



Symposium Syndrome de Fragilité L'approche oncogériatrique

Pr Paillaud

Chef du département de médecine gériatrique
APHP, H Mondor, Créteil



1

Introduction



Personnes âgées et cancer

- 50 % des cancers chez les > 65 ans
- 1^{ère} cause de mortalité chez les 65-74 ans
- 2^{ème} cause de mortalité après 70 ans
- **K** les plus fréquents chez les plus de 65 ans : (*Registre Français des Cancers*)
 - Prostate, Colon-rectum, Poumon, Sein



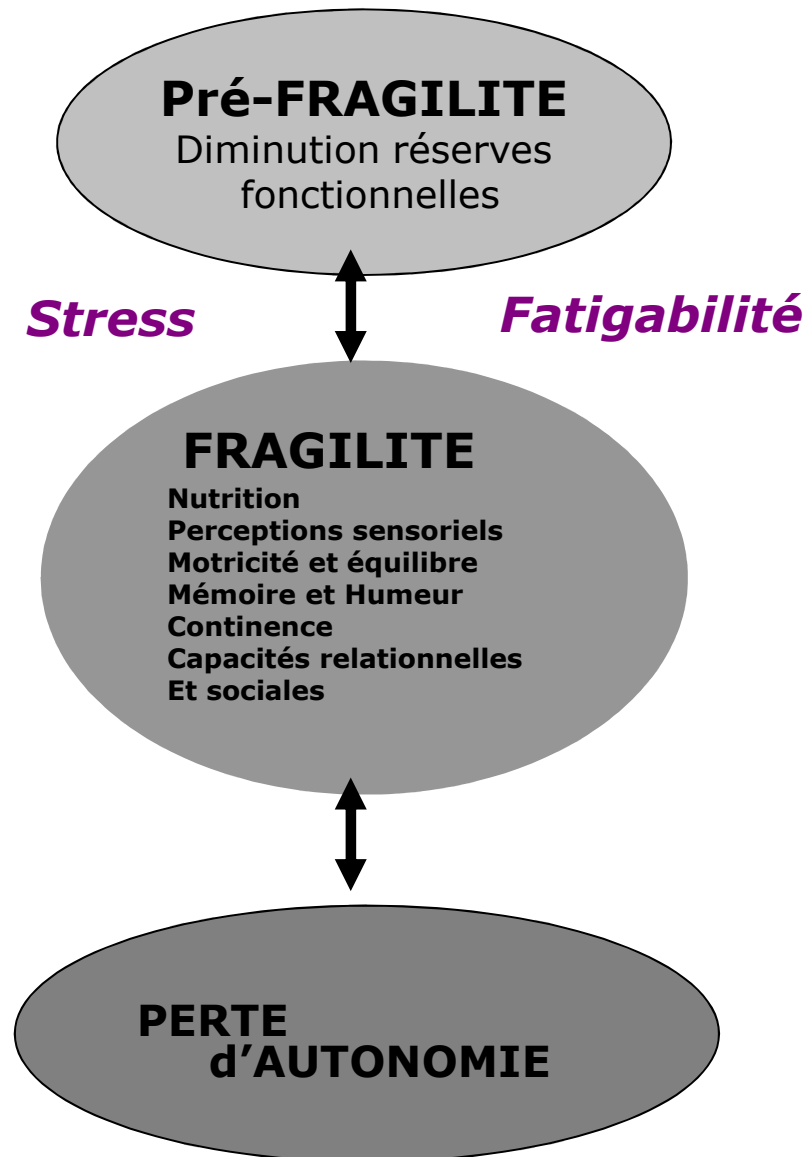
Difficultés liées à la population âgée

- Une comorbidité fréquente responsable d'un index thérapeutique plus étroit
- Mais surtout hétérogénéité de cette population en terme de comorbidité et d'autonomie et facteurs psychosociaux



*Caillet Ph et al. Optimal management of elderly cancerpatients : usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. Clinical Interventions in Aging 2014;9;1-16

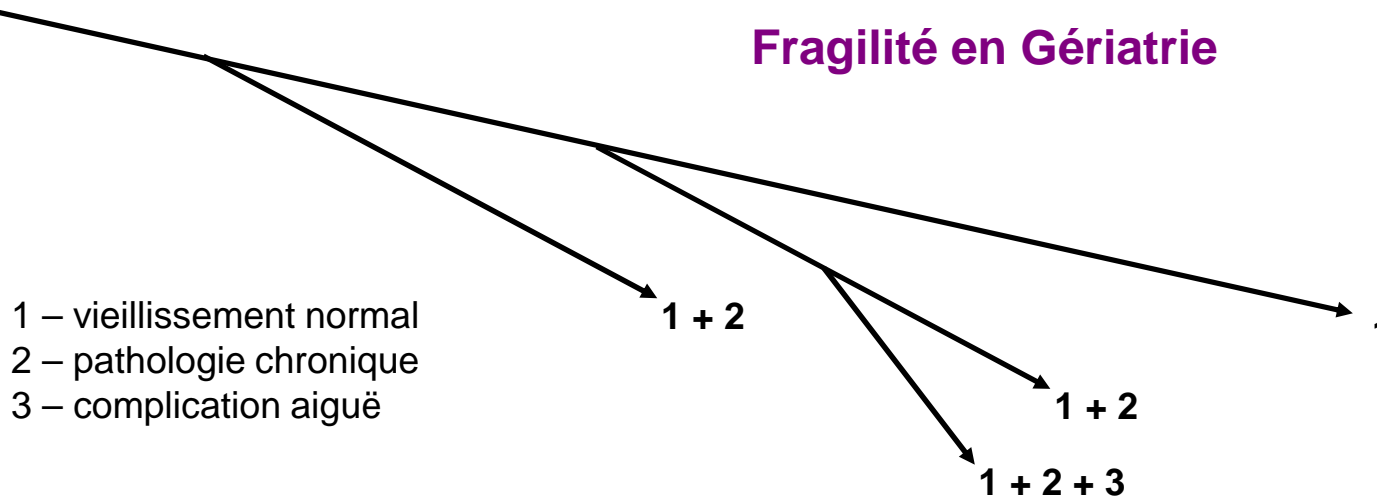
Le concept de la Fragilité



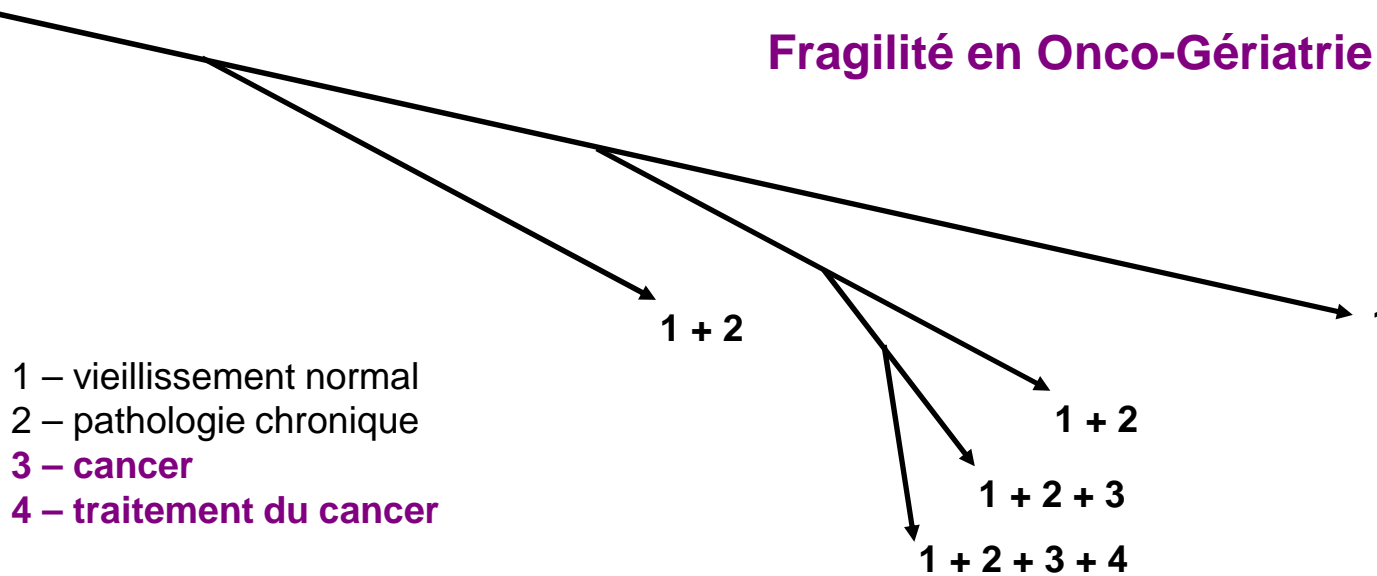
- Le syndrome de fragilité du sujet âgé n'est pas lié à une maladie déterminée.
- Il résulte d'une réduction multisystémique des aptitudes physiologiques.
- Ce qui limite les capacités d'adaptation au stress ou au changement d'environnement.
- Il s'agit d'une situation dynamique ou d'un état instable, qui peut évoluer vers une rupture d'équilibre et des complications.



Fragilité en Gériatrie



Fragilité en Onco-Gériatrie



*Adapté du schéma 1+2+3 de JP Bouchon Revue de gériatrie 1984

**Balducci L. Interdiscip Top Gerontol. 2013;38:61-72.



Recommandations INCA

- En 2005, L'Institut National du Cancer (INCA) a placé l'oncogériatrie dans ses priorités d'action,
 - Améliorer la formation des professionnels pour améliorer la prise en charge des personnes âgées de plus de 75 ans
 - Disposer d'un nombre suffisant de professionnels médicaux et paramédicaux formés
 - **Obtenir que tous les patients âgés > de 75 ans atteints de cancer, bénéficient d'une évaluation gériatrique préalable à la prise de décision**
 - Informer la population et les professionnels de santé des facteurs de risques de cancer chez les personnes âgées
 - Favoriser le rapprochement et la collaboration entre oncologues et gériatres



La collaboration oncologue/gériatre

- Apport du gériatre : considérer le patient âgé dans sa globalité et sa complexité
 - Dg et hiérarchisation des comorbidités :
 - Rechercher les facteurs de fragilité
 - Impact sur le devenir du patient : estimation de l'espérance de vie
 - Impact sur la tolérance du traitement
 - Identification des comorbidités réversibles

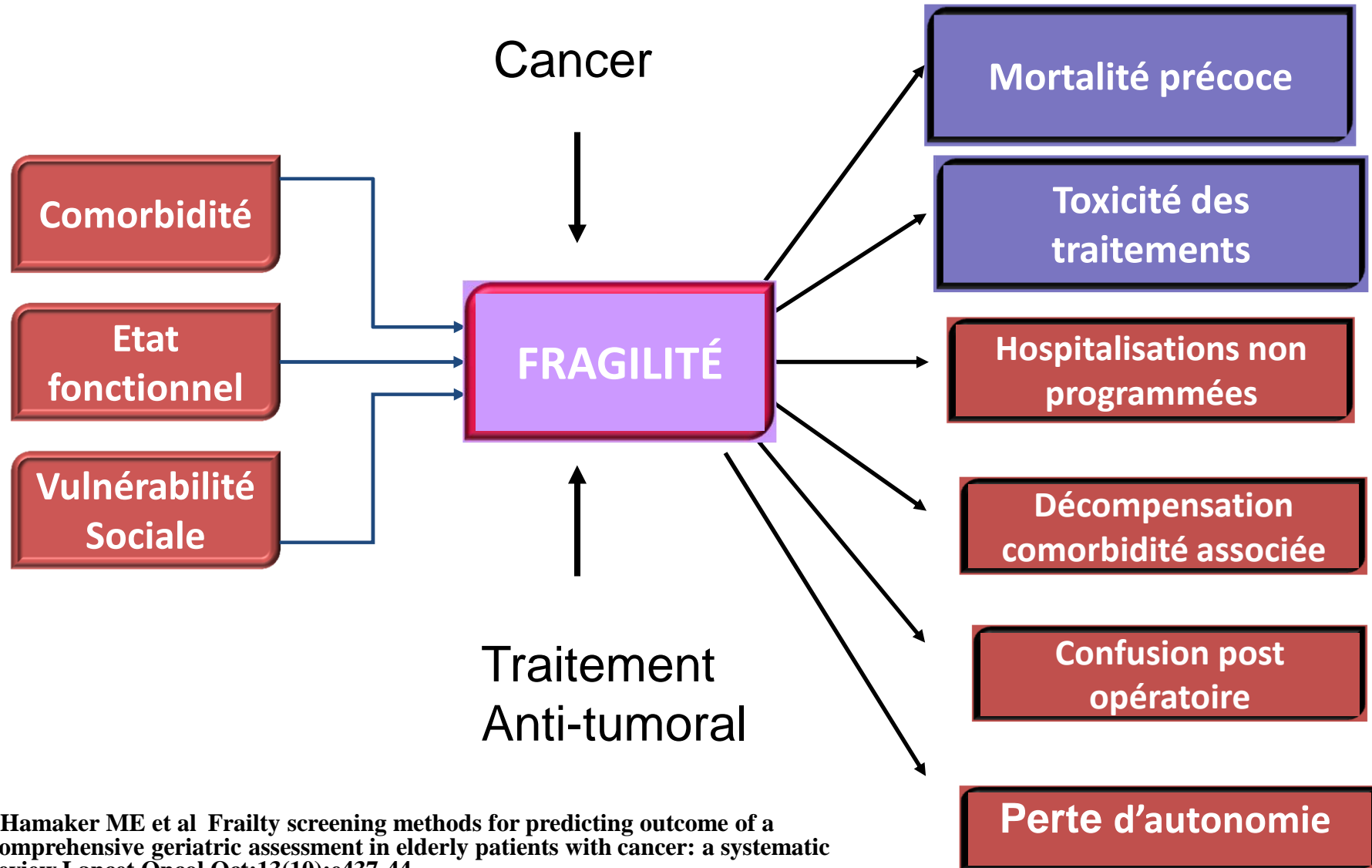


- Evaluer la capacité du patient à supporter le traitement
- Recommandations : de proposer un plan personnalisé de soins pour corriger les paramètres de fragilité réversibles et optimiser la tolérance du traitement anti-cancer

*Terret C et al. Multidisciplinary approach to the geriatric oncology patient. J Clin Oncol 2007;25:1876-81
**Balducci L, Extermann M. Oncologist 2000;5:224-37



Rechercher les facteurs de fragilité



*Hamaker ME et al Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* Oct;13(10):e437-44.

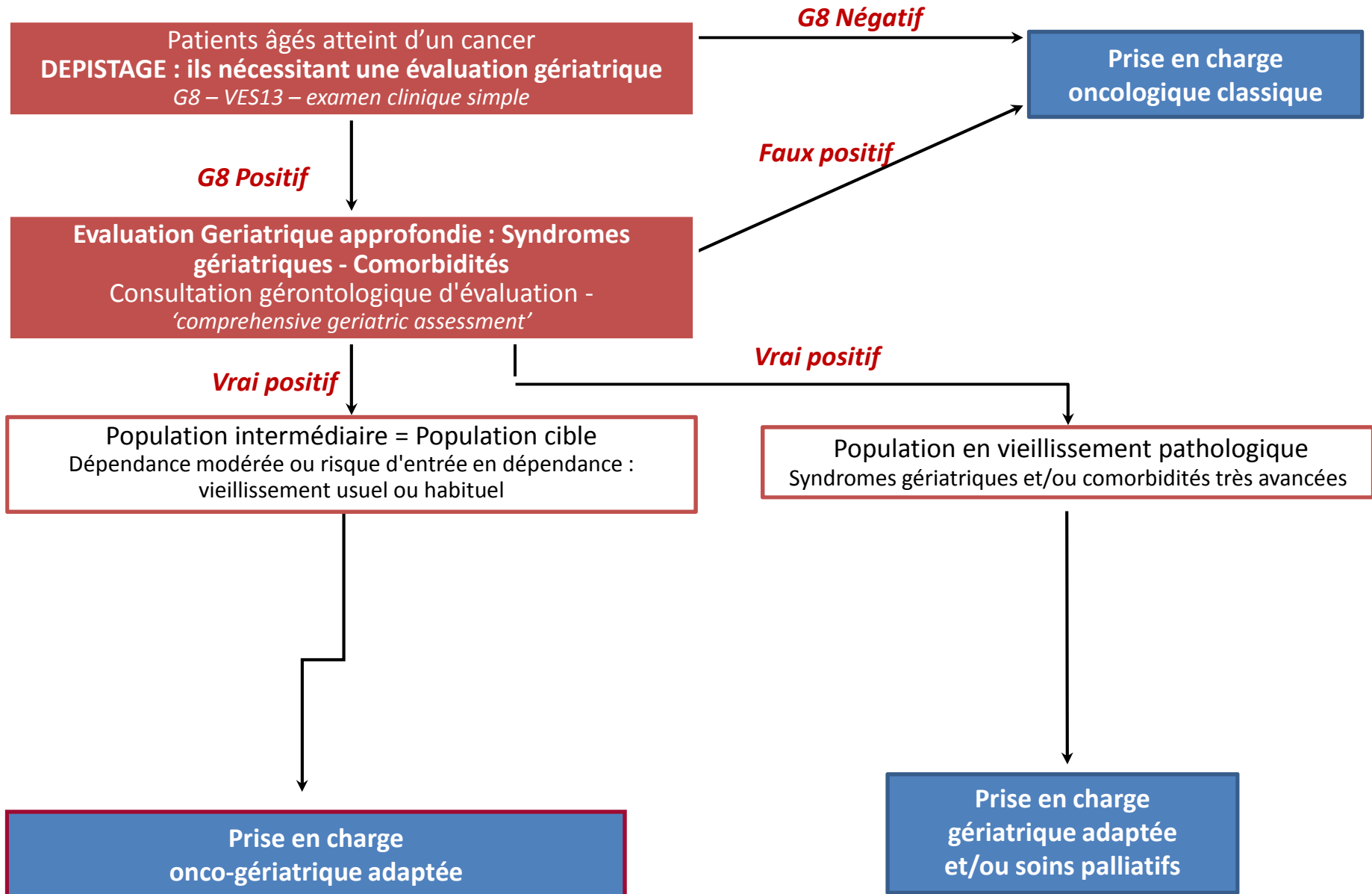


G8 = Outil de repérage de la fragilité

Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	<input type="checkbox"/> Anorexie sévère	0
	<input type="checkbox"/> Anorexie modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	<input type="checkbox"/> Perte de poids > 3 kg	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	1
	<input type="checkbox"/> Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
Motricité	<input type="checkbox"/> Pas de perte de poids	3
	<input type="checkbox"/> Du lit au fauteuil	0
	<input type="checkbox"/> Autonome à l'intérieur	1
Problèmes neuropsychologiques	<input type="checkbox"/> Sort du domicile	2
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression sévère	0
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression modérée	1
Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) ² en kg / m ²)	<input type="checkbox"/> Pas de problème psychologique	2
	<input type="checkbox"/> IMC < 19	0
	<input type="checkbox"/> 19 ≤ IMC ≤ 21	1
	<input type="checkbox"/> 21 ≤ IMC < 23	2
Prend plus de 3 médicaments	<input type="checkbox"/> IMC ≥ 23	3
	<input type="checkbox"/> Oui	0
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	<input type="checkbox"/> Non	1
	<input type="checkbox"/> Moins bonne	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	0,5
	<input type="checkbox"/> Aussi bonne	1
Age	<input type="checkbox"/> Meilleure	2
	<input type="checkbox"/> > 85 ans	0
	<input type="checkbox"/> 80-85 ans	1
	<input type="checkbox"/> < 80 ans	2

Si score ≤ 14 réalisation d'une évaluation gériatrique

* Bellera CA, Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol. 2012 ;23(8):2166-72.





Outils d'évaluation composant l'Évaluation Gériatrique Standardisée (EGS)

Domaines	Outils d'évaluation	Références
Statut fonctionnel	Activités de la vie quotidienne (ADL)	Katz et al, 1963 Lawton et al, 1969
Mobilité Risque de chutes	Chutes au cours des 6 ou 12 derniers mois Appui monopodal Get up and go test timed	Lamb et al, 2005 Vellas et al, 1997 Podsiadlo et al, 1991
Statut nutritionnel	Mini nutritional assessment (MNA) Perte de poids depuis 3 et 6 mois Indice de masse corporelle	Guigoz et al, 1997
Statut cognitif	Mini Mental State Examination (MMSE)	Folstein et al, 1975
Dépression	Geriatric Depression Scale (GDS)	Yesavage et al, 1983
Comorbidités	Cumulative Illness Rating Scale – Geriatrics Nombre de médicaments/jour	Linn et al, 1968



Bénéfices attendus de l'ECS en cancérologie

- **Evaluation plus exhaustive de l'ensemble des problèmes de santé**
- **Détecter les facteurs gériatriques qui compliquent la prise en charge de la maladie cancéreuse**
- **Détecter les facteurs de fragilité qui sont associés à la mortalité précoce de la personne âgée**
- **Détecter les facteurs de fragilité qui sont associés à une toxicité accrue de la chimiothérapie**
- **Détecter les facteurs de fragilité associés à des hospitalisations non programmées**
- **Détecter les facteurs de fragilité associés aux complications post opératoires.**
- **Optimiser la décision de traitement du cancer**
- **Optimiser la prise en charge de la maladie cancéreuse**



4- Facteurs de fragilité mesurés par EGS et associés à la mortalité précoce?



EGA et facteurs prédictifs de décès précoce à 6 mois

Soubeyran P et al. J Clin Oncol 2012;30(15):1829-34.

348 patients d'âge moyen 77 ans, en première ligne de traitement de chimiothérapie.

Facteurs de risque	Odds Ratio(95% IC)	P
Sexe - Femme - Homme	1 2,40(1,2-4,82)	0,013
Stade tumoral - Localisé - Avancé	1 3,9(1,59-9,73)	0,003
Statut nutritionnel par MNA - Bon état, score >23,5 - A risque ou altéré ≤ 23,5	1 2,77(1,24-6,18)	0,013
Troubles mobilité par Time Get Up and Go - Non altéré (≤ 20 seconds) - Altéré	1 2,55(1,32-4,94)	0,006



EGA et facteurs prédictifs de décès précoce à 1 an

Ferrat E et al Ferrat E et al Journal of Gerontology : Medical Sciences 2014

999 patients d'âge moyen 80 ans, issus de la cohorte ELCAPA avant décision d'une modalité de traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, soins de confort)

Tableau 1. Modèles de Cox multivariés. Facteurs associés à la mortalité globale à 1 an									
	Modèle 1-GUG (N=821)			Modèle 2-ECOG-PS (N=827)			Modèle 3-ADL (N=767)		
	HR ajusté†	CI95%	P ‡	HR ajusté†	CI95%	P ‡	HR ajusté†	CI95%	P ‡
Site tumoral et statut métastatique									
Colorectal M0	1,00	(référence)	<0,001	1,00	(référence)	<0,001	1,00	(référence)	<0,001
Colorectal M1/Mx	2,16	1,27-3,68		2,07	1,21-3,52		2,01	1,15-3,51	
Tractus digestif haut/foie M0	2,36	1,30-4,27		2,32	1,28-4,20		1,99	1,07-3,71	
Tractus digestif haut/foie M1/Mx	6,89	4,12-11,53		6,32	3,78-10,57		5,42	3,15-9,31	
Sein ou prostate M0	0,16	0,05-0,56		0,14	0,04-0,47		0,14	0,04-0,49	
Sein M1/Mx	2,46	1,31-4,63		2,06	1,10-3,87		2,16	1,12-4,13	
Prostate M1/Mx	3,21	1,70-6,09		2,73	1,44-5,19		2,78	1,43-5,39	
Autres cancers urologiques M0	3,35	1,74-6,48		3,19	1,66-6,15		2,69	1,38-5,24	
Other cancers urologiques M1/Mx	3,81	2,11-6,87		3,69	2,06-6,62		3,62	1,94-6,75	
Hémopathies*	2,45	1,37-4,39		2,00	1,12-3,57		1,95	1,07-3,57	
Autres cancers M0/M1/Mx	4,54	2,65-7,80		4,02	2,35-6,88		3,86	2,21-6,76	
Age >80 ans	1,27	1,01-1,60	0,040	1,32	1,05-1,66	0,018	1,31	1,03-1,66	0,028
GUG 3 et/ou >20 secondes	2,39	1,84-3,10	<0,001	-			-		
ADL score § 5/6	-			-			1,73	1,31-3,00	<0,001
ECOG-PS									
0-1				1,00	(référence)	<0,001			
2				1,57	1,10-2,44				
03-avr				3,33	2,42-4,58				
Nombre de comorbidités sévères (grade 3-4, CIRS-G)¶	1,14	1,04-1,24	0,005	1,11	1,02-1,22	0,021	1,14	1,04-1,25	0,007
Dénutrition	2,11	1,57-2,83	<0,001	1,81	1,34-2,45	<0,001	2,13	1,57-2,89	<0,001

Abbreviations: GUG, timed get-up and go test; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ADL, Activities of Daily Living; M0, absence de métastases à distance; M1, métastases à distance; Mx, statut métastatique inconnu; CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

*Statut métastatique non applicable

†Tous les modèles de Cox ont été stratifiés sur le statut ambulatoire/hospitalisé et ajustés sur l'année d'inclusion et changement dans le plan de traitement après la CGA.

Taux de mortalité à 12 mois : 41,2% (38,0% - 44,5%)



5- Facteurs de fragilité de l'EGS associés à la toxicité de la chimiothérapie ?



Hurria A. et al. J Clin Oncol 29 (25): 3457-65.
Predicting *Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer:*
A Prospective Multicenter Study

- 500 patients ambulatoires
- 73 ± 6,2 ans (65-91)
 - 65-69 175 35%
 - 70-74 127 25%
 - 75-79 105 21%
 - 80-84 73 15%
 - 85-91 20 4%

60% (65-79)
40% (80-91)
- 281 femmes (66%)
- 21% (106) seuls à domicile

- Cancers :
 - Poumon 143 29%
 - GI 135 27%
 - GYN 87 17%
 - Sein 57 11%
 - GU 50 10%
 - Autres 28 6%

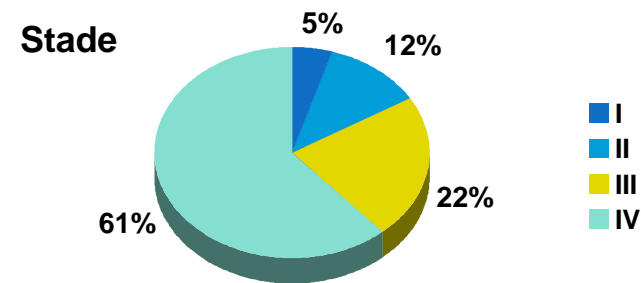
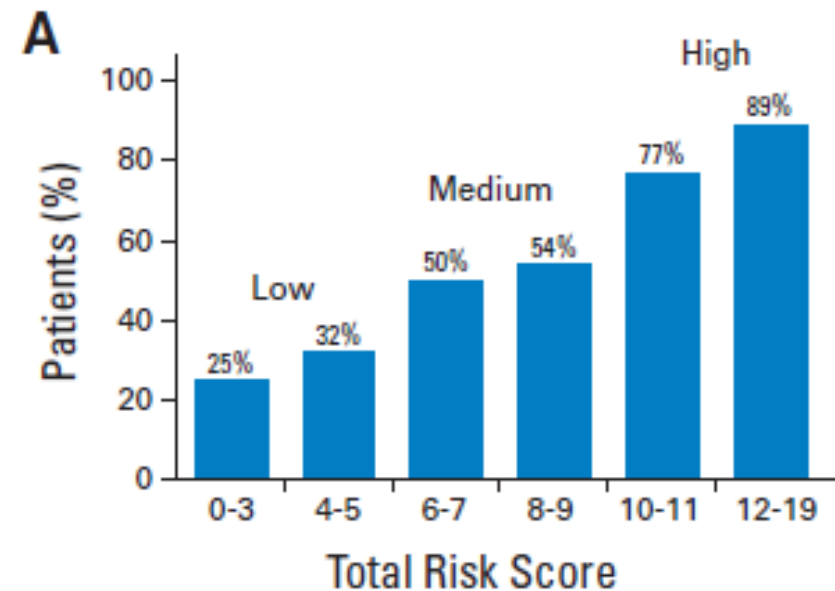


Table 5. Predictive Model

Risk Factor	Prevalence		Grades 3 to 5 Toxicity		OR	95% CI	Score
	No.	%	No.	%			
Age \geq 72 years	270	54	163	60	1.85	1.22 to 2.82	2
Cancer type GI or GU	185	37	120	65	2.13	1.39 to 3.24	2
Chemotherapy dosing, standard dose	380	76	204	54	2.13	1.29 to 3.52	2
No. of chemotherapy drugs, polychemotherapy	351	70	192	55	1.69	1.08 to 2.65	2
Hemoglobin < 11 g/dL (male), < 10 g/dL (female)	62	12	46	74	2.31	1.15 to 4.64	3
Creatinine clearance (Jelliffe, ideal weight) < 34 mL/min	44	9	34	77	2.46	1.11 to 5.44	3
Hearing, fair or worse	123	25	76	62	1.67	1.04 to 2.69	2
No. of falls in last 6 months, 1 or more	91	18	61	67	2.47	1.43 to 4.27	3
IADL: Taking medications, with some help/unable	39	8	28	72	1.50	0.66 to 3.38	1
MOS: Walking 1 block, somewhat limited/limited a lot	109	22	69	63	1.71	1.02 to 2.86	2
MOS: Decreased social activity because of physical/emotional health, limited at least sometimes	218	44	126	58	1.36	0.90 to 2.06	1

Abbreviations: GU, genitourinary; IADL, instrumental activities of daily living; MOS, Medical Outcomes Study; OR, odds ratio.

Score de risque de la toxicité de la CT





EGS et toxicité de la chimiothérapie

Falandry C et al , European J cancer 2013;49:2806-14

N= 60 patientes d'âge moyen 77 ans, avec un cancer du sein metastasé traitées en première ligne de chimiothérapie par Doxorubicine

- 48% ont reçu les 6 cycles
- L'arrêt du traitement était principalement à une progression du cancer et à une toxicité non hématologique.

Faisabilité	Vivre en Maison de retraite >6 médicaments
Toxicité non hematologique	Age \geq 80 ans
Toxicité hematologique	Cl Creat <50 mL/mn Lymphopenie
Evenements indésirables : - décès - hospitalisation non programmée - toxicité grade 3-4	- Cl Creat >50 mL/mn - Vivre en Maison de retraite



EGS et toxicité de la chimiothérapie

Aparicio et al, J Clin Oncol 2013;31:1464-70

N=122 patients d'âge moyen 80 ans avec un cancer colorectal métastatique en première ligne de chimiothérapie (FOLFIRI vs LV5FU2) : Résultats ancillaires de l'étude de phase III FFCD 2001-02

Tableau 1 - Analyses multivariées des facteurs associés à la toxicité et à la diminution de la dose-intensité de la chimiothérapie.		
	Chimiothérapie	OR (95% CI) ; P
Toxicité grade 3-4	- Chimiothérapie par FOLFIRI	5,03 (1,61-15,77) ; P = 0,006
	- Altération fonctionnelle IADL \leq 7	4,67 (1,42-15,32) ; P = 0,011
	- Altération de l'état cognitif MMSE \leq 27	3,84 (1,24-11,84) ; P = 0,019
Diminution dose-intensité > 33 %	- Taux phosphatases alcalines > 2 Nle	4,16 (1,02-16,94) ; P = 0,047
	- Chimiothérapie par FOLFIRI	6,86 (1,86-25,39) ; P = 0,004
Hospitalisation non programmée	- Altération de l'état cognitif MMSE \leq 27	4,56 (1,56-13,29) ; P = 0,005
	- Bonne humeur GDS \leq 2	5,52 (1,13-27,03) ; P = 0,035



**5- | Quels sont les facteurs de fragilité
associés aux hospitalisations non programmées?**



Facteurs associés aux hospitalisations non programmées

Manzano JGM et al. JCO 2014;32:3527-3533

Registre des assurés sociaux du Texas (USA)

- 30 199 patients, ≥ 65 ans
- avec un cancer digestif (œsophage, estomac, colon, rectum, foie)
- Hospitalisations dans les 2 années suivant le diagnostic de cancer
- Repérer les hospitalisations non programmées:
 - hospitalisations par le biais des urgences ou
 - Hospitalisations non liées à un acte thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie, rééducation)



Facteurs associés aux hospitalisations non programmées

Manzano JGM et al. JCO 2014;32:3527-3533

- 59% des patients ≥ 1 hospitalisation non programmée ,
soit au total 35 336 séjours hospitaliers

Reason for Unplanned Hospitalization	All GI Cancer	
	No.	%
All reasons	35,336	59.2
Fluid and electrolyte disorders	2,944	8.3
Intestinal obstruction without hernia	1,871	5.3
Pneumonia	1,572	4.4
Congestive heart failure, nonhypertensive	1,547	4.4
Complications of surgical procedures or medical care	1,504	4.3
Septicemia	1,450	4.1
Gastrointestinal hemorrhage	1,330	3.8
Deficiency and other anemia	1,074	3.0
Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis	1,032	2.9
Urinary tract infection	1,030	2.9
Other common reasons*		
Aspiration pneumonitis, food/vomitus		
Biliary tract disease		
Other liver diseases		

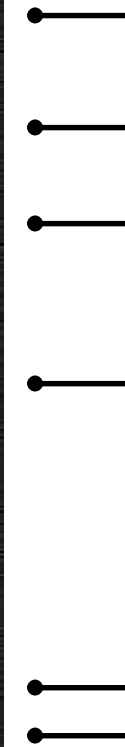


Facteurs associés aux hospitalisations non programmées

Manzano JGM et al. JCO 2014;32:3527-3533

Table 3. Adjusted Multivariable Analysis Showing Risk Factors for Unplanned Hospitalization

Variable	Coefficient	Hazard Ratio	95% CI	P
Age, years (v 66-69)				
70-74	0.04	1.04	1.00 to 1.09	.058
75-79	0.06	1.07	1.02 to 1.12	.006
≥ 80	0.11	1.12	1.07 to 1.17	< .001
Sex: F (v M)				
	0.03	1.03	1.00 to 1.06	.073
Race (v white)				
Hispanic	0.01	1.01	0.95 to 1.06	.689
Black	0.07	1.07	1.02 to 1.13	.007
American Indian	-0.22	0.80	0.53 to 1.22	.295
Other	-0.05	0.95	0.85 to 1.05	.323
Cancer type (v colon)				
Esophageal	0.13	1.14	1.07 to 1.22	< .001
Liver or intrahepatic ductal	0.02	1.02	0.96 to 1.08	.517
Pancreatic	0.07	1.08	1.03 to 1.13	.001
Anorectal	-0.03	0.97	0.93 to 1.01	.171
Gastric	0.13	1.14	1.08 to 1.20	< .001
Disease stage (v localized)				
Regional	0.23	1.26	1.22 to 1.31	< .001
Distant	0.29	1.34	1.28 to 1.40	< .001
Unknown	0.02	1.02	0.97 to 1.08	.384
Area of residence* (v big metropolis)				
Metropolis	-0.04	0.97	0.93 to 1.00	.059
Urban	0.04	1.04	0.98 to 1.10	.201
Urban less	-0.01	0.99	0.95 to 1.04	.762
Rural	-0.01	0.99	0.89 to 1.10	.817
Census tract poverty level† (v Q1)				
Q2	0.001	1.00	0.96 to 1.05	.972
Q3	0.05	1.05	1.00 to 1.10	.043
Q4	0.08	1.08	1.03 to 1.14	< .001
Charlson comorbidity index (v 0)				
1	0.15	1.17	1.13 to 1.22	< .001
2	0.25	1.30	1.22 to 1.35	< .001
≥ 3	0.42	1.52	1.44 to 1.60	< .001
State buy in‡ (v none)				
	0.12	1.13	1.09 to 1.18	< .001





**6- | Quels sont les facteurs de fragilité
associés aux complications post opératoires?**



Genther DJ et al, Head and Neck 2014 doi:10.1002/hed.23651 pathologies et complications post opératoires

- Cohorte de 61 740 patients âgés opérés d'un cancer des voies aérodigestives supérieures entre 2001 et 2010 issu base de données assurance maladie.

	All patients (61,741)	Comorbidity score 0 (30,642)	Comorbidity score 1 (19,748)	Comorbidity score 2 (7821)	Comorbidity score ≥3 (3530)	p value
Pedicle or free flap reconstruction						.65
No	55,331 (89.6%)	27,377 (89.4%)	17,714 (89.7%)	7031 (89.9%)	3210 (90.9%)	
Yes	6409 (10.4%)	3264 (10.6%)	2034 (10.3%)	790 (10.1%)	320 (9.1%)	
Acute comorbidity						
Acute cardiac event	11,121 (18.0%)	2782 (9.1%)	3736 (18.9%)	2881 (36.8%)	1722 (48.8%)	< .001
Acute pulmonary edema/failure	3094 (5.0%)	960 (3.1%)	1055 (5.3%)	727 (9.3%)	352 (10.0%)	< .001
Acute cerebrovascular event	267 (0.4%)	0 (0%)	79 (0.4%)	70 (0.9%)	118 (3.3%)	< .001
Acute renal failure	1346 (2.2%)	363 (1.2%)	391 (2.0%)	245 (3.1%)	347 (9.8%)	< .001
Acute hepatic failure	21 (<0.1%)	0 (0%)	*	0 (0%)	*	.23
Sepsis	864 (1.4%)	365 (1.2%)	*	175 (2.2%)	*	< .001
Urinary tract infection	1895 (3.1%)	755 (2.5%)	633 (3.2%)	345 (4.4%)	162 (4.6%)	< .001
Pneumonia	5347 (8.7%)	1714 (5.6%)	1980 (10.0%)	1119 (14.3%)	535 (15.2%)	< .001
Postoperative surgical complications	6648 (10.8%)	3163 (10.3%)	2166 (11.0%)	930 (11.9%)	390 (11.1%)	.38
Disposition						< .001
Routine	30,375 (49.2%)	17,350 (56.6%)	8899 (45.1%)	2953 (37.8%)	1174 (33.4%)	
Short-term hospital stay	568 (0.9%)	*	174 (0.9%)	94 (1.2%)	*	
Other facility	11,241 (18.2%)	4136 (13.5%)	3947 (20.0%)	2085 (26.7%)	1073 (30.5%)	
Home health care	18,570 (30.1%)	8715 (28.5%)	6426 (32.6%)	2412 (30.9%)	1017 (28.9%)	
AMA	27 (<0.1%)	*	11 (0.1%)	0 (0%)	*	
Died in hospital	895 (1.5%)	231 (0.8%)	262 (1.3%)	266 (3.4%)	136 (3.9%)	



7- | Quels sont les facteurs de fragilité associés à la perte d'autonomie ?



EGS et perte d'autonomie

Hoppe S et al JCO 2013;31:3877-3882

364 patients d'âge moyen 77 ans en première ligne de traitement de chimiothérapie. Déclin fonctionnel : $\Delta \geq 0.5$ pts ADL entre 1^{ière} et 2nd cures

Factors Associated With Functional Decline Occurring in Elderly Patients Receiving First-Line Chemotherapy (n = 288)

Factor	Univariate [†]		Multivariate [†]		
	OR	P	OR	95% CI	P
ECOG PS		.009	Excluded by model	—	NS
0-1	1 (reference)				
2-4	2.38				
Weight loss, %		.05	Excluded by model	—	NS
< 10	1 (reference)				
≥ 10	1.86				
GUG, seconds		.005	Excluded by model	—	NS
< 20	1 (reference)				
≥ 20	2.57				
MMSE		.009	Excluded by model	—	NS
< 24	2.54				
≥ 24	1 (reference)				
MNA		.004	Excluded by model	—	NS
≤ 23.5	3.11				
> 23.5	1 (reference)				
IADL		.005			.04
≤ 7	3.95		1 (reference)		
> 7	1 (reference)		2.87	1.06 to 7.79	
GDS15		.001			.03
< 6	1 (reference)		1 (reference)		
≥ 6	2.89		2.16	1.09 to 4.30	



Fin : merci de votre attention