



OBÉSITÉS PENDANT LE CANCER : IMPACT SUR LE PRONOSTIC, MODULATION DES TRAITEMENTS & MÉCANISMES

Docteur Pierre SENESSE, Institut régional du Cancer, Montpellier

Présentation et questions

Définitions

JUILLET 2021

Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018

Survie nette standardisée (SNS) à 5 ans et intervalle de confiance (IC à 95%) des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015, selon le sexe, France métropolitaine. **Tumeurs solides**

Localisation	Tous sexes	
Pronostic favorable (SNS >65 %)		
Représentent 40 % des cancers incidents chez l'homme et 55 % chez la femme		
Thyroïde	96	[95 ; 97]
Prostate	93	[93 ; 93]
Mélanome de la peau	93	[92 ; 93]
Testicule	93	[91 ; 95]
Sein	88	[88 ; 89]
Corps de l'utérus	74	[73 ; 75]
Mélanome de l'uvée	74	[69 ; 78]
Rein	70	[69 ; 70]
Pénis	68	[63 ; 73]
Pronostic intermédiaire (SNS entre 33 et 65 %)		
Représentent 28 % des cancers incidents chez l'homme et 26 % ^b chez la femme		
Côlon et rectum	63	[63 ; 64]
Col de l'utérus	63	[61 ; 64]
Vulve	62	[58 ; 65]
Sarcome	61	[59 ; 62]
Larynx	59	[57 ; 61]
Intestin grêle	57	[55 ; 59]
Vessie	54	[52 ; 55]
Cavités nasales ^a	54	[50 ; 58]
Lèvre-bouche-pharynx	45	[44 ; 46]
Vagin	45	[38 ; 52]
Ovaire	43	[42 ; 44]
Pronostic défavorable (SNS <33 %)		
Représentent 32 % des cancers incidents chez l'homme et 19 % ^b chez la femme		
Estomac	30	[29 ; 31]
Système nerveux central	26	[24 ; 27]
Vésicule et voies biliaires	22	[21 ; 24]
Poumon	20	[19 ; 20]
Foie	18	[17 ; 19]
Œsophage	17	[16 ; 18]
Pancréas	11	[11 ; 12]
Mésothéliome de la plèvre	10	[7 ; 13]

Définition de la dénutrition, cachexie, « malnutrition »

Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2019; **10**: 207–217
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/jcsm.12383

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf

<i>Critères phénotypiques</i>			<i>Critères étiologiques</i>	
Perte de poids	IMC < 20 ou 22 selon âge	Masse musculaire	Réduction des ingesta	« Inflammation » (Cancer)

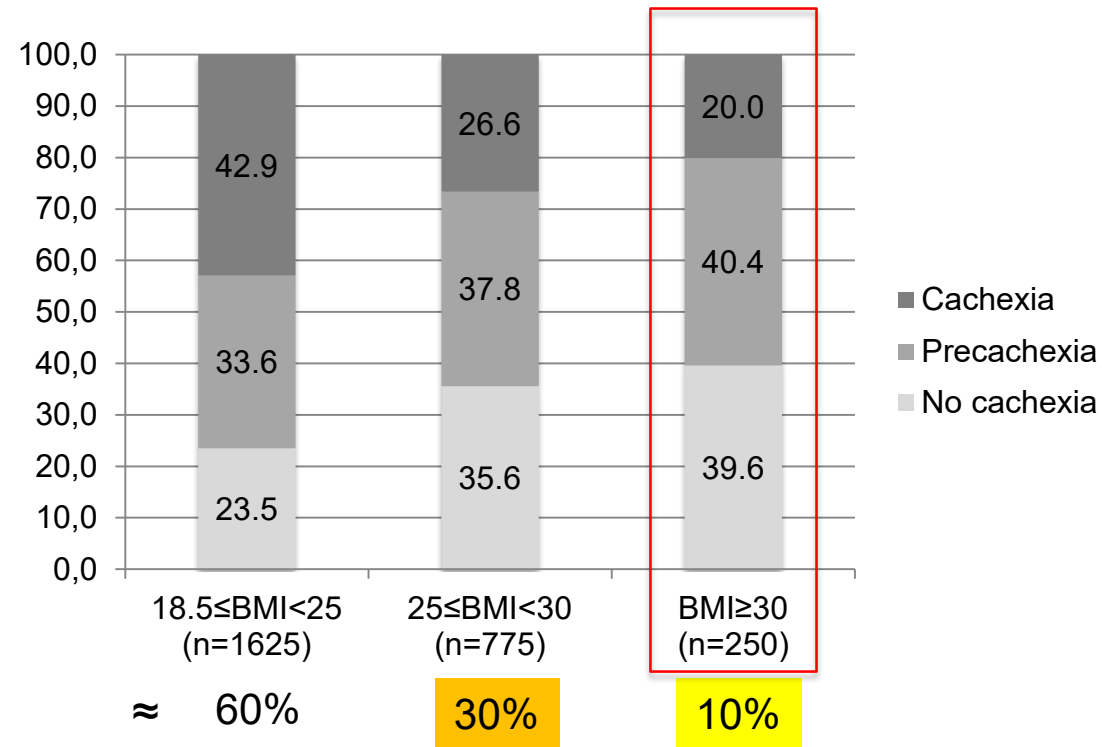
Définition de l'obésité

- entre 25,0 et 29,9 kg/m², il existe un **surpoids**
- entre 30,0 et 34,9 kg/m², il s'agit d'**obésité modérée**
- entre 35,0 et 39,9 kg/m², il s'agit d'une **obésité sévère**
- plus de 40 kg/m², on parle d'**obésité massive**

<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/priorite-prevention-les-mesures-phares-detaillees/article/obesite-prevention-et-prise-en-charge>

Estimer la proportion de patients atteints de cancer en situation d'obésité

Statut nutritionnel des patients hospitalisés, à leur entrée, dans un centre anticancéreux (2009-2011), n= 3078 patients



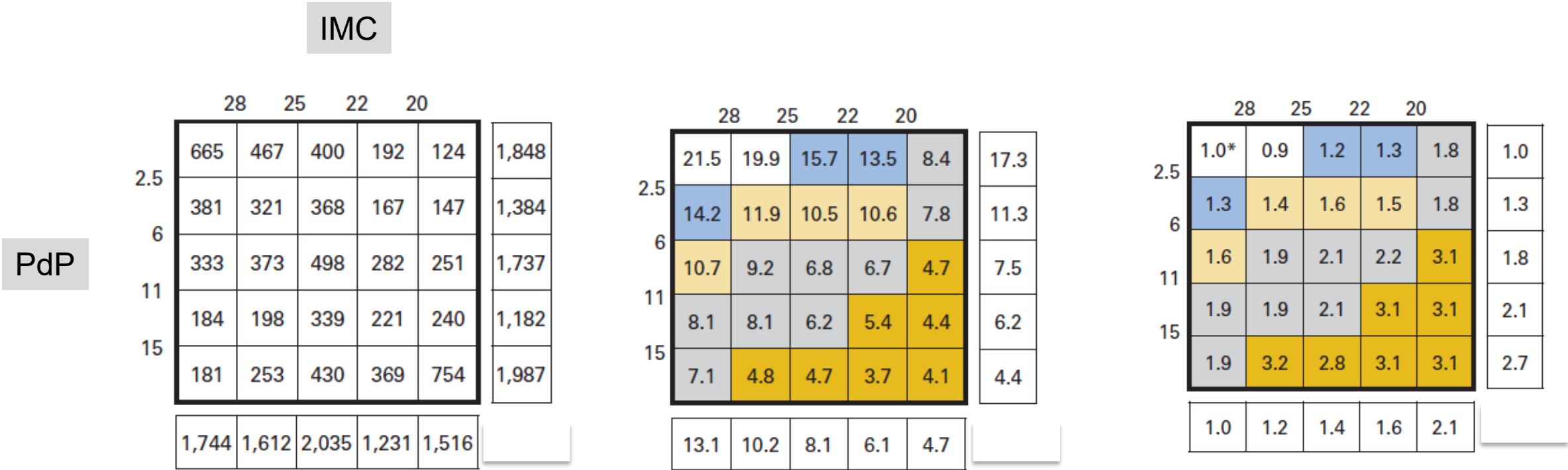
L'obésité affecte-t-elle le pronostic de la maladie ?

Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss

J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):90-9

Demographic or Clinical Characteristic	Training Sample (n = 8,160)		Validation Sample (n = 2,693)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Age, years	8,160		2,693	
Mean	65.3		61.3	
SD	11.8		12.7	
Cancer site				
Colorectal	1,395	17.1	300	11.1
Breast	227	2.8	453	16.8
Gastroesophageal	947	11.6	222	8.2
Genitourinary	300	3.7	544	20.2
Head and neck	997	12.2	308	11.4
Other cancers	285	3.5	339	12.6
Other GI	207	2.5	27	1.0
Pancreas	831	10.2	162	6.0
Respiratory	2,561	31.4	234	8.7
Unknown primary	121	1.5	1	0.0
Hematologic	148	1.8	54	2.0
Liver and intrahepatic bile ducts	141	1.7	49	1.8
Cancer stage				
I	279	3.4	77	3.0
II	555	6.8	127	4.9
III	1,274	15.7	221	8.5
IV	6,010	74.0	2,173	83.6
ECOG performance status				
0	1,234	17.6	571	21.2
1	2,560	36.5	899	33.4
2	1,551	22.1	767	28.5
3	1,494	21.3	434	16.1
4	176	2.5	18	0.7
WHO BMI categories, kg/m ²				
< 18.5	817	10.0	320	11.9
18.5-24.9	3,974	48.7	1,504	55.8
25.0-29.9	2,325	28.5	656	24.4
≥ 30.0	1,044	12.8	210	7.8

Analyse de la survie selon la perte de poids et l'IMC



Grade de nutrition en oncologie médicale et type de tumeur

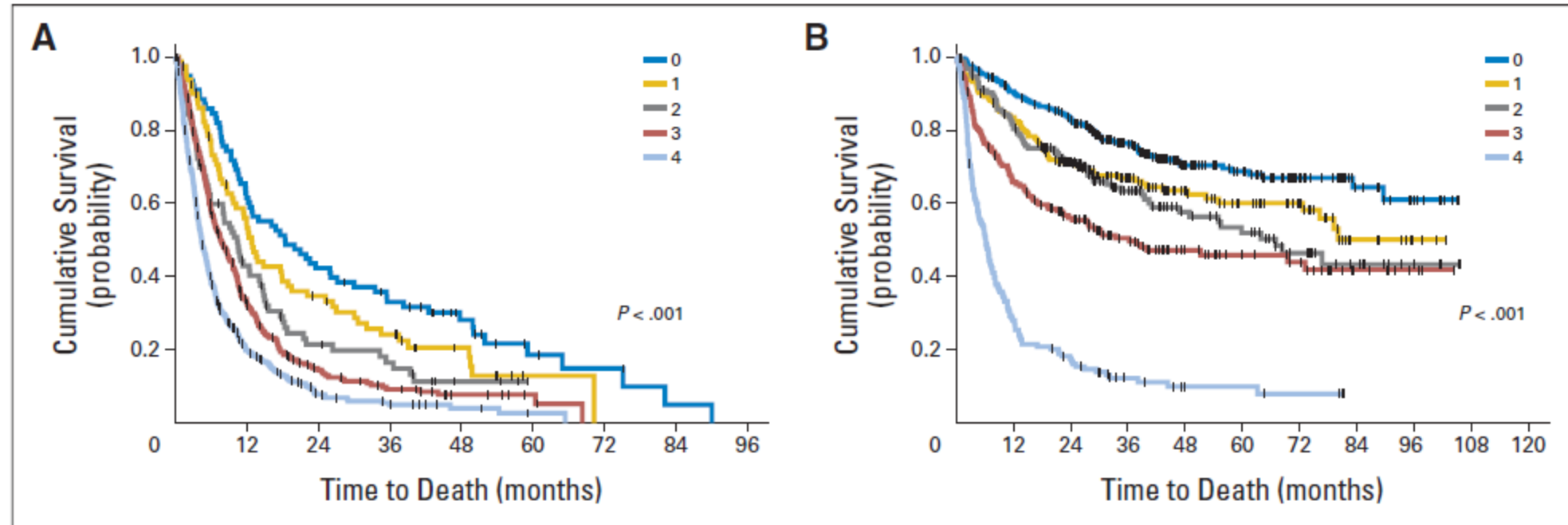
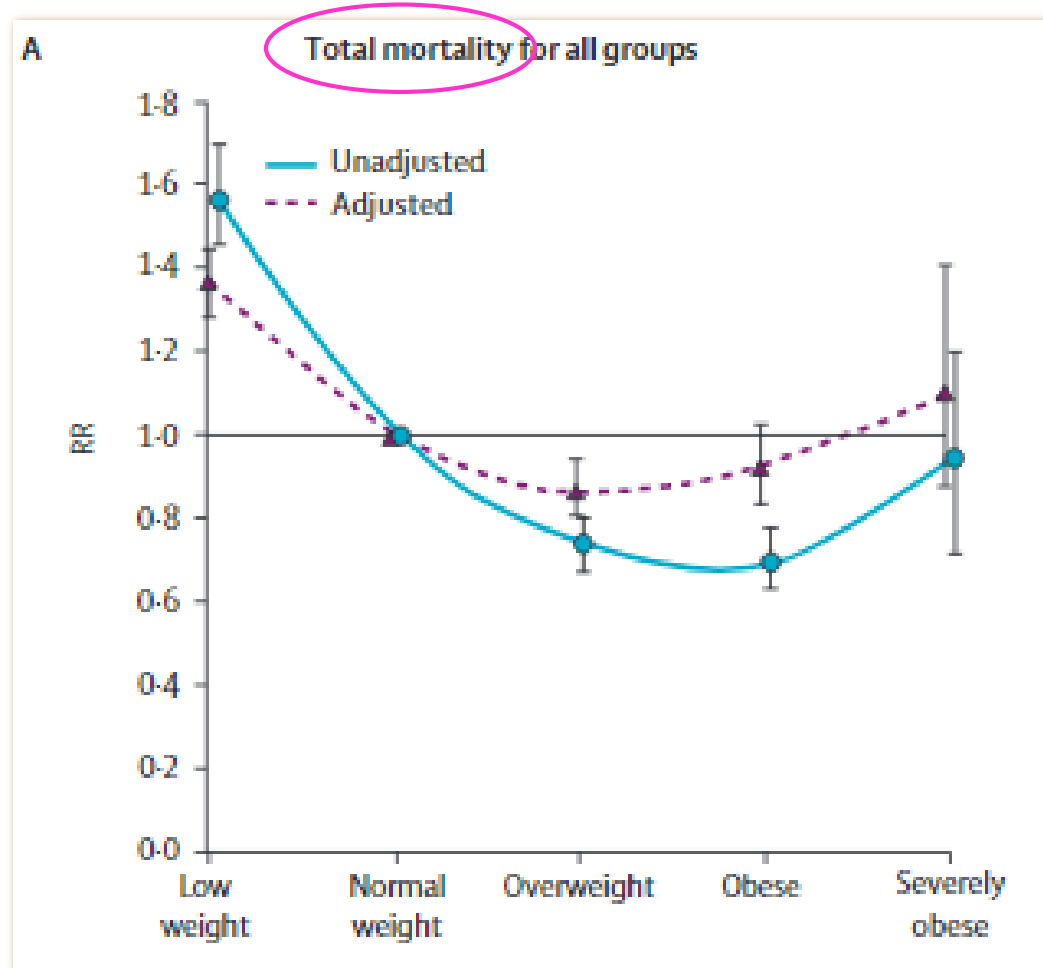


Fig 3. Cumulative survival curves from the subgroup analysis of the training sample for (A) gastroesophageal and (B) head and neck cancers by grade.

Le paradoxe de l'obésité, hors cancer ?

Maladie coronarienne



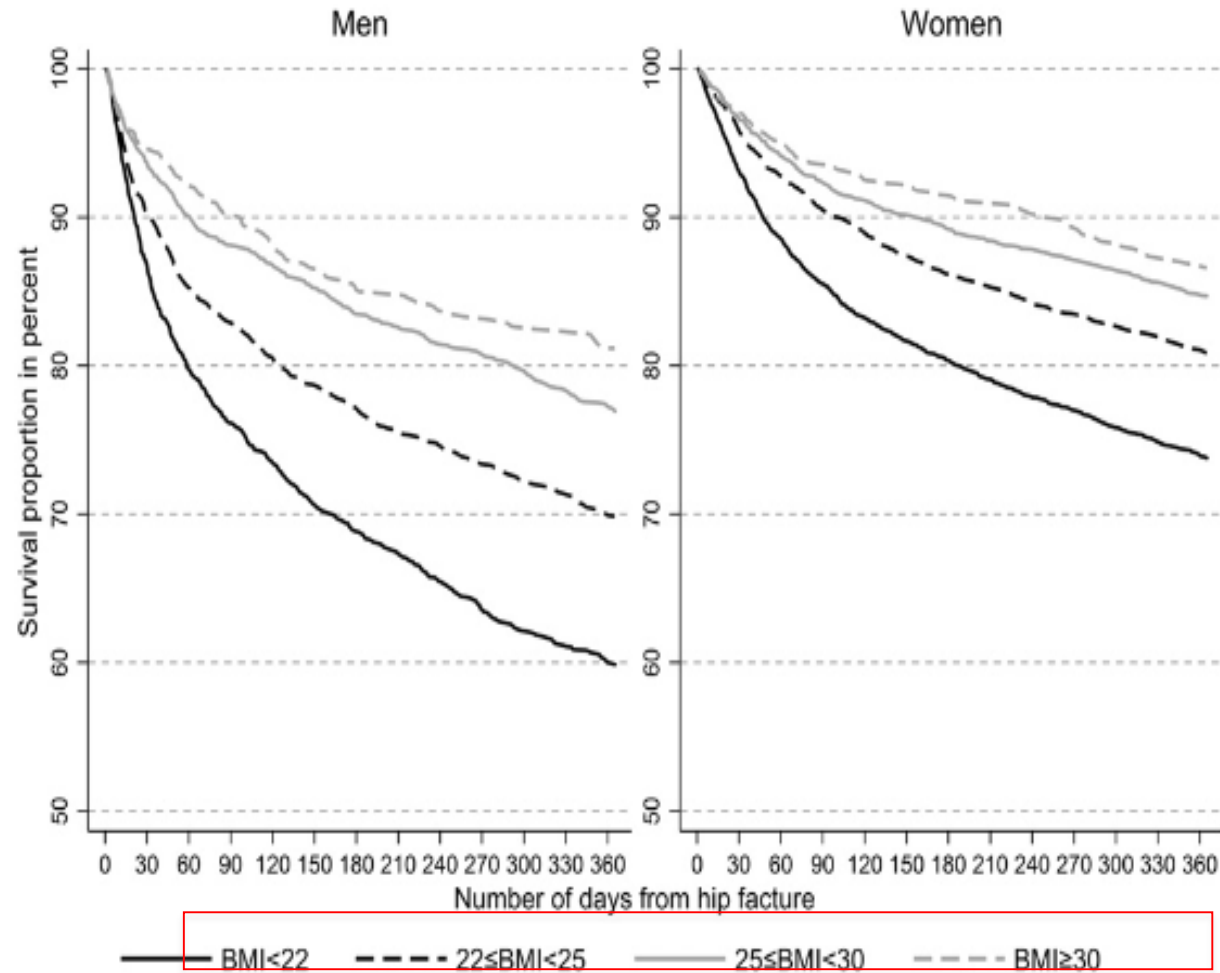
Méta-analyse, 40 études,
N = **250 152 patients**
Suivi de 3,8 ans

Romero-Corral A, Lancet 2006

Fracture de hanche

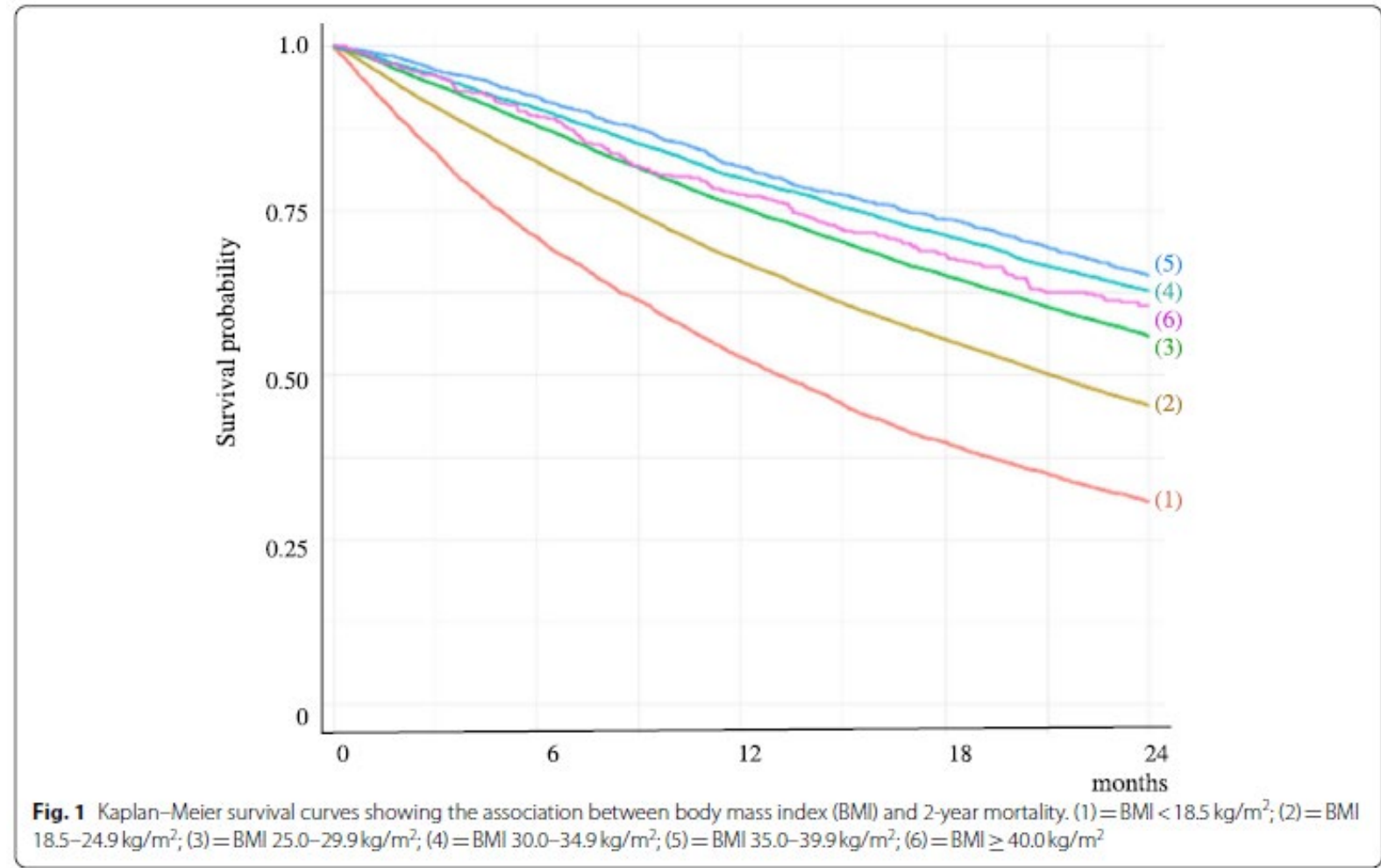
Mortalité

N= 17 756 patients



Soins à domicile et survie à 2 ans: cohorte suédoise

Age ≥ 65 years
N = 47,686



Le cas particulier de l'obèse avec
insuffisance quantitative de muscle ou de
sarcopénie

GUIDELINES

Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis

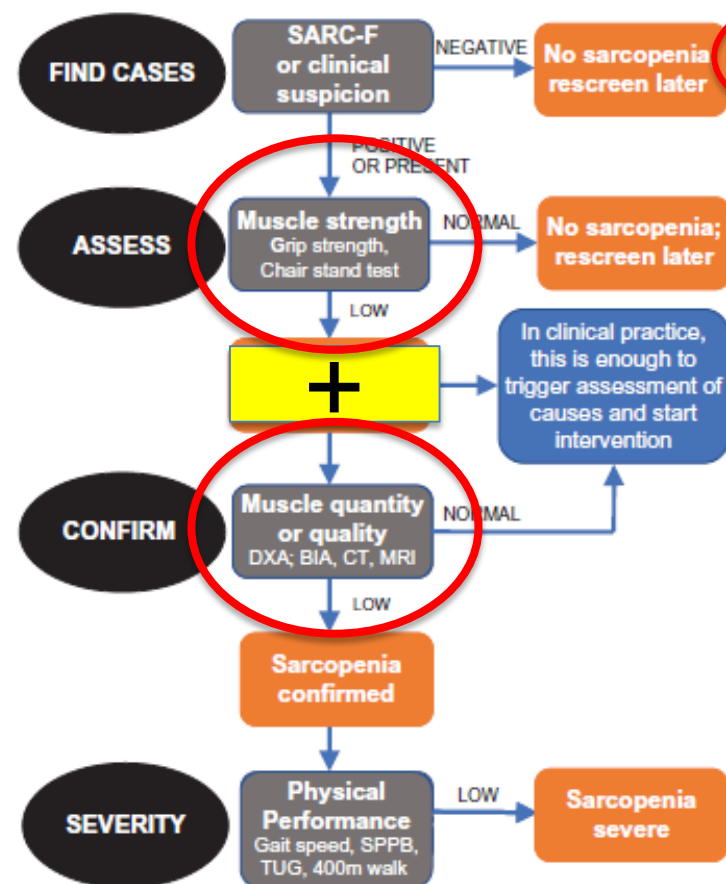


Figure 1. Sarcopenia: EWGSOP2 algorithm for case-finding, making a diagnosis and quantifying severity in practice. The steps of the pathway are represented as Find-Assess-Confirm-Severity or F-A-C-S. *Consider other reasons for low muscle strength (e.g. depression, stroke, balance disorders, peripheral vascular disorders).

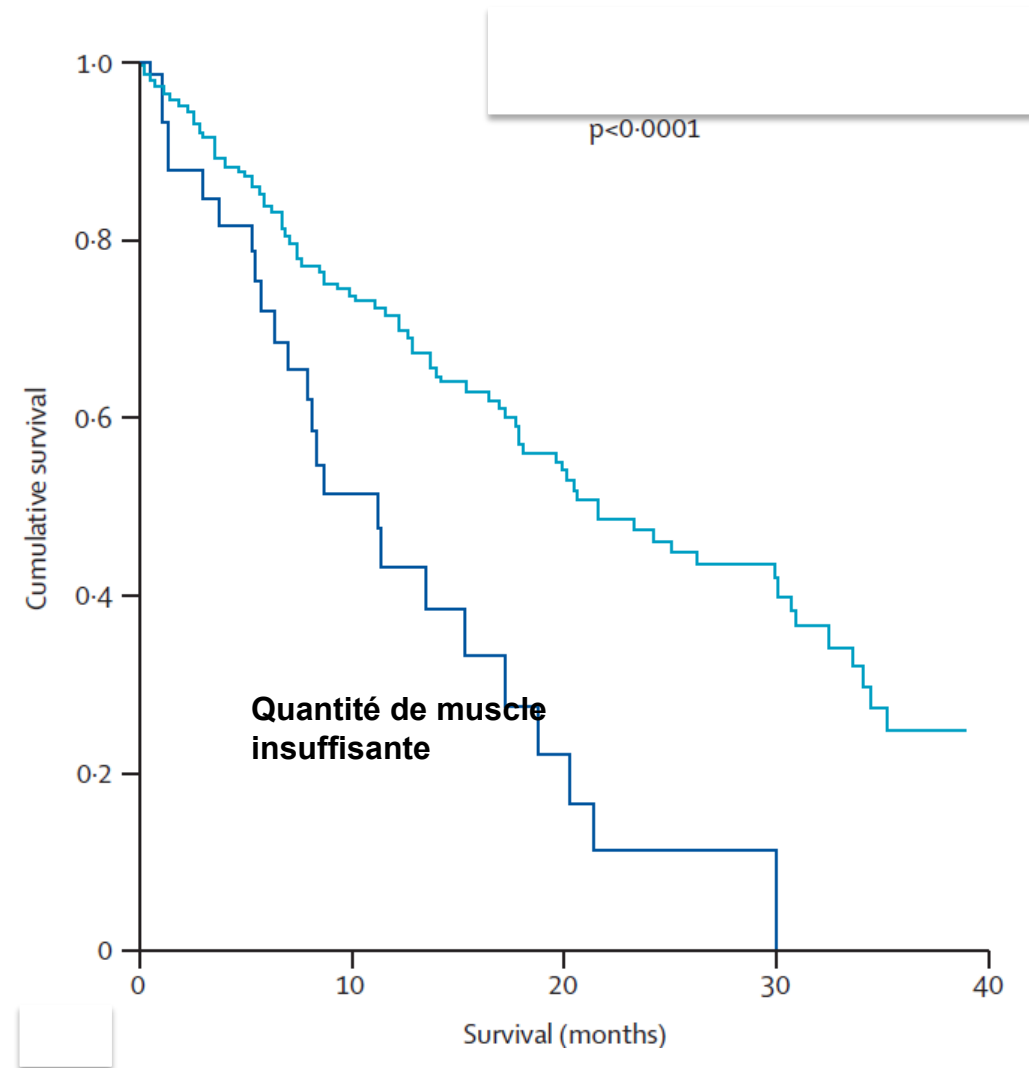
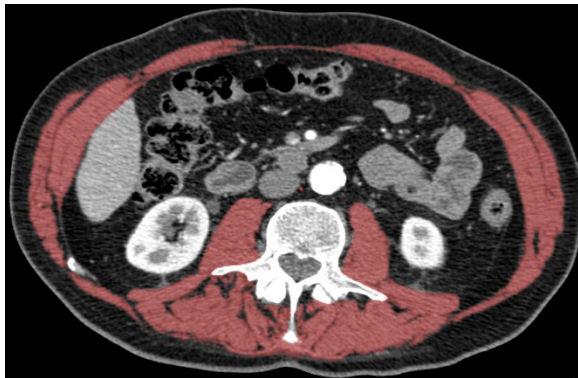
Table 3. EWGSOP2 sarcopenia cut-off points

Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low strength by chair stand and grip strength		
Grip strength	<27 kg	<16 kg
Chair stand	>15 s for five rises	
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low muscle quantity		
ASM	<20 kg	<15 kg
ASM/height ²	<7.0 kg/m ²	<5.5 kg/m ²
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low performance		
Gait speed	≤0.8 m/s	
SPPB	≤8 point score	
TUG	≥20 s	
400 m walk test	Non-completion or ≥6 min for completion	

Quantité de muscle insuffisante: facteur de mauvais pronostic

Prado CM et al Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncology* 2008; 9(7):629-35.

- N=250 patients
- IMC= 34,3 kg/m² (30,0-55,0)
- “Sarcopenia”, independent of age, disease stage and performance status
- 11 months vs 21 months median survival



Quantité de muscle insuffisante: facteur de mauvais pronostic « relatif »

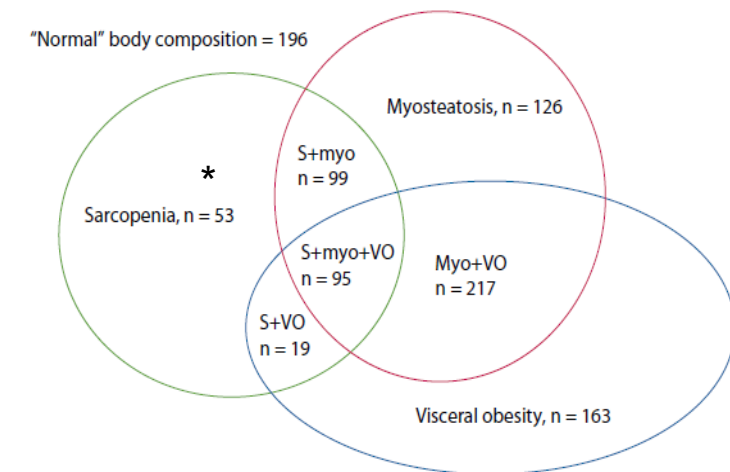
Cancer poumon et digestif : survie globale en mois (n=1473)

IMC	Facteurs de mauvais pronostic*		
	0	1 ou 2	3
<20	13,3	13,2	8,3
<25	28,4	15,2	9,7
<30	27,0	17,2	9,4
≥30	35,6	17,3	8,5

* perte de poids, quantité de muscle, myostéatose

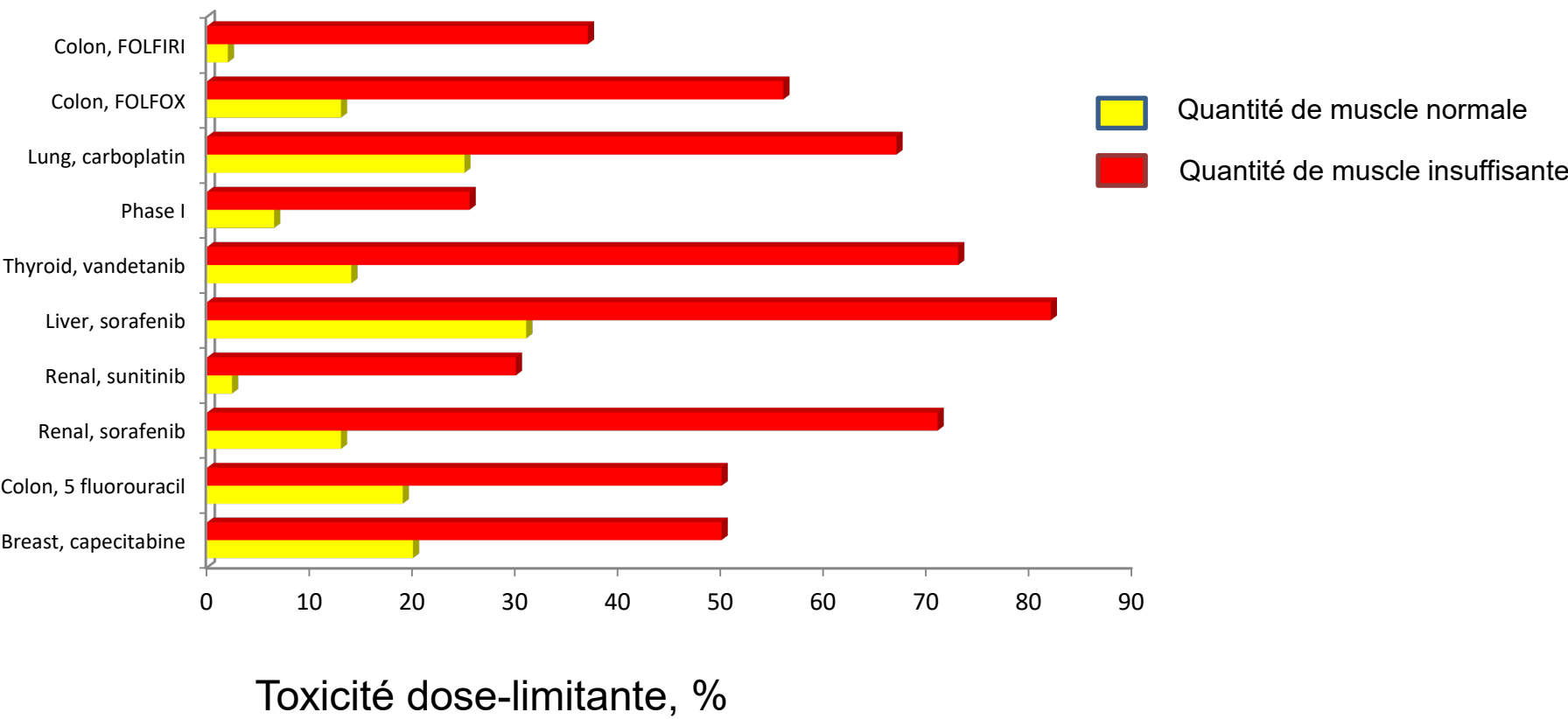
J Clin Oncol 31:1539-1547.

Cancer colorectal (n=968)

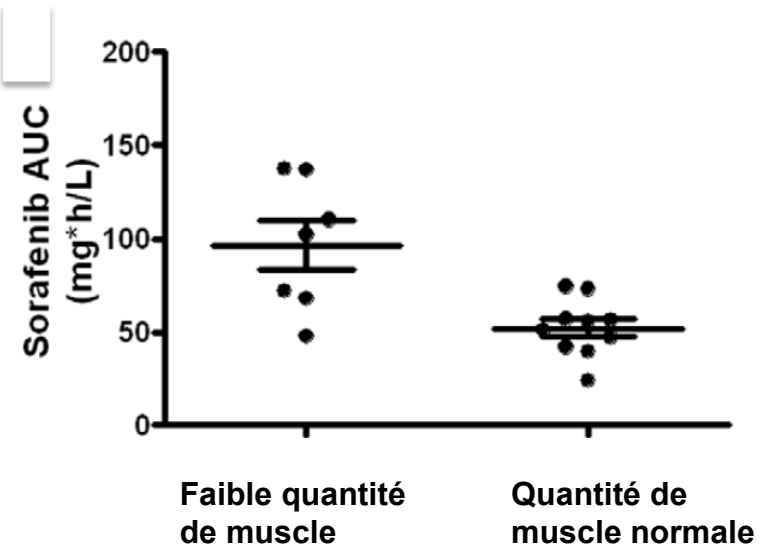


Dis Colon Rectum 2019; 62: 549–560

Réduction de dose >20% des chimiothérapies ou arrêts précoces par toxicités chez les patients avec quantité de muscle insuffisante



Clin Cancer Res. 2009 15:2920-6; Clin Cancer Res 2007;13:3264-8; Ann Oncol. 2010; 21:1594-8; Br J Cancer. 2013; 108:1034-41; PLoS One. 2012;7(5):e37563; Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2401-8, Inv New Drugs, 2013; PLoS One. 2012;7(1):e29330; Baracos & Senesse unpublished.



“Sarcopenia” predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma

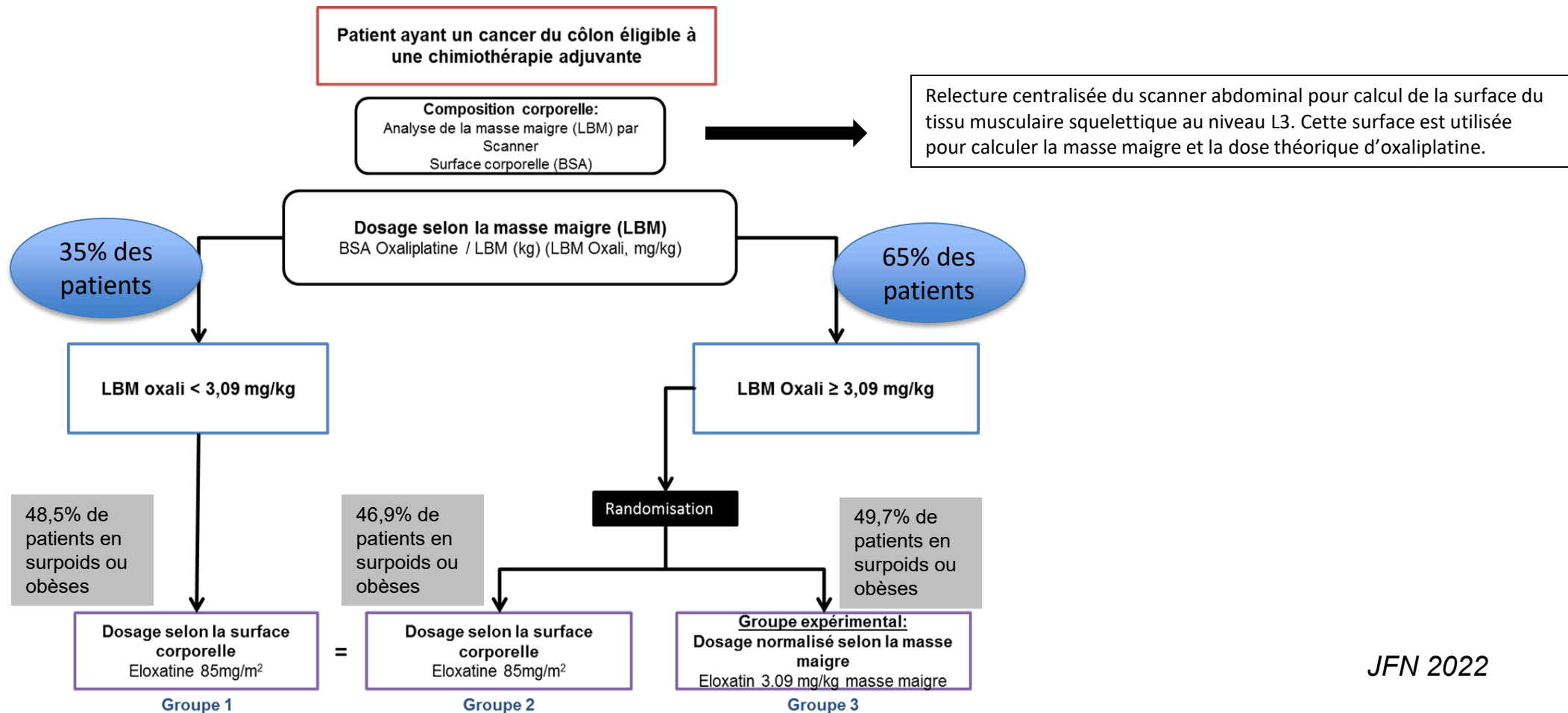
	Faible quantité de muscle	Quantité de muscle normal	P value
Médiane: dose ajustée pour AUC (mg/l.h) à J 28. Extrêmes	102.4 48.0-137.8	53.7 24.5-74.5	=0.013
	Patients avec DLT	Patients sans DLT	
Médiane: dose ajustée pour AUC (mg/l.h) à J 28. Extrêmes	106.4 48-177.8	56.7 24.5-136.7	=0.09

Chimiothérapie par oxaliplatine normalisée à la **quantité de masse maigre** pour des cancers du côlon de stade III traités en adjuvant : Impact sur les neuro-toxicités à partir d'une étude randomisée multicentrique de phase II (LEANOX)

Design :

- Etude randomisée, multicentrique de phase II (**PHRC-K15-209**)
- 22 centres de la FFCD, groupe PRODIGE, participant au projet
- 160 patients inclus dont 127 randomisés (79,38%) entre octobre 2017 et décembre 2021

Schéma de l'étude :



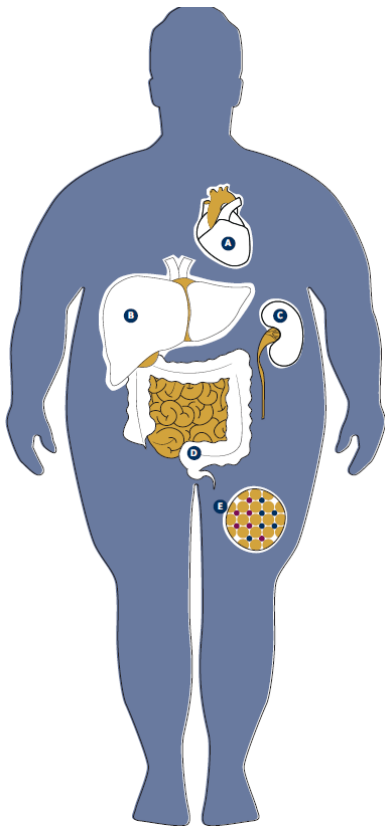
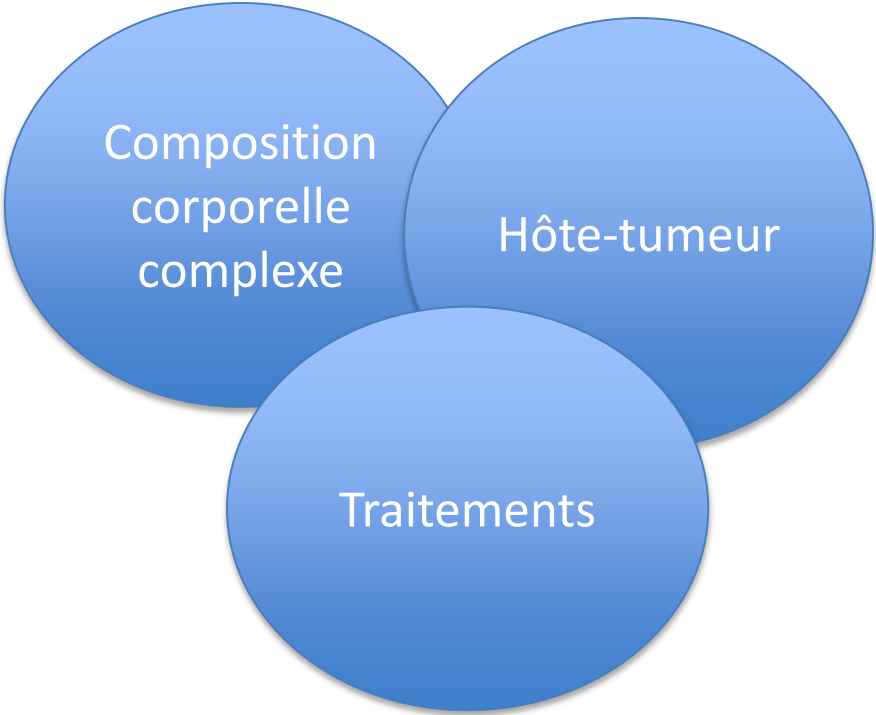
Résultats du critère principal (stratification âge à 65ans et perte de poids à 5%)

	LBM ≥ 3,09 mg/kg : Patients randomisés				Test
	Groupe 2 : Dosage selon la SC, Oxaliplatine 85 mg/m² N = 57		Groupe 3 : Dosage normalisé selon la MM, Oxaliplatine 3,09 mg/kg MM N = 61		Chi-2 P = 0.011
Critère principal: Patients sans neurotoxicité de grade ≥ 2 durant les 6 premiers cycles de chimiothérapie					
Succès [IC à 95%]	25	43.86 % [30,7 ; 57,5]	41	67.21 % [54,0 ; 78,7]	

Les neuropathies périphériques sensibles étaient de:

- 29,0% dans le groupe 1 (groupe de référence, « gold standard »)
- 41,9% dans le groupe 2 (faible masse musculaire, surface corporelle)
- 28,6% dans le groupe 3 (faible masse musculaire, normalisé au muscle)

Résumé



	Age	1950 (ans)	2020 (ans)
Homme	60	15	23
	75	7	12
	85	4	6
Femme	60	18	28
	75	8	15
	85	4	8

ESMO Open 2021 Jun;6(3):100153

- ◆ Définition de l'obésité : IMC le plus souvent (tour de taille, distribution masse grasse)
- ◆ Quand est mesuré l'IMC : pré-diagnostic, péri-diagnostic, post-diagnostic
- ◆ Type d'obésité : comparaison avec les études nord-américaines
- ◆ Complications métaboliques ou non
- ◆ Patients obèses « sains » et patients normo-pondéraux « avec un tissu adipeux dysfonctionnel »
- ◆ Facteurs confondants : alimentation (dysbiose), activité physique
- ◆ Age physiologique

Conclusion



L'IMC cache une très grande hétérogénéité de population.

Peu de doute sur les effets délétères, au long cours, de l'obésité pour les patients avec maladie de bon pronostic, en particulier les cancers hormono-dépendants, dépistés précocement.

Les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable, et les personnes âgées sont à intégrer dans des programmes de recherche spécifiques, avec des objectifs cliniques et de santé publique très différents. L'obésité pourrait avoir un rôle protecteur dans ces situations! Aller plus loin passera par un programme de recherche ambitieux, au cœur des patients, des aidants et du « bien vieillir ».