/1.73m²)

4.1.4 Données gériatriques spécifiques

Les échelles d'évaluation gériatriques ont permis de classer la population soit en fonction de leur autonomie, soit selon leur Score de Charlson¹.

Au total, seulement 3 patients ont bénéficié d'une consultation d'oncogériatrie. Ces trois patients étaient âgés de plus de 80 ans.

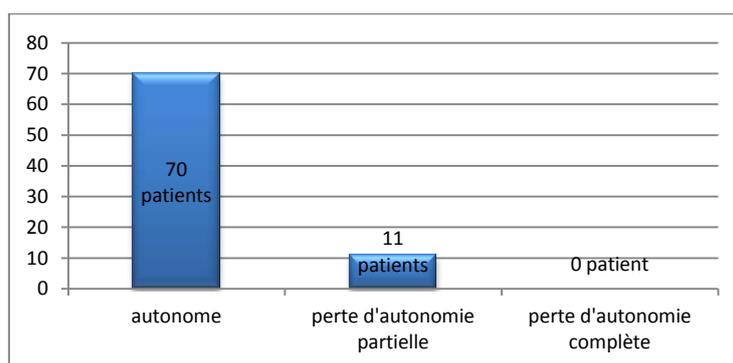


Figure 9 : Répartition de la population en fonction de l'autonomie

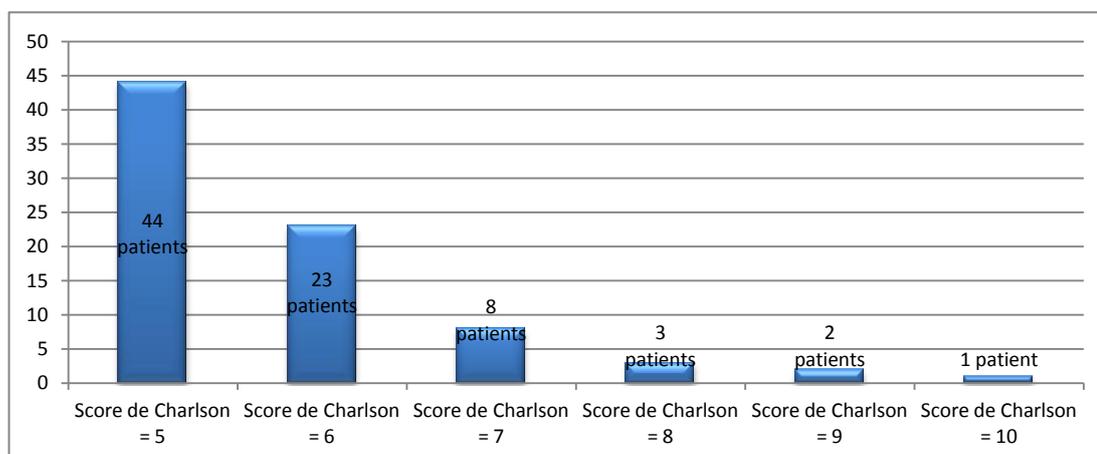


Figure 10 : Répartition du Score de Charlson

¹ cf Annexe 4 : Echelles d'évaluation oncogériatrique

4.1.5 Traitements reçus

Les traitements reçus par les patients se répartissaient comme présenté dans la figure 11.



Figure 11 : Répartition de la population selon le traitement reçu²

² Les protocoles de chimiothérapie utilisés sont détaillés dans l'Annexe 3 : Molécules et protocoles de chimiothérapie adjuvante dans le cancer colique

Remarque: Sur les 31 patients du groupe recevant une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine dans cette étude, 13 patients étaient inclus dans le protocole IDEA :

- 5 patients étaient randomisés dans le groupe FOLFOX 6 modifié, 6 mois de traitement
- 6 patients étaient randomisés dans le groupe FOLFOX 6 modifié, 3 mois de traitement
- 2 patients étaient randomisés dans le groupeXELOX, 3 mois de traitement.

Le protocole IDEA est une étude de Phase III randomisée, évaluant la durée du traitement adjuvant (3 ou 6 mois) par FOLFOX 6 modifié, (fluoropyrimidine, acide folinique et oxaliplatine) ou par XELOX (Capécitabine et oxaliplatine) dans les cancers du côlon de stade III. L'objectif de l'étude IDEA est de démontrer que 3 mois de traitement à base d'oxaliplatine n'est pas inférieur à 6 mois du même traitement en terme de survie sans progression chez les patients suivis pour un cancer colique de stade III. La durée de traitement est randomisée entre 3 et 6 mois. Les traitements reçus sont de type FOLFOX 6 modifié ou XELOX.

Les posologies de Xéroda étaient souvent adaptées dès l'initiation du traitement. Le patient dont la posologie était de 1250 mg/m² était porteur d'un déficit en DPD.

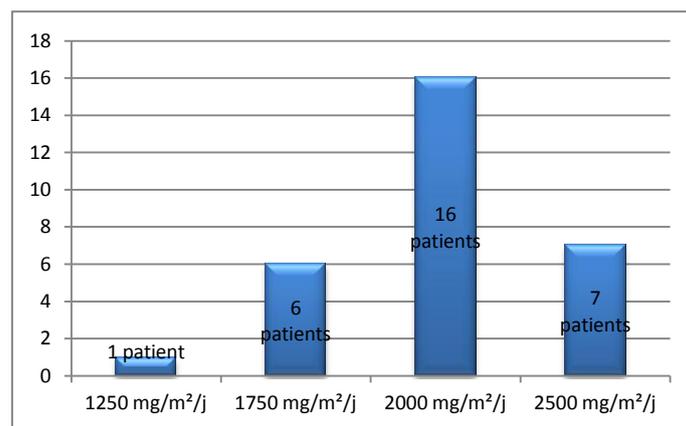


Figure 12 : Posologies initiales de Xéroda

4.1.6 Compliance et toxicité

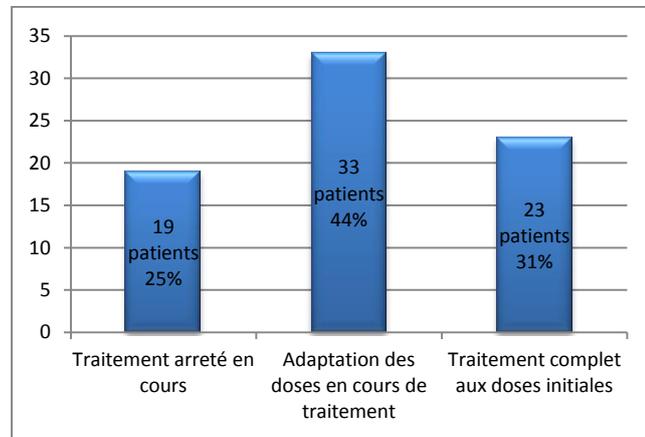


Figure 13 : Compliance au traitement

Dans la population de l'étude ayant reçu le traitement de chimiothérapie (75 patients), 31% des patients ont reçu le traitement complet tel qu'il était programmé initialement par l'oncologue, 44% des patients ont nécessité une ou des adaptations de posologies en cours de traitement, et 25% des patients ont nécessité un arrêt du traitement en cours.

4.2 Analyse des groupes selon le traitement reçu

4.2.1 Analyse des caractéristiques générales des patients

Dans la population étudiée, 40% des patients recevaient une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine (Xelox ou Folfox).

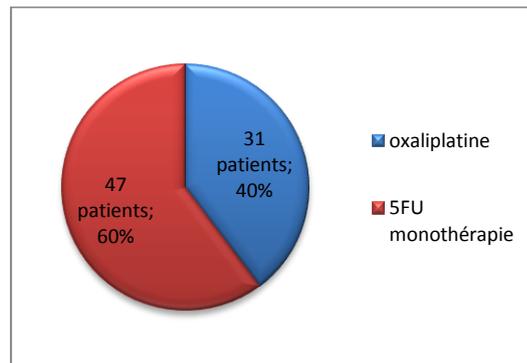


Figure 14 : Répartition des patients entre le groupe Oxaliplatine et le groupe 5FU monothérapie

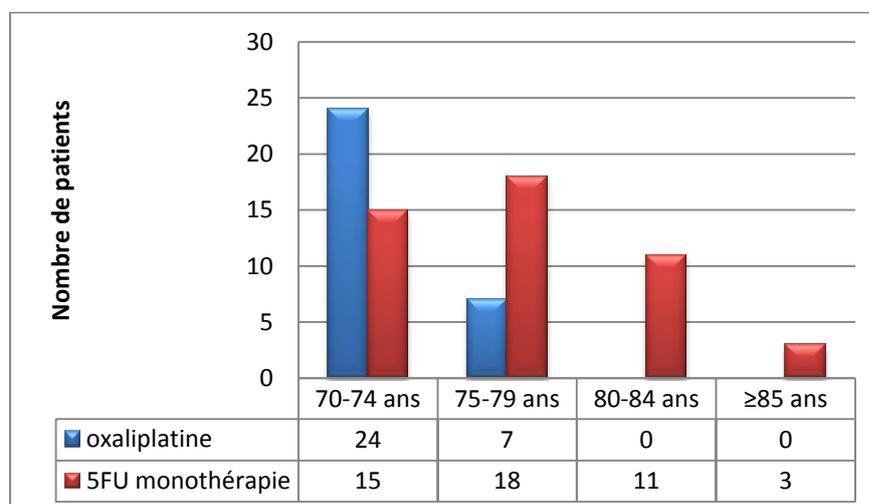


Figure 15 : Traitement reçu par tranche d'âge

La comparaison entre les 2 groupes pour les principaux critères d'intérêt est présentée dans le tableau 1.

Variable	Tous patients (n=78)	5FU mono-thé- rapie (n=47)	Oxaliplatine (n=31)	p
SEXE :- - Féminin - Masculin	41 37	24 23	17 14	0.744
SITE :- - CCS - ICO	27 51	12 35	15 16	0.038
ONCOLOGUE : - A - B - C - D - E - F - G - H - I	17 14 15 2 2 1 21 3 3	12 10 11 0 1 1 10 1 1	5 4 4 2 1 0 11 2 2	0.262
PS :- - 0 - 1 - 2	35 34 9	19 20 8	16 14 1	0.171
Âge à la première consultation	75.9 ± 4.5	77.9 ± 4.7	73.1 ± 2.3	<0.0001
Clairance de la créatinine selon MDRD en ml/mn/1.73 m²	91.1 ± 24.1	91.5 ± 27.7	90.5 ± 17.5	0.865
Clairance de la créatinine selon MDRD en ml/mn/1.73 m² : - ≥60 ml/mn - <60 ml/mn	73 4	43 4	30 0	0.152
Score Charlson	5.74 ± 1.09	6.09 ± 1.23	5.23 ± 0.50	0.0004
Autonomie :- - Autonome - Perte d'autonomie partielle	67 11	36 11	31 0	0.003
Nb ganglions positifs	3.62 ± 3.83	3.89 ± 3.71	3.20 ± 4.04	0.442
Stade T :- - T1+T2+T3 - T4	57 21	38 9	19 12	0.057
Stade N :- - N1 - N2	55 23	31 16	24 7	0.277

Tableau 1 : Comparaison entre le groupe Oxaliplatine et le groupe 5FU mono-thérapie

Il n'y a pas de différence significative de traitement reçu entre les 2 groupes en fonction du sexe, du performans status, de la fonction rénale ou de l'oncologue prescripteur.

Les patients suivis au Centre Catherine de Sienne reçoivent plus souvent une bithérapie à base d'oxaliplatine (55.6%) que ceux suivis à l'ICO René Gauducheau (31.4%) ($p=0.038$).

L'âge à la première consultation est plus faible dans le groupe Oxaliplatine (73.1 ± 2.3) que dans le groupe 5FU monothérapie (77.9 ± 4.7) ($p < 0.0001$).

Le Score de Charlson est significativement différent entre les 2 groupes, avec un score à 5.23 ± 0.50 dans le groupe Oxaliplatine, et de 6.09 ± 1.23 dans le groupe 5FU ($p=0.0004$). Les patients du groupes Oxaliplatine présentent tous une autonomie conservée, alors que ce n'est le cas que de 76.6% des patients du groupe 5FU monothérapie ($p=0.003$).

La bithérapie comportant de l'Oxaliplatine est prescrite chez 33% des patients présentant un stade tumoral T1, T2 ou T3, et chez 57% des patients présentant un stade T4. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.057$), même si la tendance est forte en faveur d'une plus grande prescription d'Oxaliplatine chez les patients présentant un stade tumoral T4. Pour le statut ganglionnaire, la bithérapie est prescrite chez 44% des patients N1, et chez 30% des patients N2. Le statut ganglionnaire N2 n'est donc pas un facteur associé à la prescription d'Oxaliplatine dans cette étude.

4.2.2 Analyse de la compliance et de la toxicité

Au total, 10 patients ont présenté une toxicité digestive de grade 3, et 5 patients ont présenté une toxicité hématologique de grade 3 (dont 4 patients dans le groupe recevant de l'Oxaliplatine).

Le syndrome mains-pieds était plus fréquent dans le groupe recevant du 5FU monothérapie (50.0%) que dans le groupe recevant une bithérapie à base d'Oxaliplatine (16.1%) (p=0.22). La toxicité neurologique est plus fréquente dans le groupe recevant de l'Oxaliplatine (83.9%) que dans le groupe 5FU monothérapie (0%) (p<0.0001).

Un patient a reçu des facteurs de croissance granulocytaires en prévention secondaire, un patient a reçu de l'érythropoïétine. Aucun patient n'a reçu de facteur de croissance granulocytaire en prévention primaire.

Variable	Tous patients (n=75)	5FU monothé- rapie (n=44)	Oxaliplatine (n=31)	p
Traitement :				
- Traitement arrêté en cours	19	14	5	
- Diminution de doses en cours de traitement	33	13	20	
- Traitement complet aux doses prévues	23	17	6	0.011
Toxicité digestive grade 3				
- Non	65	38	27	
- Oui	10	6	4	0.999
Toxicité hématologique grade 3				
- Non	70	43	27	
- Oui	5	1	4	0.153
Syndrome mains-pieds (grade)				
- 0	48	22	26	
- 1	11	9	2	
- 2	12	10	2	
- 3	4	3	1	0.022
Toxicité neurologique (grade)				
- 0	49	44	5	
- 1	11	0	11	
- 2	15	0	15	<0.0001

Tableau 2 : Tolérance par groupe de traitement

La compliance au traitement était statistiquement différente entre les 2 groupes (p=0.011).

	Arrêté en cours	Diminution de doses	Traitement complet	Total
Oxaliplatine	5 patients (16%)	20 patients (64%)	6 patients (19%)	31 patients
5Fu monothérapie	14 patients (30%)	13 patients (27%)	17 patients (36%)	44 patients

Tableau 3 : Compliance au traitement par groupe

Le tableau 3 permet de constater que dans le groupe Oxaliplatine, seulement 19% des patients reçoivent le traitement aux posologies initialement prévues, mais seulement 16% des patients arrêtent le traitement en cours. Dans ce groupe, la majorité des patients reçoivent le nombre de cures initialement prévu mais nécessitent une adaptation de posologie en cours de traitement. Dans le groupe 5FU monothérapie, 36% des patients reçoivent le traitement complet, mais il y a également 30% d'arrêt en cours de traitement pour mauvaise tolérance.

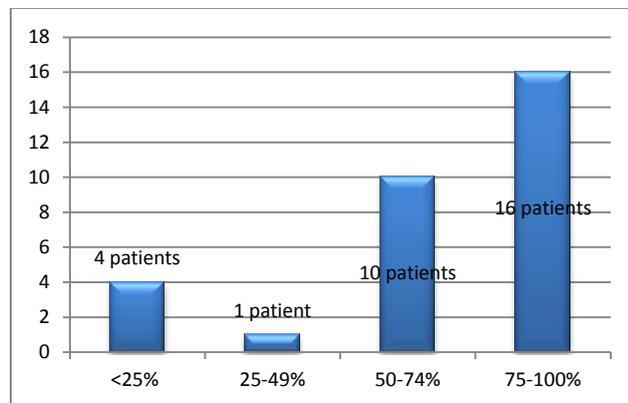


Figure 16 : Nombre de cures d'Oxaliplatine effectivement reçues par rapport au nombre de cures initialement prévues (en pourcentages)

La figure 16 représente le nombre de cures d'Oxaliplatine reçues par rapport au nombre de cures initialement prévues chez les 31 patients du groupe Oxaliplatine. Le

nombre de cures initialement prévu est variable en fonction du protocole de traitement (Folfox ou Xelox, protocole IDEA). Seize patients reçoivent le nombre d'injections d'Oxaliplatine prévues, mais 10 d'entre eux ont bénéficié d'une adaptation de la posologie de l'Oxaliplatine. La plupart des patients n'ayant pas reçu toutes les injections d'Oxaliplatine prévues, poursuivaient leur traitement par du 5FU monothérapie.

Dans le groupe recevant de l'Oxaliplatine, on ne note pas plus de toxicité hématologique et digestive que dans le groupe 5FU monothérapie. Dans ce groupe, 15 patients sur 31 (48%) ont présenté une toxicité neurologique de grade II. Les doses cumulées d'Oxaliplatine reçues s'échelonnaient entre 170 et 1040 mg/m² de surface corporelle. La moyenne des doses reçue est de 607 mg/m², la médiane est de 592 mg/m² avec un écart-type de 249 mg/m². Dans ce groupe, 6 patients sur 31 (19%) ont présenté une toxicité neurologique tardive de grade I, persistante plusieurs mois après l'arrêt du traitement par Oxaliplatine.

5 Discussion

Dans la population étudiée, de patients suivis pour un CC, d'âge supérieur ou égal à 70ans, 40% des patients traités par chimiothérapie adjuvante pour un cancer colique de stade III recevaient un traitement par bithérapie à base d'Oxaliplatine. Pourtant, dans les données de la littérature, avec les études du NSABP C-07(5,14), ACCENT(9) et MO-SAIC(3), il n'est pas retrouvé de bénéfice en survie sans progression et en survie globale à la réalisation d'un traitement par FOLFOX4 par rapport à un traitement par LV5FU2 en situation adjuvante de CC de stades II ou III, dans le sous-groupe des sujets d'âge supérieur ou égal à 70 ans. On constate dans cette étude que, malgré ces données de la littérature, les oncologues médicaux prescrivent cette bithérapie à certains patients de plus de 70 ans, par analogie aux pratiques et aux bénéfices connus chez les patients plus jeunes.

Les éléments qui ressortent comme statistiquement associés à la prescription d'une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine dans cette étude sont :

- L'âge du patient : Les patients entre 70 et 75 ans ont reçu en majorité (61%) une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine. Les patients de moins de 75 ans traités d'emblée par 5FU monothérapie étaient ceux qui présentaient une altération de leur état général au moment de la première consultation en oncologie médicale. Après 75 ans, les patients ont été majoritairement traités par 5FU monothérapie (82%). On constate que l'âge légal, souvent décrié comme critère de jugement, car potentiellement différent de l'âge physiologique, apparait ici néanmoins comme un critère décisionnel majeur. En revanche, le cut-off pour la prescription d'une mono ou d'une bithérapie ne se trouve pas à 70 ans mais plutôt à 75 ans.
- Les éléments d'évaluation gériatrique : Une description de l'état général et de l'autonomie du patient a été retrouvée dans les comptes-rendus médicaux initiaux. Les patients ayant reçu une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine présentaient tous une autonomie décrite comme conservée en début de prise en charge. Le Score de Charlson est, de façon statistiquement significative, plus bas dans le groupe re-

cevant une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine, alors que ce score n'est pas calculé par les oncologues médicaux en consultation. Le calcul de ce score intègre les comorbidités actives et l'âge du patient. L'étude des comorbidités et des médications associées est retrouvée dans chaque dossier lors de la première consultation. L'oncologue réalise probablement un Score de Charlson « intuitif » qui influence le choix de l'option thérapeutique.

- Le site de prise en charge : 55% des patients suivis au Centre Catherine de Sienne, et 31% des patients suivis à l'ICO René Gauducheau reçoivent une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine. L'âge moyen des patients traités à l'ICO René Gauducheau était de 76.7 ans, alors que celui des patients traités au Centre Catherine de Sienne était de 74.9 ans. Le performans status à l'ICO était de 0 chez 46% des patients, et au Centre Catherine de Sienne chez 40% des patients. Les patients suivis au Centre Catherine de Sienne ont été sélectionnés par l'interrogation du logiciel de prescription de chimiothérapie intraveineuse. Cet élément constitue un des biais de cette étude, puisque les patients traités par Xéroda monothérapie n'ont pas pu être inclus. On ne peut donc pas tirer d'information pertinente de cette différence de traitement reçu en fonction du site de prise en charge.

Dans cette étude, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative de traitement reçu en fonction de la clairance de la créatinine. Cependant, il n'y a que 4 patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min. L'étude statistique manque donc de puissance pour mettre en évidence une différence sur ce critère.

Le stade T4 n'est pas, de façon statistiquement significative, associé à une plus grande prescription d'Oxaliplatine dans cette étude, mais la tendance est forte. En revanche, le stade N2 n'apparaît pas comme associé à la prescription d'Oxaliplatine. Il semble dans cette étude que l'état général du patient et son « aptitude » à tolérer une bithérapie priment lors du choix du traitement, sur le stade tumoral.

Dans le groupe Oxaliplatine, 64% des patients ont nécessité une adaptation de posologie notamment pour toxicité neurologique dose-limitante. En revanche, seulement 16% des patients ont nécessité un arrêt de la chimiothérapie en cours de traitement. Dans le groupe 5FU monothérapie, 30% des patients ont nécessité un arrêt du traitement en cours, et ce malgré l'absence de différence significative de toxicités hématologique et digestive entre les deux groupes.

Le plus grand nombre d'arrêt de traitement dans le groupe 5FU monothérapie, alors que ce traitement est moins toxique, évoque une plus grande fragilité des patients de ce groupe. Nos résultats montrent que la sélection faite par l'oncologue des patients aptes à tolérer une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine est satisfaisante. En effet, ces patients ne présentent pas plus de toxicité (à part neurologique) et présentent moins d'arrêt de traitement que les patients traités par monothérapie.

Dans cette étude, seulement trois patients ont bénéficié d'une consultation d'oncogériatrie, et ces trois patients étaient âgés de plus de 80 ans (donc 3 patients sur les 16 patients de plus de 80 ans). Ce chiffre paraît assez modeste. Les explications peuvent être un problème de mise à disposition (la collaboration oncogériatrique était moins développée dans les centres de traitement étudiés en 2009 qu'actuellement), ou une connaissance insuffisante de la complémentarité entre l'oncologue médical et le gériatre dans cette indication. Malgré une évaluation de l'âge physiologique, de l'autonomie et des comorbidités en consultation par l'oncologue médical, il semblerait nécessaire de renforcer la collaboration oncogériatrique pour qu'un plus grand nombre de patients puissent bénéficier d'une évaluation spécialisée, notamment à partir de 75 ans.

Le raccourcissement de la durée du traitement, qui est la question posée par le protocole IDEA, est un véritable enjeu suite à l'utilisation de bithérapies comportant de l'Oxaliplatine et aux effets secondaires qui en résultent. Dans cette étude, la majorité des patients du groupe Oxaliplatine reçoivent au moins 50 % du nombre de cures d'Oxaliplatine initialement prévues. Les arrêts de traitement par Oxaliplatine surviennent

le plus souvent entre 3 et 6 mois de traitement en raison de la neurotoxicité qui est dose-dépendante. Si le protocole IDEA prouvait que 3 mois de traitement adjuvant du CC par bithérapie comportant de l'Oxaliplatine est équivalent à 6 mois, alors cela augmenterait la faisabilité de la bithérapie dans la population de plus de 70 ans.

Il apparaît donc nécessaire de réaliser une étude de phase III spécifique aux sujets âgés, afin de définir l'intérêt d'une bithérapie adjuvante dans les cancers coliques de stade III dans cette population.

6 Conclusion

Dans cette étude rétrospective, bi-site, 40% des patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, en situation adjuvante d'un cancer colique de stade III, reçoivent une bithérapie à base d'Oxaliplatine, et ce malgré l'absence de bénéfice formel dans la littérature chez le sujet de plus de 70 ans. Cette étude rétrospective montre la faisabilité d'une bi chimiothérapie adjuvante chez des patients de plus de 70 ans sélectionnés sur l'évaluation clinique de l'oncologue. Nos résultats montrent que les éléments les plus discriminants dans la prescription d'un doublet de chimiothérapie sont l'âge légal, les comorbidités et l'autonomie du patient. Si l'évaluation intuitive de l'oncologue médical paraît adaptée entre 70 et 75 ans, un recours plus fréquent à l'évaluation gériatrique pourrait permettre une meilleure sélection des patients éligibles à une chimiothérapie adjuvante après 75 ans.

Cette étude ne renseigne pas sur le devenir et sur le bénéfice sur la survie des patients de plus de 70 ans traités par mono ou bi-chimiothérapie adjuvante pour un cancer colique de stade III. Pour répondre à cette question, la FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) propose actuellement l'essai randomisé de phase III PRODIGE 34 – ADAGE, qui va évaluer la survie sans récurrence à 3 ans des patients de 70 ans et plus, après résection d'un adénocarcinome du colon de stade III. Les patients y seront évalués sur le plan oncologique et gériatrique et seront répartis selon les groupes de traitement suivants : s'ils sont jugés aptes à recevoir une bi-chimiothérapie, ils seront randomisés entre Oxaliplatine + fluoropyrimidine ou fluoropyrimidine seule ; s'ils ne sont pas jugés aptes à recevoir une bi-chimiothérapie, ils seront randomisés entre fluoropyrimidine seule ou observation.

Annexes

7 Annexe 1 : Données épidémiologiques du cancer colique

Le CC est un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Il se classe au premier rang parmi les cancers digestifs, avec un sexe ratio de 1. La France fait partie des pays à haut risque pour les cancers colorectaux(24). Les études d'incidence en France montrent une augmentation de 89% du nombre de cancers colorectaux entre 1980 et 2005(1). Le nombre de nouveaux cas est estimé à 40 000 en 2010 en France.

Aux Etats-Unis, l'incidence était de 108 000 nouveaux cas en 2008(25), tous stades confondus. La mortalité spécifique la même année était de 50 000 décès. Malgré les progrès des méthodes diagnostiques et des traitements, le taux de survie reste médiocre et est de 50% à 10 ans en France(26). Près de 75% des patients peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale à visée curative. Parmi ces patients, près de 30% des stades II et plus de 55% des stades III présenteront une récurrence locorégionale ou à distance, ou un cancer métachrone dans les 5 ans suivant le diagnostic(27).

7.1 Maladie du sujet âgé

70% des cancers coliques sont diagnostiqués à un âge supérieur ou égal à 65 ans, et 50% sont diagnostiqués à un âge supérieur ou égal à 70 ans. En Europe, la survie des adultes suivis pour un CC entre 1995 et 1999 était de 72% à 1 an et de 54% à 5 ans. La survie à 5 ans diminue de 63% pour les patients les plus jeunes (15-45 ans) à 49% pour les plus âgés (≥ 75 ans).

Les estimations régionales de l'incidence par cancer publiées par l'Institut de veille sanitaire pour la période 2008-2010, étaient pour les cancers colorectaux et par tranche d'âge en Pays de Loire :

	0-49 ans	50-74 ans	75 ans ou plus
Hommes	61 cas	795 cas	558 cas
Femmes	59 cas	487 cas	547 cas

Tableau 4 : Estimations régionales de l'incidence des cancers colorectaux par tranche d'âge en Pays de Loire pour la période 2008-2010

(Estimation réalisée à partir des données des registres des cancers du réseau Francim et des données PMSI pour les hommes et les femmes.)(28)

7.2 Epidémiologie par stade

L'actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) publié en juin 2013 par l'HAS concernant le dépistage et la prévention du cancer colorectal (29) comportait les données suivantes :

- Nombre de cancers identifiés :

-Les données issues de la campagne de dépistage de 2007 montrent que 3 289 personnes ont eu un cancer colorectal identifié, soit un taux de cancers de 2,2 pour 1 000 personnes dépistées.

- Le nombre de cancers identifiés chez l'homme était 2,5 fois plus élevé que chez la femme (1,3 ‰ chez la femme et 3,2 ‰ chez l'homme).

- Stades des cancers identifiés : Cette campagne de dépistage de 2007 a permis d'identifier 2 504 cas de cancers invasifs, dont la répartition en stades était la suivante :

Stade	Proportion
Stade inconnu ou mal classé	23%
Stade I (pT1T2N0M0)	33%
Stade II (pT3T4N0M0)	18%
Stade III (envahissement ganglionnaire)	18%
Stade IV (cancers métastatiques)	8%

Tableau 5 : Répartition par stades des cancers colorectaux invasifs diagnostiqués lors de la campagne de dépistage de 2007

- Taux de survie :

- La survie des patients ayant un cancer colorectal dépend de différents facteurs pronostiques dont : le stade du cancer, l'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases, la précocité du traitement, la profondeur de l'envahissement pariétal, l'existence d'une invasion par contiguïté aux organes de voisinage.

- Le cancer colorectal est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce (stade I selon la classification TNM). Le taux de survie relative à 5 ans varie en fonction de la classification TNM :

Stade TNM	Survie relative à 5 ans
I	94%
II	80%
III	47%
IV	5%

Tableau 6 : Survie relative à 5 ans en fonction du stade TNM

8 Annexe 2 : Classifications anatomo-cliniques du cancer colique

8.1 Staging du cancer colique : classification TNM 2009 (7ème édition)

Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale. L'appendice relève d'une classification TNM séparée.

- T : tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures

Tableau 7 : Staging de la tumeur primitive dans la classification TNM 2009

Tis inclus les cas de cellules cancéreuses confinées par la membrane basale glandulaire (intra-épithéliales) ou dans le chorion de la muqueuse (intra-muqueuse), mais sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae.

L'invasion directe d'un stade T4b comprend l'extension aux autres organes ou segments du colon ou du rectum par l'intermédiaire de la séreuse (confirmée par l'examen microscopique) ou, pour les tumeurs situées dans une région rétropéritonéale ou sous-péritonéale, l'extension directe à d'autres organes ou structures par l'intermédiaire d'une extension au-delà de la musculature.

Une tumeur qui est adhérente à d'autres organes ou structures macroscopiquement est classée cT4b. Toutefois, s'il n'y a pas de cellule tumorale présente dans la zone d'adhésion à l'examen microscopique, la classification peut être pT1-3, en fonction de la profondeur de l'envahissement dans la paroi.

- Adénopathies régionales

Pour chaque site anatomique, les ganglions lymphatiques régionaux sont les suivants :

Localisation	Ganglions régionaux
Caecum	Iléocoliques, coliques droits
Côlon ascendant	Iléocoliques, coliques droits, coliques moyens
Angle droit	Coliques droits, coliques moyens
Côlon transverse	Coliques droits, coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
Angle gauche	Coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
Côlon descendant	Coliques gauches, mésentériques inférieurs
Sigmoïde	Sigmoïdiens, coliques gauches, rectaux supérieurs (hémorroïdaux), mésentériques inférieures, rectosigmoïdiens.

Tableau 8 : Ganglions lymphatiques régionaux suivant le site anatomique

Les métastases dans des ganglions autres que ceux cités ci-dessus sont classées comme des métastases à distance.

La classification des adénopathies selon la classification TNM 2009 est la suivante :

NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a Métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c Nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux <u>sans</u> atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	Métastases dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
	N2a Métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b Métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

Tableau 9 : Classification des adénopathies régionales selon la classification TNM 2009

Les dépôts tumoraux (satellites), c'est à dire des nodules ou îlots tumoraux macroscopiques ou microscopiques, dans le territoire de drainage lymphatique du tissu adipeux péri-colorectal d'un carcinome primitif (sous-séreuse ou tissus périrectaux non péritonéalisés) sans preuve histologique d'un ganglion résiduel dans le nodule, peuvent représenter la propagation discontinue d'une invasion veineuse avec une propagation extravasculaire (V1/2) ou un ganglion totalement remplacé par de la tumeur (N1/2). Si ces dépôts tumoraux sont observés dans des lésions, qui autrement, seraient classées T1 ou T2, la classification T n'est pas modifiée, mais le(s) nodule(s) est (sont) enregistré(s) comme N1c. Si un nodule est considéré par l'anatomopathologiste comme un ganglion lymphatique totalement remplacé par de la tumeur (il a alors généralement un contour régulier), il doit être comptabilisé comme un ganglion lymphatique positif et non comme un dépôt tumoral satellite, et chaque nodule doit être comptabilisé séparément comme un ganglion lymphatique dans la détermination finale du stade pN.

- Métastases à distance :

M0	Pas de métastase à distance
	Présence de métastases à distance
M1	M1a Métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux))
	M1b Métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine.

Tableau 10 : Classification des métastases selon la classification TNM 2009

8.2 Classification histopronostique

- Classification histopathologique pTNM

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

pM1 correspond à une métastase confirmée histologiquement.

L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions lymphatiques. Si les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme pN0.

- Groupement par stades

Stade	pTNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quelque soit T	N1, N2	M0
Stade III A	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IVA	Quelque soit T	Quelque soit N	M1a
Stade IVB	Quelque soit T	Quelque soit N	M1b

Tableau 11 : Classification histopronostique selon le stade pTNM

9 Annexe 3 : Molécules et protocoles de chimiothérapie adjuvante dans le cancer colique

9.1 Molécules

- 5 FU

Utilisé depuis les années 1950, le 5-Fluorouracile (5-FU) est le plus ancien médicament prescrit dans le traitement des cancers digestifs et, actuellement encore, un des médicaments les plus prescrits en cancérologie. Le 5-FU appartient à la classe des anti-métabolites de type anti-pyrimidique dont le mécanisme d'action principal est de bloquer la méthylation de l'uracile en thymine aboutissant à une inhibition de la synthèse de l'ADN(30,31). Il s'agit d'un dérivé fluoré de l'uracile, synthétisé en 1957 par Heidelberger et Duschinsky (32). L'activité pharmacologique du 5-FU nécessite au préalable un métabolisme intracellulaire. Le 5-FU n'est pas utilisable par voie orale pour des raisons de mauvaise biodisponibilité liée à la présence de dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) intestinale (enzyme du catabolisme du 5-FU).

Les progrès initiaux observés dans le domaine de la chimiothérapie du cancer colorectal sont le résultat de l'optimisation de l'utilisation de cet ancien médicament (schémas de perfusion continue de 5-FU) associée à la prescription concomitante d'un modulateur de son mécanisme d'action (l'acide folinique)(33,34).

L'administration du 5FU se fait par voie intraveineuse. La pharmacocinétique est la suivante : Injecté par voie veineuse, le Fluorouracile disparaît rapidement du sang circulant, sa demi-vie étant d'environ 6 minutes. Cela tient à la fois à :

- Sa diffusion tissulaire, très rapide et très sélective dans les tissus tumoraux et à croissance rapide (moelle, muqueuse intestinale): à la 4^{ème} heure, ces tissus présentent des concentrations 6 à 8 fois supérieures à celles des tissus à croissance nor-

male. Ceux-ci ne contiennent pratiquement plus de Fluorouracile à la 24^{ème} heure, alors que le tissu tumoral contient toujours la même quantité de produit; à noter que le produit diffuse dans le LCR avec des concentrations plus faibles mais plus durables.

- Son métabolisme très rapide en produits inactifs (CO₂, urée, alpha fluoro-alpha-alanine...).

Environ 15 % du produit sont éliminés par voie rénale, et 60 à 80 % sont éliminés par voie respiratoire sous forme de CO₂. Compte tenu du faible taux d'excrétion par voie rénale, une réduction de la dose chez les malades insuffisants rénaux n'est a priori pas nécessaire. En cas d'anurie, il est nécessaire de procéder à une adaptation de la posologie. Étant donné que le 5-FU est métabolisé essentiellement dans le foie, une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients atteints d'un trouble grave de la fonction hépatique.

Le profil de toxicité varie en fonction des modalités d'administration. La voie IV bolus entraîne essentiellement une toxicité hématologique et muqueuse. La myelosuppression disparaît quasiment avec les perfusions prolongées. En cas de perfusion sur plusieurs jours, les effets secondaires principaux sont diarrhée, mucite et syndrome mains-pieds. Il existe un risque de toxicité grave voire mortelle chez les patients ayant un déficit complet en DPD.

La toxicité cardiaque revêt plusieurs formes cliniques : angor, classique mais rare, ischémie silencieuse, troubles du rythme à type d'extrasystolie ventriculaire, insuffisance cardiaque globale, mort subite. L'évolution est souvent réversible à l'arrêt du traitement en cas de complication peu sévère. Aucun traitement préventif ni curatif n'a fait la preuve de son efficacité. L'origine n'est pas certaine. Une théorie envisage la possibilité d'un spasme coronarien. Il s'agit plus vraisemblablement d'une toxicité myocardique directe, peut-être par une molécule de dégradation du 5FU(35).

- Oxaliplatine

L'oxaliplatine (1R, 2R-diaminocyclohexane) est un agent alkylant synthétisé dès les années 1970, dont la structure chimique se distingue des composés classiques du platine par la présence d'un radical porteur cyclique "DACH" (diaminocyclohexane)(36). L'oxaliplatine interagit principalement au niveau de l'ADN, induisant des lésions primaires (adduits) qui bloquent sa réplication et sa transcription en ARN. Le type le plus fréquent d'adduits est représenté par les ponts intra-brins, qui établissent des liaisons covalentes irréversibles entre deux résidus guanines. Les autres types d'adduits sont les ponts inter-brins et les liaisons aux protéines satellites de l'ADN.

La pharmacologie préclinique de l'oxaliplatine est caractérisée par deux observations qui sont également retrouvées en pharmacologie clinique :

- forte fixation, généralement supérieure à 30 %, aux protéines plasmatiques,
- accumulation rapide dans les érythrocytes, dans une proportion variant de 30 à 50% du platine total. Cette dernière caractéristique semble être propre à l'oxaliplatine.

Ce compartiment de stockage érythrocytaire explique les données cumulatives observées en pharmacologie clinique chez les patients recevant plusieurs cures consécutives d'oxaliplatine.

Après la perfusion courte habituellement administrée (2 heures), la pharmacocinétique de l'oxaliplatine est bicompartimentale, avec élimination rénale lente ($T_{1/2} = 24$ h). La demi-vie est augmentée si l'on prolonge la durée de perfusion. Après injection intraveineuse, la majorité de l'oxaliplatine (80-85 %) se lie aux protéines plasmatiques et une forte proportion se retrouve finalement localisée au niveau des érythrocytes (± 50 %). La captation de l'oxaliplatine au niveau des érythrocytes est rapide, puis fait l'objet d'une rétention prolongée qui augmente avec le nombre de cycles administrés. La concentration éry-

throcytaire atteint la concentration plasmatique deux heures après le début de la perfusion et suit une élimination très lente ($T_{1/2} = 230$ h). Ce compartiment de stockage particulier pourrait être responsable d'une libération prolongée d'oxaliplatine, même plusieurs jours après la fin de la perfusion. Chez les patients dont la fonction rénale est perturbée, certains paramètres pharmacocinétiques sont modifiés (augmentation de l'AUC, diminution du volume de distribution et de la clairance), mais il n'existe pas de traduction en termes de toxicité clinique. Pour cette raison, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les premières études de phase I remontent au milieu des années 80. Elles ont permis de définir le profil de tolérance de l'oxaliplatine, très différent de celui des autres dérivés du platine. Elles ont montré que la dose maximale tolérée d'oxaliplatine est de 200 mg/m^2 toutes les trois semaines. À la différence du Cisplatine, l'oxaliplatine ne présente pas de toxicité rénale. Les nausées et les vomissements sont modérés. La tolérance hématologique est satisfaisante. Les diarrhées et les mucites sont exceptionnelles. La principale toxicité de l'oxaliplatine est la toxicité neurologique, qui est dose-limitante. Il s'agit d'une neuropathie périphérique de type sensitif, caractérisée par des paresthésies et des dysesthésies des mains, des pieds ainsi que de la sphère oropharyngée. Ces symptômes ont la particularité d'être exacerbés au froid. Initialement, la neuropathie est fugace et régressive, puis peut persister entre les cycles et devenir permanente. Afin de mieux évaluer cette toxicité particulière, une échelle spécifique a été établie :

- Grade 1 : paresthésies/dysesthésies régressant en moins de 7 jours
- Grade 2 : paresthésies/dysesthésies présentes pendant 8 à 14 jours
- Grade 3 : paresthésies/dysesthésies persistant entre 2 cycles
- Grade 4 : paresthésies/dysesthésies entraînant une impotence fonctionnelle

Cette échelle tient compte de la durée des symptômes, ce qui n'est pas le cas de l'échelle OMS habituellement employée. Il s'agit d'une neurotoxicité cumulative : une gêne fonctionnelle s'observe habituellement après une dose cumulée de 800 mg/m^2

d'Oxaliplatine. À la différence des neurotoxicités induites par le Cisplatine, les symptômes sont le plus souvent réversibles après l'arrêt de l'Oxaliplatine.

- Capécitabine

La Capécitabine est un anti métabolite de type carbamate de fluoropyrimidine actif par voie orale. Elle traverse la barrière intestinale sans y subir de dégradation et elle est métabolisée au niveau hépatique en 5'-desoxy-5-fluorouridine dans le foie et les tissus tumoraux(37). L'étape finale, qui aboutit à la formation de 5-FU, se fait préférentiellement au niveau tumoral, car elle est médiée par la thymidine phosphorylase qui est surexprimée dans les cellules tumorales(38). L'élimination est essentiellement rénale. Ce produit est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 500 et à 150 mg. Les études de phase I et de phase II ont abouti à la définition d'un schéma d'administration en monothérapie qui recommande une dose de 2500mg/m²/j répartie en 2 prises après un repas (matin et soir), pendant 14 jours, suivie de 7 jours de repos(39–41). L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et l'insuffisance hépatique sévère sont des contre-indications(42). Une surveillance attentive de l'INR est recommandée chez les malades traités par anti-vitamine K.

9.2 Protocoles de chimiothérapie adjuvante dans le cancer colique

Protocole	Rythme	Nombre de cycles	Posologies et mode d'administration
LV5FU2	14 jours	12	<ul style="list-style-type: none"> - J1 : levofolinate de calcium 200 mg/m² - J1 : Fluorouracile 400 mg/m² en bolus (sur 10 minutes) - Puis Fluorouracile 2400 mg/m² sur 46 heures
FOLFOX 6 modifié	14 jours	12	<ul style="list-style-type: none"> - J1 : Oxaliplatine 85 mg/m² sur 2 heures - J1 : levofolinate de calcium 200 mg/m² sur 2 heures, en parallèle de l'oxaliplatine - J1 : Fluorouracile 400 mg/m² en bolus (sur 10 minutes), après l'oxaliplatine - Puis Fluorouracile 2400 mg/m² sur 46 heures
XELOX	21 jours	8	<ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatine 130 mg/m² sur 2 heures - Capécitabine 2000 mg/m²/j, à répartir en 2 prises par jour, 30 minutes après la fin des repas, de J1 à J14 de chaque cycle
CAPECITABINE	21 jours	8	<ul style="list-style-type: none"> - Capécitabine 2500 mg/m²/j, à répartir en 2 prises, 30 minutes après la fin des repas, de J1 à J14 de chaque cycle

Tableau 12 : Protocoles de chimiothérapie adjuvante utilisés

9.3 Protocole IDEA

Le protocole IDEA (International Duration of Adjuvant Chemotherapy Colon Cancer Prospective Pooled Analysis) est une étude de Phase III randomisée, évaluant la durée du traitement adjuvant (3 ou 6 mois) par FOLFOX 6 modifié, (fluoropyrimidine, acide folinique et oxaliplatine) ou parXELOX (Capécitabine et oxaliplatine) dans les cancers du côlon de stade III. L'objectif de l'étude IDEA est de démontrer que 3 mois de traitement à base d'oxaliplatine n'est pas inférieur à 6 mois du même traitement en terme de survie sans progression chez les patients suivis pour un cancer colique de stade III. La durée de traitement est randomisée entre 3 et 6 mois. Les traitements reçus sont de type FOLFOX 6 modifié ou XELOX.

Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans l'étude IDEA sont les suivants :

Protocole	Rythme	Nombre de cycles	Posologies et mode d'administration
FOLFOX 6 modifié	14 jours	6 ou 12 en fonction de la randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - J1 : Oxaliplatine 85 mg/m² sur 2 heures - J1 : levofolinate de calcium 200 mg/m² sur 2 heures, en parallèle de l'oxaliplatine - J1 : Fluorouracile 400 mg/m² en bolus (sur 10 minutes), après l'oxaliplatine - Puis Fluorouracile 2400 mg/m² sur 46 heures
XELOX	21 jours	4 ou 8 en fonction de la randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatine 130 mg/m² sur 2 heures - Capécitabine 2000 mg/m²/j, à répartir en 2 prises par jour, 30 minutes après la fin des repas, de J1 à J14 de chaque cycle

Tableau 13 : Protocoles de chimiothérapie adjuvante utilisés dans l'étude IDEA

10 Annexe 4 : Echelles d'évaluation oncogériatrique

10.1 Evaluation gériatrique standardisée

L'âge favorise l'apparition de comorbidités ainsi que la perte d'autonomie. L'évaluation gériatrique et les décisions qui en découlent permettent de réduire la mise en institution et le taux de mortalité dans la population âgée qui en bénéficie. L'évaluation gériatrique standardisée permet de déterminer trois groupes distincts de patients pour lesquels des choix spécifiques sont à privilégier(43) :

- Le premier groupe correspond au « **vieillissement harmonieux** ». Ces patients sont ceux qui sont spontanément inclus dans les études, ce qui constitue déjà un biais de sélection. A priori, cette population peut être traitée comme la population plus jeune. En revanche, en situation adjuvante, le bénéfice thérapeutique attendu doit prendre en compte l'espérance de vie estimée chez les personnes âgées.
- Le second groupe correspond aux « **patients fragiles** ». La fragilité de ce groupe de patients est essentiellement liée aux comorbidités. Cette population est la plus importante dans les consultations d'oncologie et justifie d'une part d'une évaluation gériatrique et, d'autre part, l'appréciation du retentissement des modifications physiologiques et des pathologies liées à l'âge. La collaboration oncogériatrique est indispensable pour mettre en évidence les critères spécifiques qui confirmeront ou infirmeront la faisabilité d'une chimiothérapie.
- Le troisième groupe correspond aux « **patients très fragiles** ». Ce groupe rassemble les patients très âgés, et/ou avec un ou plusieurs syndromes gériatriques, dont la prise en charge relève de soins de confort. Une chirurgie palliative peut cependant être proposée si celle-ci permet de contrôler une situation critique.

10.2 Score de Charlson

Le score de Charlson(44) est un score de comorbidités dont la validation est fondée sur la prédiction du risque de mortalité. L'indice initial de comorbidités de Charlson ne tient pas compte de l'âge du patient dans le calcul du score. L'équipe de Charlson a alors validé dans un second temps une adaptation de l'indice incluant une pondération du score en fonction de l'âge(45). D'autre part, l'impact des incapacités n'intervient pas dans le calcul du score, ce qui pondère son utilisation en gériatrie en dehors de la prédiction de la mortalité(46). Concernant l'oncologie, une étude rétrospective réalisée entre 1996 et 2003 en Nouvelle-Zélande(47), sur 589 patients, tous âges confondus, opérés pour des cancers coliques de stade III avec indication de chimiothérapie adjuvante, retrouvait que les patients qui avaient un score de Charlson supérieur ou égal à 3 avaient une diminution significative de la survie globale par rapport à ceux dont le score de Charlson était à 0.

Pondération	Maladie présentée
1	<ul style="list-style-type: none">- Infarctus du myocarde- Insuffisance cardiaque congestive- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs- Accident vasculaire cérébral- Démence- Maladie pulmonaire chronique- Connectivite- Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale- Diabète
2	<ul style="list-style-type: none">- Hémiplégie (vasculaire et autres)- Insuffisance rénale modérée à terminale (créatinine $\geq 30\text{mg/l}$)- Diabète compliqué- Tumeur solide- Leucémie- Lymphome
3	<ul style="list-style-type: none">- Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
4	<ul style="list-style-type: none">- Tumeur solide métastatique- Maladie à VIH (avec ou sans SIDA)

Tableau 14 : Score de Charlson

50-59 ans	= 1
60-69 ans	= 2
70-79 ans	= 3
80-89 ans	= 4
90-99 ans	= 5

Tableau 15 : Indice de pondération du score de Charlson en fonction de l'âge

10.3 Oncodage

Pour optimiser le recours au gériatre en oncologie, l'Institut National du Cancer (INCA) a promu le projet ONCODAGE, afin de valider un outil de dépistage gériatrique en oncologie. L'outil Oncodage (G8), composé de 8 items, a été comparé à l'EGA (Évaluation Gériatrique Approfondie), considéré comme le gold standard de l'évaluation gériatrique mais très consommateur de temps et de moyens. L'étude Oncodage(48) visait à évaluer cet outil de dépistage gériatrique de réalisation facile (moins de 10 mn) afin de permettre aux oncologues d'identifier, parmi les patients âgés atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie (EGA).

Cette étude multicentrique (20 centres) conduite entre le 5/8/2008 et le 8/3/2010 a inclus 1668 patients, avec un âge moyen de 78 ans, toutes histologies confondues. Les premiers résultats montrent que l'EGA est anormale chez 80% des patients et le G8 anormal chez 68% des patients. La sensibilité du G8 (fraction de patients présentant une ou des altérations et devant bénéficier au minimum d'une attention médicale renforcée) est de 76% et sa spécificité (fraction de patients ne présentant réellement aucune altération) de 64%. Cette étude validait le G8 comme un bon outil de dépistage avant traitement chez les patients de plus de 70 ans devant recevoir un traitement anti-cancéreux. Les patients dont le G8 est anormal, soit ≤ 14 , doivent bénéficier au moins d'une attention médicale particulière, voire d'une évaluation gériatrique approfondie.

Questions	Réponses possibles
A : Le patient s'est-il moins alimenté dans les 3 derniers mois en raison d'une perte d'appétit, de problèmes digestifs, de difficultés de mastication et de déglutition ?	0 : diminution importante de l'apport alimentaire 1 : diminution modérée de l'apport alimentaire 2 : pas de diminution
B : Perte de poids dans les 3 derniers mois	0 : perte de poids >3kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
C : Mobilité	0 : alité ou en chaise roulante 1 : capable de sortir de son lit ou de se lever de sa chaise, mais incapable de sortir du domicile 2 : sort du domicile
E : Problèmes neuropsychologiques	0 : dépression ou démence sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problèmes psychologiques
F : Indice de masse corporelle (IMC=poids/taillé² en kg/m²)	0 : IMC < 18.5 1 : 18.5 ≤ IMC < 21 2 : 21 ≤ IMC < 23 3 : IMC ≥ 23
H : Prend plus de 3 médicaments par jour	0 : oui 1 : non
P : En comparaison à des personnes du même âge que lui, comment le patient considère-t-il son état de santé ?	0 : pas aussi bon 0.5 : ne sait pas 1 : aussi bon 2 : meilleur
Age	0 : >85 ans 1 : 80-85 ans 2 : <80 ans
Score total (Résultats anormaux si score ≤ 14)	/17

Tableau 16 : Score Oncodage

11 Bibliographie

1. 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 Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3):159–75.
2. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990 Feb 8;322(6):352–8.
3. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109–16.
4. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343–51.
5. Yothers G, O’Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29(28):3768–74.
6. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v70–7.
7. Quipourt V, Jooste V, Cottet V, Faivre J, Bouvier A-M. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Apr;59(4):694–8.

8. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345(15):1091–7.
9. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2600–6.
10. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995 Apr 15;345(8955):939–44.
11. O’Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr, Erlichman C, Shepherd L, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):295–300.
12. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semi-monthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2896–903.
13. Gramont A., Figer A., Seymour M., Homerin M., Le Bail N. A randomized trial of leucovorin (LV) with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : a257.
14. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198–204.

15. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):380–5.
16. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H, et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol*. 2005;44(8):904–12.
17. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Tait D, Ross PJ, Iveson T, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005 Apr;16(4):549–57.
18. Simmonds P, Best L, George S, Baughan C, Buchanan R, Davis C, et al. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *The Lancet*. 2000 Sep;356(9234):968–74.
19. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, Minsky BD. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA*. 2005 Dec 7;294(21):2703–11.
20. Potosky AL, Harlan LC, Kaplan RS, Johnson KA, Lynch CF. Age, sex, and racial differences in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1192–202.
21. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, Minsky BD. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA*. 2005 Dec 7;294(21):2703–11.

22. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, Braud F de, Price T, Cutsem EV, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JCO*. 2011 Apr 10;29(11):1465–71.
23. Allegra CJ, Yothers G, O’Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3385–90.
24. Lepage C, Hamza S, Faivre J. [Epidemiology and screening of colon cancer]. *Rev Prat*. 2010 Oct 20;60(8):1062–7.
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Apr;58(2):71–96.
26. Bouvier A-M, Remontet L, Hédelin G, Launoy G, Jooste V, Grosclaude P, et al. Conditional relative survival of cancer patients and conditional probability of death: a French National Database analysis. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4616–24.
27. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. 2006 Sep;93(9):1115–22.
28. Estimations régionales de l’incidence par cancer, 2008-2010 / Estimations de l’incidence et de la mortalité / Surveillance épidémiologique des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2014 May 12]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimations-regionales-de-l-incidence-par-cancer-2008-2010>

29. Haute Autorité de Santé - Dépistage et prévention du cancer colorectal [Internet]. [cited 2014 May 12]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623732/en/depistage-et-prevention-du-cancer-colorectal
30. Diasio DRB, Harris BE. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. *Clin Pharmacokinet.* 1989 Apr 1;16(4):215–37.
31. Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol.* 1988 Oct;6(10):1653–64.
32. Duschinsky R, Plevin E, Heidelberger C. The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J Am Chem Soc* 1957;79:4559.
33. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol.* 1989 Apr;7(4):425–32.
34. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989 Oct;7(10):1407–18.
35. Perry MC. *The Chemotherapy Source Book.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 820 p.
36. Tournigand C, Faivre S. Oxaliplatine (1R, 2R-diaminocyclohexane) : Mécanisme d'action, activité préclinique et clinique. *La Lettre du cancérologue.* 1999;8(4):155–60.

37. Desmoulin F, Gilard V, Malet-Martino M, Martino R. Metabolism of capecitabine, an oral fluorouracil prodrug: (19)F NMR studies in animal models and human urine. *Drug Metab Dispos.* 2002 Nov;30(11):1221–9.
38. Bajetta E, Carnaghi C, Somma L, Stampino CG. A pilot safety study of capecitabine, a new oral fluoropyrimidine, in patients with advanced neoplastic disease. *Tumori.* 1996 Oct;82(5):450–2.
39. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B, Creaven PJ, Lichtman SM, Berghorn E, et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1795–802.
40. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol.* 2002 Apr;13(4):566–75.
41. Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B, et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Sep;16(9):2977–85.
42. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002 Mar;49(3):225–34.
43. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park, NY).* 2000 Nov;14(11A):221–7.

44. 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):373–83.
45. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1245–51.
46. Harboun M, Ankri J. [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2001 Jun;49(3):287–98.
47. Sarfati D, Hill S, Blakely T, Robson B, Purdie G, Dennett E, et al. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2009;9:116.
48. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. - ASCO [Internet]. [cited 2012 Mar 15]. Available from: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=82003

Traitement adjuvant du cancer colique de stade III chez le sujet de plus de 70 ans : expérience nantaise entre 2009 et 2013

Des études récentes plaident pour l'absence de bénéfice significatif à l'ajout de l'Oxaliplatine au 5FU en traitement adjuvant des cancers coliques de stade III chez le sujet de plus de 70 ans. Cette étude rétrospective nantaise analyse les caractéristiques patients et les modalités de traitement adjuvant des patients de plus de 70 ans suivis pour un cancer colique de stade III depuis les publications spécifiques aux sujets âgés dans ce domaine. Les prises en charge des patients suivis à l'ICO René Gauducheau et au Centre Catherine de Sienne entre Juin 2009 et Juin 2013 ont été rétrospectivement analysées. Dans la population étudiée, 40% des patients traités recevaient un traitement par bithérapie à base d'Oxaliplatine. Les critères retrouvés associés à la prescription d'une bithérapie étaient l'âge légal, le degré d'autonomie et le score de Charlson. L'étude de la tolérance est marquée par l'absence de différence significative de toxicité digestive ou hématologique entre le groupe recevant une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine, et celui recevant un traitement par 5FU monothérapie. Il y avait plus d'arrêt de traitement dans le groupe de patients recevant du 5FU monothérapie (30%) que dans le groupe recevant une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine (16%). Cette étude montre que les patients de plus de 70 ans peuvent être traités par une bithérapie comportant de l'Oxaliplatine, après sélection par l'oncologue médical, en situation adjuvante d'un cancer colique de stade III. L'évaluation gériatrique semble d'autant plus pertinente que les patients sont âgés de plus de 75 ans. Si nos résultats démontrent la faisabilité de la bithérapie, ils ne répondent pas quand au bénéfice en survie, qui sera investigué pas de prochains essais.

Mots clés : Cancer colique, chimiothérapie adjuvante, sujets âgés, évaluation gériatrique, Oxaliplatine, 5FU.