

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Gastroentérologie et Hépatologie

par

Lucie DUVAL

Née le 28 juillet 1992 à RENNES

Présentée et soutenue publiquement le 15 avril 2021

Le score PRONOPALL : réévaluation 10 ans plus tard

Président : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yann TOUCHEFEU

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Le Président du jury, **Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna,**

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury, soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Mon Directeur de Thèse, **Monsieur le Docteur Yann Touchefeu,**

Merci de m'avoir encadrée pour ce travail, mais surtout merci pour ton aide et tes précieux conseils tout au long de mon internat. Cela a toujours été un plaisir de travailler avec toi, malgré tous ces paris perdus !

Monsieur le Professeur Stanislas Bruley Des Varannes,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Professeur Tamara Matysiak,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, et merci pour votre enseignement tout au long de mon internat.

Madame le Docteur Aurélie Lepage,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, et merci pour votre écoute et votre disponibilité.

Je remercie aussi,

Le **Docteur Caroline Jezzine**, merci pour ta participation dans ce travail et surtout merci pour ton aide et ton soutien durant mon premier semestre d'internat.

Le **Docteur Paul Girod**, merci pour ton aide et tes conseils pour ce travail.

Toute l'équipe du service de gastroentérologie du CHU de Nantes pour ces années d'internat.

Merci également,

À mes parents et mes sœurs pour leur amour et leur soutien, merci d'avoir toujours été là pour moi dans les bons moments comme dans les moins bons.

À Louise, merci d'être la belle personne que tu es, j'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés.

À Fanny, à nos 10 ans d'amitiés, et à tout le reste à venir.

À Laure, merci pour ton amitié si importante pour moi, vivement les prochaines Riboul avec toi.

À mes coloc d'amour, Adèle, Laura, Bertrand, Delphine et Florian, merci pour ces folles soirées et tous ces bons moments passés avec vous.

À mes belles rencontres d'internat, Clément, Julie, Adeline, Alice, Suzanne, Nath...

À tous mes cointernes, Nantais ou Angevins, Hannah, Quentin, Samuel, Juliette, Victor, Pierrine, Astrid, Raph, Nico, Alex, Amaury, Margaux, Dabinou, Isa, merci pour ces belles années d'internat avec vous.

À ma super chef de clinique Sarah, merci pour ta bonne humeur et ton aide durant ces 2 semestres avec toi.

À toute l'équipe de Cholet que j'ai hâte de retrouver pour de nouvelles aventures.

À mes grands-parents pour leur amour et leur bienveillance

À Tosca et Gus pour leur soutien sans faille.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	
II. PATIENTS ET MÉTHODE.....	
III. RÉSULTATS.....	
IV. DISCUSSION.....	
V. CONCLUSION.....	
VI. RÉFÉRENCES.....	

Liste des abréviations :

LDH : Lactate déshydrogénase

PAL : Phosphatase alcaline

PS : Performance Status

ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status

CCR : Cancer colorectal

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : Cancer bronchique à petites cellules

5FU : 5-fluorouracile

MSI : Microsatellite instability

MSS : Microsatellite stability

PD-L1: Programmed death-ligand 1

PD-1: Programmed cell death 1

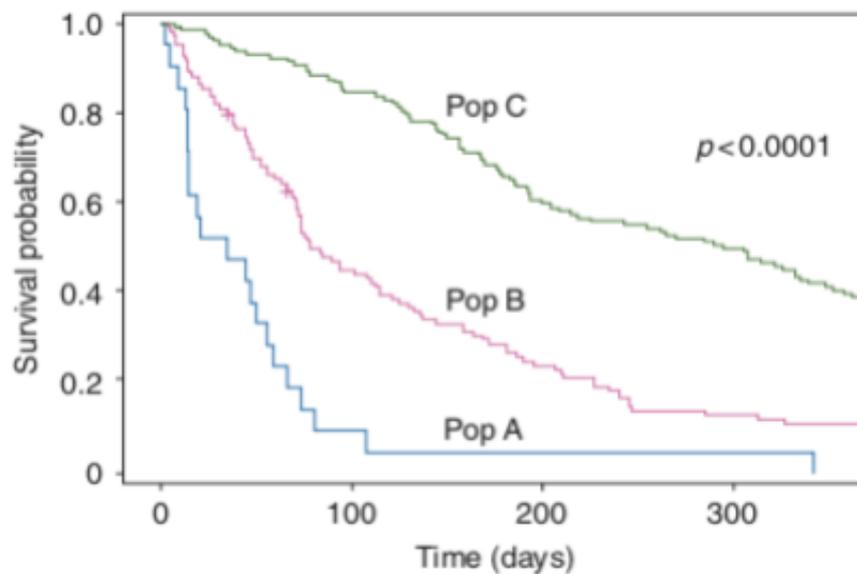
I. INTRODUCTION

En 2018 en France, on estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancers (54 % chez l'homme, 46 % chez la femme) et à 157 400 le nombre de décès par cancer (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme) (1). Les progrès thérapeutiques, ainsi que la plus grande précocité des diagnostics, ont permis une baisse de la mortalité tous cancers confondus, et l'on observe une globale amélioration de la survie nette (2). En cas de cancer métastatique, les traitements médicaux anticancéreux n'ont que rarement comme objectif la guérison, mais une amélioration de la survie globale, le soulagement des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie. Il y a eu de réels progrès depuis les vingt dernières années. Dans le cancer colorectal métastatique, la médiane de survie est désormais de 25-30 mois. Dans le cancer bronchique, la survie relative à 2 ans chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) s'est améliorée de 26% en 2001 à 35% en 2014 chez les hommes et de 35% en 2001 à 44% en 2014 chez les femmes (3). Plus récemment, l'immunothérapie et les inhibiteurs de tyrosine kinase ont transformé le pronostic de certaines tumeurs MSI, mélanomes, CBNPC, avec des traitements associés à une amélioration de la survie globale, des réponses tumorales prolongées, et une meilleure qualité de vie. L'existence de plusieurs lignes thérapeutiques disponibles peut faire discuter, en cas de progression tumorale, un changement de traitement. Cependant, les médicaments disponibles ont été validés dans des études cliniques incluant des patients sélectionnés, avec des bénéfices parfois modestes sur la survie et la qualité de vie. Dans la pratique courante, l'éligibilité des patients à des traitements n'est pas toujours facile à déterminer. Les patients sont souvent peu informés du pronostic, et la façon dont ils estiment leur pronostic influe sur leurs préférences de traitement (4). Ils peuvent parfois être demandeurs d'un traitement en surestimant le bénéfice attendu (5). Ainsi, la décision d'arrêter un traitement anticancéreux chez les patients est difficile, d'une part en raison du manque de repères pronostiques, et d'autre part parce qu'elle peut être associée à l'annonce implicite d'un décès

proche. L'American Society of Clinical Oncology n'a pas pu définir un bénéfice minimum au-delà duquel le traitement était justifié, mais que celui-ci devait plutôt être mis en balance avec la toxicité et le coût (6). En effet, il est démontré que la chimiothérapie peut avoir un effet délétère sur la qualité de vie chez les patients en phase terminale, y compris chez des patients ayant un état général préservé (score OMS 1) (7). C'est cette dernière définition qu'il est parfois difficile d'établir. Cette notion implique une maladie avancée métastatique, souvent en échec d'un précédent traitement, avec une espérance de vie courte. Pour mieux apprécier ce pronostic, différents scores ont été proposés. Le plus ancien, le Karnofsky Performance Scale développé en 1949 (8), permet l'appréciation de l'état général d'une personne malade. Afin d'améliorer la précision du pronostic, l'Association européenne des soins palliatifs (EAPC) a publié en 2005 des recommandations sur l'utilisation de marqueurs pronostiques chez les patients atteints d'un cancer avancé (9). Ces recommandations ont été étayées par huit études portant sur différents outils pronostiques, qui avaient été publiés au cours de la décennie précédente (1993 - 2003) et recommandaient un certain nombre d'outils pronostiques et leur utilisation, tels que le Palliative Performance Scale (PPS) (10), le Palliative Prognostic Score (PaP) (11), ou le Palliative Prognostic Index (PPI) (12). Cependant, ces outils sont principalement subjectifs, de plus les systèmes de notation relativement complexes de ces outils pronostiques peuvent avoir nui à leur utilisation en pratique courante (13). Des scores pronostiques spécifiques de localisations tumorales ont également été définis. Par exemple, dans le cancer colique métastatique, une étude incluant 3825 patients (14) traités par 5FU a permis d'identifier en analyse multivariée 3 groupes pronostiques en fonction de 4 variables (le score ECOG, le taux de leucocytes, le taux de phosphatases alcalines et le nombre de sites métastatiques). Dans le modèle pronostique élaboré par le GERCOR (15), le taux de LDH et le score ECOG permettaient de définir 3 groupes pronostiques chez les patients traités par chimiothérapie à base d'Oxaliplatine et d'Irinotécan. Un score pronostique de survie, simple d'utilisation et valable pour tout type de

cancer solide, a été proposé en 2008 (16), intégrant 4 variables (≥ 2 sites métastatiques, un index de Karnofsky bas, un taux d'albumine inférieur à 33 g/l et un taux de LDH supérieur à 600 UI/l) et permettant de définir 3 groupes pronostiques. Ce score PRONOPALL a été validé dans une seconde étude ayant inclus 262 patients entre octobre 2009 et octobre 2010 (17). L'étude a inclus des patients ayant un cancer solide (mammaire, bronchopulmonaire, colorectal, pancréatique, prostatique, ovarien ou rénal) en situation palliative et avec un ou plusieurs des trois critères suivants : espérance de vie estimée inférieure à 6 mois par l'oncologue, ECOG ≥ 2 , réfractaire à la thérapeutique précédente (progression sans aucune réponse objective). Le score a permis de définir 3 groupes pronostiques, le groupe A (score 8-10) ayant une médiane de survie de 35 jours, le groupe B (score 4-7) ayant une médiane de survie de 78 jours, et le groupe C (score 0-3) ayant une médiane de survie de 301 jours (figure 1).

Figure 1 : Courbes de survie de l'étude PRONOPALL



Depuis la validation de ce score, les traitements disponibles ont beaucoup évolué, avec des nouvelles chimiothérapies, des thérapies orales, des immunothérapies, modifiant le pronostic des maladies avancées. De nouvelles options thérapeutiques étant disponibles, la pertinence du score PRONOPALL pouvait donc être remise en question. L'objectif de ce travail était de réévaluer ce score pour distinguer des groupes pronostiques dans une série de patients ayant un cancer digestif ou thoracique.

II. PATIENTS ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans 3 centres hospitaliers français : le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, le Centre Hospitalier de Cholet et le Centre Hospitalier de La Roche-sur-Yon.

Les patients ont été inclus entre juillet 2019 et novembre 2020. Les critères d'inclusions étaient similaires à ceux de l'étude PRONOPALL, soit :

- Des patients adultes (>18 ans) avec un cancer solide incurable en phase palliative pour lesquels on envisage un traitement anticancéreux, et dont le primitif est digestif (colorectal, œsophagien, gastrique, biliaire, pancréatique, duodéal) ou thoracique
- Dont le traitement anticancéreux proposé est une chimiothérapie, une thérapie ciblée et/ou une immunothérapie
- Et avec présence d'au moins un des critères suivants : espérance de vie estimée inférieure à 6 mois par l'oncologue, PS ≥ 2 , réfractaire à la thérapeutique précédente (progression sans aucune réponse objective).

Les critères d'exclusion étaient l'absence de dosage d'albumine ou de LDH dans les 15 jours précédents l'inclusion.

Les différentes variables composant le score étaient les suivantes :

- Performans Status 0, 1, 2, 3 ou 4
- Nombre de sites métastatiques 0, 1 ou ≥ 2
- Taux de LDH : $< 1,5N$ ou $\geq 1,5N$
- Taux d'albumine sérique : < 33 g/l ou ≥ 33 g/l

Chaque valeur recevait un score comme selon l'étude PRONOPALL (figure 2). La somme des scores était le score pronostique PRONOPALL, calculé à l'inclusion du patient. Sur la base des résultats obtenus, trois populations distinctes ont été définies : A (score élevé 8–10), B (score intermédiaire 4–7) et C (score faible 0–3).

Figure 2 : Calcul du score PRONOPALL

Variable	Calcul des points			Score
ECOG PS	PS 0-1 ↓ Score = 0	PS 2-3 ↓ Score = 2	PS 4 ↓ Score = 4	=.../4
Nombre de sites métastatiques	Nb ≤ 1 ↓ Score = 0		Nb ≥ 2 ↓ Score = 2	=.../2
LDH (UI/L)	LDH < 1.5N ↓ Score = 0	LDH ≥ 1.5N ↓ Score = 1		=.../1
Albumine (g/L)	≥ 33 ↓ Score = 0	< 33 ↓ Score = 3		=.../3
Score final				=.../10

Statistiques

Les données cliniques et biologiques ont été récoltées dans les dossiers patients informatisés, les données biologiques devaient dater de moins de 15 jours avant la date d'inclusion. Les données qualitatives étaient exprimées en valeurs absolues et en pourcentages, et les données quantitatives en médianes avec les valeurs extrêmes. La survie était définie par le temps entre l'inclusion et le décès. La survie globale a été évaluée pour chaque groupe en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de log-rank, à l'aide du logiciel XLSTAT. Les survies étaient exprimées en jours, avec un intervalle de confiance à 95%. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Éthique

Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local du CHU de Nantes (Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé). Un formulaire de consentement n'était pas requis.

III. RÉSULTATS

Population de l'étude

Cents patients ont été inclus entre juillet 2019 et novembre 2020. Les critères d'inclusion étaient score OMS ≥ 2 pour 39 patients, réfractaire à la thérapeutique précédente pour 66 patients, et espérance de vie estimée < 6 mois pour 10 patients. L'âge médian des patients éligibles était de 65,5 ans [24-89], avec 66 hommes et 34 femmes. Le nombre de sites métastatiques était de 0 chez 3 patients (3%), 1 chez 26 patients (26%) et 71 patients en avaient 2 ou plus (71%). La médiane des LDH était de 221,85 UI/l [101 - 2849], avec 21 patients avec un taux supérieur à 1,5N (21%), et 79 patients avec un taux inférieur à 1,5N (79%). La médiane d'albumine était de 36 g/l [19 – 48,2], 62 patients avaient une albumine supérieure ou égale à 33 g/l (62%), et 38 avaient une albumine inférieure à 33 g/l (38%). 58 patients avaient un score OMS à 0 ou 1 (58%), et 42 un score OMS à 2 ou 3 (42%). Il n'y avait pas de patients OMS 4. Le nombre médian de lignes de traitements précédents était de 2 [0 – 6]. En ce qui concerne les autres variables biologiques, la médiane des PAL était à 150,5 UI/l [42 – 2003,3] et celle des leucocytes à 7,05 G/l [1,27 - 63,94] (tableau 1).

Selon le score PRONOPALL, les patients étaient donc séparés en 3 populations distinctes :

- Score 8 – 10 (population A, mauvais pronostic) : 7 patients (7%)
- Score 4 – 7 (population B, pronostic intermédiaire) : 41 patients (41%)
- Score 0 – 3 (population C, bon pronostic) : 52 patients (52%)

Tableau 1 : Caractéristiques globales de la population

Variable	Description	Nombre
Sexe	Hommes	66
	Femmes	34
Âge	≥ 75 ans	18
	< 75 ans	82
Localisation du primitif*	Colorectal	47
	Pancréas	18
	Voies biliaires	10
	Gastrique	12
	Œsophage	4
	Poumon	8
	Autres	2
Sites métastatiques	Oui	97
	Non	3
	Foie	67
	Péritoine	38
	Poumon	41
	Os	16
	Ganglions	33
	Cérébral	6
	Autres	20
Critères d'inclusion	OMS ≥ 2	39
	Réfractaire à la thérapeutique précédente	66
	Espérance de vie estimée < 6 mois	10
Meilleure réponse au dernier traitement	Progression	56
	Stabilité	20
	Réponse partielle	14
	Non connue	3
	Pas de traitement précédent	7
Nombre de lignes précédentes	0	7
	1	36
	2	25
	≥ 3	32
Nombre de lignes ultérieures	0	78
	1	19
	2	3

Traitement envisagé à l'inclusion	Chimiothérapie seule	60
	Chimiothérapie + thérapie ciblée	14
	Thérapie ciblée seule	8
	Immunothérapie	17
LDH	$\geq 1,5N$	21
	$< 1,5N$	79
Albuminémie	≥ 33 g/L	62
	< 33 g/L	38
Nombre de sites métastatiques	0 ou 1	29
	≥ 2	71
Score OMS	0 ou 1	58
	2 ou 3	42
	4	0
PAL	≥ 125 UI/L	58
	< 125 UI/L	38
Leucocytes	≥ 10 G/L	20
	< 10 G/L	78

* Un patient avait 2 primitifs

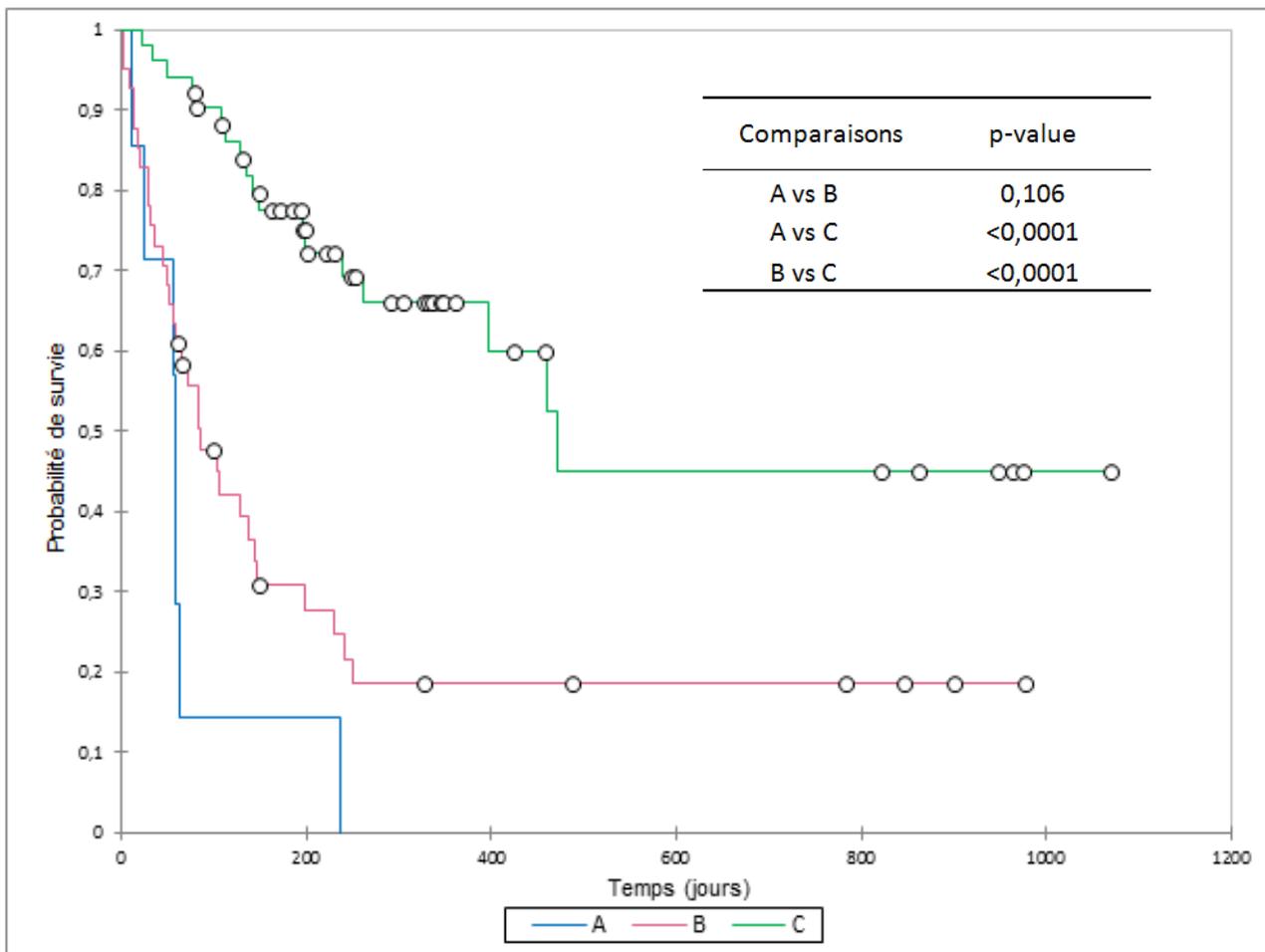
Données de survie

Le temps de suivi médian était de 145 jours [2 – 1068]. A la fin de l'étude, 56 patients sur 100 étaient décédés. Les causes de décès étaient : décès dû au cancer pour 53 patients, pneumopathie infectieuse pour 2 patients et pneumopathie d'inhalation pour 1 patient.

La figure 2 montre les 3 courbes de survie. La médiane de survie calculée pour chaque population était :

- Population A : 73 jours, IC [17 – 129].
- Population B : 228 jours, IC [128 – 328].
- Population C : 575 jours, IC [432 – 718].

Figure 3 : Courbes de survie des 3 groupes en fonction du score PRONOPALL



En comparant les 3 courbes (figure 3), on observe une différence statistiquement significative entre les populations A et C et entre les populations B et C (p-value < 0,0001). En revanche, la différence entre les populations A et B n'était pas significative (p-value à 0,106).

La survie à 2 mois était de 28% pour la population A, 61 % pour la population B et 94 % pour la population C. Les médianes de survie étaient de 73 jours [17 – 129] pour la population A, 228 jours [128 – 328] pour la population B, et 575 jours [432 – 718] pour la population C. (tableau 2)

Tableau 2 : Données de survie selon le groupe PRONOPALL

	Score PRONOPALL	Nombre	% population	Survie à 2 mois (%)	Médiane de survie (jours)
Population A (8 - 10)	10	0	7 %	28 %	73 [17 - 129]
	9	0			
	8	7			
Population B (4 - 7)	7	13	41 %	61 %	228 [128 - 328]
	6	6			
	5	12			
	4	10			
Population C (0 - 3)	3	7	52 %	94 %	575 [432 - 718]
	2	30			
	1	4			
	0	11			

Cancers colorectaux

Dans la cohorte de patients avec un primitif colorectal soit 47 patients, les médianes de survie étaient de 47 jours [22 - 72] dans la population A, 324 jours [148 - 501] pour la population B, et de 687 jours [502 - 871] dans la population C. Les survies à 2 mois étaient respectivement de 0 %, 76,5 % et de 100 % dans les populations A, B et C.

Cancers hors colorectaux

Dans la cohorte de patients hors cancers colorectaux, soit 53 patients, les médianes de survies étaient de 93 jours [0 - 196] dans la population A, 90 jours [56 - 125] dans la population B et 307 jours [227 - 388] dans la population C. Les survies à 2 mois étaient de 50 %, 50 % et 84 % respectivement dans les populations A, B et C.

Score OMS

Une analyse a été réalisée avec comme seule variable utilisée le score OMS des patients, pour évaluer si ce score à lui seul n'était pas aussi discriminant que le score PRONOPALL. Les patients OMS 0 ou 1 appartenaient à la population C (58 patients), les patients OMS 2 à la population B (29 patients) et les patients OMS 3 à la population A (13 patients). En comparant les 3 courbes (figure 4), on observe une différence statistiquement significative entre les populations A et C et entre les populations B et C (p-value < 0,0001). En revanche, la différence entre les populations A et B n'était pas significative (p-value à 0,091). Les médianes de survie pour les populations A, B et C étaient respectivement de 68 jours [22 – 114], 163 jours [99 – 226] et 586 jours [455 – 718]. Les survies à 2 mois étaient respectivement pour les populations A, B et C de 23 %, 62 %, et 95 % (tableau 3).

Figure 4 : Courbes de survie des 3 groupes en fonction du score OMS

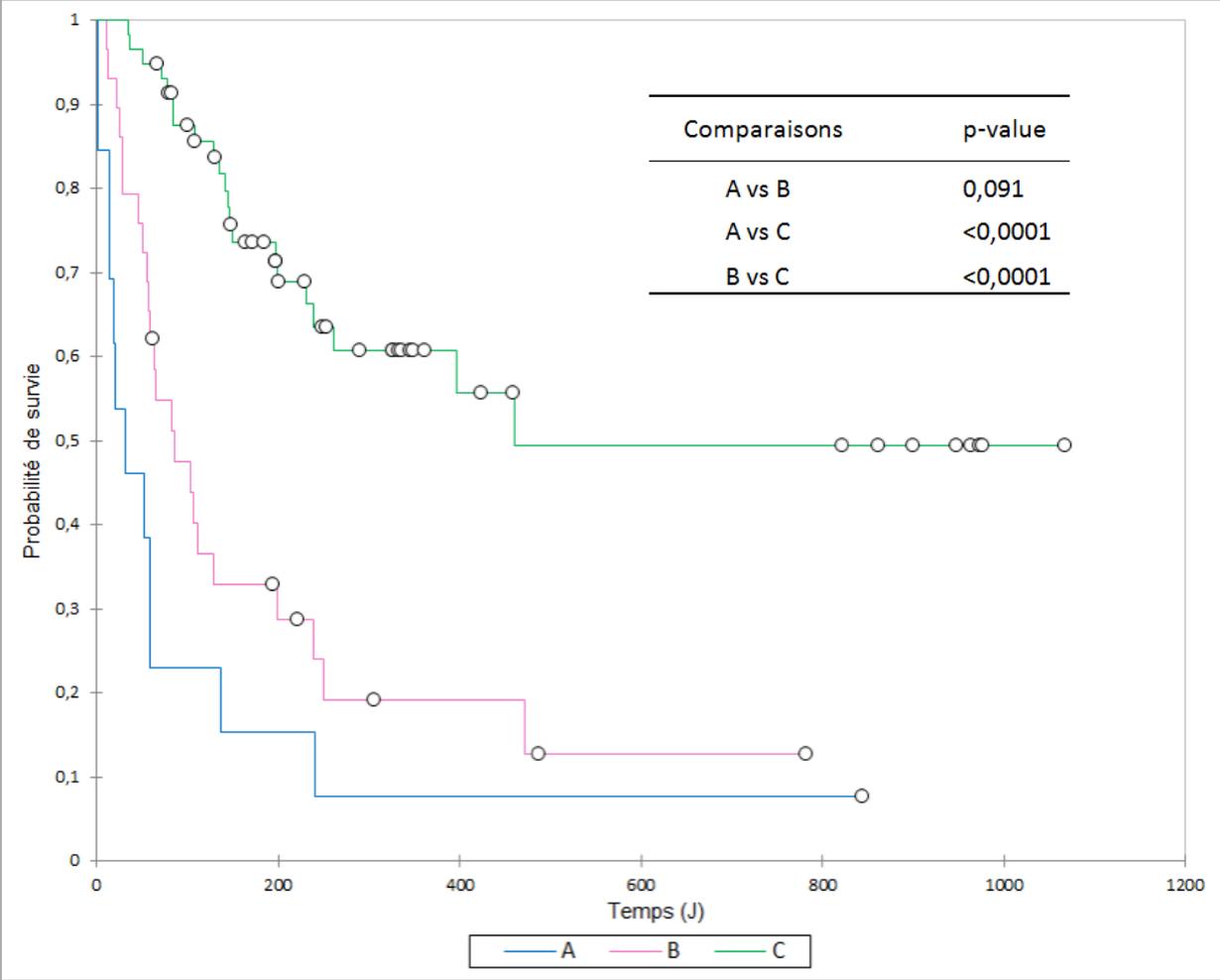


Tableau 3 : Données de survie selon le score OMS

	Nombre	Survie à 2 mois (%)	Médiane de survie (jours)
Population A (OMS 3)	13	23 %	68 [22 – 114]
Population B (OMS 2)	29	62 %	163 [99 – 226]
Population C (OMS 0-1)	58	95 %	586 [455 – 718]

Population MSI

Douze patients sur les 47 avaient une instabilité microsatellite (MSI), avec comme traitement réalisé au moment de l'inclusion un traitement d'immunothérapie (association Nivolumab/Ipilimumab pour 11 patients et Nivolumab seul pour un patient), dans le cadre de protocoles d'essais thérapeutiques. Trois patients du groupe MSI appartenaient à la population B et 9 patients appartenaient à la population C. Aucun patient n'appartenait à la population A. Tous les patients MSI étaient vivants à la fin de l'étude, avec un suivi médian de 853 jours [163-1068]. En analysant les courbes de survie entre les patients MSI et MSS, on observe une différence de survie significative (p-value = 0 ,00016).

IV. DISCUSSION

« Primum non nocere » est un des principes fondamentaux en médecine, et particulièrement en oncologie médicale, où les traitements dans les situations palliatives peuvent être inutiles voire délétères. La loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, dite loi Léonetti, institue le refus de toute « obstination déraisonnable », et requiert pour le médecin de suspendre ou de ne pas entreprendre des actes apparaissant inutiles ou disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le maintien artificiel de la vie. Certaines études montrent que 18 % à 37 % des patients toutes tumeurs confondues ont reçu un traitement de chimiothérapie dans leurs 30 derniers jours (18), (19). Ainsi, les différents scores pronostiques proposés jusqu'à maintenant ont comme but commun celui d'estimer au plus juste le pronostic des patients afin d'appliquer une thérapeutique adaptée sans tomber dans l'obstination déraisonnable. Le plus récent, le score PRONOPALL proposé en 2008 est un score pronostique de survie, simple d'utilisation, valable pour tout type de cancer solide. Depuis sa validation, les traitements disponibles ont beaucoup évolué, avec des nouvelles chimiothérapies, des thérapies orales, des immunothérapies, modifiant le pronostic des maladies avancées. En effet, depuis 2010, le régorafénib (20) (21), le trifluridine/tipiracil (TAS-102) (22), le pembrolizumab pour les cancers MSI (23) ont démontré leur efficacité dans des études de phase III randomisées dans le cancer colorectal, une chimiothérapie Folfox a démontré sa supériorité au placebo après progression sous CisGem dans les cancers des voies biliaires (24), une trichimiothérapie par folfirinox a démontré sa supériorité à la gemcitabine en première ligne du traitement de l'adénocarcinome pancréatique (25) avec des traitements possibles en cas d'échec (gemcitabine, Nab-paclitaxel, irinotécan, nal-IRI). Dans les cancers bronchopulmonaires, des améliorations majeures ont été apportées avec l'avènement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, seuls ou en association avec la chimiothérapie, dans le CBNPC et le CBPC. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de la tyrosine kinase pour les patients porteurs de

certaines aberrations moléculaires (mutation EGFR, translocation ALK ou ROS) a révolutionné le traitement d'un sous-ensemble de patients atteints de CBNPC. Par exemple, la découverte du gène de fusion EML4-ALK a conduit au développement du crizotinib en 2011 (un TKI de 1ère génération) (26), suivi par la 2ème et 3ème génération d'inhibiteurs ALK plus sélectifs, qui ont considérablement amélioré le pronostic du CBNPC ALK-positif.

Dans notre étude, nous objectivons 3 courbes distinctes de survie en fonction du groupe pronostique PRONOPALL, même si la survie globale entre les populations A et B n'était pas significativement différente, possiblement en raison d'un effectif trop faible dans la population A. Les survies à 2 mois étaient de 28% pour la population A, 61 % pour la population B et 94 % pour la population C. Ces résultats sont donc proches de ceux de l'étude PRONOPALL, respectivement 24 %, 61 % et 92 %. Ces données confirment que le score permet toujours une discrimination cliniquement pertinente de trois groupes pronostiques, avec un pronostic sombre dans le groupe C. Il permet notamment d'identifier les patients ayant un pronostic sombre inférieur à 2 mois, et chez qui les contraintes et la toxicité liée à la poursuite des traitements anticancéreux ne sont plus proportionnées aux bénéfices. En revanche, bien qu'une comparaison statistique n'ait pas pu être réalisée, les médianes de survie dans notre étude sont numériquement supérieures à celles de l'étude PRONOPALL : 73 versus 35 jours dans le groupe A, 228 versus 78 jours dans le groupe B, 575 versus 301 jours dans le groupe C. Une explication possible pouvant être à l'origine de cette différence est que nous avons réalisé notre étude au sein d'une population différente, avec seulement des cancers digestifs et thoraciques, alors que la population de l'étude PRONOPALL comprenait un nombre plus important de cancers différents. Une autre explication peut être le nombre de traitements postérieurs à l'inclusion et leur efficacité. En effet, 22 patients ont reçu une ligne ou plus de traitements postérieurs à l'inclusion. Dans la population des CCR, on met en évidence des survies prolongées chez les patients ayant un statut MSI, probablement en rapport avec des réponses

prolongées sous immunothérapie. En effet, 17 patients de la cohorte ont reçu un traitement d'immunothérapie au moment de l'inclusion, avec des réponses tumorales prolongées, même chez des patients appartenant au groupe de pronostic intermédiaire. Bien que notre population de patients ne reflète pas celle de la population générale concernant le statut MSI dans les CCR métastatiques (25 % de patients MSI dans notre étude versus 5 % dans la population générale), ces résultats tendent à montrer que le score PRONOPALL doit être utilisé avec prudence dans cette population. En faisant les mêmes analyses de survie mais en utilisant seulement le statut OMS comme variable, on constate dans notre étude que les médianes de survie et les taux de survie à 2 mois sont superposables à ceux calculés avec le score PRONOPALL. Le score OMS seul semble donc être un outil également pertinent. Toutefois, le score PRONOPALL a l'avantage d'être basé sur des valeurs objectives alors que le score OMS peut parfois être biaisé, par exemple lorsqu'un patient désireux de recevoir un traitement, ou un médecin souhaitant lui en proposer un, peut être amené à surévaluer un état général. Finalement, outre le fait de pouvoir estimer une survie, l'utilisation systématique de scores pronostiques a l'avantage de rappeler à l'oncologue l'importance de cette réflexion, en se basant sur des éléments objectifs, et de prendre le temps nécessaire au questionnement quant à l'arrêt ou non des traitements spécifiques. L'utilisation d'outils pronostiques peut aussi être une aide pour déterminer le moment d'entrée en phase palliative terminale, afin de pouvoir anticiper au mieux les modalités de dégradation attendues, évitant au patient des situations de crise et un parcours de soin chaotique dans les dernières semaines de vie. Cela permet notamment d'anticiper les éventuels symptômes d'inconfort, mais également, sur le plan psychosocial, d'anticiper les organisations au mieux pour éviter les situations de détresse, notamment en intégrant le système familial.

La limite principale de notre étude était son caractère rétrospectif. De plus, notre cohorte comprenait essentiellement une population de cancers digestifs, avec un moindre effectif que

dans l'étude PRONOPALL. Une étude avec de plus grands effectifs et un nombre de cancers primitifs différents plus important pourrait être intéressante afin de vérifier nos conclusions.

V. CONCLUSION

L'identification d'un pronostic de fin de vie est une étape indispensable pour améliorer les pratiques, éviter l'obstination déraisonnable et favoriser le confort et la qualité de vie. Les outils pronostiques sont ainsi utiles pour aider le médecin à repérer la bonne temporalité pour décider d'arrêter les traitements spécifiques, et permettre de passer à une autre phase de la maladie. Les résultats de notre étude sont en faveur de la persistance de la pertinence du score PRONOPALL, qui devrait donc faire partie des outils d'aide à la décision des cliniciens. Mais la prise en charge du patient doit aussi être discutée en fonction du bénéfice attendu du traitement, qui est par exemple important pour l'immunothérapie dans les tumeurs MSI. Cette discussion s'intègre dans une stratégie pluridisciplinaire, avec les oncologues, les spécialistes d'organe, les équipes de soins de support et de soins palliatifs, les patients et leurs proches.

VI. RÉFÉRENCES

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
2. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard A-V, Trétarre B, et al. Survival of solid cancer patients in France, 1989–2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev.* nov 2017;26(6):461-8.
3. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 13 août 2020;383(7):640-9.
4. Weeks JC. Relationship Between Cancer Patients' Predictions of Prognosis and Their Treatment Preferences. *JAMA.* 3 juin 1998;279(21):1709.
5. Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. Why Do Patients Choose Chemotherapy Near the End of Life? A Review of the Perspective of Those Facing Death From Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2006;24(21):3490-6.
6. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* févr 1996;14(2):671-9.
7. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol.* 1 sept 2015;1(6):778.
8. Karnofsky DA., Burchenal JH. (1949). « The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. » In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* Columbia Univ Press. Page 196. In.
9. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic Factors in Advanced Cancer Patients: Evidence-Based Clinical Recommendations—A Study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol.* 1 sept 2005;23(25):6240-8.
10. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care.* 1996;12(1):5-11.
11. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* avr 1999;17(4):231-9.
12. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* mai 1999;7(3):128-33.
13. Simmons CPL, McMillan DC, McWilliams K, Sande TA, Fearon KC, Tuck S, et al. Prognostic Tools in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom*

Manage. mai 2017;53(5):962-970.e10.

14. Köhne C-H, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil- based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol.* févr 2002;13(2):308-17.
15. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, Bengrine-Lefevre L, Teixeira L, Artru P, et al. Simplified Prognostic Model in Patients with Oxaliplatin-Based or Irinotecan-Based First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A GERCOR Study. *The Oncologist.* 1 sept 2011;16(9):1228-38.
16. Barbot A-C, Mussault P, Ingrand P, Tourani J-M. Assessing 2-Month Clinical Prognosis in Hospitalized Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 20 mai 2008;26(15):2538-43.
17. Bourgeois H, Grudé F, Solal-Céligny P, Dupuis O, Voog E, Ganem G, et al. Clinical validation of a prognostic tool in a population of outpatients treated for incurable cancer undergoing anticancer therapy: PRONOPALL study. *Ann Oncol.* juill 2017;28(7):1612-7.
18. Braga S, Miranda A, Fonseca R, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, et al. The aggressiveness of cancer care in the last three months of life: a retrospective single centre analysis. *Psychooncology.* sept 2007;16(9):863-8.
19. Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Ann Oncol.* sept 2009;20(9):1555-9.
20. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* janv 2013;381(9863):303-12.
21. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2015;16(6):619-29.
22. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 14 mai 2015;372(20):1909-19.
23. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 3 déc 2020;383(23):2207-18.
24. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol.* 20 mai 2019;37(15_suppl):4003-4003.

25. 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.* 12 mai 2011;364(19):1817-25.
26. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 4 déc 2014;371(23):2167-77.

Titre de Thèse : Le score PRONOPALL : réévaluation 10 ans plus tard

RÉSUMÉ

Introduction : Le score PRONOPALL basé sur 4 variables (taux d'albumine, taux de LDH, score OMS, nombre de sites métastatiques), qui distingue 3 groupes pronostiques de patients avec un cancer avancé en phase palliative, a été initialement validé dans une étude publiée en 2018 ayant inclus des patients entre 2009 et 2010. Durant les 10 dernières années, d'importants progrès ont été réalisés en cancérologie, avec de nouvelles lignes thérapeutiques disponibles.

Objectif : Confirmer la persistance de la pertinence du score PRONOPALL comme outil pronostique dans les cancers digestifs et thoraciques.

Méthode : De juillet 2019 à novembre 2020, cette étude retrospective multicentrique a inclus des patients avec un cancer avancé digestif ou thoracique remplissant les mêmes critères d'inclusion que ceux de l'étude initiale. Les patients étaient repartis selon leur score en groupe A, B ou C.

Résultats : Cents patients ont été inclus (dont 47 cancers colorectaux). Selon le score PRONOPALL, les patients étaient séparés en groupe A (7 patients), groupe B (41 patients) et groupe C (52 patients). La survie médiane globale était de 73 jours, 228 jours et 575 jours pour les groupes A, B et C, respectivement. La survie à 2 mois était de 28% pour la population A, 61% pour la population B, et 94% pour la population C.

Conclusion : Cette étude confirme que le score PRONOPALL permet toujours une discrimination cliniquement pertinente de 3 groupes pronostiques, avec un pronostic sombre dans le groupe C. Cependant la décision d'arrêter un traitement anticancéreux doit être mise en balance avec les bénéfices attendus du traitement.

MOTS-CLÉS

Score pronostique, PRONOPALL, soins palliatifs, survie à 2 mois, médiane de survie