

Impact du plafonnement de la surface corporelle dans les chimiothérapies du DLBCL

Réunion COPOB-Saint Brieuc

6 avril 2017

Dr Caroline Gay - Dr Marie Antoinette Lester - Pr Roch Houot

Conflit d'intérêt

- ▶ Pas de conflit d'intérêt à déclarer.

Introduction

Contexte : augmentation de l'incidence des patients avec une surface corporelle (SC) $>2m^2$ (surpoids, obésité, augmentation de la taille moyenne).

Recommandations de l'ASCO :

- ▶ Réductions arbitraires chez l'obèse: **diminution de la PFS** (cancer colorectal, cancer du sein).
- ▶ Utilisation du poids réel / obèse : pas de majoration de la toxicité.

Lymphome non hodgkinien :

- ▶ Relation dose intensité de la chimiothérapie/ efficacité.
- ▶ Dans la littérature : impact du plafonnement de la SC non étudié.

Objectifs: évaluation de la **sécurité** et de l'**efficacité** du plafonnement et du non plafonnement de la SC chez les patients avec une **SC élevée** atteints de DLBCL.

Matériels et méthodes

Analyse poolée : LNH-75, LNH 98-5, LNH 03-2B, LNH03-6B.

Protocoles : (R) - CHOP ou R-ACVBP.

Analyse selon la dose de doxorubicine et selon la dose de rituximab.

3 groupes :

- ▶ SC théorique : poids et taille à l'inclusion.
- ▶ SC observée : dose administrée / dose prévue dans le protocole.

	SC théorique	SC observée
SC < 2,1m ² = groupe A	< 2,1m ²	< 2,1m ²
SC ≥ 2,1m ² cappée = groupe B	≥ 2,1m ²	< 2,1m ²
SC ≥ 2,1m ² non cappée = groupe C	≥ 2,1m ²	≥ 2,1m ²

Matériels et méthodes

Critères de jugements :

- ▶ Mortalité liée au traitement.
- ▶ Survie sans progression (PFS).
- ▶ Survie globale (OS).

Analyses statistiques :

- ▶ Test de χ^2 : caractéristiques des patients, mortalité liée au traitement.
- ▶ Estimation des courbes de la PFS et de l'OS : méthode de Kaplan Meier et test de logrank.
- ▶ Ajustement de la PFS et de l'OS selon le sexe, le score aalPI : modèle de Cox.
- ▶ Tests bilatéraux, $p < 0,05$.

Résultats-analyse selon la dose de doxorubicine.

Répartition : **Groupe A** n=1232 / **Groupe B** n=119 / **Groupe C** N=33

Caractéristiques des patients :

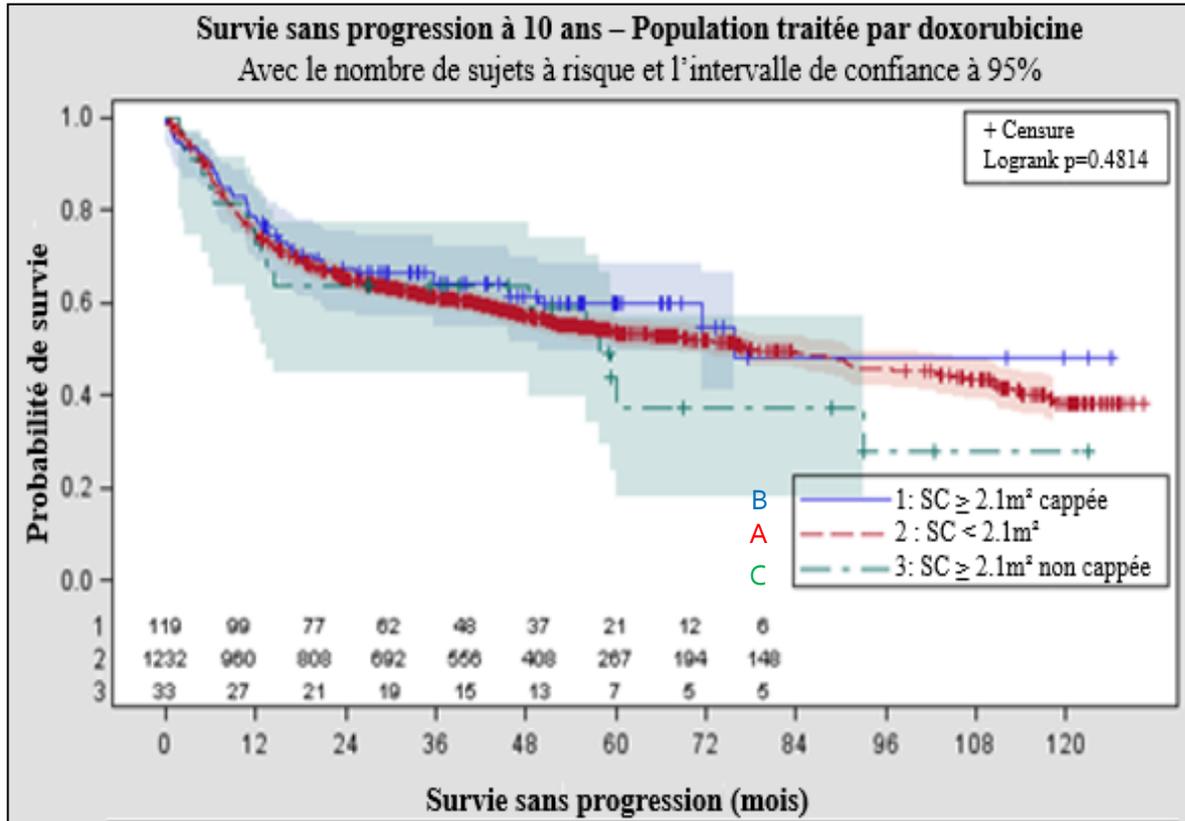
- Patients du **groupe A**: plus âgés ($p < 0,001$), plus de femmes ($p < 0,001$), IMC plus bas ($p < 0,001$), score aalPI plus élevé ($p = 0,031$), plus de symptômes B ($p < 0,001$).
- Groupes comparables pour les caractéristiques : stade Ann Arbor , nombre de site extra-ganglionnaire, atteinte du système nerveux central, stratégie thérapeutique.

Mortalité liée au traitement :

- ▶ **Groupe A** : 3,9%.
- ▶ **Groupe B** : 6,7 %.
- ▶ **Groupe C** : 6,1%.

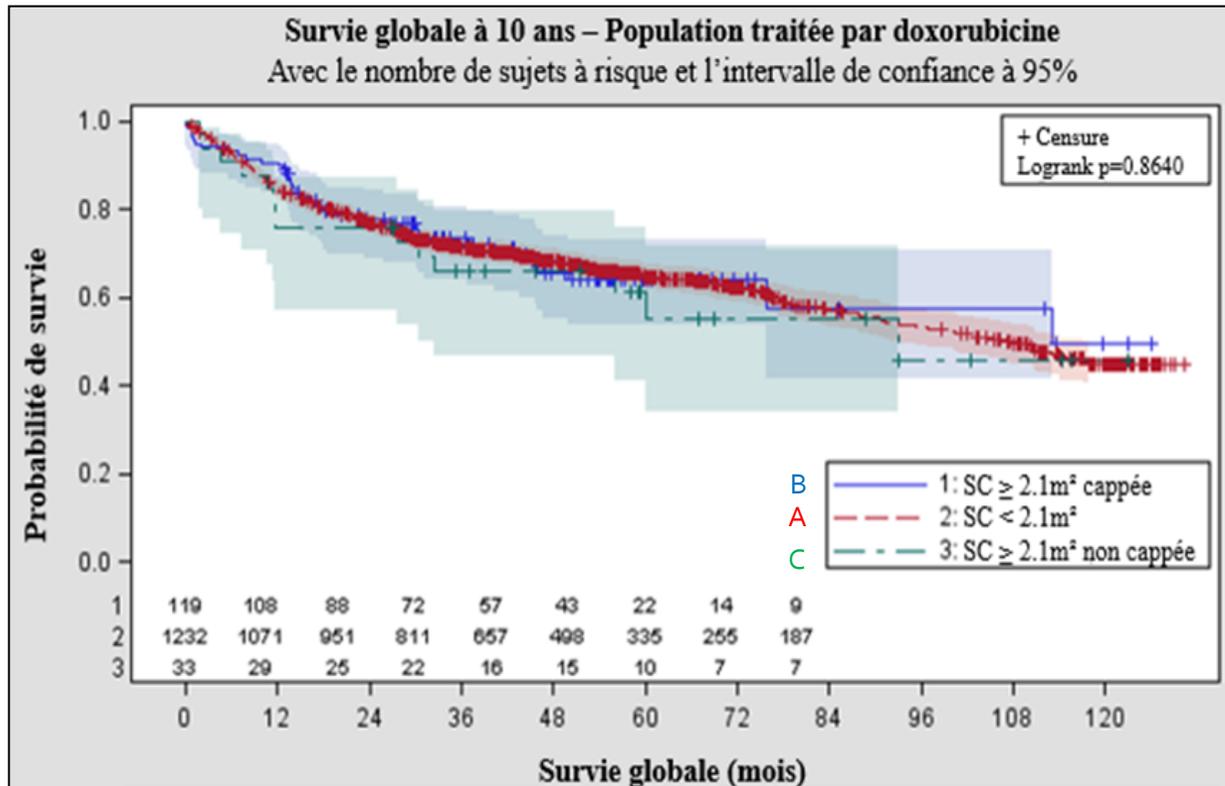
$p = 0,293$

Résultats-analyse selon la dose de doxorubicine.



	HR (95% IC)	p
Ajustement selon le sexe		
SC < 2,1m ²	1.264 [0.93 ; 1.717]	0.135
SC ≥ 2,1m ² cappée (ref)	1	-
SC ≥ 2,1m ² non cappée	1.351 [0.783 ; 2.33]	0.279
Ajustement selon le score aaPI		
SC < 2,1m ²	1.060 [0.784 ; 1.432]	0.706
SC ≥ 2,1m ² cappée (ref)	1	-
SC ≥ 2,1m ² non cappée	1.347 [0.781 ; 2.324]	0.284

Résultats-analyse selon la dose de doxorubicine.



	HR (95% IC)	p
Ajustement selon le sexe		
SC $< 2,1m^2$	1.13 [0.809 ; 1.58]	0.472
SC $\geq 2,1m^2$ cappée (ref)	1	-
SC $\geq 2,1m^2$ non cappée	1.168 [0.634 ; 2.151]	0.619
Ajustement selon le score aalPI		
SC $< 2,1m^2$	0.949 [0.684 ; 1.317]	0.754
SC $\geq 2,1m^2$ cappée (ref)	1	-
SC $\geq 2,1m^2$ non cappée	1.152 [0.625 ; 2.123]	0.649

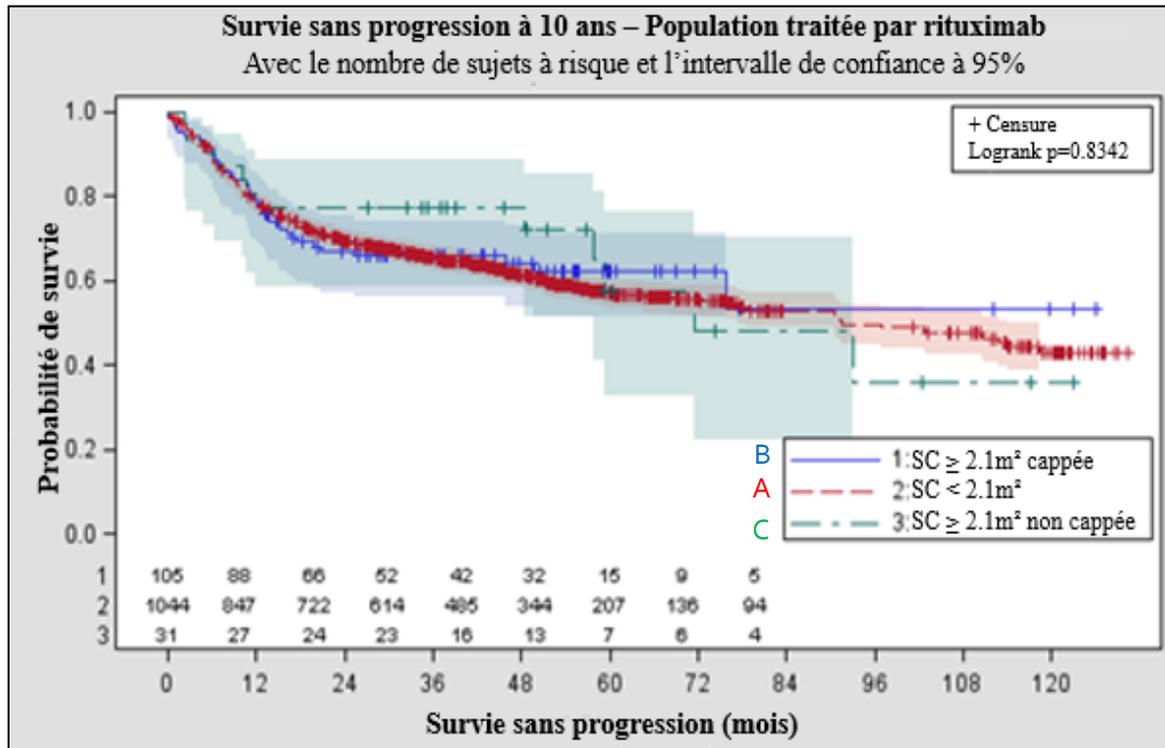
Résultats-analyse selon la dose de rituximab.

Répartition : **Groupe A** N=1044 / **Groupe B** N=105 / **Groupe C** N=31

Caractéristiques des patients

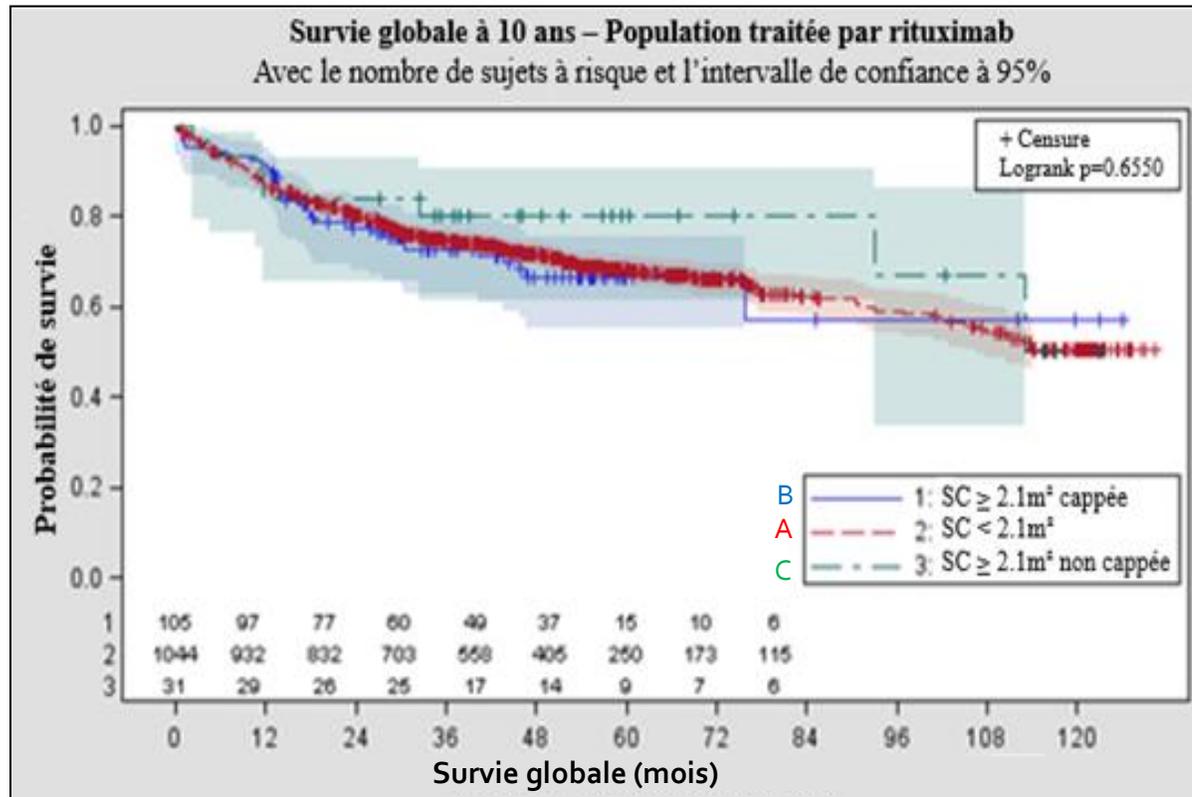
- Patients du **groupe A**: plus âgés ($p < 0,001$), plus de femmes ($p < 0,001$), IMC plus bas ($p < 0,001$), score aalPI plus élevé ($p = 0,002$), plus de symptômes B ($p = 0,005$).
- Patients du **groupe C**: maladie moins étendue ($p = 0,016$), plus fréquemment traités par le protocole R-ACVBP ($p = 0,010$).
- Groupes comparables pour les caractéristiques : nombre de sites extra-ganglionnaire atteints, atteinte du système nerveux central.

Résultats-analyse selon la dose de rituximab.



	HR (95% IC)	p
Ajustement selon le sexe		
SC < 2,1m ²	1,173 [0,835 ; 1,648]	0,357
SC ≥ 2,1m ² cappée (ref)	1	-
SC ≥ 2,1m ² non cappée	0,943 [0,493 ; 1,806]	0,860
Ajustement selon le score aalPI		
SC < 2,1m ²	0,942 [0,675 ; 1,314]	0,725
SC ≥ 2,1m ² cappée (ref)	1	-
SC ≥ 2,1m ² non cappée	0,959 [0,501 ; 1,836]	0,899

Résultats-analyse selon la dose de rituximab.



	HR (95% IC)	p
Ajustement selon le sexe		
SC < 2,1m ²	1,02 [0,707 ; 1,49]	0,892
SC $\geq 2,1m^2$ cappée (ref)	1	-
SC $\geq 2,1m^2$ non cappée	0,706 [0,325 ; 1,534]	0,379
Ajustement selon le score aalPI		
SC < 2,1m ²	0,815 [0,566 ; 1,173]	0,271
SC $\geq 2,1m^2$ cappée (ref)	1	-
SC $\geq 2,1m^2$ non cappée	0,736 [0,339 ; 1,598]	0,438

Discussion

Mortalité liée au traitement :

SC < 2,1m² : 3,9% vs SC ≥ 2,1m² cappée : 6,7% vs SC ≥ 2,1m² non cappée : 6,1%.
(p=0,293).

Facteurs confondants : performance status, âge, comorbidités, protocole chimiothérapeutique.

Littérature : poids réel et absence de majoration de la toxicité aiguë / mortalité liée au traitement.

Analyse de survie : pas d'impact du plafonnement de la SC pour le calcul de la dose de doxorubicine et de rituximab sur la PFS et l'OS.

- Résultats similaires chez les patients atteints de LAM.
- Diminution de la clairance de la doxorubicine chez les patients en surpoids ou obèse.
- Influence de la taille tumorale / concentration plasmatique du rituximab.

Limites

- ▶ Etude rétrospective.
- ▶ Groupes peu comparables.
- ▶ Déséquilibre des effectifs.
- ▶ Biais de sélection : patients avec une $SC < 2,1\text{m}^2$ et dose réduite de chimiothérapie.

Conclusion

Plafonnement ou pas de plafonnement de la SC chez les patients avec une $SC > 2m^2$ atteints de DLBCL ?

- ▶ Les deux options sont acceptables.
 - ▶ Absence de majoration de la mortalité liée au traitement si non plafonnement de la SC.
 - ▶ Pas d'impact délétère sur la survie si plafonnement de la SC.

Merci pour votre attention.