

GESTION DES TOXICITES HEMATOLOGIQUES

3ème ACTUALITÉS ONCO-GÉRIATRIQUES
NORMANDES

Samedi 19 Septembre 2015

Dr Olivier RIGAL - Centre H. Becquerel - ROUEN

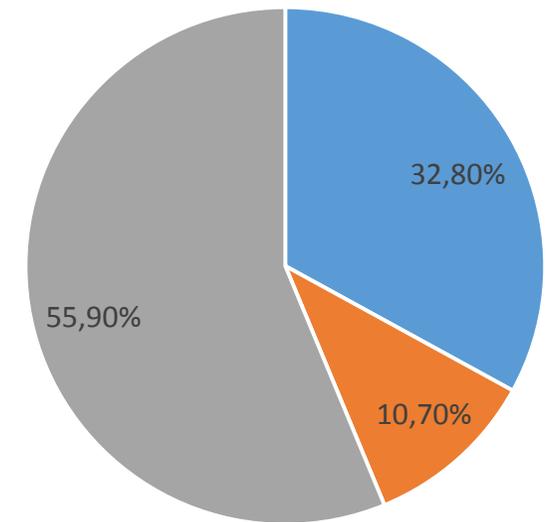
Age et toxicités hématologiques

- Toxicité liée à la chimiothérapie augmente avec l'âge
 - Nombre de comorbidités augmente avec le vieillissement (en moyenne 3 \geq 65 ans)
 - Age \Rightarrow réduction du nb de cellules souches hématopoïétiques et des capacités de prolifération
- \Rightarrow Myélotoxicité augmente après l'âge de 65 ans:
- Anémie et ses complications
 - Neutropénie et neutropénie fébrile
 - Thrombopénie
 - Réduction des doses de chimiothérapie
 - Hospitalisation et \nearrow des coûts



Anémie

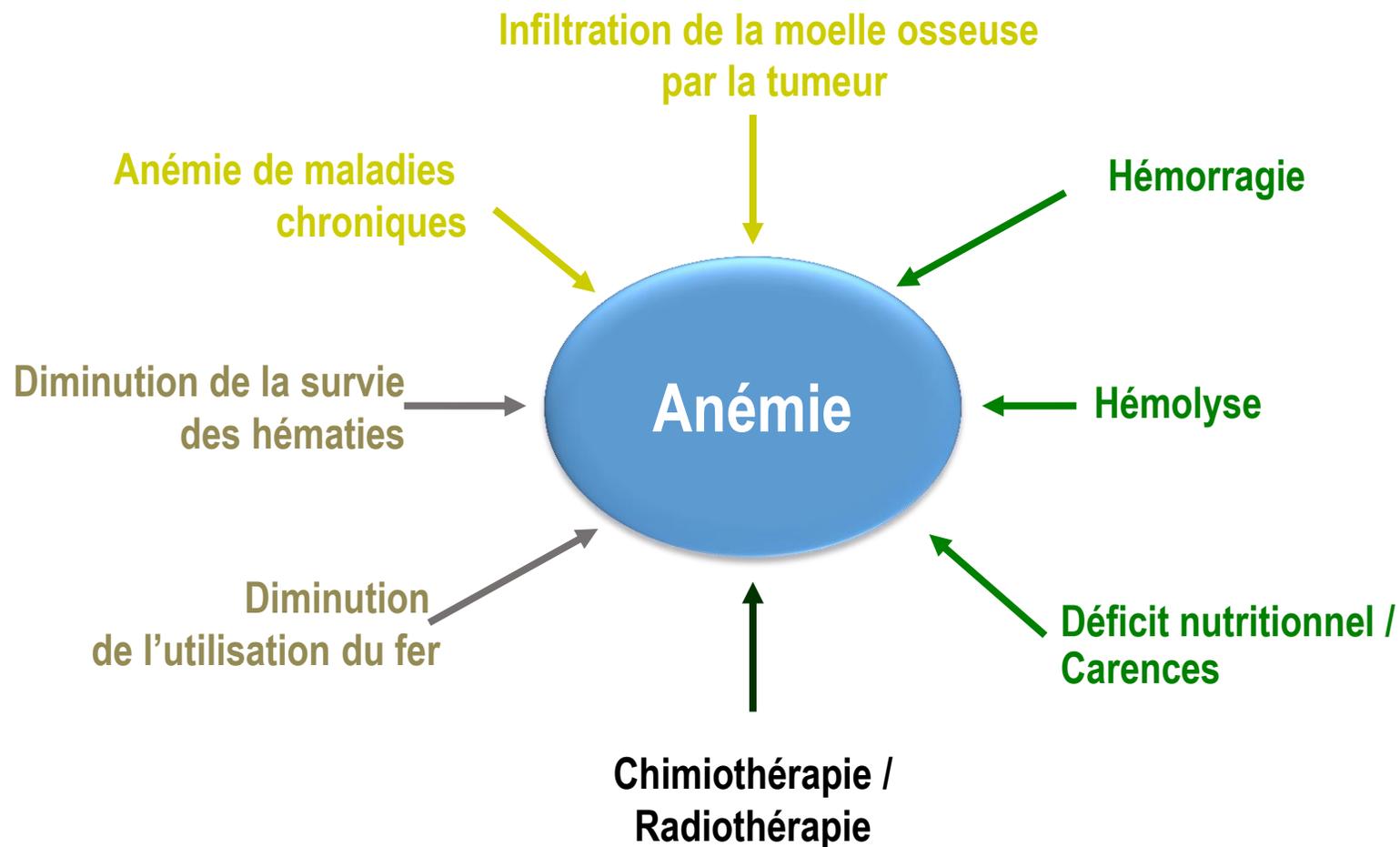
- Incidence et prévalence augmentent avec l'âge hors cancer
- Les conséquences se majorent avec l'âge
- Insuffisamment prise en compte:
 - 60% des patients avec une anémie chimio-induite sont traités
- 1175 pts sous chimiothérapie : 511 pts > 65 ans
 - 59% anémie modérée (Hb < 12 g/dl)
 - 22,9 % anémie sévère (Hb < 10 g/dl)



Repetto L Crit Rev Oncol Hematol 2009

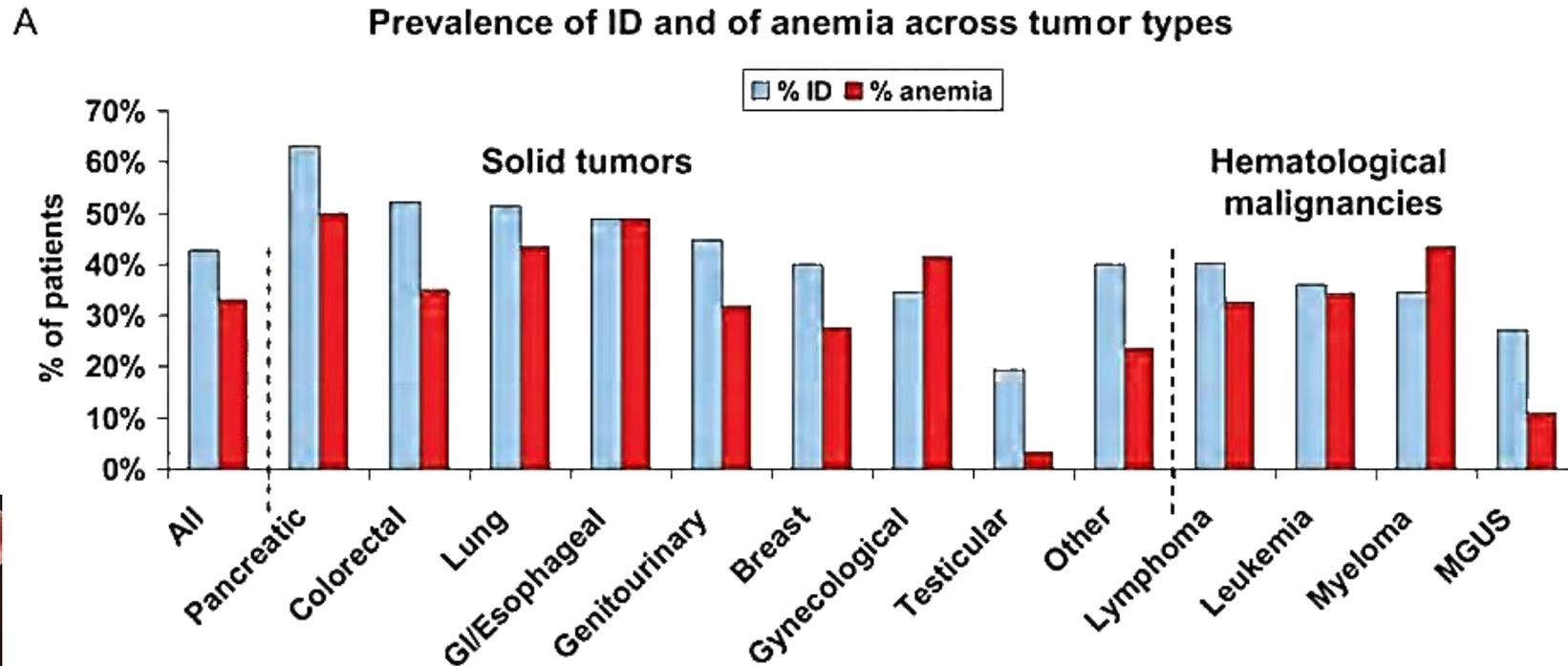
Causes d'anémie en cancérologie

- Périphérique
- Inflammation
- Insuffisance médullaire
- Traitement

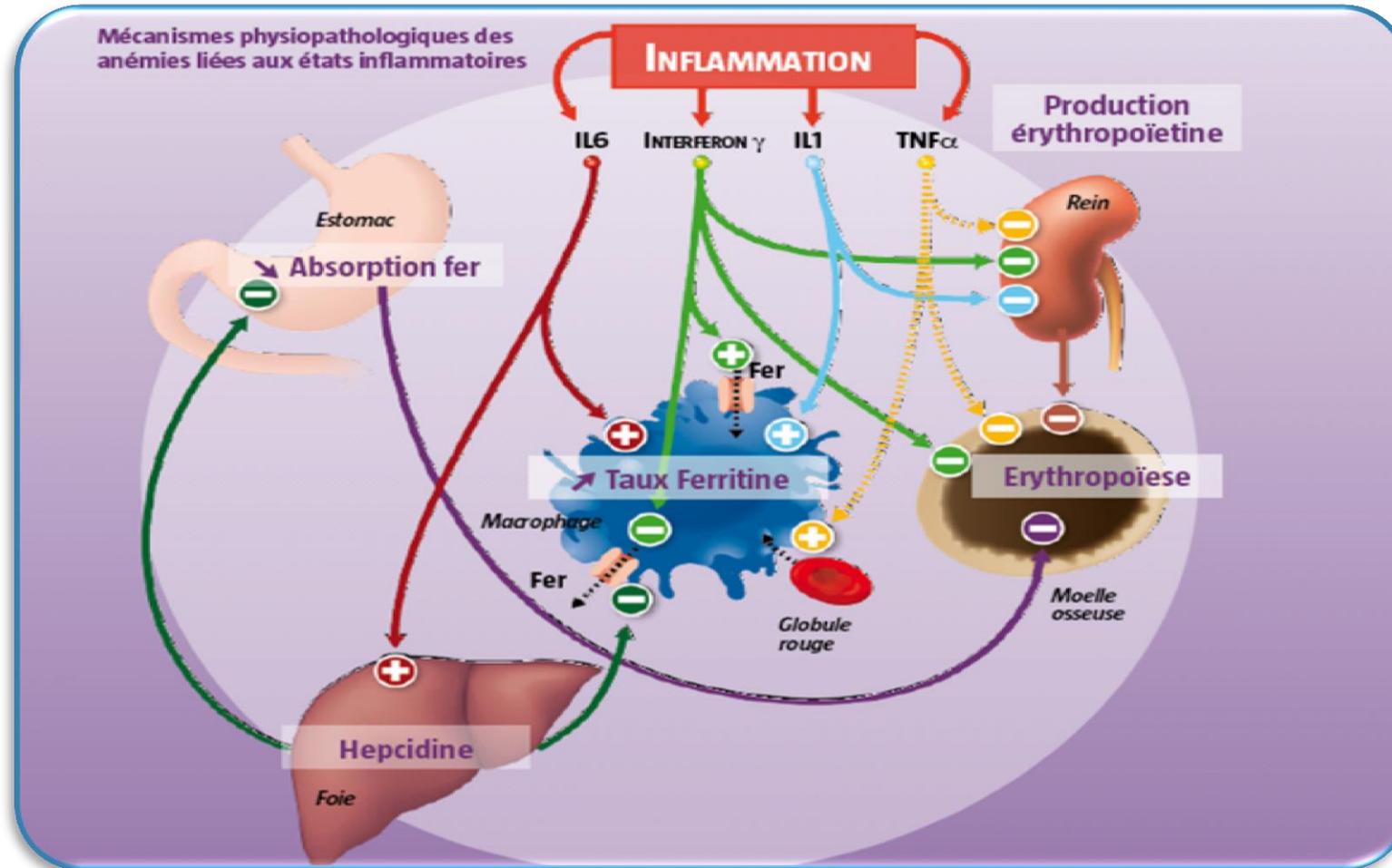


Carence martiale en oncologie

- 1053 patients avec tumeur solide (48 % métastatiques)
- 42,6 % avec carence martiale dont 33 % avec anémie

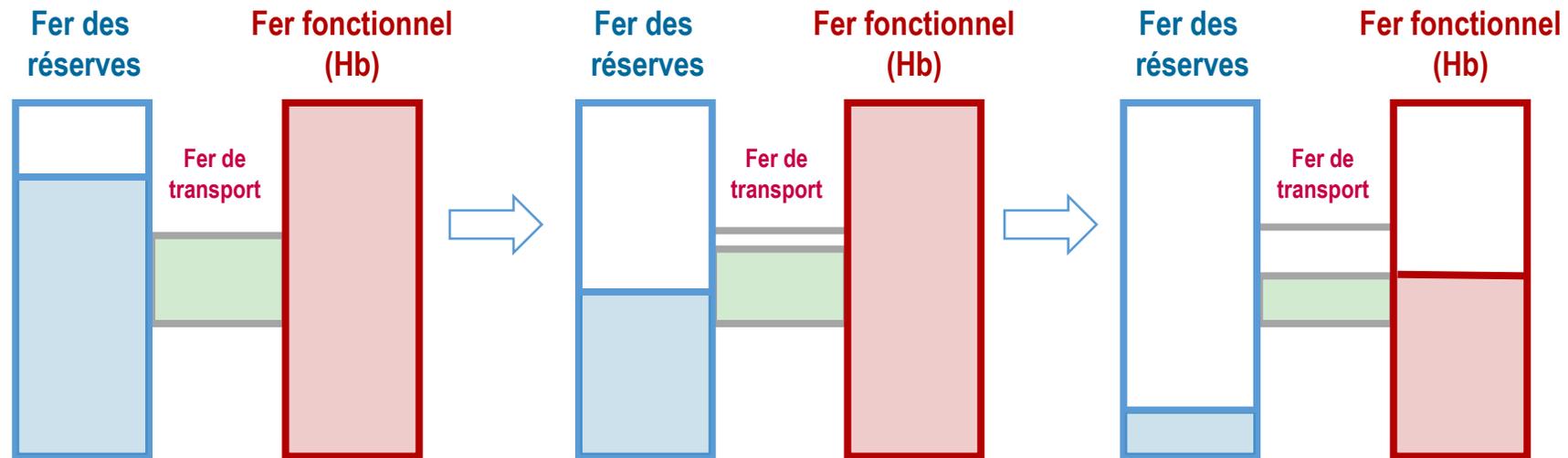


Métabolisme du fer dans les situations inflammatoires



Carence martiale absolue

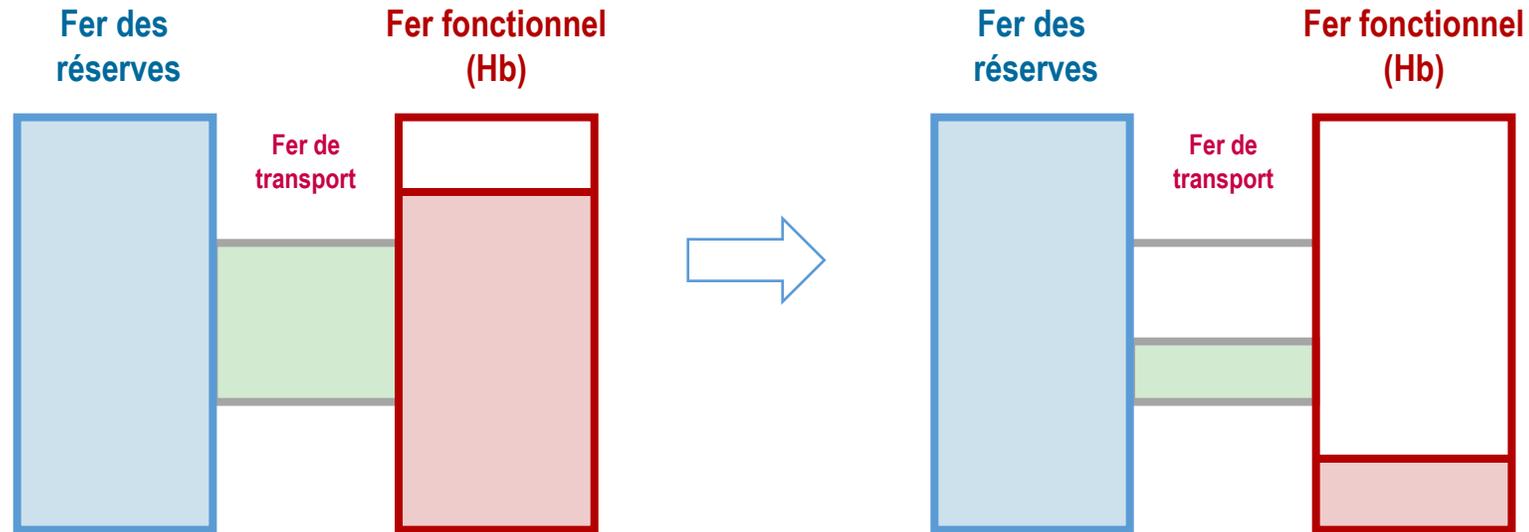
- Baisse des réserves en fer et biodisponibilité du fer insuffisante pour assurer une érythropoïèse normale



↘ de la ferritine
puis ↘ du CST

Carence martiale fonctionnelle

- Insuffisance de mobilisation du fer pour l'érythropoïèse à partir des lieux de stockage et de transport, quelque soit l'état des réserves tissulaires



**Ferritine normale voire élevée
↘ du CST**

Complications de l'anémie du sujet âgé

Effets délétères sur la qualité de vie et augmente:

- Risque de mortalité
- Asthénie, syndrome dépressif
- Atteinte fonctionnelle avec risque de dépendance
- Confusion post-opératoire
- Risque de troubles cognitifs et syndromes démentiels
- Insuffisance cardiaque et coronarienne



Autres complications

- Chutes (x3)
- Chutes avec fracture du col fémoral (30% versus 13%)

Dharmarajan TS et al J Am Med Dir Assoc

- Anémie: augmente le risque de toxicité 2nd à la chimiothérapie et d'hématotoxicité

Taxanes et anthracyclines liés aux GR \Rightarrow augmente la fraction libre

Repetto L J Support Oncol 2003



Quels traitements pour l'anémie?



Anémie et cancer: options de traitement

Traitement	Avantages
Transfusions	<input type="checkbox"/> Correction immédiate de l'anémie, ¹ niveau de risque débattu
Fer oral	<input type="checkbox"/> Fer I.V. supérieur au fer oral ¹
EPO sans fer	<input type="checkbox"/> Réduction des besoins transfusionnels ²⁻⁴ <input type="checkbox"/> Amélioration de la QoL ²⁻⁵ <input type="checkbox"/> 50–70% de taux de réponse ^{2,6-8}
EPO avec fer oral	<input type="checkbox"/> Pas d'avantages, plus d'effets secondaires ^{1,5,9}
EPO avec fer IV	<input type="checkbox"/> Augmentation des taux de répondeurs à plus de 90% ¹⁰⁻¹⁴ <input type="checkbox"/> Correction des carences martiales ¹⁰⁻¹⁴ <input type="checkbox"/> Réduction des besoins transfusionnels ¹⁰ <input type="checkbox"/> Amélioration de QoL ¹¹

1. National Comprehensive Cancer Network® 2009; Practice guidelines in oncology V.3.2009; 2. Littlewood TJ et al. J Clin Oncol 2001;19:2865–2874; 3. Vansteenkiste J et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1211–1220; 4. Bohilus J et al. J Natl Cancer Inst 2006;98:708–714; 5. Bokemeyer C et al. Eur J Cancer 2007;43:258–270; 6. Glaspy J et al. J Clin Oncol 1997;15:1218–1234; 7. Demetric GD et al. J Clin Oncol 1998;16:3412–3425; 8. Gabrilove JL et al. J Clin Oncol 2001;19:2875–2882; 9. Aapro MS & Link H. Oncologist 2008;13(Suppl 3):33–36; 10. Bastit L et al. J Clin Oncol 2008;26:1611–1618; 11. Auerbach M et al. J Clin Oncol 2004;22:1301–1307; 12. Pedrazzoli P et al. J Clin Oncol 2008;26:1619–1625; 13. Henry DH et al. Oncologist 2007;12:231–242; 14. Hedenus M et al. Leukemia 2007;21:627–632

EPO / Transfusion



	ASE	Transfusion
Benefices	<ul style="list-style-type: none">• Amélioration et maintien taux Hb• Amélioration des symptômes• Réduction des besoins transfusionnels• Pas de nécessité d'abord veineux• Pas d'administration à l'Hôpital	<ul style="list-style-type: none">• Amélioration rapide du taux d'Hb et d'Ht• Amélioration rapide des symptômes
Risques	<ul style="list-style-type: none">• Risque thrombo-embolique• Faible proportion de patients non répondeurs• Diminution potentielle de la survie chez les patients cancéreux non traités par chimiothérapie• Risque de progression tumorale non prouvée dans certains cancers	<ul style="list-style-type: none">• Réaction à la transfusion• Insuffisance cardiaque congestive• Amélioration transitoire du taux d'Hb• Risque de surcharge en fer• Risque de contamination virale*• Développement d'allo-anticorps multiples



Sécurité des EPO

Etude / Type de cancer (n)	Cible d'hémoglobine	Critère primaire	Resultats
CHIMIOTHERAPIE			
1. Leyland-Jones (BEST) Cancer du sein métastatique (n=939)	12-14 g/dL	Survie globale à 12 mois	Survie globale diminuée : 70% versus 76%, p=0.01
2. Hedenus (Amgen 161) Tumeur lymphoïde (n=344)	13-15 g/dL (M) 13-14 g/dL (F)	Proportion de patients ayant une réponse thérapeutique	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,37, p=0.04
3. PREPARE Cancer du sein précoce (n=733)	12.5-13 g/dL	Taux sans rechute et Survie globale	Survie globale diminuée Accélération de la progression tumorale Décès : 10% versus 14%
4. Thomas (GOG-191) Cancer cervical (n=114)	12-14 g/dL	Survie sans progression, survie globale, contrôle locorégionale	Survie globale diminuée : 75% versus 61% Survie sans progression diminuée : 65% versus 58%
RADIODHÉRAPIE			
5. Henke (ENHANCE) Cancer Tête et Cou (n=351)	≥15 g/dL (H) ≥14 g/dL (F)	Survie globale, Contrôle locorégionale	Survie globale diminuée : Risque Relatif : 1,38, p=0,02 Contrôle locorégionale diminué Risque relatif = 1,69, p=0,007
6. DAHANCA-10 Cancer Tête et Cou (n=522)	14-15.5 g/dL	Contrôle locorégionale	Contrôle locorégionale diminué Risque relatif = 1,44, p=0,03
SANS RADIO NI CHIMIOTHERAPIE			
7. Wright Cancer du poumon non à petites cellules (n=70)	12-14 g/dL	Qualité de vie	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,84, p=0.04
8. Smith (Amgen 103) Tumeur non myéloïde (n=989)	12-13 g/dL	Incidence de la transfusion	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,3, p=0.08



Sécurité des EPO

Méta-analyse sur **données individuelles patients** évaluant la survie sous ASE en population globale et en population sous chimiothérapie:

- Objectif:
 - Analyse de l'impact des ASE sur la survie en onco-hématologie
- Méthodologie:
 - Méta-analyse sur données individuelles patients

Population globale (n= 13.933)
Mortalité en cours d'étude cHR = 1.17 avec IC à 95%: 1.06-1.30 (p=0.003)
Survie globale cHR = 1.06 avec IC à 95%: 1.00-1.12 (p=0.046)
Population des patients sous chimiothérapie (n= 10.441)
Mortalité en cours d'étude cHR = 1.10 avec IC à 95%: 0.98-1.24 (p=0.12)
Survie globale cHR = 1.04 avec IC à 95%: 0.97-1.11 (p=0.263)



Pas de risque de surmortalité dans la population sous CT (AMM)

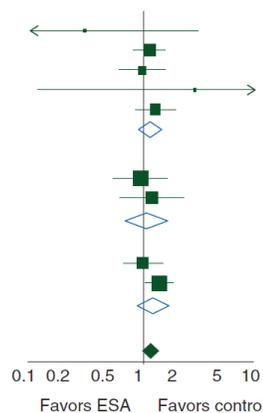
Sécurité des EPO

- Méta-analyse de 9 études randomisées dans le cancer du sein
- 4713 ptes sous chimiothérapie (EPO/ pas EPO)
- Pas de différence significative survie globale et survie sans progression

B Stratified analysis

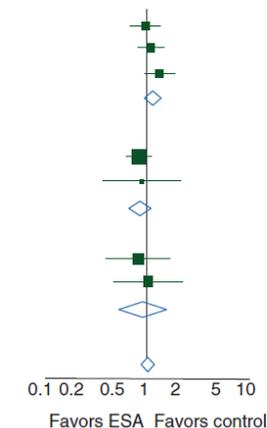
Category	Study name	Odds ratio	95% CI	
			Lower limit	Upper limit
Adjuvant / Neoadjuvant	Del Mastro 1997	0.31	0.03	3.17
	Moebus 2012	1.17	0.84	1.63
	Nitz 2013	1.00	0.62	1.62
	O'Shaughnessy 2005	2.94	0.12	73.93
	Untch 2008	1.33	0.88	2.00
Adjuvant /Neoadjuvant: Random effect model		1.17	0.93	1.46
Mixed Therapy Stages	Chang 2005	0.97	0.55	1.73
	Pronzato 2002	1.23	0.63	2.39
Mixed Therapy Stages: Random effect model		1.07	0.69	1.66
Metastatic	Aapro 2008	1.02	0.67	1.53
	Leyland-Jones 2005	1.42	1.07	1.90
Metastatic Tumors: Random effects model		1.24	0.90	1.72
Overall		1.17	0.99	1.39

$I^2 = 0$



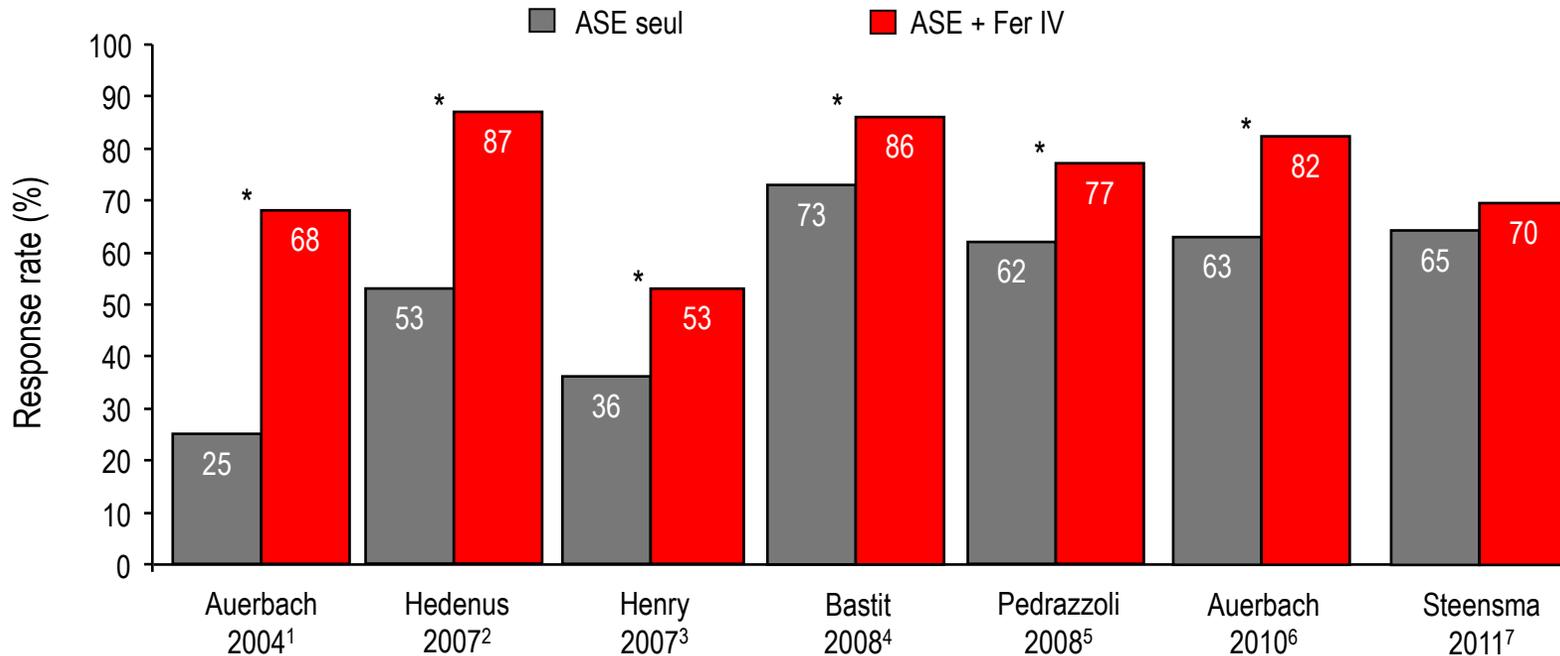
B Stratified analysis

Category	Study name	Odds ratio	95% CI	
			Lower limit	Upper limit
Adjuvant/Neoadjuvant	Nitz 2013	0.98	0.70	1.36
	Moebus 2012	1.10	0.80	1.50
	Untch 2008	1.33	0.96	1.85
Adjuvant/Neoadjuvant random effects model		1.13	0.93	1.36
Metastatic	Leyland-Jones 2005	0.84	0.64	1.08
	Aapro 2008	0.90	0.38	2.16
Metastatic random effects model		0.84	0.66	1.08
Mixed Tumors	Chang 2005*	0.82	0.39	1.72
	Pronzato 2002*	1.02	0.46	2.26
Mixed random effects model		0.91	0.53	1.56
Overall		1.01	0.87	1.16



EPO seul vs EPO + Fer IV

- L'ajout du Fer IV améliore la réponse au traitement par EPO



⇒ Pas de données spécifiques dans la population âgée

1. Auerbach, JCO 2004;22:1301; 2. Hedenus; Leukemia 2007;21:627; 3. Henry, Oncologist 2007;12:231; 4. Bastit, JCO 2008;26:1611; 5. Pedrazzoli, JCO 2008;26:1619; 6. Auerbach, Am J Hematol 2010;85:655; 7. Steensma, JCO 2011;29:97.

EPO en résumé...

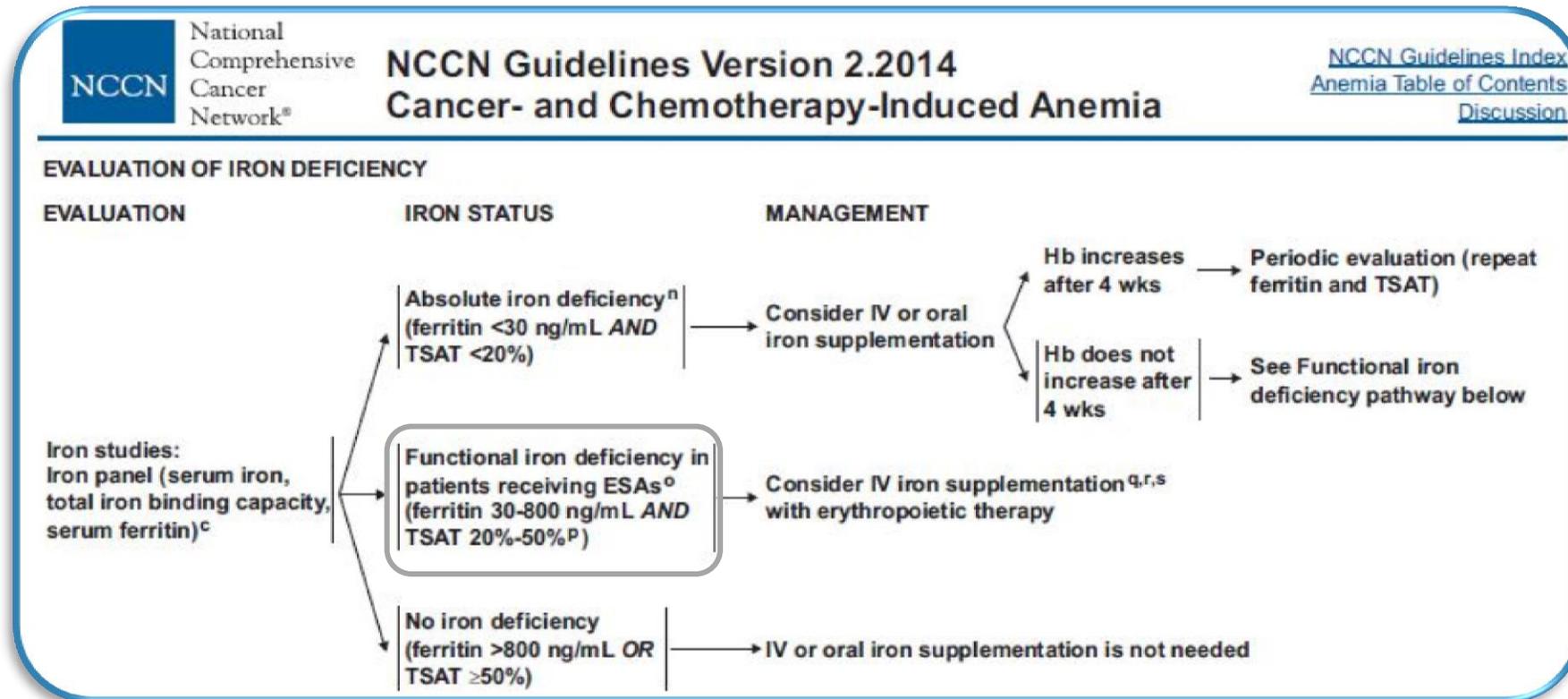
- Patients avec une anémie symptomatique sous chimiothérapie
 - ⇒ Taux cible Hb 12 g/dl
- Efficaces:
 - Augmentent le taux hémoglobine
 - Diminuent le nb de transfusions
 - Améliorent la qualité de vie et diminuent la fatigue
- Peu ou pas d'études spécifiques dans la population âgée:
 - Mais des données de sous groupes qui montrent une efficacité comparable
 - Quelques bénéfiques sur la cognition et l'humeur (/ évolution taux Hb)
- Pas d'effet délétère sur la survie si respect indications
- Contre indiqué si HTA non contrôlée
- Pas d'augmentation du risque TVP / population plus jeune

Ludwig H et al J of Geriatric Oncology 2012

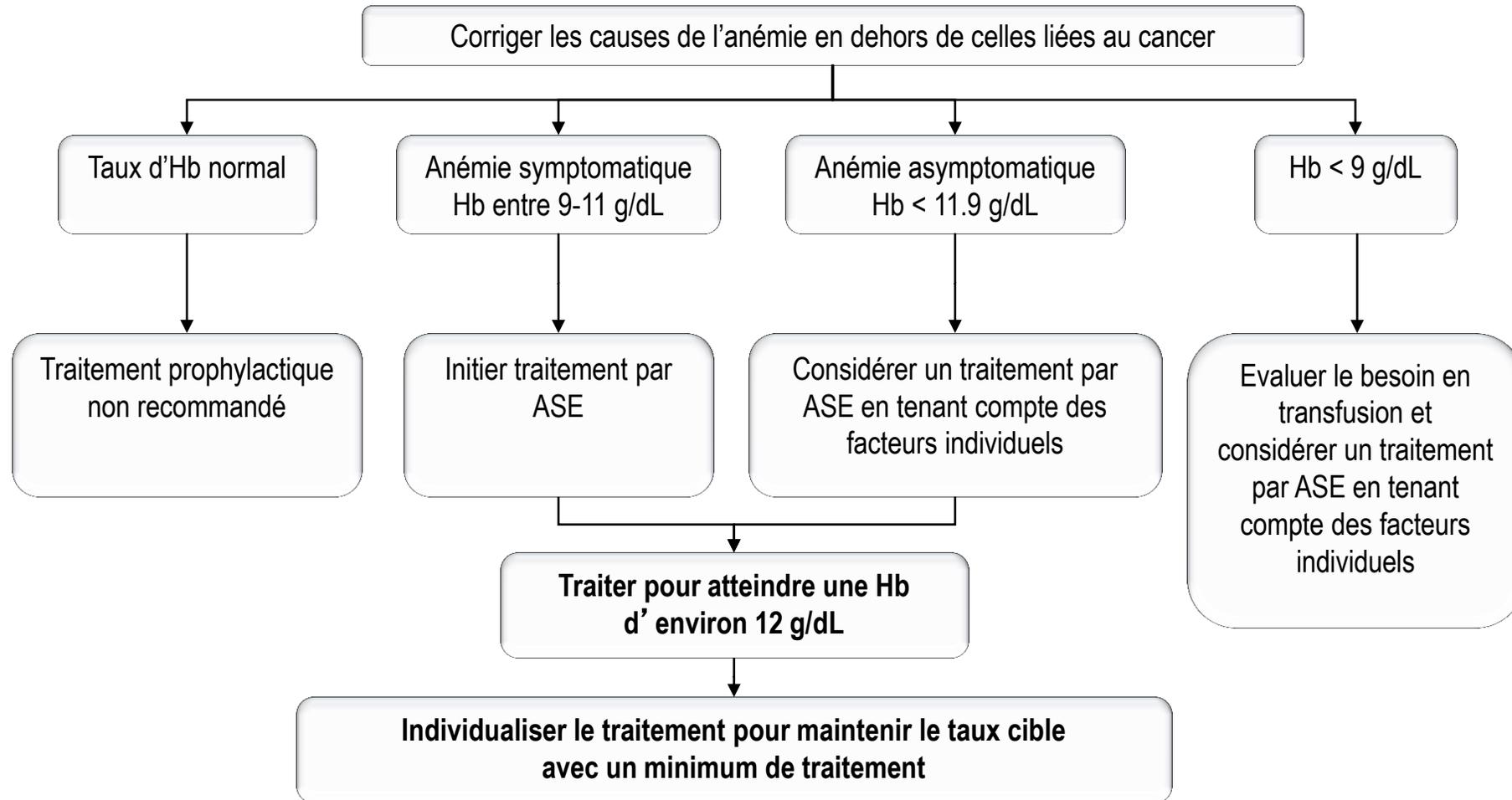
Naeim A et al J Clin Oncol 2014



Anémie et cancer options de traitement



Algorithme de traitement de l'anémie de l'EORTC



Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. Oncologist. 2008;13 Suppl 3:33-6.

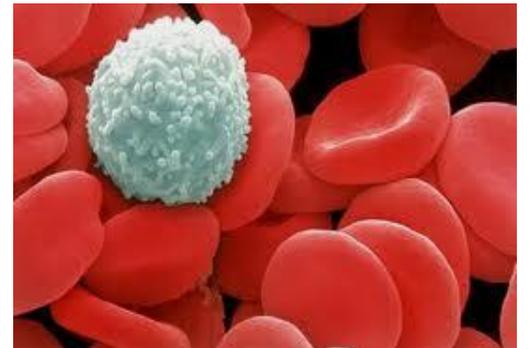
Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer. 2007;43:258-270

Neutropénie

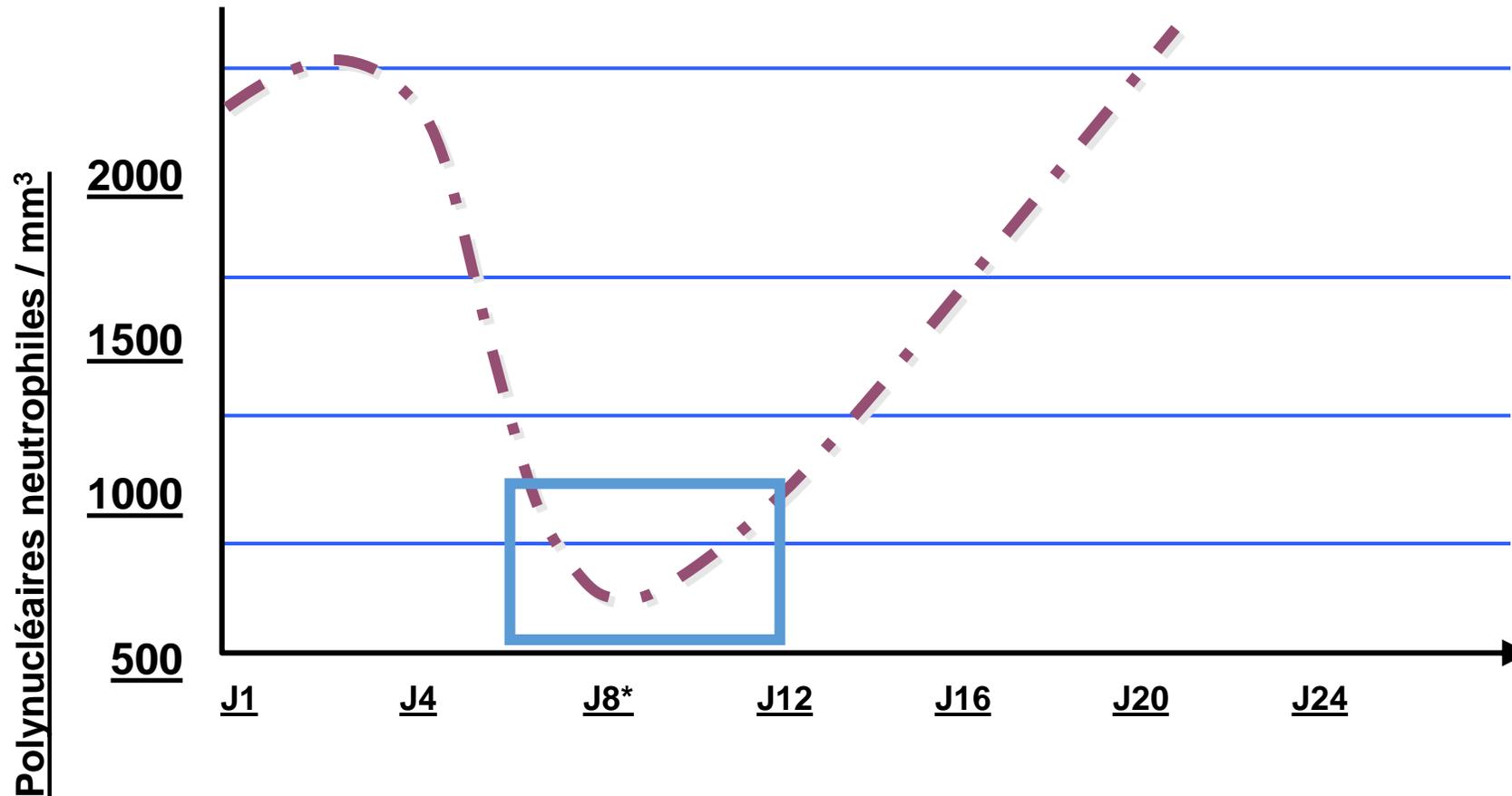
Responsable:

- Infections sévères (neutropénie fébrile): fonction du nombre de comorbidités +++
- Hospitalisations prolongées et risque de mortalité (~5% pour les tumeurs solides à 11% en hématologie)
- Retard de traitement ainsi que réduction des doses de chimiothérapie
⇒ Réduction de la dose intensité théorique et de l'efficacité de la chimiothérapie

J. de Naurois, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2010



Neutropénie



Nadir : taux le plus bas des PNN (J8 généralement)

Risque infectieux : fièvre > 38,5°C ou 38°C à 2 reprises

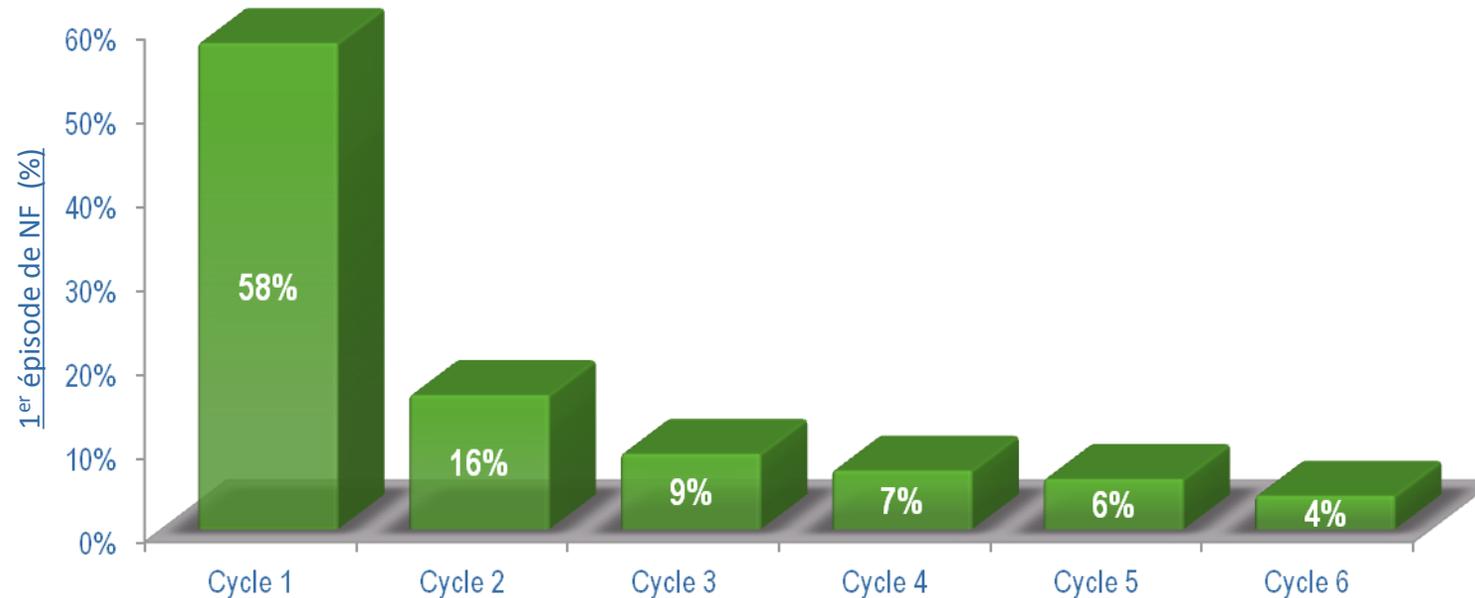
Neutropénie fébrile

- Neutropénie fébrile : complication fréquente et potentiellement grave chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie myélosuppressive.
- Définition :
 - Taux de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$ ou $< 1,0 \times 10^9/L$ avec chute prévisible à $< 0,5 \times 10^9/L$ dans les 48 heures.
 - Associé à de la fièvre ou des signes cliniques de septicémie
 - Fièvre (selon l'ESMO) : élévation de la température axillaire $> 38,5^\circ C$ ou deux prises consécutives à $38^\circ C$ à 2 heures d'intervalle

Lyman, et al. Risk of Mortality in Patients With Cancer Who Experience Febrile Neutropenia. Cancer 2010
M.S. Apro, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors, EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2011

Survenue précoce de la neutropénie fébrile

- Les 1^{ers} cycles représentent une période particulièrement à risque



Incidence du 1^{er} épisode de NF en fonction des cycles

58% des 1^{ers} épisodes de NF surviennent au cours du 1^{er} cycle de chimiothérapie

Etude rétrospective évaluant les facteurs de risque associés au délai de survenue d'un premier épisode de neutropénie fébrile chez 577 patients atteints de LNH de grade intermédiaire traités par CHOP

Age et survenue de neutropénie fébrile

- Le risque de NF et d'hospitalisation pour NF augmente:
 - ⇒ après 65 ans (LNH)
 - ⇒ lors du 1^{er} cycle de chimiothérapie+++

Lyman GH et al Crit Rev Oncol Hematol 2014

- Impact des comorbidités+++
 - ⇒ cardiovasculaires, hépatiques, In rénale
 - ⇒ le risque augmente avec le nb de comorbidités:

SEER-MEDICARE 86 693 pts ≥ 65 ans

Sein, poumon, colorectal, prostate

Risque de NF / nb comorbidités:

1: [OR]= 1,13 $P = 0,02$

2: [OR]= 1,39 $p < 0,001$

3: [OR]= 1,81 $p < 0,001$

Hosmer W et al Support Care Cancer 2011

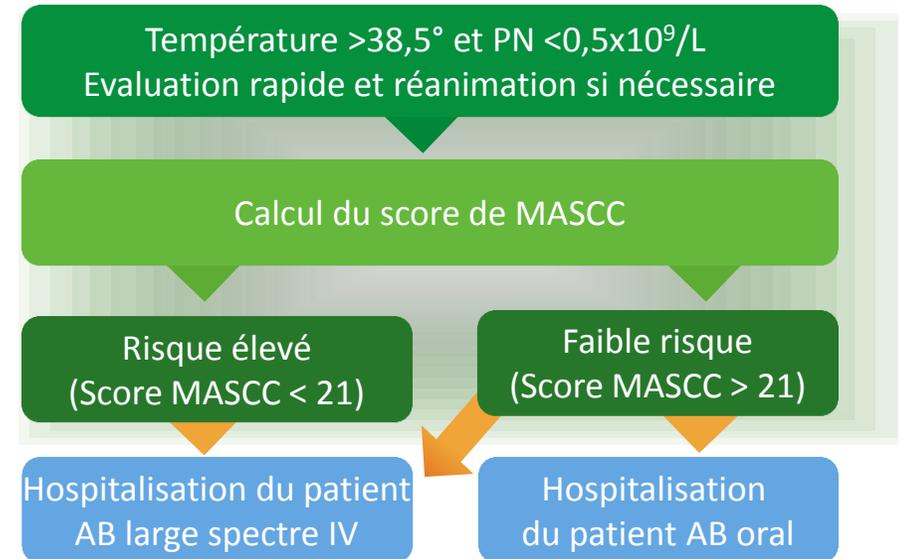
Neutropénie fébrile faible risque

- Le patient doit répondre à tous les critères suivants:
 - Neutropénie attendue de courte durée (moins de 7 j)
 - Score MASCC ≥ 21
 - Absence d'évolution tumorale importante
 - Absence de comorbidité grave
 - Absence d'ATCD d'infection sévère documentée
 - Absence d'ATCD d'infection clinique sur KT
 - Absence de perturbations biologiques hépatiques, rénales, hydro-électrolytiques

Traitement de la NF : Les recommandations

► Score de MASCC

Caractéristiques	Score
Evolutivité maladie: symptômes modestes ou absents	5
Absence d'hypotension (syst >90mmHg)	5
Absence de BPCO	4
Tumeur solide ou absence d'ATCD Infection Fongique Invasive (si hémopathie maligne)	4
Absence de déshydratation	3
Evolutivité de maladie : symptômes modérés	3
Patients non hospitalisé au début de la fièvre	3
Age < 60 ans	2
Evolutivité maladie: symptômes sévères	0



Le score de MASCC permet d'évaluer le risque de complication chez les patients avec NF (<3% si score >21 et >36% si score <15)

Recommandations d'utilisation G-CSF

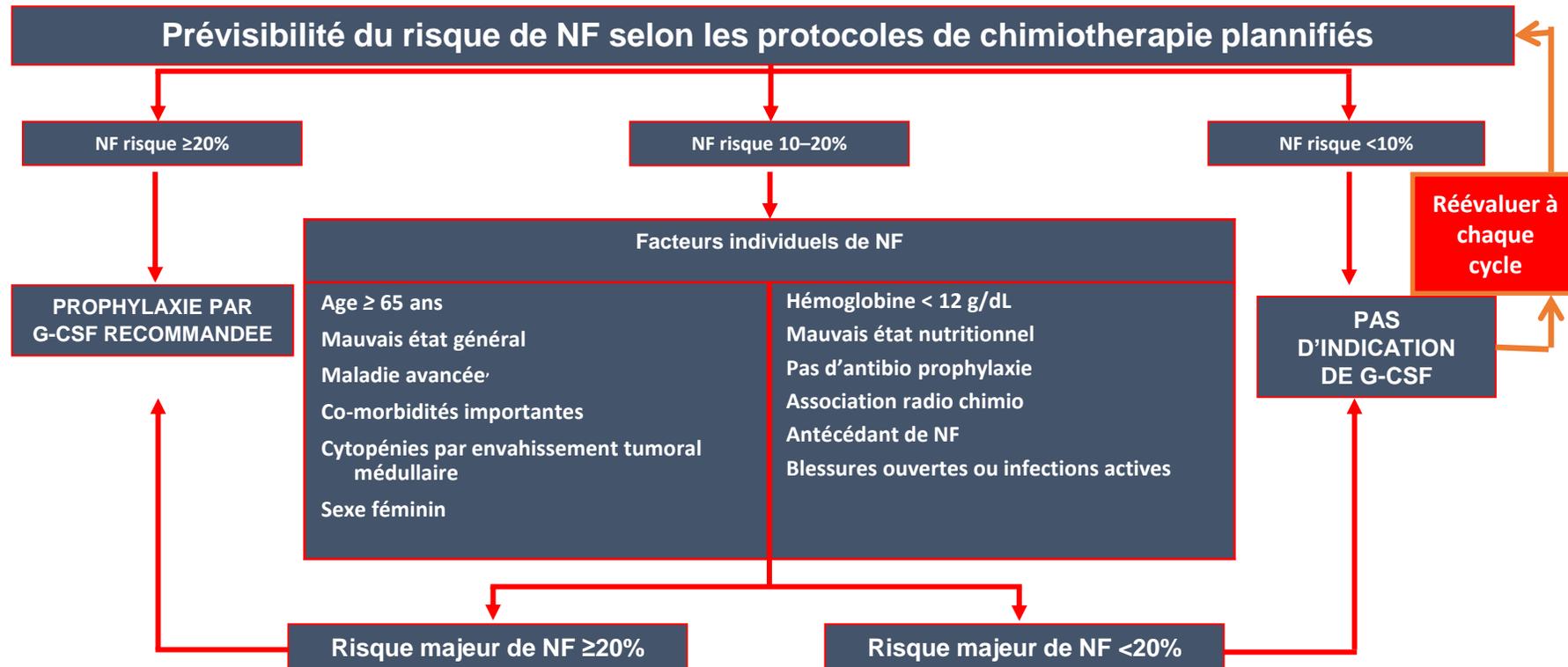
- Utilisation de G-CSF dans la prévention des neutropénies chimio-induites (NCI) et neutropénie fébrile (NF):
 - Respecter le schéma optimal de chimiothérapie
 - En fonction des facteurs de risque individuels des patients
 - But du traitement de chimiothérapie : curatif / palliatif

Le G-CSF (filgrastim, lenograstim) ou **facteur de croissance granulocytaire** stimule la prolifération et maturation des cellules progénitrices de la lignée neutrophile

Le G-CSF de longue durée d'action (pegfilgrastim): G-CSF pégylé

⇒ **Aucune contre indication liée à l'âge**

EORTC et ASCO pour l'utilisation des G-CSF



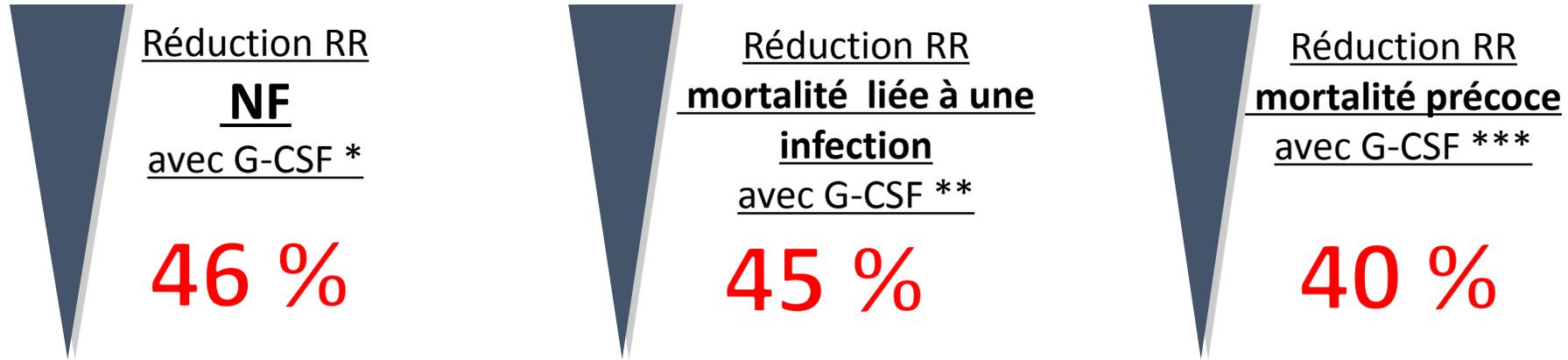
*Cet algorithme représente une interprétation combinée des recommandations ASCO et EORTC 2011 sur les G-CSF.
Les facteurs ci-dessus ont une évidence de niveau I/II selon l'EORTC.*

*Aapro MS et al. Eur J Cancer 2006;42:2433-2453
Aapro MS et al. Eur J Cancer 2011
Smith TJ et al. J Clin Oncol 2006;24:3187-3205*

⇒ Mise à jour recommandations ASCO Smith TJ et al J Clin Oncol 2015

Efficacité des G-CSF dans la prévention des NF

- Méta-analyse de 17 essais contrôlés randomisés comparant la prophylaxie primaire par G-CSF versus placebo ou contrôles non traités chez 3 493 patients atteints de tumeurs solides et lymphomes malins



- Les données sont insuffisantes pour évaluer l'impact des G-CSF sur la survie sans rechute et survie globale

La prophylaxie par G-CSF réduit le risque de NF et de mortalité précoce tout en augmentant la RDI (Dose Intensité Relative)

* RR = 0,54 ; IC 95% : 0,43–0,67 ; p<0,001 ** RR = 0,55 ; IC 95% : 0,33–0,90 ; p=0,018 *** RR = 0,60 ; IC 95% : 0,43–0,83 ; p=0,002

Nicole M. Kuderer, et al. Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony- Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review . J Clin Oncol 25 : 3158-3167.

Conclusion

- Des complications fréquentes qui augmentent avec l'âge
- Importance des comorbidités associées
- Bénéfices démontrés dans la prise en charge et la prévention:
 - Anémie: qualité de vie, fatigue, statut fonctionnel, cognition, dépression
 - Neutropénie: neutropénie fébrile, hospitalisations, coûts, mortalité infectieuse, mortalité précoce