Antenne d'Onco-Gériatrie
Haute-Normandie

Unité de Coordination en Onco-Gériatrie
Basse-Normandie

GESTION DES TOXICITES HEMATOLOGIQUES

52èmes Journées Médicales Havraises

Samedi 16 Janvier 2016

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 ≥ 65 ans)
- Age ⇨ réduction du nb de cellules souches hématopoïétiques et des capacités de prolifération

⇨Myélotoxicité augmente après l'âge de 65 ans:

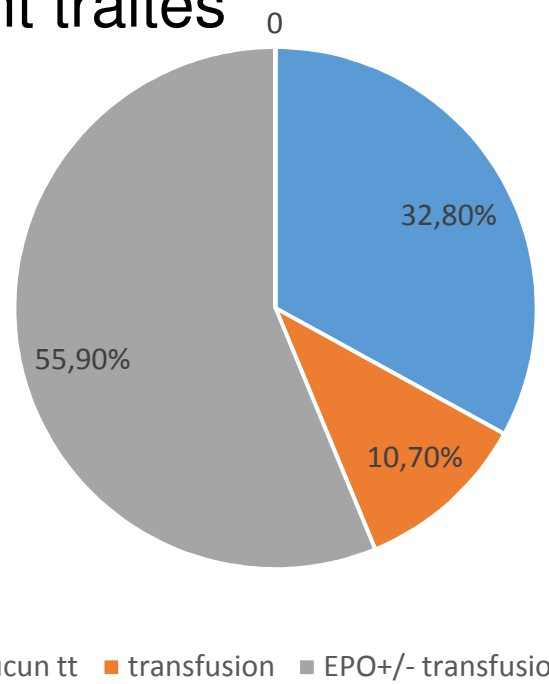
- Anémie et ses complications
- Neutropénie et neutropénie fébrile
- Thrombopénie
- Réduction des doses de chimiothérapie
- Hospitalisation et ⇗ des coûts

Ludwig H et al J of Geriatric Oncology 2012

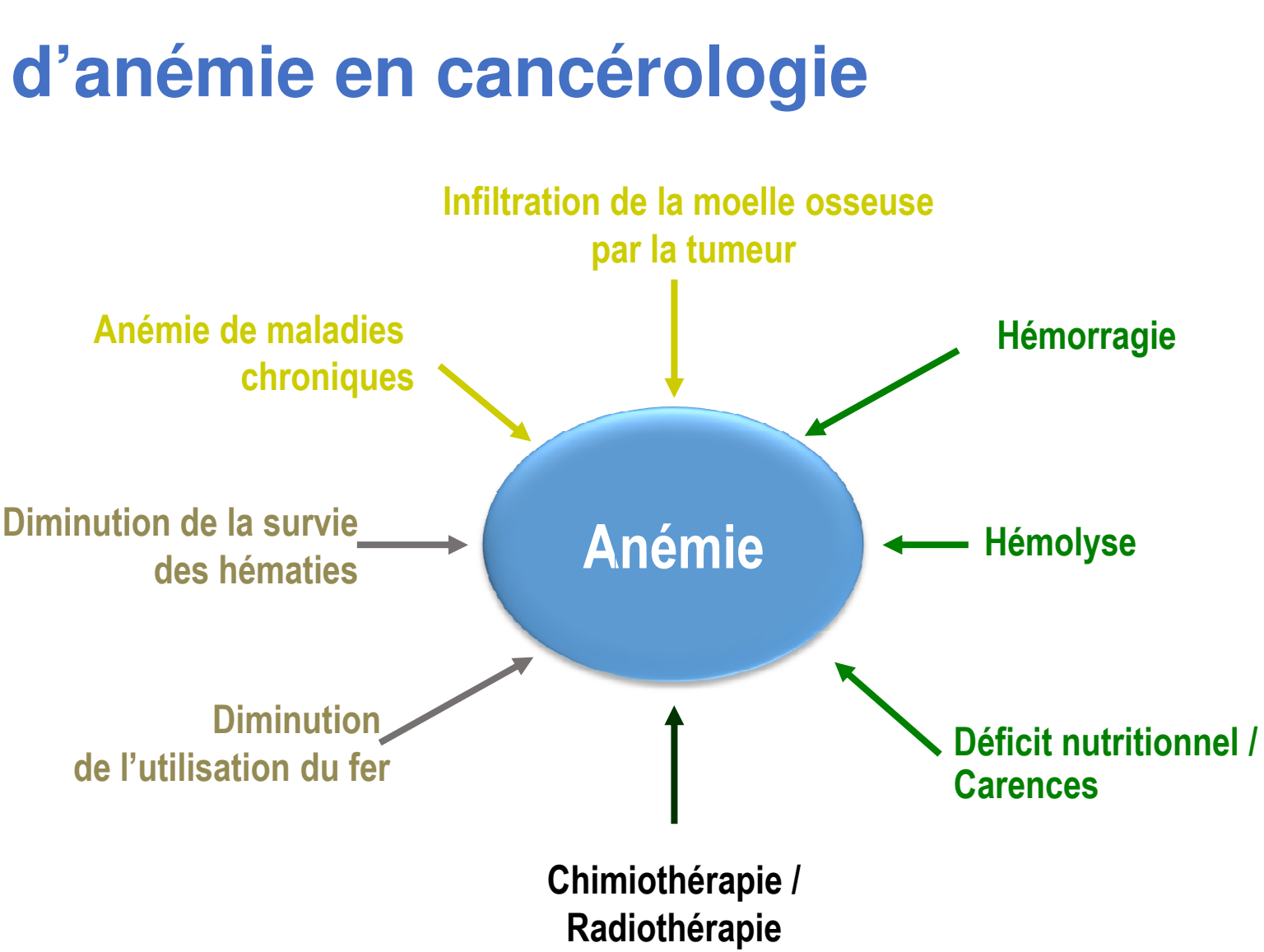
Anémie

- 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)

Reppeto L Crit Rev Oncol Hematol 2009



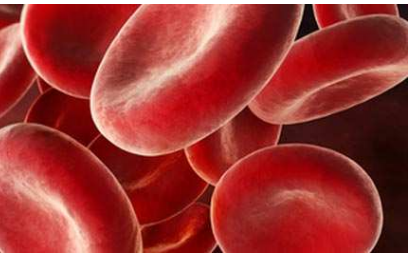
Causes d'anémie en cancérologie

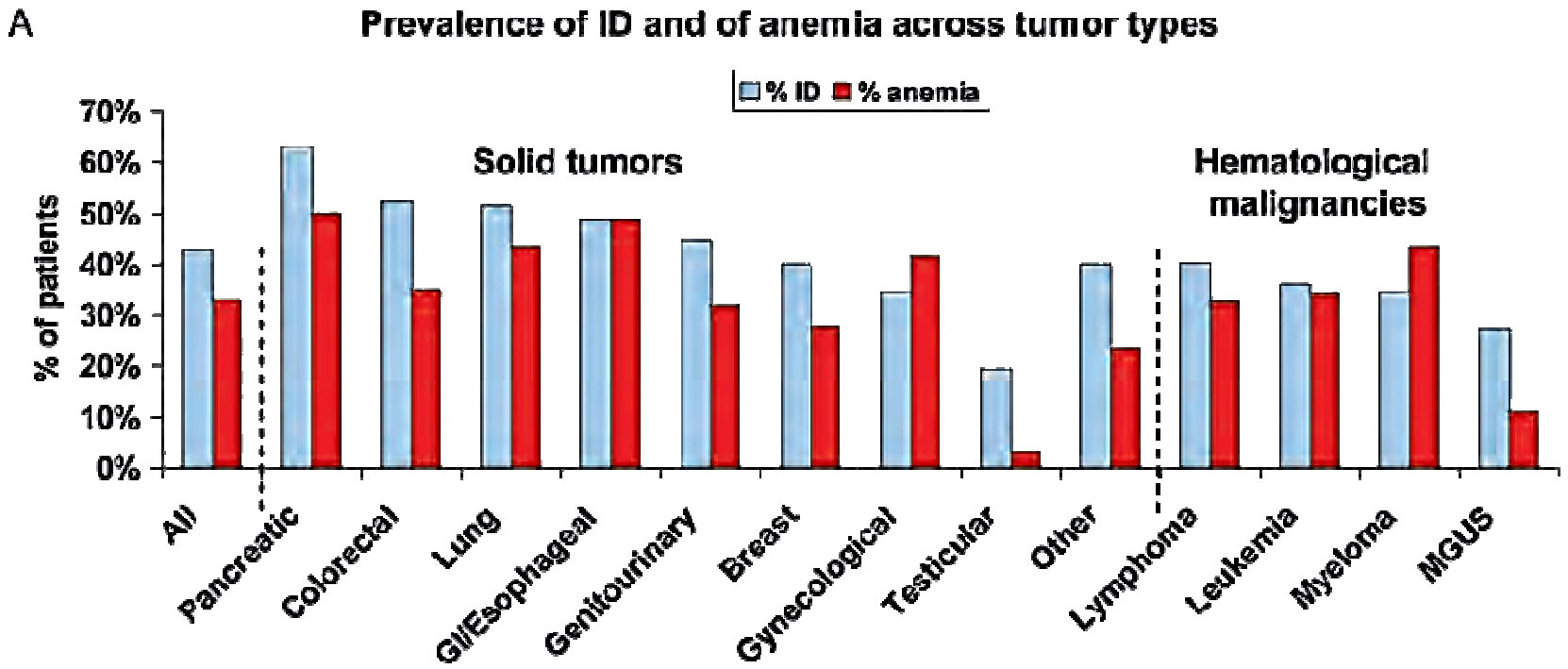


Ludwig H et al J of Geriatric Oncology 2012
Gilreath JA et al Am J Hematol 2014

Carence martiale en oncologie

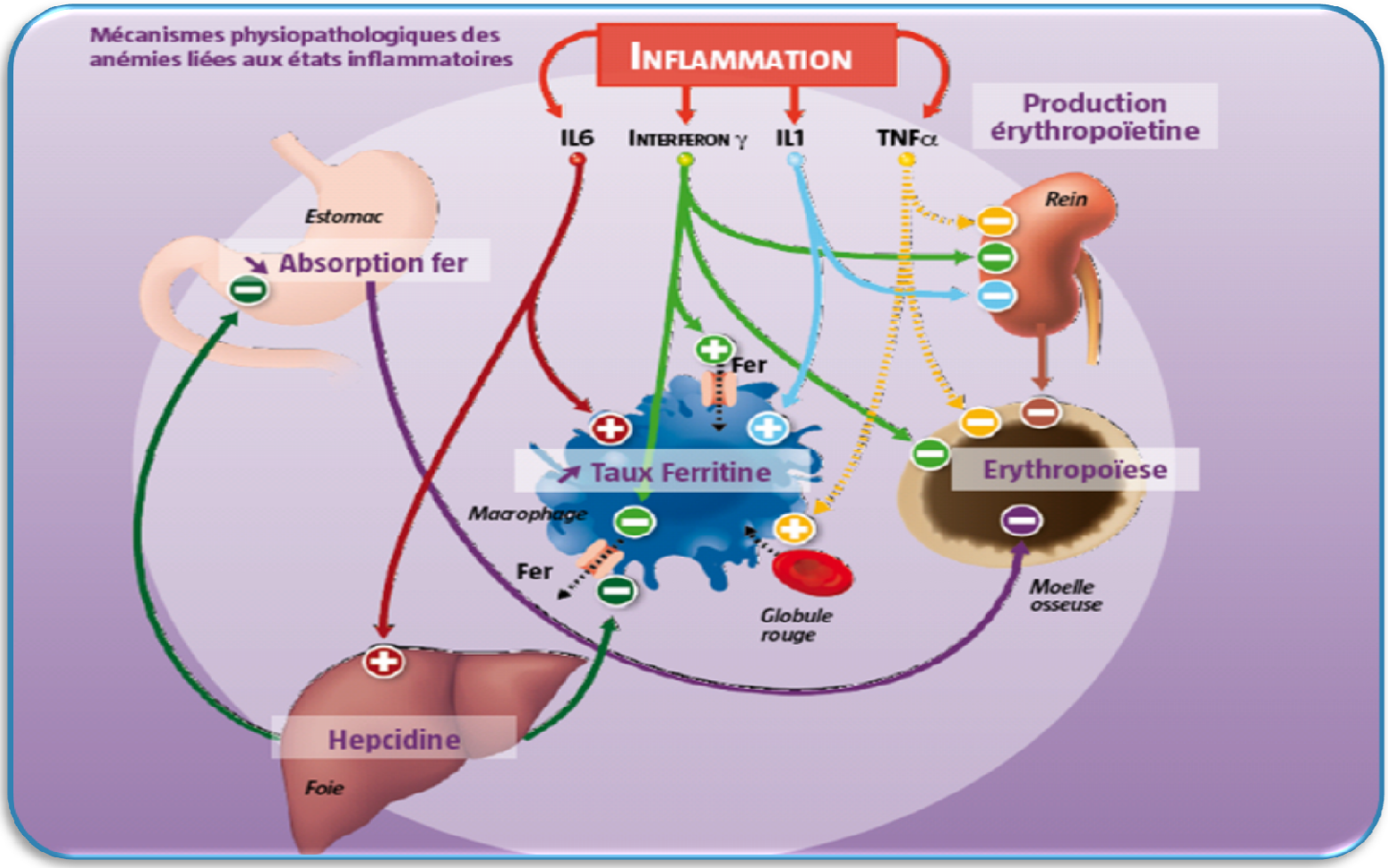
- 1053 patients avec tumeur solide (48 % métastatiques)
- 42,6 % avec carence martiale et 33 % avec anémie





Ludwig H et al., *Ann Oncol* 2013; 24(7):1886–1892

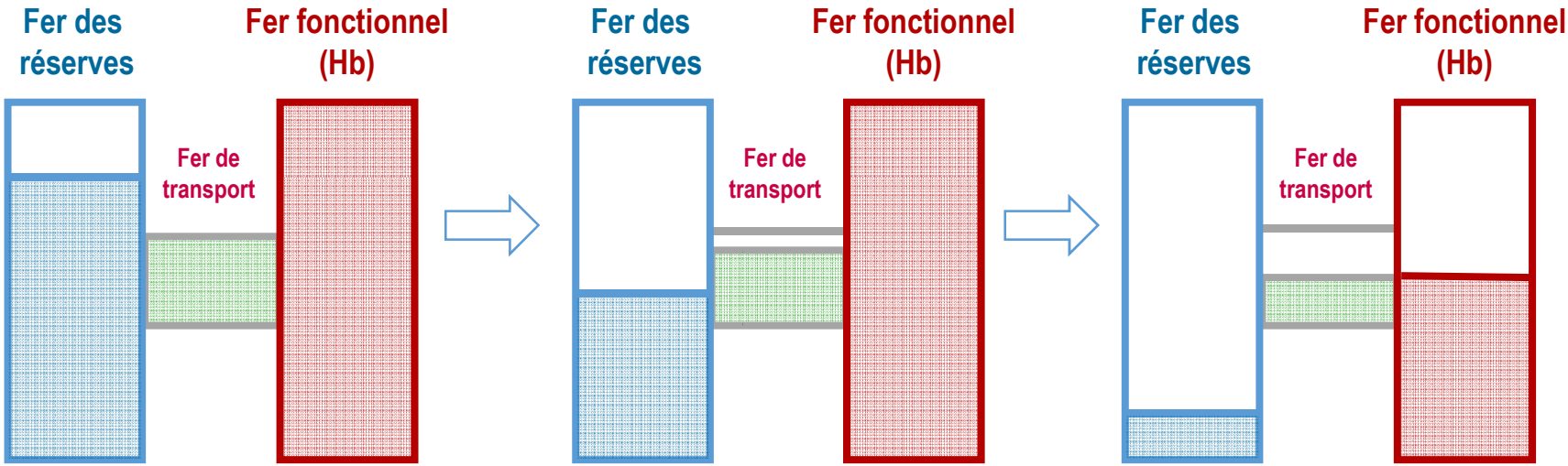
Métabolisme du fer dans les situations inflammatoires



Beyne-Rauzy O. Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. - La Revue de médecine interne.

Carence martiale absolue

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

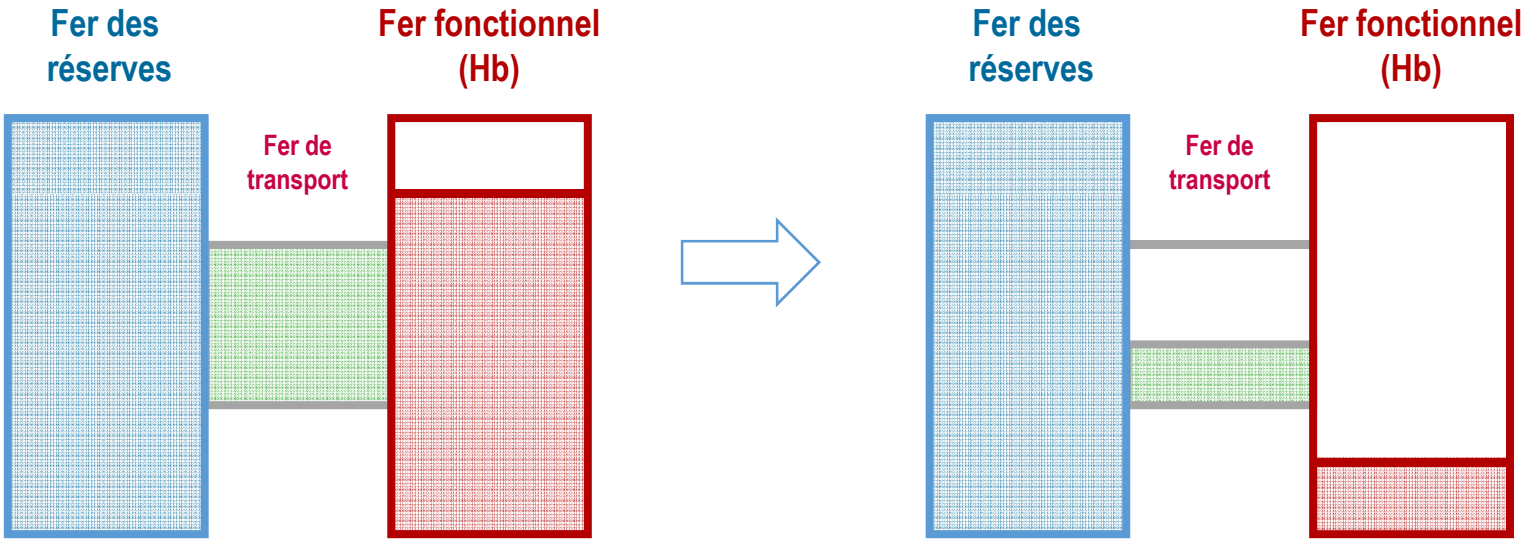


↘ de la ferritine
puis ↘ du CST

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

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

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

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

Ludwig H et al J of Geriatric Oncology 2012

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

Ex: taxanes et anthracyclines liés aux GR ⇨ augmente la fraction libre

Repetto L J Support Oncol 2003

Quels traitements pour l’anémie?

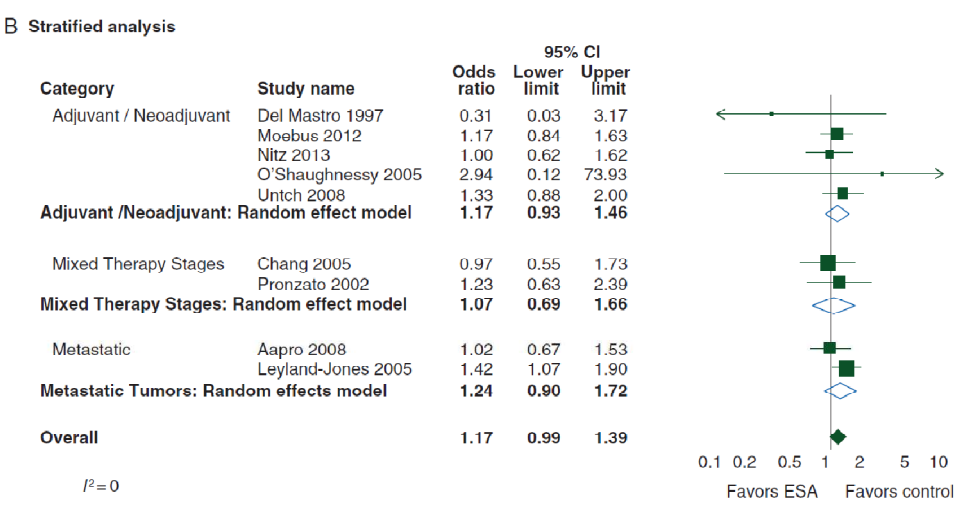
Anémie et cancer: options de traitement

Traitement	Avantages
Transfusions	**Correction immediate de l'anémie,[1] niveau de risque débattu**
Fer oral	**Fer I.V. superieur au fer oral[1]**
EPO sans fer	**Réduction des besoins transfusionnels[2–4]** **Amélioration de la QoL[2–5]** **50–70% de taux de réponse[2,6–8]**
EPO avec fer oral	**Pas d'avantages, plus d'effets secondaires[1,5,9]**
EPO avec fer IV	**Augmentation des taux de répondeurs à plus de 90%[10–14]** **Correction des carences martiales[10–14]** **Réduction des besoins transfusionnels[10]** **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

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



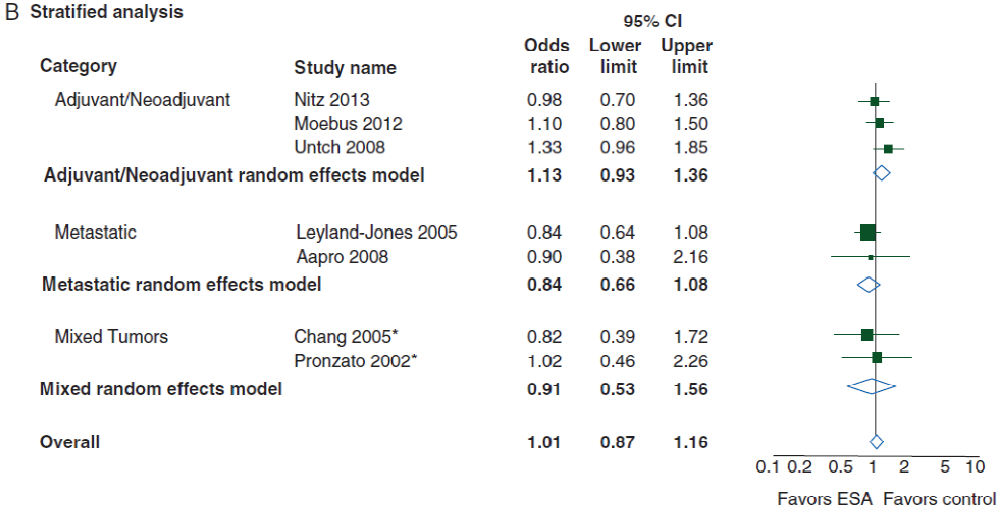
B Stratified analysis

Category	Study name	Odds ratio	95% CI Lower limit	95% CI 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**

$I^2 = 0$

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

Favors ESA Favors control



B Stratified analysis

Category	Study name	Odds ratio	95% CI Lower limit	95% CI 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**

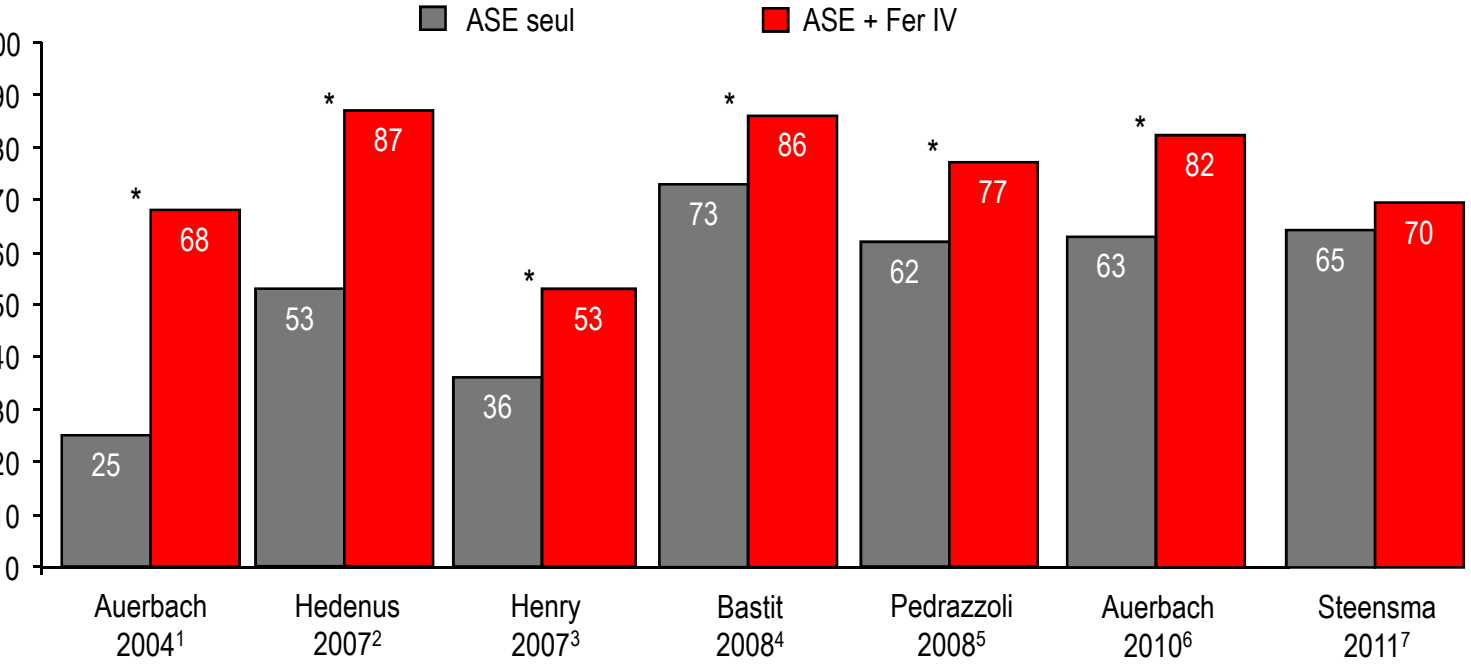
0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

Favors ESA Favors control

Aapro et al Annals of Oncol 2014

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;26:16
5. Pedrazzoli, JCO 2008;26:1619; 6. Auerbach, Am J Hematol 2010;85:655; 7. Steensma, JCO 2011;29

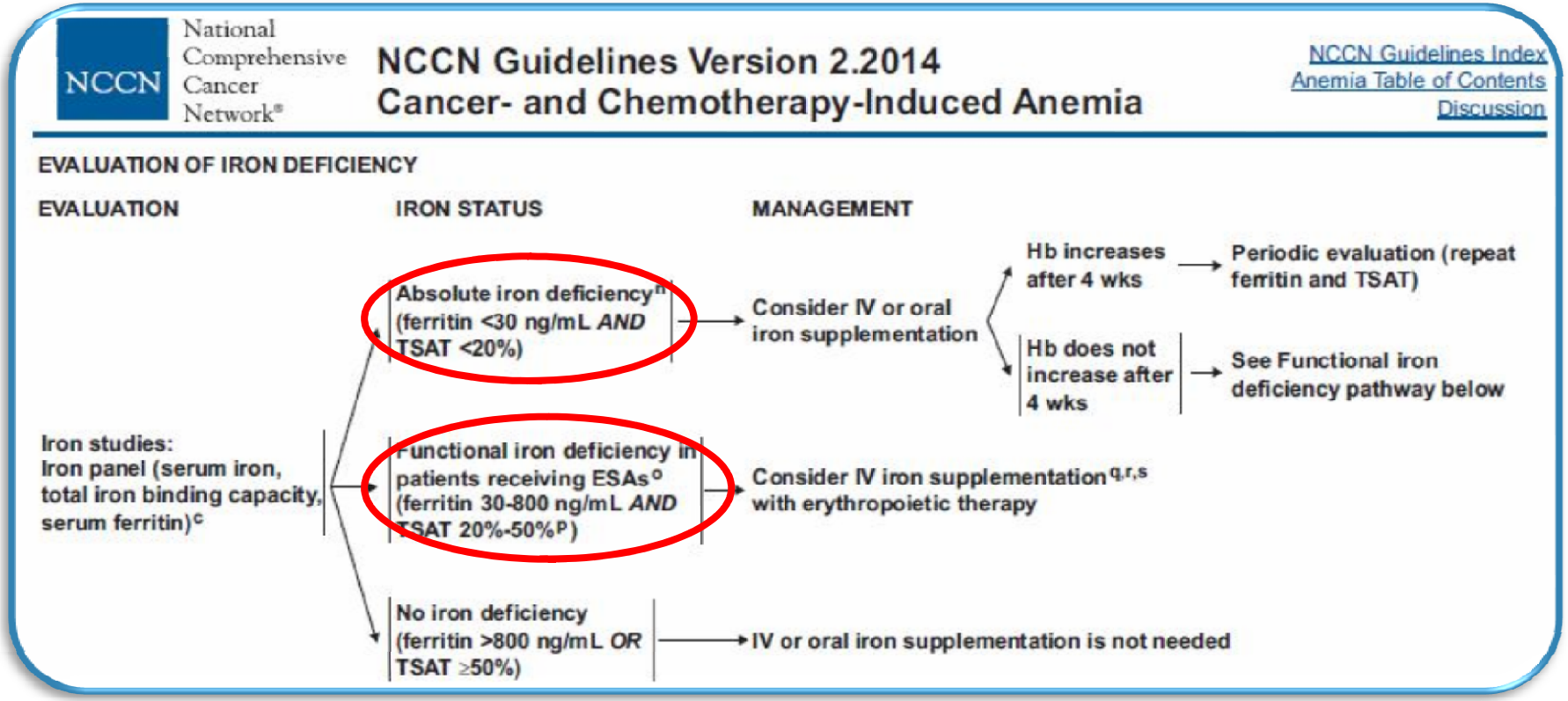
EPO en résumé…

- 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 bénéfices 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

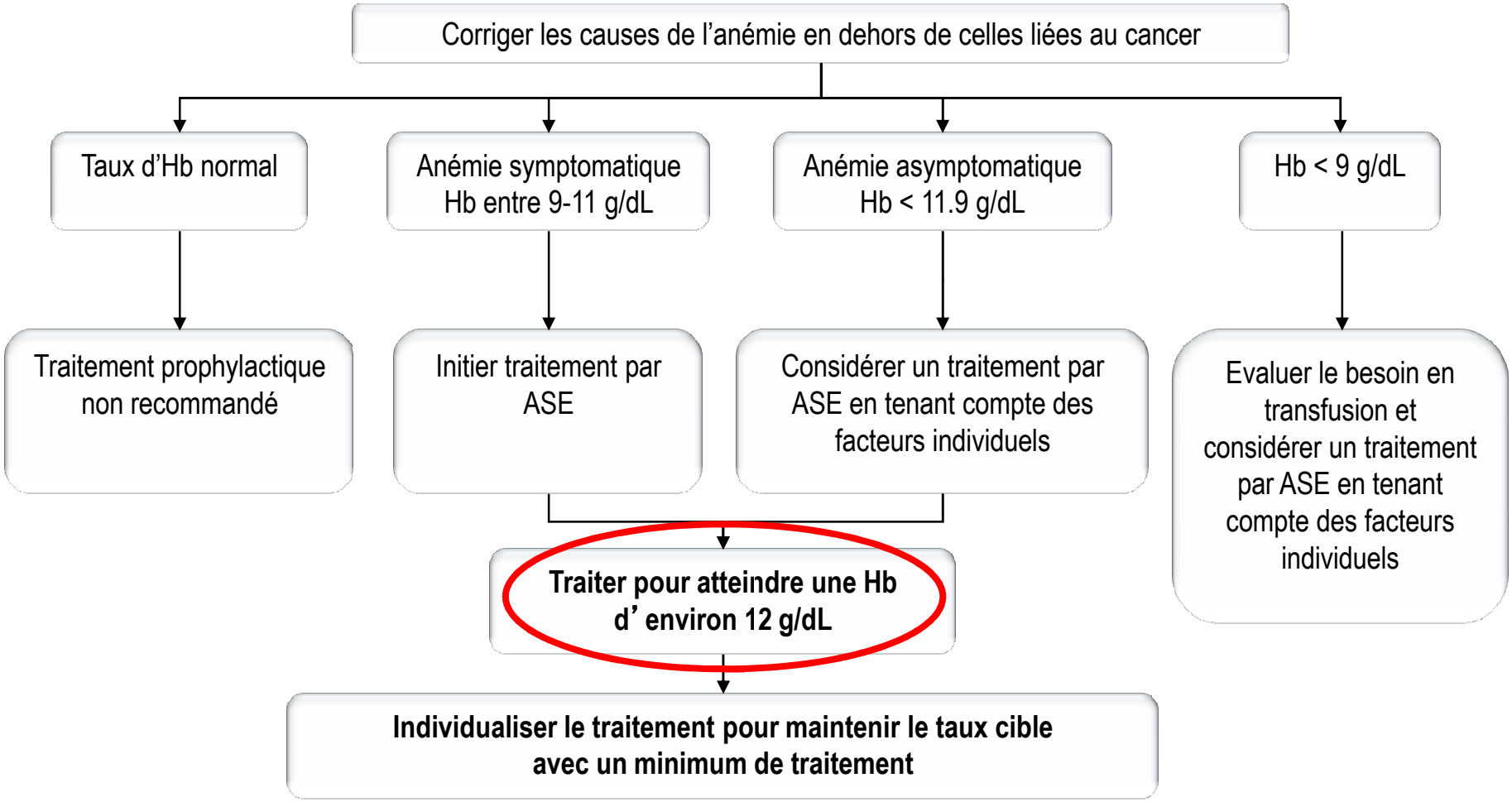
dwig H et al J of Geriatric Oncology 2012
eim A et al J Clin Oncol 2014

Anémie et cancer options de traitement

⇨**Evaluation du statut martial+++**



Algorithme de traitement de l'anémie



EORTC

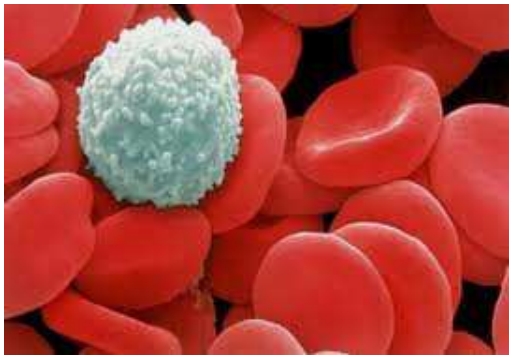
Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents
Oncologist. 2008;13 Suppl 3:33-6
Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer. 2007;43:258-27

Neutropénie

Responsable:

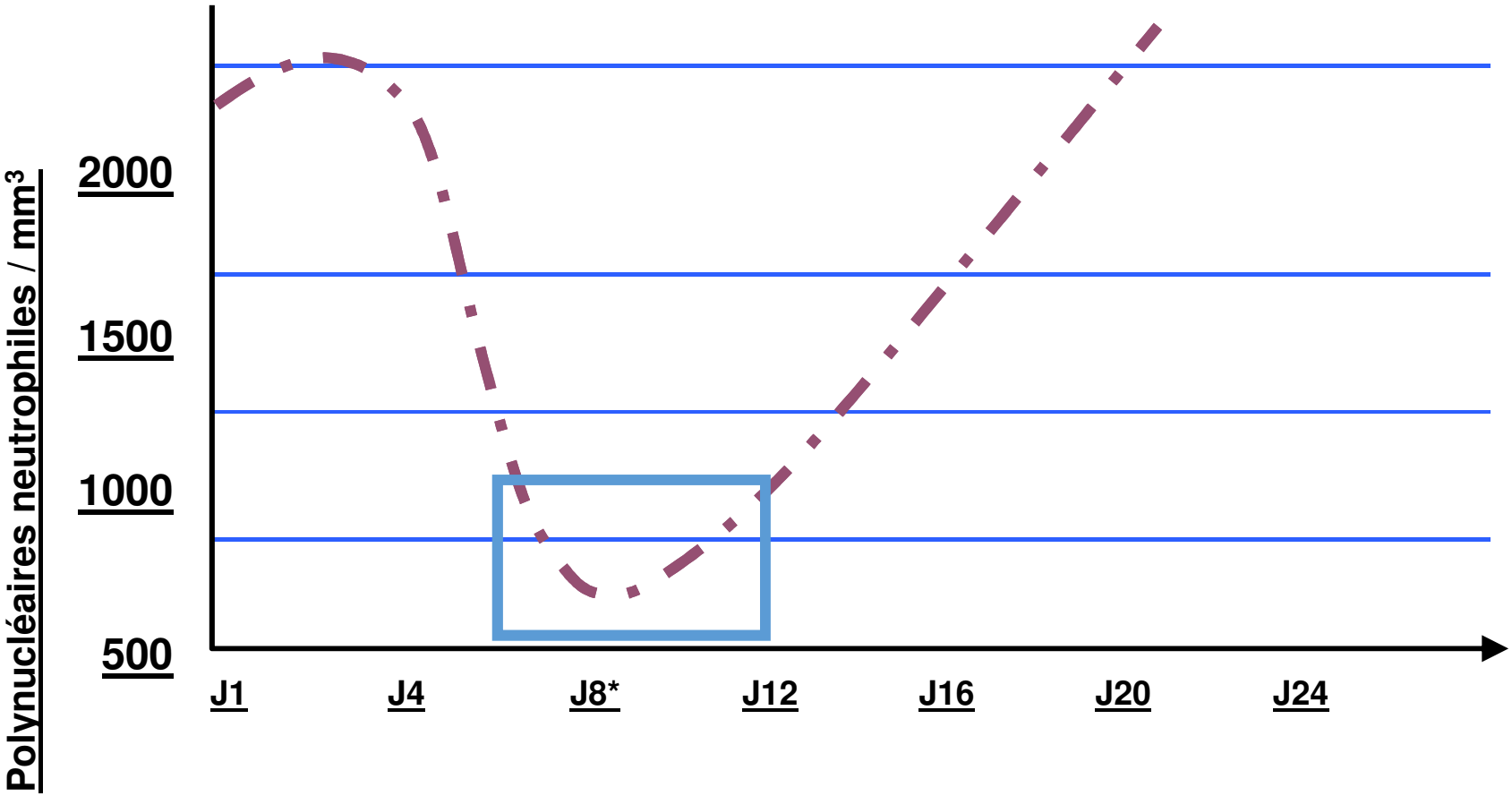
- Infections sévères (⇨neutropénie fébrile): fonction du nb de comorbidités
- Hospitalisations prolongées et risque de mortalité (~5% pour les tumeurs solides à 11% en hématologie)
- Retard de traitement ainsi que réduction des doses de chimiothérapie

  ⇨ Réduction de la dose intensité théorique et de l'efficacité de la chimiothérapie



de Naurois, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO
inical 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

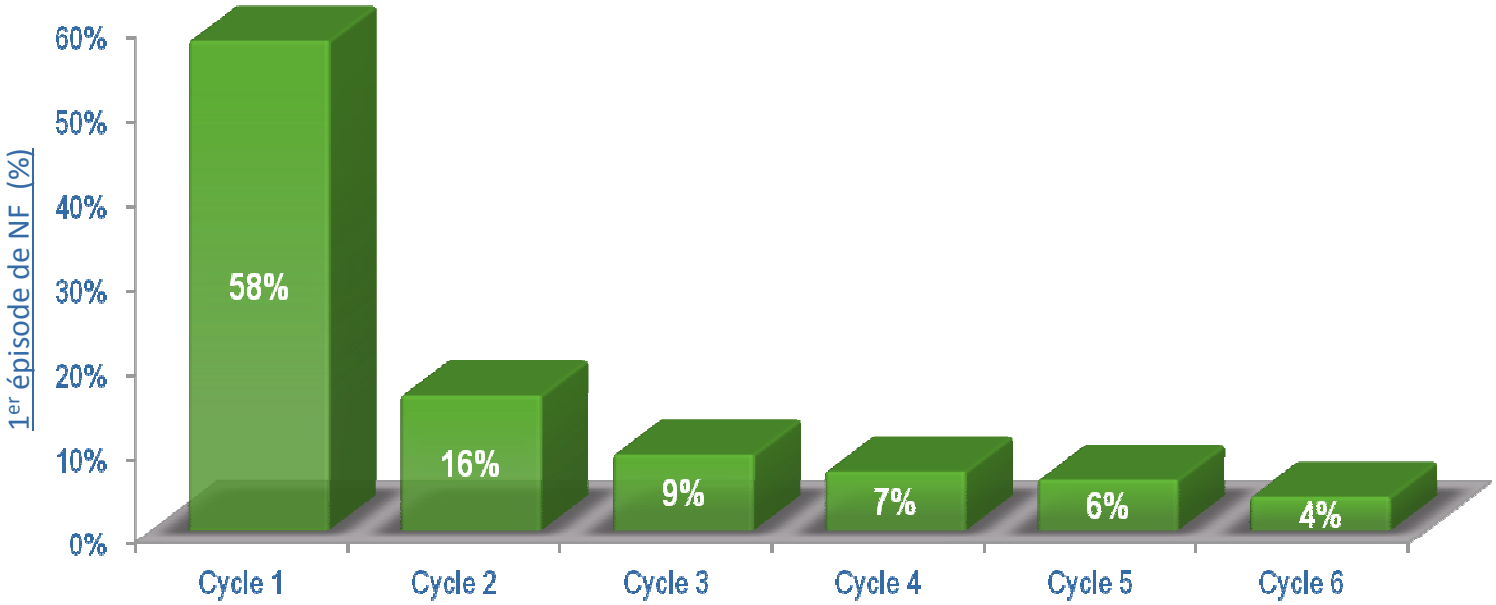
- Neutropénie fébrile : complication fréquente et potentiellement grave chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie.

- Définition :
  - Taux de polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10^9/L ou < 1,0 x 10^9/L avec chute prévisible à < 0,5 x 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°C ou deux prises consécutives à 38°C à 2 heures d'intervalle

Lyman, et al. Risk of Mortality in Patients With Cancer Who Experience Febrile Neutropenia. Cancer 2010
M.S. Aapro, 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 1ers cycles représentent une période particulièrement à risque +++



Incidence du 1er épisode de NF en fonction des cycles

58% des 1ers épisodes de NF surviennent au cours du 1er 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

Lyman, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2003

Age et survenue de neutropénie fébrile

- Le risque de NF et d'hospitalisation pour NF augmente:

⇨ après 65 ans (LNH)

⇨ lors du 1er 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

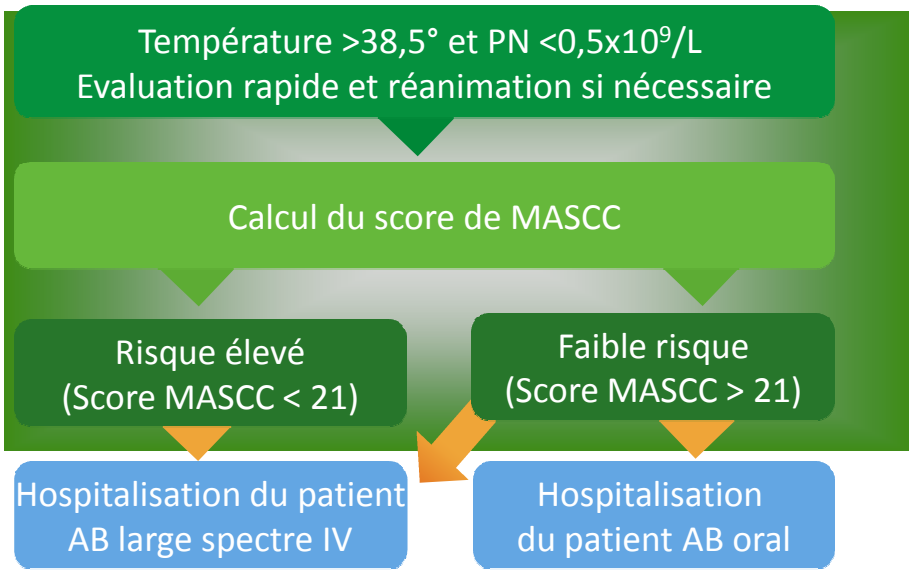
- Le patient doit répondre à tous les critères suivants:
  - Neutropénie attendue de courte durée (moins de 7 j)
  - Score MASCC ≥ 21
  - Absence d'évolution tumorale importante
  - Absence de comorbidité grave
  - Absence d'ATCD d'infection sévère documentée
  - Absence d'ATCD d'infection clinique sur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

Naeim A et al J Clin Oncol 2014

Traitement de la NF : Les recommandations

Score de MASCC (non spécifique du SA)

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 Fungique 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)

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

Recommandations d'utilisation G-CSF

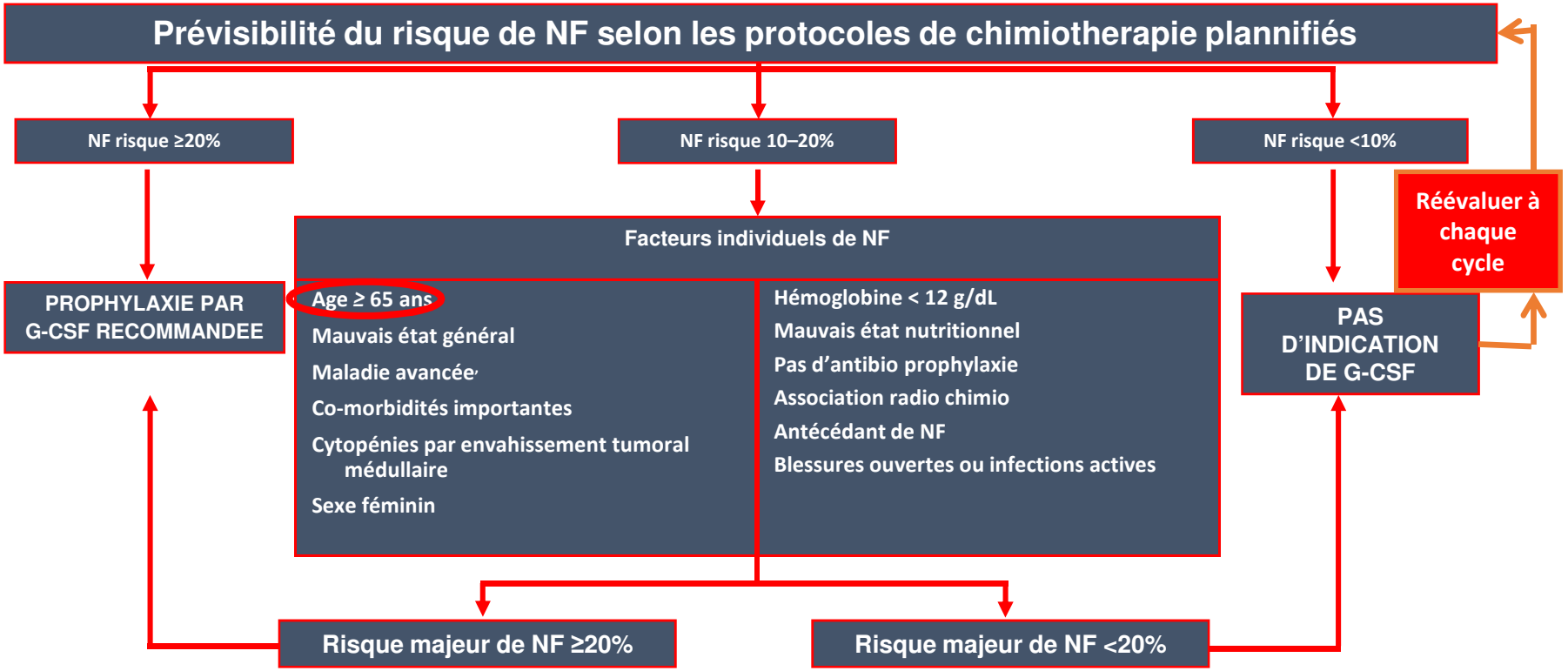
Utilisation de G-CSF ou **facteurs de croissance granulocytaire:**

- Stimulent la prolifération et maturation des cellules progénitrices de la lignée neutrophile
- Prévenir les neutropénies chimio-induites (NCI) et neutropénies fébriles (NF)
- Respecter le schéma optimal de chimiothérapie (curatif / palliatif)
- Administrer fonction des protocoles de chimiothérapie et des facteurs de risque individuels des patients

Le G-CSF (filgrastim, lenograstim*)*
Le G-CSF de longue durée d'action (pegfilgrastim*):* G-CSF pégylé

⇨Aucune contre indication liée à l'âge

Recommandations pour l'utilisation des G-CSF



Cet algorithme représente une interpretation 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.

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

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

Efficacité des G-CSF dans la prévention des NF

- Méta-analyse de 17 essais controlés 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

Réduction RR
NF
avec G-CSF *

46 %

Réduction RR
mortalité liée à une infection
avec G-CSF **

45 %

Réduction RR
mortalité précoce
avec G-CSF ***

40 %

- **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