

Évaluation de la concordance entre 4 classifications de fragilité des patients âgés atteints de cancer et comparaison de leurs performances pronostiques

Ferrat Emilie,
MCU-PA MG,
UPEC, CEPIA EA 7376

Contexte (1) : le cancer du sujet âgé

❖ **≥ 65 ans : 60% des cancers, 70% des décès** (*Yancik R, 2005; Micheli A, 2002*)

✓ Plus fréquents: prostate, sein, colon, poumon

✓ Hétérogénéité → Fragilité + sous-représentation essais
= complexité des décisions

✓ Questions en pratique (*Balducci L, 2000*)

« Le patient va-t-il décéder de son cancer ou avec son cancer ? »

« Le patient est-il capable de tolérer le traitement ? »

✓ Identifier population fragile et à risque de décès
→ **Traitement optimal et suivi oncologique renforcé**

■ Contexte (2) : la fragilité

- ❖ Reflète ↓ des capacités physiologiques de réserve altérant les mécanismes d'adaptation au stress (SFGG/IAGG/WHO;2011)
- ❖ Expression modulée par comorbidités, facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux
- ❖ Marqueur de risque de **mortalité, d'incapacités, de chutes, d'hospitalisations et d'entrée en institution**
 - La prise en charge des déterminants de la fragilité pourrait réduire ou retarder ses conséquences
- ❖ Définition en oncogériatrie (Hurria, 2014)

■ Contexte (3) : la fragilité

A/ Phénotype de fragilité physique de Fried (Fried LP, 2001)

- **Perte de poids non intentionnelle** (> 4,5 kg dans l'année)
- **Épuisement rapporté** (2 items de la CES-D)
- **Faiblesse musculaire** (force de préhension < 20 % main dominante)
- **Ralentissement à la marche** (<20 % du temps sur 5 mètres)
- **Activité physique faible** (<20 % des dépenses énergétiques)



3 critères = fragilité

1-2 critères = pré-fragilité

■ Contexte (4) : la fragilité

B/ Modèle accumulatif de Rockwood (Rockwood K, 2011)

- Notion de continuum
- Outils
 - **Frailty index**: nombre (nb) de déficits observés/ nb de déficits considérés (n=20 à 70, parmi comorbidités, incapacités, mobilité, nutrition, cognition, humeur, social...)
 - CSHA frailty scale

→ Absence de consensus

→ Outils non développés en onco-gériatrie

Contexte (5) : l'EGA

❖ Multi-domaines, recommandée SIOG, ≥ 70 ans

(Extermann, 2005; Wildiers et al., 2014)

- ✓ **Objectifs:** détecter problèmes non connus et les traiter, sélectionner le plan de traitement optimal
- ✓ **Domaines:** cognitif, thymique, autonomie/mobilité, nutritionnel, comorbidités/polymédication, social *(Puts, 2012; Wildiers et al., 2014)*
- ✓ Chronophage, non toujours disponible, contenu non standardisé

Contexte (6) : Les outils

- ❖ **Classifications de fragilité** (*Balducci, 2000; Droz, 2010 & 2014*)
 - ✓ Balducci, SIOG 1 et SIOG 2 (cancer prostate) → Consensus d'experts
 - ✓ Paramètres de l'EGA
 - ✓ Algorithme décisionnel en fonction des catégories (robustes, vulnérables, fragiles)
 - ✓ Absence de validation formelle (*Basso, 2008; Tucci, 2009; Ommundsen, 2014*)
- ❖ **Outils de dépistage de la fragilité**
 - ❖ **Score pronostiques** (*Hurria A 2007; Extermann 2012*)

Contexte (7) : Les classifications

Nom de la classification	Balducci & Beghe, 2000	Droz JP et al. (SIOG), 2010 SIOG 1	Droz JP et al. (SIOG), 2014 SIOG 2
Variables	<p>Age >85 ans</p> <p>Dépendance dans ≥ 1 ADL (Katz)</p> <p>Dépendance dans ≥ 1 IADL (Lawton)</p> <p>Nombre de comorbidités (grade 3-4; CIRS-G) ≥ 3</p> <p>Syndromes gériatriques ≥ 1 parmi : Démence, Confusion, Dépression, Incontinence (continue et irréversible), chutes (≥ 3/mois), ostéoporose fracturaire, abus et négligence, syndrome de glissement</p>	<p>Dépendance dans ≥ 1 ADL sauf incontinence (Katz)</p> <p>Dépendance dans ≥ 1 IADL (4 items, Lawton)</p> <p>Nb de comorbidités de grade 3 (CIRS-G; 0,1, ≥ 2), de grade 4 (CIRS-G; 0,1, ≥ 2)</p> <p>Dénutrition (Absence : <5% de perte de poids dans les 3 derniers mois ; à risque : perte de poids entre 5-10% et dénutrition sévère : perte de poids > 10% dans les 3 derniers mois)</p> <p>Alitement</p>	<p>Etape 1: Score G8 anormal (score $\leq 14/17$)</p> <p>Etape 2:</p> <p>Dépendance dans ≥ 1 ADL sauf incontinence (Katz, $\leq 3/6$; $>3/6$)</p> <p>Dépendance dans ≥ 1 IADL (4 items, Lawton)</p> <p>Nb de comorbidités de grade 2 (CIRS-G; 0, ≥ 1), de grade 3 (CIRS-G; 0,1, ≥ 2), de grade 4 (CIRS-G; 0, ≥ 1)</p> <p>Dénutrition (Absence : <5% de perte de poids dans les 3 derniers mois ; à risque : perte de poids entre 5-10% et dénutrition sévère : perte de poids > 10% dans les 3 derniers mois)</p> <p>Problèmes neuropsychologiques : dépression, troubles cognitifs</p>
Catégories	Robustes/vulnérables/fragiles	Robustes/vulnérables/fragiles/ trop malades	Robustes/vulnérables/fragiles

Contexte (8) : Typologie en classes latentes

	Prévalence Indicateurs N=821	LC1 « relativement en bonne santé »	LC2 « Dénutris »	LC3 « Troubles cognitifs et humeur »	LC4 « Globalement altérés »	Valeur de P
Probabilités conditionnelles (en %)	N (%)	28,3%	35,8%	15,1%	20,8%	
Perte d'autonomie (ADL ≤ 5/6)	267 (32,5)	3,3	13,6	58,1	86,4	
Troubles cognitifs (MMS < 24/30)	222 (27,0)	10,9	11,2	59,2	53,1	
Dénutrition (HAS)	421 (51,3)	1,0	66,2	49,8	95,4	
Environnement social inadapté	163 (19,9)	8,0	16,1	36,2	30,6	
Dépression (DSM IV)	236 (28,8)	9,5	22,0	48,7	52,1	
NB de comorbidités sévères (CIRS-G)						
0	353 (43,0)	78,5	48,1	16,2	5,4	
1	219 (26,7)	18,2	33,5	32,7	22,2	
≥ 2	249 (30,3)	3,3	18,4	51,3	72,4	
Site tumoral						<0,001
Colo-rectal	167 (20,3)	10,6	30,2	16,5	19,3	
Sein	147 (17,9)	33,9	7,8	33,9	4,0	
Prostate	105 (12,8)	27,5	4,1	1,5	15,9	
Digestif haut	128 (15,6)	3,5	25,5	0,1	26,1	
Autres cancer uro	119 (14,5)	16,1	17,3	10,9	10,2	
Hémopathies	67 (8,2)	3,1	8,1	14,0	10,9	
Autres cancers	88 (10,7)	5,1	7,1	26,0	13,6	
Statut métastatique						<0,001
M0	345 (42,0)	65,1	37,9	51,9	10,6	
M1/Mx	354 (43,1)	24,7	50,7	19,3	72,4	
NR/NA	122 (14,9)	10,2	11,4	28,9	17,0	
Sexe masculin	427 (52,0)	50,3	55,5	25,8	67,3	0,083
Age > 80 ans	376 (45,8)	37,9	31,9	75,9	58,4	<0,001
Ambulatoire vs hospitalisé	523 (63,7)	98,8	66,6	66,0	9,4	<0,001

Objectif

- Classifications de fragilité
 - Dires d'experts
 - Pas de validation pronostique

→ Evaluer la concordance entre 4 classifications de fragilité (Balducci, SIOG 1 & 2, typologie en classes latentes) et de comparer leurs performances pronostiques globalement et selon la localisation tumorale (colorectale, prostate et sein)

Méthode (1)

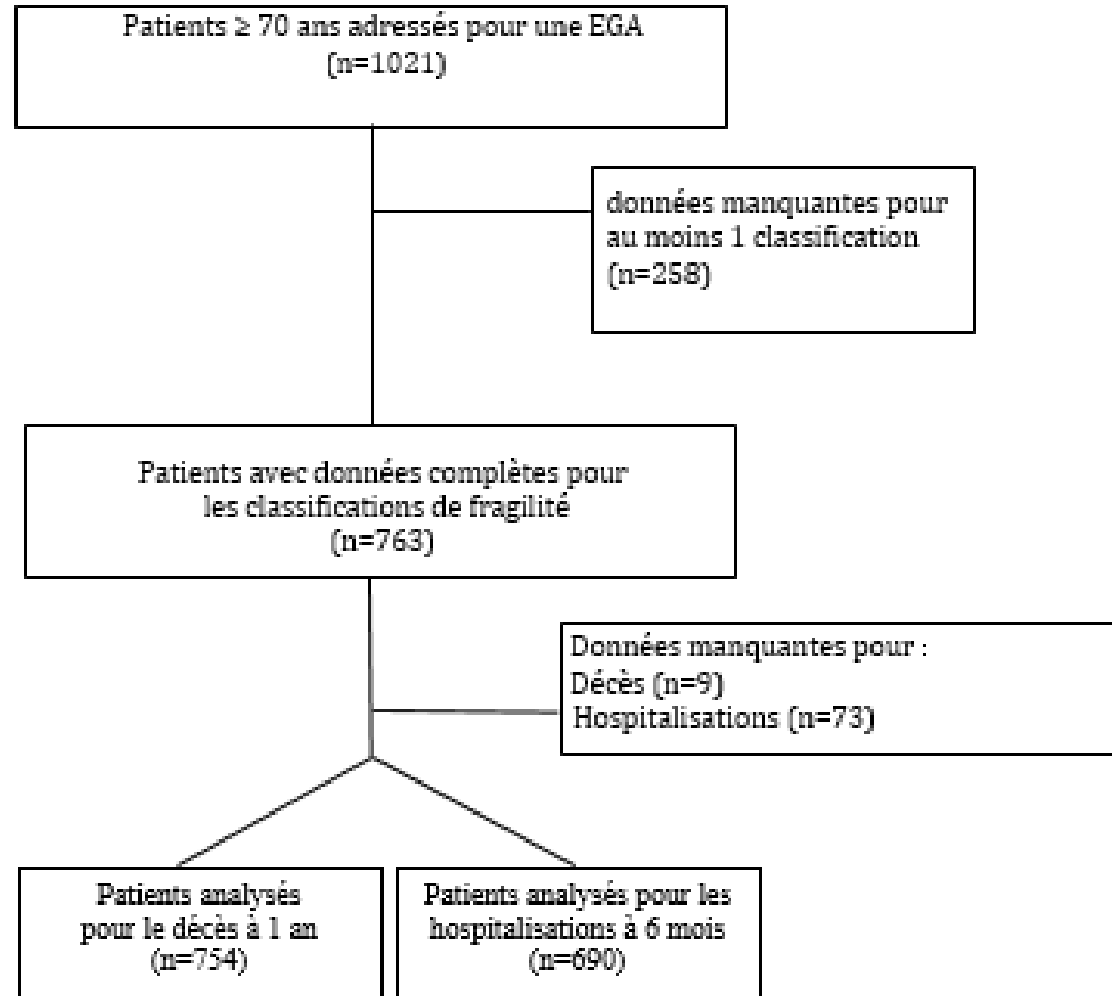
• Cohorte ELCAPA

❖ Cohorte prospective, dynamique, multicentrique avec inclusion patients ≥ 70 ans, nouveau diagnostic de cancer

- ✓ Adressés en consultation d'oncogériatrie, 2007-2012, 2 CHU Parisiens, N=1 021
- ✓ Age, sexe, site tumoral et statut métastatique
- ✓ EGA
 - Fonction (ADL, ECOG-PS), et mobilité (GUG)
 - Dépression (mini-GDS, DSM-4)
 - Cognition (MMSE)
 - Etat nutritionnel (HAS)
 - Comorbidités (cardiovasculaires, neurologiques, diabète, insuffisance rénale, BPCO, incontinence), nombre de comorbidités sévères (CIRS-G)
 - Polymédication ($\geq 5/j$)
 - Social (environnement social)

❖ Réunion de concertation pluri-professionnelle (RCP) et décision de plan de traitement

❖ Suivi : décès à un an et hospitalisations à 6 mois



Méthode (2)

❖ Variables

- ✓ Proxys pour 3 variables: chutes, dénutrition, alitement
- ✓ Ostéoporose, sd de glissement, abus et négligence non disponibles

❖ Analyses statistiques

- ✓ **Comparaison de la répartition des patients selon 4 classifications** (Chi2)
- ✓ **Estimation de la concordance** : Kappa de Cohen (κ), IC95% obtenu selon la méthode de bootstrap (n=1000)
 - 3 catégories: [Robustes],[vulnérables], [fragiles]
 - 2 catégories:
 - ✓ [Robustes], [vulnérables et fragiles]
 - ✓ [Robustes et vulnérables], [fragiles]

Méthode (3)

- ✓ **Mortalité à 1 an**
 - Univariées (Kaplan-Meier); multivariées (Cox)
 - Adéquation globale: AIC
 - Calibration: graphiques, test de la pente
 - Discrimination: C de Harrell, D de Royston-Sauerbrei et IC95% selon Bootstrap

- ✓ **Hospitalisations non programmées 6 mois**
 - Univariées (Chi-2); Multivariées (régression logistique)
 - Adéquation globale: AIC
 - Calibration: Hosmer-Lemeshow ($P > 0,20$)
 - Discrimination: ROC-AUC, IC95%

- ✓ **Analyses sous-groupes:** colon (n=146), prostate (n=98) et sein (n=136)

Résultats (1): Distribution

	Typologie en classes latentes				P †
	LC1	LC2	LC3	LC4	
	"Relativement en bonne santé"	"Dénutris"	"Troubles cognitifs/humeur"	"Globalement altérés"	
	n=231 (30,3%)	n=254 (33,3%)	n=104 (13,6%)	n=174 (22,8%)	
Classification de Balducci					
Robustes (n=98, 12,9%)	70 (30,3)	28 (11,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
Vulnérables (n=114, 14,9%)	50 (21,7)	62 (24,4)	1 (1,0)	1 (0,6)	
Fragiles (n=551, 72,2%)	111 (48,0)	164 (64,6)	103 (99,0)	173 (99,4)	
Classification de SIOG 1					
Robustes (n=148, 19,4%)	113 (48,9)	34 (13,4)	1 (1,0)	0 (0,0)	<0,001
Vulnérables (n=237, 31,1%)	104 (45,0)	113 (44,5)	17 (16,3)	3 (1,6)	
Fragiles (n=291, 38,1%)	14 (6,1)	99 (39,0)	69 (66,3)	109 (62,6)	
Trop malades (n=87, 11,4%)	0 (0,0)	8 (3,1)	17 (16,4)	62 (35,6)	
Classification de SIOG 2					
Robustes (n=136, 17,8%)	103 (44,6)	33 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
Vulnérables (n=114, 14,9%)	60 (26,0)	51 (20,1)	0 (0,0)	3 (1,7)	
Fragiles (n=513, 67,2%)	68 (29,4)	170 (66,9)	104 (100,0)	171 (98,3)	

Résultats (2): distribution

Classification SIOG 1					P †
	Robustes n=148 (19,4%)	Vulnérables n=237 (31,1%)	Fragiles n=291 (38,1%)	Trop malades n=87 (11,4%)	
Classification de Balducci					<0,001
Robustes (n=98, 12,9%)	83 (56,1)	11 (4,6)	4 (1,4)	0 (0,0)	
Vulnérables (n=114, 14,9%)	0 (0,0)	90 (38,0)	22 (7,6)	2 (2,3)	
Fragiles (n=551, 72,2%)	65 (43,9)	136 (57,4)	265 (91,1)	85 (97,7)	
Classification SIOG 2					<0,001
Robustes (n=136, 17,8%)	73 (49,3)	51 (21,5)	12 (4,1)	0 (0,0)	
Vulnérables (n=114, 14,9%)	68(46,0)	40 (16,9)	6 (2,1)	0 (0,0)	
Fragiles (n=513, 67,2%)	7 (4,7)	146 (61,6)	273 (93,8)	87 (100,0)	
Classification SIOG2	Robustes n=136 (17,8%)	Vulnérables n=114 (14,9%)	Fragiles n=513 (67,2%)		P †
Classification de Balducci					<0,001
Robustes (n=98, 12,9%)	54 (39,7)	38 (33,3)	6 (1,2)		
Vulnérables (n=114, 14,9%)	33 (24,3)	11 (9,7)	70 (13,6)		
Fragiles (n=551, 72,2%)	49 (36,0)	65 (57,0)	437 (85,2)		

Résultats (3): concordance

Concordance très faible ($K \leq 0,20$) à faible ($K \leq 0,40$)

- Balducci et typologie en classes latentes
- Balducci et SIOG 2

Concordance très faible ($K \leq 0,20$) à modérée ($0,40 < K \leq 0,60$)

- SIOG 2 et typologie en classes latentes
- SIOG 2 et SIOG 1

Concordance modérée ($0,40 < K \leq 0,60$) à satisfaisante ($K > 0,60$)

- SIOG 1 et typologie en classes latentes (fragiles vs non fragiles)
- SIOG 1 et Balducci (robustes vs non robustes)

Résultats (4): Décès à 1 an

Classifications (n=779)	AIC	Valeur de P du test de la droite de la pente de calibration	C-index IC95% selon bootstrap	Royston et Sauerbrei's D IC95% selon bootstrap
Classification de Balducci	3085,6	0,90	0,74 [0,72-0,77]	1,40 [1,20-1,60]
Classification de SIOG 1	3050,3	0,88	0,77 [0,74-0,79]	1,83 [1,59-2,07]
Classification de SIOG 2	3076,1	0,84	0,75 [0,73-0,78]	1,45 [1,25-1,65]
Typologie en classes latentes	3065,3	0,92	0,76 [0,73-0,78]	1,66 [1,42-1,90]

Résultats (5): Hospitalisations dans les 6 mois

Classifications (n=690)	AIC	Calibration‡ (Valeur de P)	AUC (IC95%)
Classification de Balducci	742,2	0,39	0,78 [0,74-0,82]
Classification de SIOG 1	739,5	0,85	0,78 [0,75-0,82]
Classification de SIOG 2	743,0	0,48	0,78 [0,74-0,81]
Typologie en classes latentes	746,0	0,97	0,78 [0,74-0,81]

Résultats (6): Analyse sous-groupes

Concordance

- Résultats proches de l'analyse principale
- Meilleure cancer prostate (typologie, SIOG 1 et 2)

Mortalité à 1 an

- Discrimination très bonne sein et prostate
- Performances proches 4 classifications

Hospitalisations non programmées à 6 mois

- Discrimination excellente très bonne colon (SIOG 1 et 2) et sein
- Performances relativement proches 4 classifications

Discussion

- ❖ **1^{ère} Validation des classifications Balducci, SIOG 1 et 2**
 - ✓ Balducci: risque (+) élevé de décès fragiles/non robustes
(Basso 2008, Tucci 2009, Ommundsen 2014)

- ❖ **Concordance faible à modérée / performances satisfaisantes**
 - ✓ Paramètres différents avec une bonne valeur pronostique
 - ✓ Pas d'apport majeur ajout G8
 - ✓ Set minimal (autonomie, dénutrition, comorbidités)

- ❖ **Variation performances selon la localisation tumorale**
 - ✓ Outils de dépistage (G8) (Martinez-Tapia C; 2016)
 - ✓ Variation selon les caractéristiques de la population (Moons, 2009)
 - ✓ Un outil unique ? → socle commun

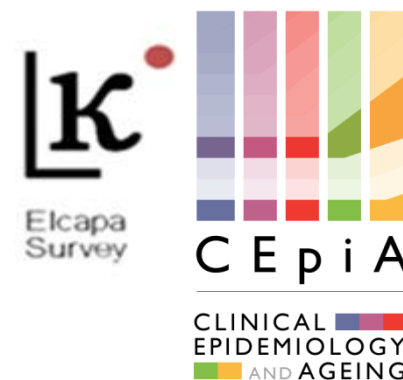
- ❖ **Problème de dénomination « fragilité »**
 - ✓ Surdiagnostic « fragilité » Balducci ?
 - ✓ « Vulnérables » => réversibilité => « fragiles » ?

Conclusion

❖ Validation pronostique classifications de fragilité

- ✓ Variation selon le site tumoral → Socle commun + variables additionnelles
- ✓ Mesurer l'impact de leur utilisation sur critères de jugement (Essais d'intervention)

Conclusion



❖ Remerciements

Sylvie Bastuji-Garin, Elena Paillaud, Florence Canoui-Poitrine,
Etienne Audureau, Philippe Caillet, Claude Attali, Vincent Renard,
...et toute l'équipe CEpiA, mais aussi Anne-Marie Forgeas, Gisèle

Et tous ceux qui ont contribué à ce travail...

❖ Merci de votre attention