

ANNÉE 2016

N°

**EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE
DU FOLFIRINOX
DANS LE CANCER COLORECTAL ET PANCRÉATIQUE
CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES.**

THÈSE

Présentée à l'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine
Et soutenue publiquement le 30/09/2016

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR :**

GUION-DUSSERRE Jean-FLORIAN
Né le 26 avril 1987
À Chenôve

ANNÉE 2016

N°

**EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE
DU FOLFIRINOX
DANS LE CANCER COLORECTAL ET PANCRÉATIQUE
CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES.**

THÈSE

Présentée à l'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine
Et soutenue publiquement le 30/09/2016

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR :

GUION-DUSSERRE Jean-FLORIAN
Né le 26 avril 1987
À Chenôve

Année Universitaire 2016-2017
au 1^{er} Septembre 2016

Doyen :

1^{er} Assesseur :

Assesseurs :

M. Frédéric HUET

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M. Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M. Sylvain	LADOIRE	Histologie
M. Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M. Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M. Romaric	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M. Luc	LORGIS	Cardiologie
M. Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M. Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M. Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M. Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M. David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M. Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M. Thibault	MOREAU	Neurologie
M. Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M. Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M. Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M. Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M. Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M. Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M. Patrick	RAT	Chirurgie générale
M. Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M. Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M. Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M. Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M. Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M. Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme Christel	THAUVIN	Génétique
M. Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M. Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M. Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M. Bruno	MANGOLA	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----------	----------------	--

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M. Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 3/08/2018)
M. Philippe	CAMUS	(surnombre jusqu'au 3/08/2019)
Mme Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 3/08/2018)
M. Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 28/02/2017)
M. Maurice	GIRLOUD	(surnombre jusqu'au 2/08/2018)
M. Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016)
M. Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
Mme	Anne	WALDNER-COMBERNOUX	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées, comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur François GHIRINGHELLI

Membres : Monsieur le Professeur Pierre FUMOLEAU
Monsieur le Professeur Côme LEPAGE
Madame le Docteur Leila BENGRINE-LEFEVRE (Directrice de thèse)
Monsieur le Docteur Cyril DI MARTINO

À notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur François GHIRINGHELLI

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en présidant cette thèse.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons eu la chance d'être accepté dans cette spécialité qu'est l'oncologie médicale, de bénéficier de votre bienveillance, de votre enseignement au cours de l'internat, tant sur le plan scientifique que dans la pratique clinique.

Nous espérons nous montrer dignes de cet enseignement.

Soyez assuré de notre estime et de notre plus grand respect.

À nos maîtres et juges

Monsieur le Professeur FUMOLEAU

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions pour l'accueil que vous nous avez fait à notre arrivée au Centre Georges François-Leclerc, et de l'enseignement que vous nous avez fourni durant l'internat.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Côme LEPAGE

Vous nous faites l'honneur de votre présence dans ce jury.

Merci d'avoir accepté de juger notre travail.

Soyez assuré de notre respectueuse considération.

Madame le Docteur Leila BENGRINE-LEFEVRE

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail, de l'avoir dirigé, et de nous avoir accompagnés durant la rédaction de celui-ci.

Nous vous remercions également pour votre enseignement durant ces années d'internat et le plaisir de travailler à vos côtés.

Soyez assurée de notre gratitude et de notre profond respect

Monsieur le Docteur Cyril DI MARTINO

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir toujours soutenu durant notre internat, surtout dans les moments difficiles au début, de votre enseignement et de votre accompagnement au travail.

Nous vous sommes reconnaissants de toute l'aide apportée durant notre cursus.

Que cette thèse soit le témoignage de notre respect.

Au service d'oncologie médicale du centre Georges François-Leclerc,

Merci d'abord à toute l'équipe du 3ème OUEST, qui m'a tellement bien accueilli, moi, jeune interne de 1^{ère} année à l'époque complètement perdu et dépassé à mon arrivée. Brubru, « le taulier de l'étage », toujours un téléphone à la main gauche (remplacé par une bouteille en cas d'apéro), une « mado » à la main droite, et ça gère le moindre problème en moins de 2 minutes. Les filles du 3 OUEST (céline, juju, virg, cindy la râleuse, les 2 popos, la mag, coco etc...), pour avoir supporté mes erreurs de débutant et pour m'avoir soutenu même si je reste bien sûr un « ramier ». Les longues visites avec Cyril (à parler foot entre deux patients), les secrétaires toujours de bonne humeur, Catou, Agnès etc... tout cela sous l'œil bien veillant de Roselyne, une susu en or. Bref que du bonheur, et c'est peut-être dans cette ambiance chaleureuse que mon choix de faire de l'oncologie médicale s'est conforté, malgré parfois « la lourdeur » de la prise en charge des patients à cet étage...

Je n'oublierai pas le 3^{ème} EST également où j'ai passé quelques semaines très sympathiques.

Merci également à toute l'équipe du 4^{ème}, ambiance et équipe également au top (les fafas, laure, cécile, sysy, betty, audrey, mireille, hasna, pascaline, aurélie, nadège, karine, sabine...), les visites à 15 entrées du lundi matin, mais toujours de bonne humeur et en chanson avec laurette, les petits apéros du vendredi midi, les après-midi à rigoler dans la salle d'accueil entre les blagues loupées de la sysy et les allusions tendancieuses de la betty... les concours de cannelé avec fafa etc... bref que des bons souvenirs !

Enfin merci à l'équipe d'HJ (valoche, pierre, stéphanie, les anne-so, evelyne « ma seconde maman », sophie, émilie, gaëlle, jaja, mumu, raphaëlle, evelyne, anne, laure, manon...) où j'ai découvert qu'on pouvait voir parfois une trentaine de patients en une matinée...mais toujours avec le sourire !!!

Merci à l'ensemble des médecins du service d'oncologie, pour m'avoir aidé, appris la spécialité et m'avoir fait évoluer.

Merci aux filles de nuit et à notamment mes 3 VIP pour ne pas m'avoir trop déranger pendant mes gardes (Hafsouche, Jenny et Lise).

Merci à tous mes co-internes qui ont partagé ces semestres et avec qui on a passé de bons moments, je pense notamment à Courèche, Audrey, Laurie, les 2 Caros, Racki, Les 2 Anne-So, Pascaline, Delphine, Fleur-Marie, Thomas, Yannick, Zoé, Thomas, Magalie, Noémie, Elise, Cécile, Camille, Elodie, Céline, Sylvain, Brivaël, Pierre, Alexandre, Zaccharie, Clémentine... Désolé pour ceux où celles que j'aurais oublié !

A tous les autres services passés durant mon internat,

Au service de néphrologie de Nevers, un stage parfait pour mes débuts, me laissant beaucoup de libertés pour mettre en application mes connaissances médicales apprises durant l'internat.

Au service de radiothérapie, qui m'a fait découvrir cette spécialité si complexe qu'elle n'était malheureusement pas faite pour moi...

Au service de radiologie, entre les petites mises au point de Sylvaine et les longues matinées au scanner accompagnées de quelques tasses de café, l'ambiance était top et l'apprentissage de cette spécialité très instructif pour ma pratique quotidienne.

Au service d'oncologie de l'Hôpital privé Sainte Marie, « ma seconde maison ».

Merci de m'avoir si bien accueilli, de m'avoir considéré déjà comme un « mini docteur », me laissant très indépendant, libre dans mes choix de pratique clinique, et surtout de me donner votre entière confiance lors de vos remplacements.

Merci à André, que l'on peut considérer comme « le Mozart de la chimiothérapie ». Le terme est certes un peu exagéré, mais avec 40 ans d'expérience dans le domaine, je reste toujours épaté par sa patience, son savoir et ses connaissances en la matière...

Merci à Erika pour son enthousiasme et sa spontanéité, toujours présente pour m'aider dans mes questionnement et inquiétudes dans mes prises en charges.

Merci à Adrien, de m'avoir pris sous son aile, de m'avoir fait découvrir la médecine libérale, de m'avoir fait partager son enthousiasme vis à vis de notre spécialité, et sa façon de travailler qui se rapproche curieusement de la mienne (sauf peut être sa ponctualité et son organisation générale!).

Au service d'hémo-oncologie de Chalon, mon dernier stage d'internat et mon premier d'assistanat.

Merci à Laurie et Axelle pour avoir peaufiner ma formation d'oncologue avant de devenir « docteur », et pour leur bonne humeur qu'elles apportent dans le service.

Merci à Laurent Voillat et Juliette pour avoir essayer de m'initier aux joies de l'hématologie, qui reste une spécialité très intéressante, mais malheureusement pas vraiment faite pour moi...

À ma famille

À ma mère,

Pour m'avoir élevé, supporté, soutenu, toujours avec amour et justesse, en espérant t'avoir rendu fière autant que je pouvais, un grand merci pour tout...

À mon père,

Même si tu n'es malheureusement plus parmi nous, et que c'est en grandissant que l'on se rend compte du manque que cela créé, j'espère également t'avoir rendu fier...

À mes frères Marc et Emmanuel,

Pour avoir grandi à mes côtés, à Marco pour sa « spontanéité », sa joie de vivre et de profiter des bons moments entre amis, philosophie que je partage.

À Daniel,

Pour avoir toujours été présent et m'avoir accompagné au quotidien pendant mes longues années d'enfance et d'adolescence.

À mes grands-parents Pierre et Liliane,

Pour avoir forger notre éducation, nous avoir ouvert l'esprit sur les différentes choses de la vie, nous avoir fait partager votre expérience au cours de longues discussions à table les étés à Chamonix ou Castillon. C'est peut-être arrivé à un âge plus mature où l'on se rend compte de l'importance de ces moments privilégiés et de l'impact qu'ils peuvent avoir sur notre façon d'aborder les choses.

À mes grands-parents Jacques et Colette,

Pour avoir toujours été aux petits soins pour nous, présents et attentionnés, nos superbes vacances au club med dont vous nous avez fait profiter (ma chorégraphie de gala vient de là !!) et surtout nous avoir également fait partager votre expérience de la vie.

À mes oncles et tantes, cousins, cousines, Pierre-Marie, Sophie, Jean-Marc mon parrain, Isabelle, Jacky, Dominique ma marraine, Clément, Florence, Pierre-Mich, Diane, Camille, Quentin, Clément, pour les longs repas de famille partagés et le soutien apporté pendant toutes ces années.

*À ma belle famille, notamment Jacqueline et Sandra,
Pour m'avoir accueilli chaleureusement auprès de vous, où je me suis tout de suite senti chez moi (même si c'est dans le 71 !).*

*À toute ma bande de Tahs,
Loïc, Seb, Raph, Cadennos, Momo, Juls, PY, Mitch, Doug, Wal, Martos, Rachid
Depuis le début de la fac, cela fait maintenant plus de 10 ans, il y en a eu un, puis deux, puis trois, puis quatre etc... et au final ? Une belle brochette d'amis !
Des tonnes de souvenirs...tellement de temps passé entre nous, la BU, les soirées, les vacances, les longues discussions en prenant l'apéro etc..., tout ça restera gravé et si je devais retenir ce qu'il y a eu de mieux dans mes études, c'est de vous avoir rencontré!
J'espère qu'on ne perdra jamais ça et que l'on continuera à profiter des bons moments de la vie, tous ensemble, comme on le fait actuellement...
J'embrasse au passage vos compagnes (Laura, Jenny, Tata, Lise, Ame, Mélanie, Clémentine, Lulu, Adriana, Anne-So et Mimi), une belle brochette également.*

À Fabienne, Seb et Jenny, pour m'avoir accorder leur confiance et nommer parrain de Juliette et petit Paul que j'embrasse.

À tous les autres que j'aurai oublié, Antoine, Diane, Luis, Serrento, Hafsouche...

*Et enfin à toi Stéphanie,
Si l'on m'avait dit il y a un peu plus de 4 ans, que je rencontrerai celle avec qui j'allais faire ma vie au cours du pot de thèse d'un ami, je n'y aurais pas cru !
Et pourtant, tu es toujours là, à mes côtés, à partager avec moi les bons et mauvais moments du quotidien.
Tu m'as permis d'évoluer, de voir la vie simplement, de rester humble.
Grâce à toi je connais le bonheur de fonder petit à petit ce qu'on appelle « une famille », et c'est probablement pour cela que je suis si heureux aujourd'hui.
Je n'espère qu'une chose, c'est que cela dure le plus longtemps possible... Je t'aime.*

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."

Table des matières

Liste des abréviations.....	14
Titre de l'article.....	15
Abstract.....	16
Article	
1. Introduction.....	17
2. Materials and methods.....	18
2.1. Study design	
2.2. Patients characteristics	
2.3. Treatment	
2.4. Pretreatment and follow-up evaluation	
2.5. Statistical analysis	
3. Results.....	21
3.1 Patient characteristics	
3.2 Toxicity and feasibility	
3.3 Objective tumor response and survival	
4. Discussion.....	23
Conclusions.....	25
Table 1: Patient characteristics.....	26
Table 2: Observed toxicity according CTCAE v 4.03.....	27
Table 3: Univariate and multivariate analysis by subgroup for time under treatment.....	28
Table 4: Univariate and multivariate analysis by subgroup for overall survival.....	29
Figure 1: Time under treatment for pancreatic and colorectal cancer.....	30
Figure 2: Overall survival for colorectal cancer.....	31
Figure 3: Overall survival for pancreatic cancer.....	32
References.....	33

Liste des abréviations

GRECCAR: Groupe de Recherche Chirurgical sur le Cancer du Rectum

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

G8: Geriatric 8 screening tool

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CGFL: Georges-Francois Leclerc Center

SIOG: International Society of Geriatric Oncology

ULN: Upper limit of normal

5FU: 5 Fluorouracil

VEGF: Vascular endothelial growth factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

SAS: Statistical Analysis System

CCI: Charlson Comorbidity Index

GCSF: Growth Colony Stimulating Factor

**FOLFIRINOX IN ELDERLY PATIENTS
WITH PANCREATIC OR COLORECTAL CANCER.
TOLERANCE AND EFFICACY.**

Jean-Florian Guion-Dusserre, Aurélie Bertaut, François Ghiringhelli, Julie Vincent, Valérie Quipourt, Sophie Marilier, Tharin Zoé and Leila Bengrine-Lefevre.

Jean-Florian Guion-Dusserre, Aurélie Bertaut, François Ghiringhelli, Julie Vincent, Valérie Quipourt, Sophie Marilier, Zoé Tharin and Leila Bengrine-Lefevre, *Department of Medical Oncology, Centre Georges-François Leclerc, 21000 DIJON, France.*

Aurélie Bertaut, *biostatistic unit, Centre Georges-François Leclerc, 21000 DIJON, France*

Julie Vincent, François Ghiringhelli, *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, University of Burgundy, 21078 Dijon, France.*

Abstract

AIM: To study the tolerance and the efficiency of FOLFIRINOX in elderly patients diagnosed with colorectal or pancreatic cancer.

METHODS: This retrospective study included elderly patients aged over 70 years of age treated at CGFL by FOLFIRINOX for histological proved colorectal or pancreatic cancer between January 2009 and January 2015. Chemotherapy regimen consisted of oxaliplatin (85 mg/m² in over 120 min) followed by leucovorin (400 mg/m² in over 120 min), with the addition, after 30 minutes of irinotecan (180 mg/m² in over 90 min) then 5 fluorouracil (400 mg/m² administered intravenous bolus), followed by 5 Fluorouracil (2400 mg/m² intravenous infusion over 46 hours) repeated every 2 weeks. Geriatric parameters were recorded at the beginning. Toxicities were evaluated with the CTCAE 4.03. Tumor response was evaluated by CT scan. Treatment continued until disease progression, unacceptable toxicities or patient refusal.

RESULTS: Fifty-two patients aged from 70 to 87 years were treated by FOLFIRINOX, 34 had colorectal cancer and 18 had pancreatic cancer. Most of them were in good general condition, 82.7% had a 0-1 performance status and 61.5% had a Charlson Comorbidity Index < 10. The most frequent severe toxicities were neutropenia (17 patients, n=32.7%) and diarrhea (35 patients n=67.3%); 10 of the case of neutropenia and 5 of diarrhea registered a grade 4 toxicity. Thirty-nine patients (75%) initially received an adapted dose of chemotherapy. The dosage was adjusted for 26% of patients during the course of treatment. Tumor response evaluated by RECIST criteria showed a controlled disease for 25 patients (48.1%), with a stable disease for 13 and a partial response for 12 patients. The median time under treatment was of 2.44 months. Overall survival was 43.88 months for colorectal cancer and 12.51 months for pancreatic cancer. In univariate or multivariate analysis, none of geriatric parameters were linked to overall survival. Only the type of tumor (pancreatic /colorectal) was linked in both analysis.

CONCLUSION: For people over 70 years old, FOLFIRINOX regimen seems to induce manageable toxicities but similar, even higher, median survival rates compared to younger people.

1. Introduction

In 2016, pancreatic cancer is the fourth leading cause of death by cancer in the United States for patients from 60 to 79 years of age. Between 2005 and 2011, the recorded survival rate at 5 years was of 8% in elderly population^[1]. In 2012, in France the incidence was of 6690 cases in patients over 70 years old^[2]. With an incidence of 134 490 new cases per year in the United States, colorectal cancer is the third most common and lethal cancer in 2016^[1]. In France, it is also the third most common cancer in the general population with a majority of patients over 70 years old (58% in 2012)^[2]. These proportions will probably increase in the future. Recent studies have already proved the efficiency of a triple-drug combination of fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan (FOLFIRINOX) in both types of cancer. For metastatic pancreatic cancer a phase 2-3 trial demonstrated a survival advantage when FOLFIRINOX was used as a first-line therapy compared to gemcitabine, but the patients involved were under 76 years old^[3]. For colorectal cancer, this chemotherapy regimen has shown efficiency in association alone or in association with bevacizumab or cetuximab as first-line therapy^[4-5-6-7] and for more advanced stages, refractory to oxaliplatin and irinotecan^[8]. It can also be used as a neo-adjuvant treatment for locally advanced or metastatic rectal cancer as part of a clinical trial^[9-10].

Concerning these cancers, elderly patients are underrepresented in trials, or are selected according to their general condition^[11-12]. Therefore, there is a lack of evidence-based data when it comes to an older population. The older cancer population is heterogeneous with differences in co-morbidities, functional statuses, geriatric syndroms and socioeconomic aspects^[13]. The G8 instrument was approved as a screening tool to identify older patients who needed a geriatric assessment^[11]. When it is carried out, it can influence the decision of oncological treatment. The patient's biological age should ideally be established through this comprehensive geriatric assessment. Age alone should not be an exclusion criteria for the use of new targeted treatments, especially for metastatic colorectal cancer^[14-15]. Few trials had already shown that for selected elderly patients, chemotherapy with 5 fluorouracil, oxaliplatin or irinotecan is feasible with manageable toxicity levels^[16-17-18-19-20-21-22-23-24]. In this retrospective study we report the tolerance and efficacy of FOLFIRINOX in patients over 70 years old treated in our center.

2. Materials and methods

2.1. Study design

This retrospective study was carried out at Georges-Francois Leclerc Center (CGFL) from January 2009 to January 2015. The use of FOLFIRINOX was evaluated and validated by the local multidisciplinary staff. This protocol has been proposed by the referent oncologist for patients who received FOLFIRINOX after 70 years with locally advanced or metastatic pancreatic cancer, or with metastatic colorectal cancer in first-line treatment, or a more advanced stage. All treatments were validated in multidisciplinary staff. Two patients with rectal cancer who had received FOLFIRINOX as neo-adjuvant treatment as part of a clinical trial were included (GRECCAR 4).

2.2. Patients characteristics

The study included patients over 70 years old who received FOLFIRINOX, for locally advanced or metastatic pancreatic or colorectal cancer, whatever the treatment line.

We used 70 years old as cut off, because on retrospective evidence, the incidence of geriatric problems increases sharply after 70 years old in oncologic population^[25]. Almost, main oncogeriatric studies, with recommendations from the SIOG, are using the age of 70 years old as cut off for geriatric assessment and developing geriatric screening tools^[26-27].

For all patients, cancer was histologically confirmed. Patients had to have adequate bone marrow function (granulocyte count > 1500 per cubic millimeter, hemoglobin > 9.0 g/dL and platelet count >100000 per cubic meter), liver function [total bilirubin < 3 times the upper limit of normal (ULN) and aspartate/alanine transaminases < 5 times the ULN], and renal function (creatinine < 1.2 mg/dL or creatinine clearance > 50 mL/min).

Exclusion criteria were an uncontrolled infection, pre-existing neuropathy grade ≤ 1 , a history of drug hypersensitivity, active concomitant malignancy, and concurrent severe medical conditions.

2.3. Treatment

The FOLFIRINOX regimen consisted of oxaliplatin at a dose of 85 mg per square meter, given as a 2-hour intravenous infusion, immediately followed by leucovorin at a dose of 400 mg per square meter, given as a 2-hour intravenous infusion, with the addition, after 30 minutes of irinotecan at a dose of 180 mg per square meter, given as 90-minute intravenous infusion. This treatment was immediately followed by 5 fluorouracil (5FU) at a dose of 400 mg per square meter, administered by intravenous bolus, followed by a continuous intravenous infusion of 2400 mg per square meter over a 46-hour period. This sequence was repeated every 2 weeks. For metastatic colorectal cancer, chemotherapy could be associated with targeted therapies such as bevacizumab or cetuximab. Dose reductions were based on adverse events that were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. Treatment was temporarily suspended in cases of grade 3/4 hematological toxicity or grade 2 or higher non-hematological toxicity. Once the toxicity level was reduced to grade 1 or below, chemotherapy was continued at a lower dose. The treatment was suspended if the patients experienced further toxicity. Dose re-escalation was not applied in this setting. Treatment continued until disease progression, unacceptable toxicity, or patient refusal. As a reminder, FOLFIRINOX was not necessarily administrated as first line therapy for both types of cancer.

2.4. Pretreatment and follow-up evaluation

Pretreatment evaluation included comorbidities (heart/lung/liver), usual medications, ECOG performance status, home help, autonomy, metastatic status, metastatic site (liver/lung/peritoneum/other), tumor marker level (ACE, CA 19-9), albumin levels, the use of a targeted therapy (anti-VEGF/anti-EGFR). Tumor response was evaluated using RECIST criteria. Follow-up evaluation included tumor assessment by thorax abdominal and pelvic CT-Scan, tumor marker levels, loss of autonomy, toxicities. Toxicity was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. The loss of autonomy was defined by home helps or convalescence.

2.5. Statistical analysis

All patients were followed up until death or the end of data recording (31 January 2015). The time under treatment was defined as the period between the first and last cure of FOLFIRINOX, without progression during this period. Progression free survival was calculated from the date when therapy started to the date of disease progression, and Overall Survival was calculated from the date when therapy started to the date of death. Median follow-up with its 95% confidence interval (CI) was calculated using the reverse Kaplan-Meier method. Patient or disease characteristics were examined using the Chi² test or Fisher's exact test for qualitative variables, and the Student t or Mann-Whitney tests for continuous variables, as appropriate. Survival probabilities were estimated using the Kaplan-Meier method and survival curves were compared using the log-rank test. The univariate and multivariate Cox models were used to determine factors associated with time under treatment and overall survival. All variables with a p value less than 0.20 were entered in the multivariate model. Statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). All tests were two sided, and P values <0.05 were considered statistically significant.

3. RESULTS

3.1. Patients characteristics

Between January 2009 and January 2015, a total of 52 patients aged from 70 to 87 years of age were treated at the Department of Medical Oncology, Georges-Francois Leclerc Cancer Center, Dijon, France by FOLFIRINOX, with or without targeted therapy associated, for pancreatic or colorectal cancer. The main demographic and baseline characteristics of patients involved in the study are shown in Table 1.

The average age was 75, with a median of 74 years of age. The majority of patients had a good general condition, 82.7% (n = 43) were 0-1 performance status and 94.2% (n = 49) had complete autonomy at home. Although 71.2% of patients had comorbidities, the majority of them did not concern vital functions (heart, lung and liver). The Charlson Comorbidity Index (CCI) for general people with a metastatic tumor and without comorbidities is 9 for people aged 70 to 79 years, and 10 for those aged 80 to 89 years. Thirty-two patients (61.5%) had a CCI < 10. The nutritional assessment showed an upper rate of albumin in 30 g/l for 40.4% of patients. All 52 patients were assessable for toxicity, survival and radiological response using RECIST criteria.

3.2. Toxicity and feasibility

A total of 311 cycles of chemotherapy were administrated (median 4.5; range: 1-20).

Hematological and non hematological toxicities are listed in Table 2. Any grade 3 or 4 toxicity according to the CTCAE 4.03 was considered severe.

Regarding all toxicity grades more than 1/3 the patients suffered from asthenia (94.2%), diarrhea (67.3%), anemia (52.8%), neutropenia (46.2%) and nausea/vomiting (42.3%).

When focusing on severe sides effects, neutropenia (32.7, n=24) and diarrhea (25%, n=13) were the most frequent (Table 2).

Concerning treatment administration, initially, a majority of patients had a reduced dose (75%, n = 39), particularly for irinotecan (67.3%, n = 35), bolus of 5FU (25%) and continuous infusion of 5FU (21.1%). Only 7 patients had a dose reduction of oxaliplatin. During treatment, 26.9% of patients had a dose adjustment (n = 14). The treatment was stopped for 20 patients (38.5%) because of an excessive toxicity and for 15 patients (28.8%) due to disease progression. Almost, 25% of patients could benefited from a maintenance therapy (n = 13) after a response or a stabilization of the disease. Most patients died from cancer, and 5 patients are still alive (only patients with colorectal cancer, including 2 with FOLFIRINOX as a neo adjuvant treatment).

3.3. Objective tumor response and survival

The assessment of the best tumor response according to RECIST criteria, showed a progression for 21.1% of patients (n = 11), a stable disease for 25% (n = 13), a partial response for 23.1% (n = 12). Only one patient presented a complete response. Accordingly, the objective response rate was 25% and the disease control rate was 50%. A total of 16 patients couldn't be evaluated because of an early clinical progression or death.

The median time under treatment for all patients was 2.44 months; 2.62 months for colorectal cancer and 2.24 months for pancreatic cancer (Figure 1).

Overall survival was 43.38 months (29.64-47.87) for patients with colorectal cancer and 12.51 months (8.85-17.2) for pancreatic cancer (Figure 2 and 3).

In multivariate analysis, none of geriatric parameters were linked to overall survival or time under treatment (age, comorbidities, autonomy, ECOG performance status, CCI and medication number). Only the type of tumor (pancreas or colorectal) was linked to overall survival in univariate and multivariate analysis, obviously in favor of colorectal cancer (Table 3 and 4).

4. DISCUSSION

This retrospective study showed that polychemotherapies considered toxic, like FOLFIRINOX, is feasible in a geriatric population with a good general condition, probably thanks to an initial dose adaptation. Age alone should not be a limiting factor for using this type of treatment. Elderly patients require a global geriatric assessment.

Our study population was healthier than a standard geriatric population with metastatic cancer. Indeed 82.7% of patients had a 0-1 performance status and 61.5% had a CCI < 10 in our study. However, for ethical reasons, a triple-drug combination cannot be given to an unhealthy patient with a performance status > 2.

A phase 2-3 French trial that compared gemcitabine to FOLFIRINOX for metastatic pancreatic cancer, had already demonstrated the efficiency of this combination^[3]. But the patients in the study were younger and had a good performance status. In this trial, overall survival was 11.1 months in FOLFIRINOX group (95% CI: 9.0-13.1). These results are comparable to the results of our study with an overall survival of 12.51 months. Another phase 3 trial, this time comparing gemcitabine to gemcitabine plus nab-paclitaxel in pancreatic cancer, showed a median of overall survival of 8.5 months (95% CI: 7.9-9.5) for nab-paclitaxel group, which was better than the gemcitabine alone group, knowing that the median age in this group was 62^[28]. These results are in favor of administering FOLFIRINOX in pancreatic cancer, even for elderly patients. Concerning colorectal cancer, we could observe a median overall survival of 43.38 months (95% CI: 29.64-47.87), which is clearly higher than in other trials, involving younger patients^[4-5-6-29-30]. ASCO 2016 presented the first results of the phase 2 multicentric French trial METHEP-2, which tends to confirm the superiority of FOLFIRINOX associated to biotherapies versus a bi-chemotherapy for colorectal cancer with initially unresectable liver metastases^[7]. Median overall survival was of 36 months for bi-chemotherapy, and hasn't been reached for FOLFIRINOX group. Time under treatment for colorectal cancer in our study was low (2.62 months), contrasting with high overall survival rates. We could suspect that either colorectal cancer progresses slowly or that tumor response obtained with FOLFIRINOX induces a prolonged control of the disease.

In important trials^[4-5-6-31-32], most common severe toxicities (grade $\geq$ 3) with this chemotherapy were neutropenia and diarrhea. In our geriatric population, severe neutropenia rates were similar to the rates observed in the literature data for younger patients, with approximatively a third of patients who underwent neutropenia (32.7%). Seventy-five percent

of patients had a reduction in the dosage of chemotherapy from the start: 67.3% for irinotecan and 25% for bolus of 5FU. It is thanks to this dose reduction that our geriatric population did not suffer more of neutropenia than a younger population. Systematically using GCSF, could clearly reduce the proportion of severe neutropenia rates. The only severe toxicity that was more frequent than in other studies was diarrhea. Indeed 25% of our population (n=13) was concerned. Systematically prescribing antidiarrheal treatments should be recommended.

Our study limits were the retrospective and monocentric plan. However, there was little missing data for patients. Also, we could consider that 52 patients is a poor recruitment, but regarding the characteristics of the population we studied (the elderly people with pancreatic/colorectal cancer, able to receive FOLFIRINOX), these numbers are clearly acceptable. Finally, carrying out a study including both pancreatic and colorectal cancer, which are two different types of cancer when it comes to evolution and prognosis, can be questionable at first. But the primary objective of our study was to evaluate the feasibility of FOLFIRINOX in an elderly population, whatever the primary tumor.

In conclusion, FOLFIRINOX is a triple-drug combination feasible in geriatric population, over 70 years of age, with manageable toxicity levels and interesting rates of overall survival, especially for colorectal cancer, compared to a younger population. Currently, a phase 2 French trial, PAMELA-70, is trying to confirm these results by evaluating the efficiency and tolerance of dose adjusted FOLFIRINOX in elderly patients with a metastatic pancreatic cancer^[33].

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR Mr Jean-Florian GUION-DUSSERRE

En conclusion, la plupart des études démontrant l'efficacité du FOLFIRINOX, une poly-chimiothérapie considérée comme toxique, utilisée dans le cancer colorectal et pancréatique, n'incluent pas de personnes âgées. Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce protocole de chimiothérapie, dans une population gériatrique âgée de plus de 70 ans, prise en charge au Centre Georges-François Leclerc entre janvier 2009 et janvier 2014. On observait des taux de survie globale similaires à ceux des études référentes pour le cancer du pancréas et même supérieurs pour le cancer colorectal, alors que celles-ci incluaient une population plus jeune. Les principales toxicités sévères observées étaient la neutropénie et la diarrhée, avec des taux toujours comparables aux études référentes. Ces résultats suggèrent la faisabilité du FOLFIRINOX en schéma adapté dans une population gériatrique en bon état général avec pour recommandations l'usage systématique d'antidiarrhéiques et de facteurs de croissance. L'âge seul ne doit pas être un facteur limitant à l'utilisation de ce protocole qui a un impact démontré sur la survie globale.

Le président de la Thèse,

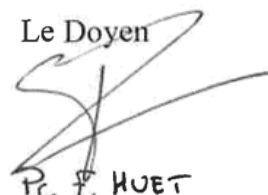


Pr. F. GHIRINGHELLI

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 30 Août 2016

Le Doyen



Pr. F. HUET

Table 1: Patient characteristics

Characteristics		Patients (n)	%
Sexe			
	Male	34	67.3
	Female	18	32.7
Age			
	< 80	9	17.0
	≥ 80	43	83.0
Tumor location			
	Colorectal	34	65.4
	Pancreas	18	34.6
Metastasis			
	≤ 1	26	50.0
	> 1	26	50.0
ECOG performance status			
	[0-1]	43	82.7
	[2-3]	9	17.3
Comorbidities			
	No	15	28.8
	Yes	37	71.2
Cardiac comorbidities			
	No	40	76.9
	Yes	12	23.1
Pulmonary comorbidities			
	No	47	90.4
	Yes	5	9.6
Hepatic comorbidities			
	No	52	100.0
	Yes	0	0.0
Albumin level			
	< 30g/l	16	30.8
	≥ 30g/l	21	40.4
Number of usual drugs			
	< 3	22	42.3
	≥ 4	30	57.7
Charlson comorbidities index			
	< 10	32	61.5
	≥ 10	20	38.5
Initial autonomy			
	No	3	5.8
	Yes	49	94.2

Table 2: Observed toxicity according CTCAE v 4.03 (n = 52)

	CTCAE v 4.03 grade (n=52)	
	All grades	Severe ^a
Hematological		
Anemia	53.8% (n = 28)	9.6% (n = 5)
Neutropenia	46.2% (n = 24)	32.7% (n = 17)
Thrombocytopenia	26.9% (n = 14)	5.8% (n = 3)
Non hematological		
Diarrhea	67.3% (n = 35)	25,0% (n = 13)
Nausea and vomiting	42.3% (n = 22)	9.6% (n = 5)
Asthenia	94.2% (n = 49)	9.6% (n = 5)
Peripheral neuropathy	32.7% (n = 17)	7.7% (n = 4)
Hepatic toxicity	7.7% (n=4)	1.9% (n = 1)

^aGrade 3-4 according to the CTCAE version 4.03

Table 3: Univariate and multivariate analysis by subgroup for time under treatment

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Tumor location			0,1204			0,4288
CR	Ref			Ref		
pancréas	1,615	0,882 2,958		1,316	0,667 2,599	
Metastatic sites			0,0478			0,1405
0-1	Ref			Ref		
≥ 2	0,56	0,315 0,994		0,613	0,32 1,175	
Age			0,2105			0,1637
< 75	Ref			Ref		
≥ 75	0,692	0,389 1,231		0,664	0,373 1,182	
Age			0,371			
< 80	Ref					
≥ 80	1,394	0,673 2,889				
Comorbidities			0,979			
No	Ref					
Yes	1,008	0,549 1,851				
Neoadjuvant chemotherapy			0,2339			
No	Ref					
Yes	2,432	0,563 10,5				
Initial autonomy (J0)			0,9059			
No	Ref					
Yes	0,932	0,288 3,018				
Charlson comorbidities index			0,7659			
< 10	Ref					
≥ 10	0,915	0,511 1,639				
ECOG performance status			0,5046			
0-1	Ref					
≥ 2	1,281	0,618 2,655				
Sexe			0,7228			
Male	Ref					
femal	0,856	0,361 2,026				
Number of usual drugs			0,3057			
< 4	Ref					
≥ 4	1,34	0,765 2,347				

Table 4: Univariate and multivariate analysis by subgroup for overall survival

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Tumor location			<10-4			<10-4
CR	Ref			Ref		
pancréas	6,362	2,963 13,66		5,816	2,47 13,693	
Metastatic sites			0,0634			0,9874
0-1	Ref			Ref		
≥ 2	0,555	0,298 1,034		1,006	0,498 2,032	
Age			0,5721			0,7614
< 75	Ref			Ref		
≥ 75	1,184	0,659 2,124		1,096	0,607 1,976	
Age			0,5365			0,274
< 80	Ref			Ref		
≥ 80	1,277	0,588 2,774		1,611	0,686 3,786	
Sexe			0,1178			0,4136
male	Ref			Ref		
femal	0,464	0,177 1,215		0,634	0,212 1,891	
Comorbidities			0,0899			0,8701
No	Ref			Ref		
Yes	1,787	0,914 3,495		1,066	0,494 2,301	
Initial autonomy			0,7372			
No	Ref					
Yes	1,277	0,306 5,336				
Charlson comorbidities index			0,7507			
< 10	Ref					
≥ 10	1,101	0,608 1,992				
ECOG performance status			0,6426			
0-1	Ref					
≥ 2	0,833	0,385 1,802				
Number of usual drugs			0,6116			
< 4	Ref					
≥ 4	1,169	0,64 2,132				

Figure 1: Time under treatment for pancreatic and colorectal cancer

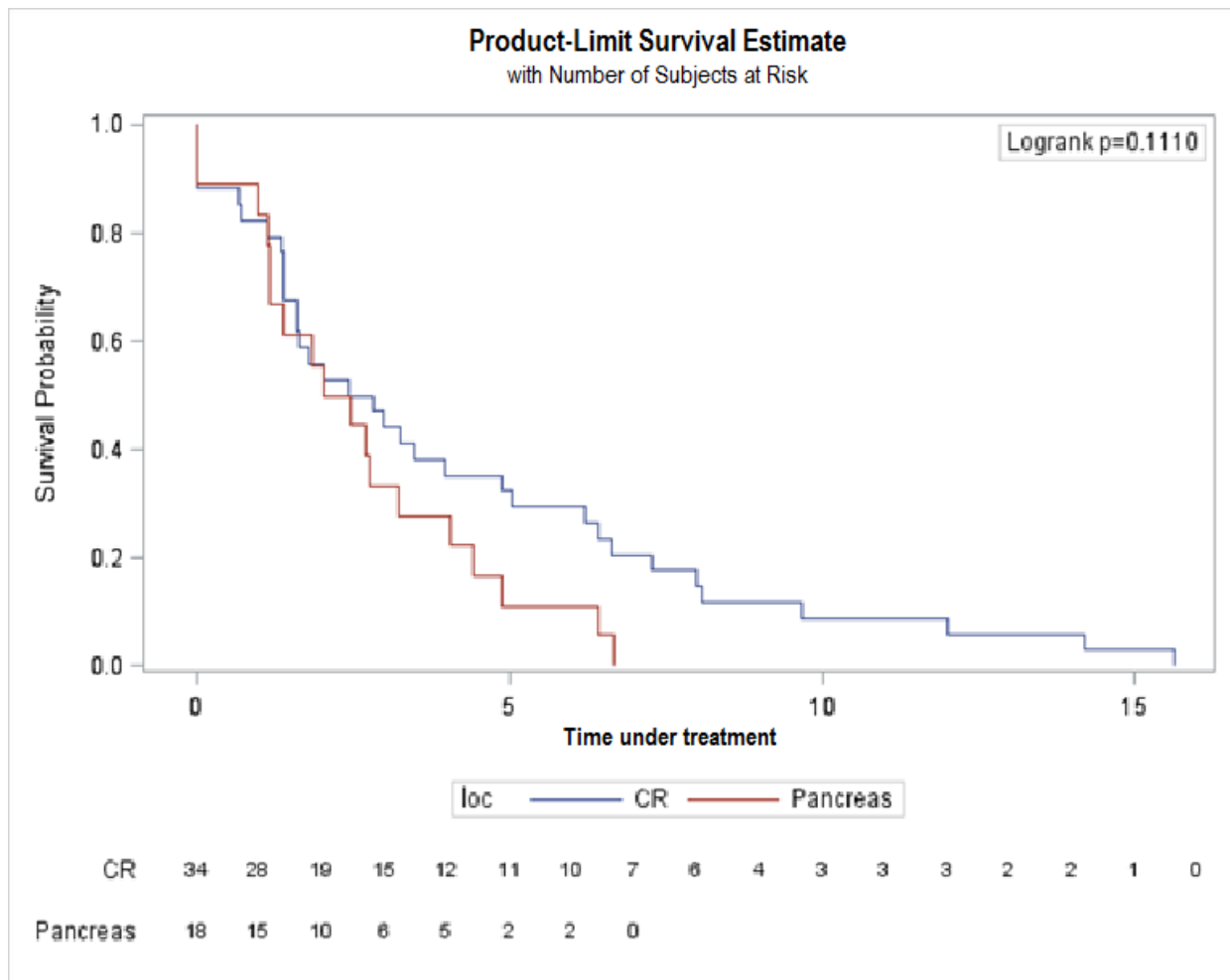


Figure 2: Overall survival for colorectal cancer

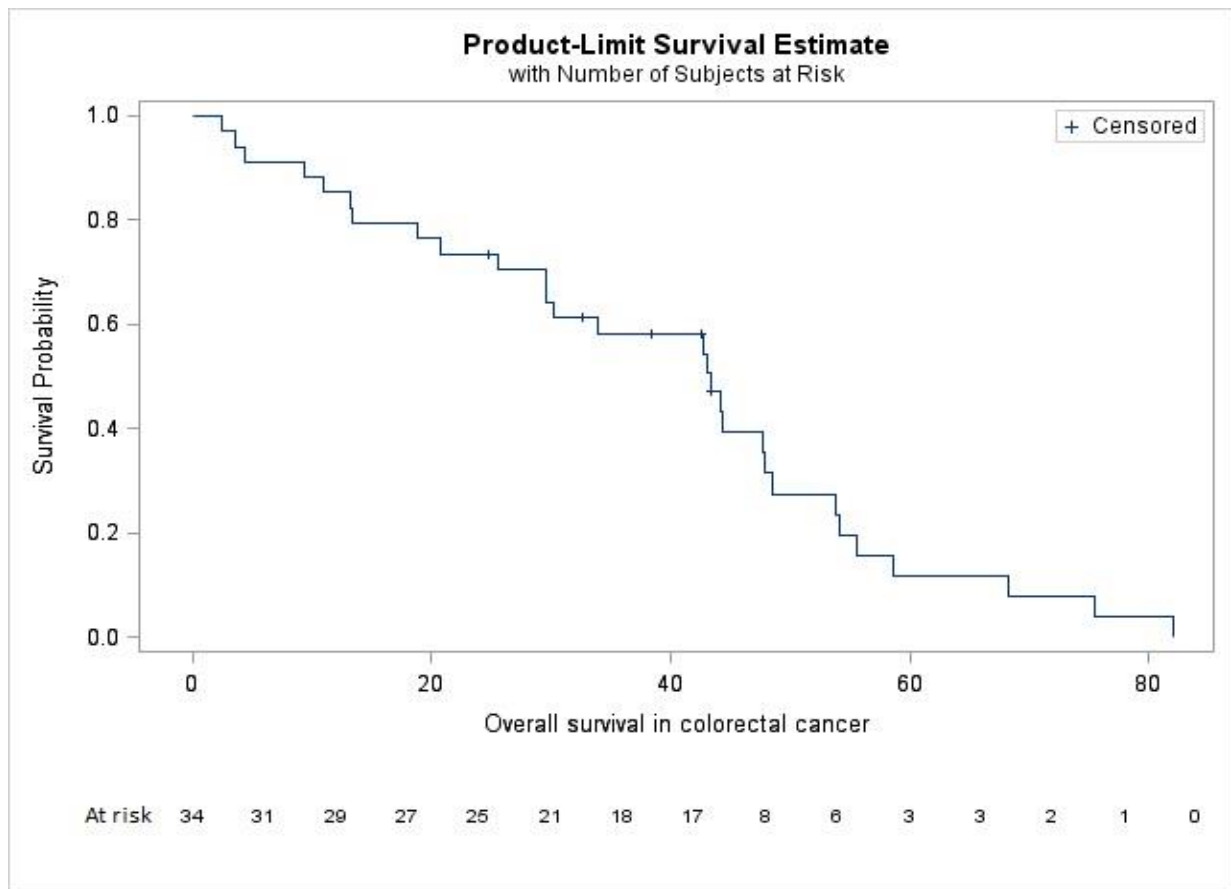
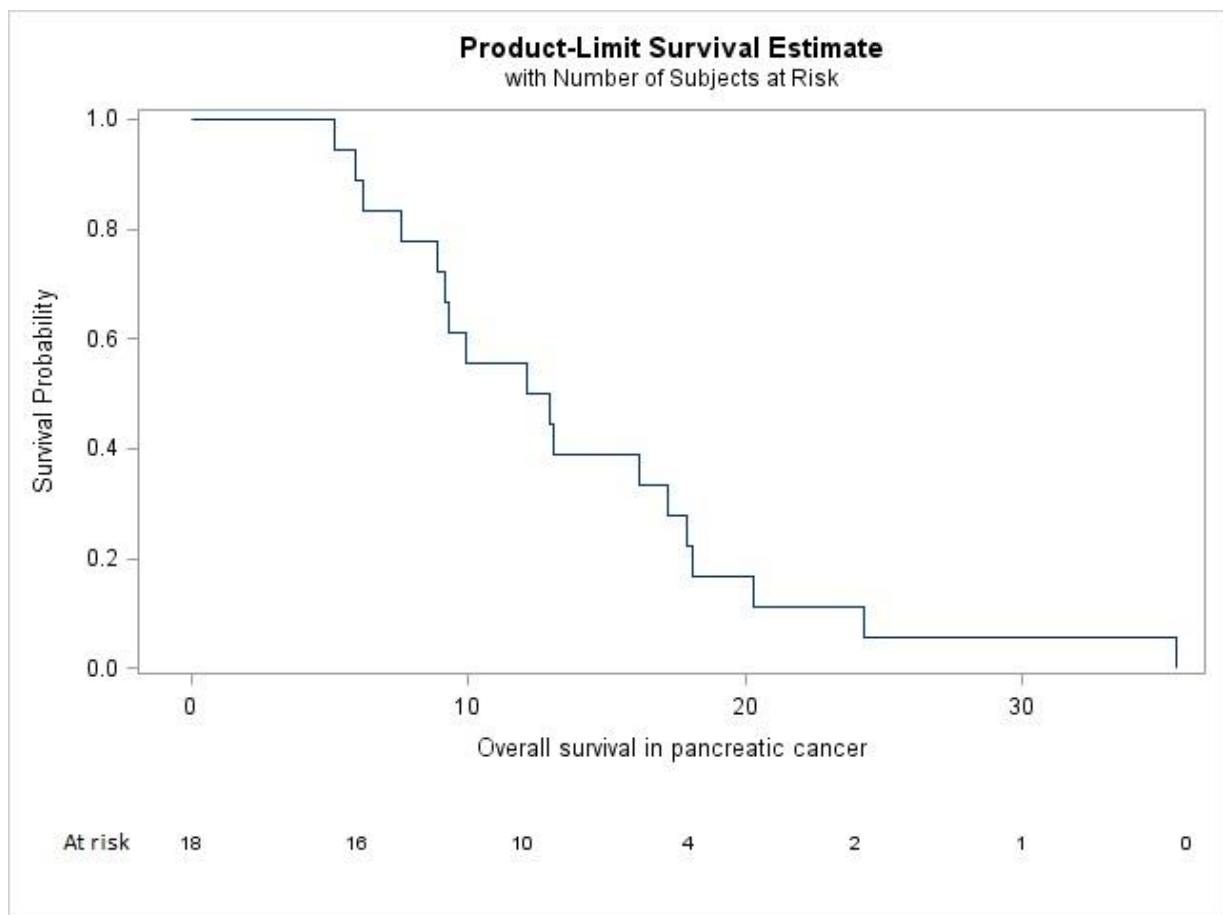


Figure 3: Overall survival for pancreatic cancer



References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan; 66(1): 7–30.
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12; 364(19): 1817–25.
4. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007 May 1; 25(13): 1670-1676
5. Loupakakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2014 Oct 23; 371(17): 1609-1618.
6. Cremolini C, Loupakakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015 Oct; 16(13): 1306 – 1315.
7. Ychou M et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non-resectable: A phase II randomized Study—Prodige 14 – ACCORD 21 (METHEP-2), an unicancer GI trial. *J Clin Oncol* 2016, Abstract 3512; 2009-012813-22

8. Chaix M, Vincent J, Lorgis V, Ghiringhelli F. FOLFIRINOX bevacizumab is a promising therapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2014; 87(3): 148-158.
9. Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. Multicenter Phase 2 Trial: a Tailored Strategy for Locally Advanced Rectal Carcinoma (GRECCAR4), 2011. NCT01333709.
10. Bachet JB, Lucidarme O, Taïeb J, Maillard E, Levache CB, Raoul JL. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases (RCSM): Results of the FFCD 1102 phase II trial. *J Clin Oncol* 34, 2016 (Suppl, abstract 3513).
11. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *Plos one* 2014 Dec 11; 9(12): e115060.
12. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen M, Extermann M. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2014 Aug 20; 32(24): 2595-2603.
13. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015 Feb; 26(2): 288-300.
14. Papamichael D, Audisio A, Glimelius B, De Gramont A, Glynne-Jones R, Haller D. Treatment of colorectal cancer in older patients. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015 Mar; 26(3): 463-76.
15. Köhne CH, Folprecht G, Goldberg RM, Mitry E, Rougier P. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Oncologist*. 2008 Apr; 13(4): 390-402.

16. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011 May 21; 277(9779): 1749-1759.
17. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, Maillard E, Jouve JL, Gargot D. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol* 2016 Jan; 27(1): 121-127.
18. Aparicio T, Desramé J, Lecomte T, Mitry E, Belloc J, Etienney I. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *British Journal of Cancer* 2003 Oct 20; 89(8): 1439-1444.
19. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol*. 1999 Aug; 17(8): 2412-2418.
20. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, De Gramont A, Tournigand C, Andre T. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1; 24(25): 4085-4091.
21. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di Costanzo F, Wils J. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol*. 2004 Sep; 15(9): 1330-1338.
22. Sastre J, Marcuello E, Masutti B, Navarro M, Gil S, Antón A. Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *J Clin Oncol*. 2005 May 20; 23(15): 3545-3551.

23. Souglakos J, Pallis A, Kakolyris S, Mavroudis D, Androulakis N, Kouroussis C. Combination of irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen) as first line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *Oncology*. 2005; 69(5): 384-390.
24. Rosati G, Cordio S, Tucci A, Blanco G, Bordonaro R, Reggiardo G. Phase II trial of oxaliplatin and tegafur/uracil and oral folinic acid for advanced or metastatic colorectal cancer in elderly patients. *Oncology*. 2005; 69(2): 122-129.
25. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*. 2000; 5(3): 224-237.
26. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Sep; 55(3): 241-252.
27. Martinez-Tapia C, Canoui-Poitaine F, Bastuji-Garin S, Soubeyran P, Mathoulin-Pelissier S, Tournigand C. Optimizing the G8 Screening Tool for Older Patients With Cancer: Diagnostic Performance and Validation of a Six-Item Version. *Oncologist*. 2016 Feb; 21(2): 188-195.
28. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013 Oct 31; 369(18): 1691-703.
29. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006 Mar 27; 94(6): 798-805.

30. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jan; 13(1): 58-65.
31. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patient with metastatic adenocarcinoma. *Oncology* 2011; 80(5-6): 301-306.
32. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Jul; 62(2): 195-201.
33. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Phase 2 trial: Efficacy and Tolerance Evaluation in FOLFIRINOX Dose Adjusted in Elderly Patients With a Metastatic Pancreatic Cancer (PAMELA70), 2014. NCT02143219.

TITRE DE LA THÈSE : Efficacité et tolérance du FOLFIRINOX dans le cancer colorectal et pancréatique chez les personnes âgées.

AUTEUR : Jean-Florian GUION-DUSSERRE

RÉSUMÉ :

CONTEXTE : LES DONNÉES CONCERNANT L'UTILISATION DU FOLFIRINOX CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES RESTENT RARES, LA POPULATION GÉRIATRIQUE ÉTANT SOUS-REPRÉSENTÉE DANS LES ÉTUDES. NOUS AVONS ETUDIÉ LA TOLÉRANCE ET L'EFFICACITÉ DU FOLFIRINOX CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS PORTEURS D'UN CANCER COLORECTAL ET PANCRÉATIQUE.

MÉTHODE : NOTRE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE A INCLU LES PATIENTS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS, TRAITÉS PAR FOLFIRINOX AU CENTRE GEORGES-FRANCOIS LECLERC ENTRE JANVIER 2009 ET JANVIER 2015. LE PROTOCOLE DE CHIMIOTHÉRAPIE A COMPORTÉ DE L'OXALIPLATINE (85 MG/M²) SUIVI D'ACIDE FOLINIQUE (400 MG/M²), D'IRINOTECAN (180 MG/M²) ET DE 5-FLUOROURACIL (400 MG/M² EN BOLUS PUIS 2400 MG/M² EN CONTINU SUR 46H), RÉPÉTÉ TOUTES LES 2 SEMAINES. LES PARAMÈTRES GÉRIATRIQUES ONT ÉTÉ ENREGISTRÉS AU DÉBUT DE L'ÉTUDE. LES TOXICITÉS ONT ÉTÉ ÉVALUÉES SELON LE CTCAE 4.03 ET LA RÉPONSE TUMORALE AVEC UN SCANNER THORACO-ABDOMINO-PELVIEN. LE TRAITEMENT A ÉTÉ POURSUIVI JUSQU'À PROGRESSION, TOXICITÉ OU REFUS DU TRAITEMENT.

RÉSULTATS : 52 PATIENTS ÂGÉS DE 70 A 87 ANS ONT ÉTÉ TRAITÉS PAR FOLFIRINOX DURANT CETTE PÉRIODE, 34 AVEC UN CANCER COLORECTAL ET 18 AVEC UN CANCER PANCRÉATIQUE. 82.7% DES PATIENTS PRÉSENTAIENT UN STATUT OMS ≤ 1 ET 61.5% UN SCORE DE CHARLSON < 10 . LES TOXICITÉS SÉVÈRES (GRADE ≥ 3) LES PLUS FRÉQUENTES ÉTAIENT LA DIARRHÉE (67.3%) ET LA NEUTROPÉNIE (32.7%). LA RÉPONSE TUMORALE ÉVALUÉE SELON LES CRITÈRES RECIST MONTRAIT UN CONTRÔLE DE LA MALADIE DANS 48.1% DES CAS (N = 25), AVEC UNE MALADIE STABLE POUR 13 PATIENTS ET UNE RÉPONSE PARTIELLE POUR 12 PATIENTS. LA MÉDIANE DU TEMPS SOUS TRAITEMENT ÉTAIT DE 2.44 MOIS. LA SURVIE GLOBALE ÉTAIT DE 43.88 MOIS POUR LE CANCER COLORECTAL ET DE 12.51 MOIS POUR LE CANCER DU PANCRÉAS. AUCUN DES PARAMÈTRES GÉRIATRIQUES N'AVAIT D'IMPACT SUR LA SURVIE GLOBALE EN ANALYSE UNIVARIÉE ET MULTIVARIÉE.

CONCLUSIONS : POUR LES PATIENTS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS, LA TOXICITÉ DU TRAITEMENT PAR FOLFIRINOX EST TOLÉRABLE, ET LES TAUX DE SURVIE GLOBALE SONT SIMILAIRES, VOIRE MEILLEURS, QUE CEUX D'UNE POPULATION PLUS JEUNE.

MOTS-CLÉS :

CANCER COLORECTAL	FOLFIRINOX	PERSONNES ÂGÉES
CANCER PANCRÉATIQUE	FAISABILITÉ DU TRAITEMENT	POPULATION GÉRIATRIQUE