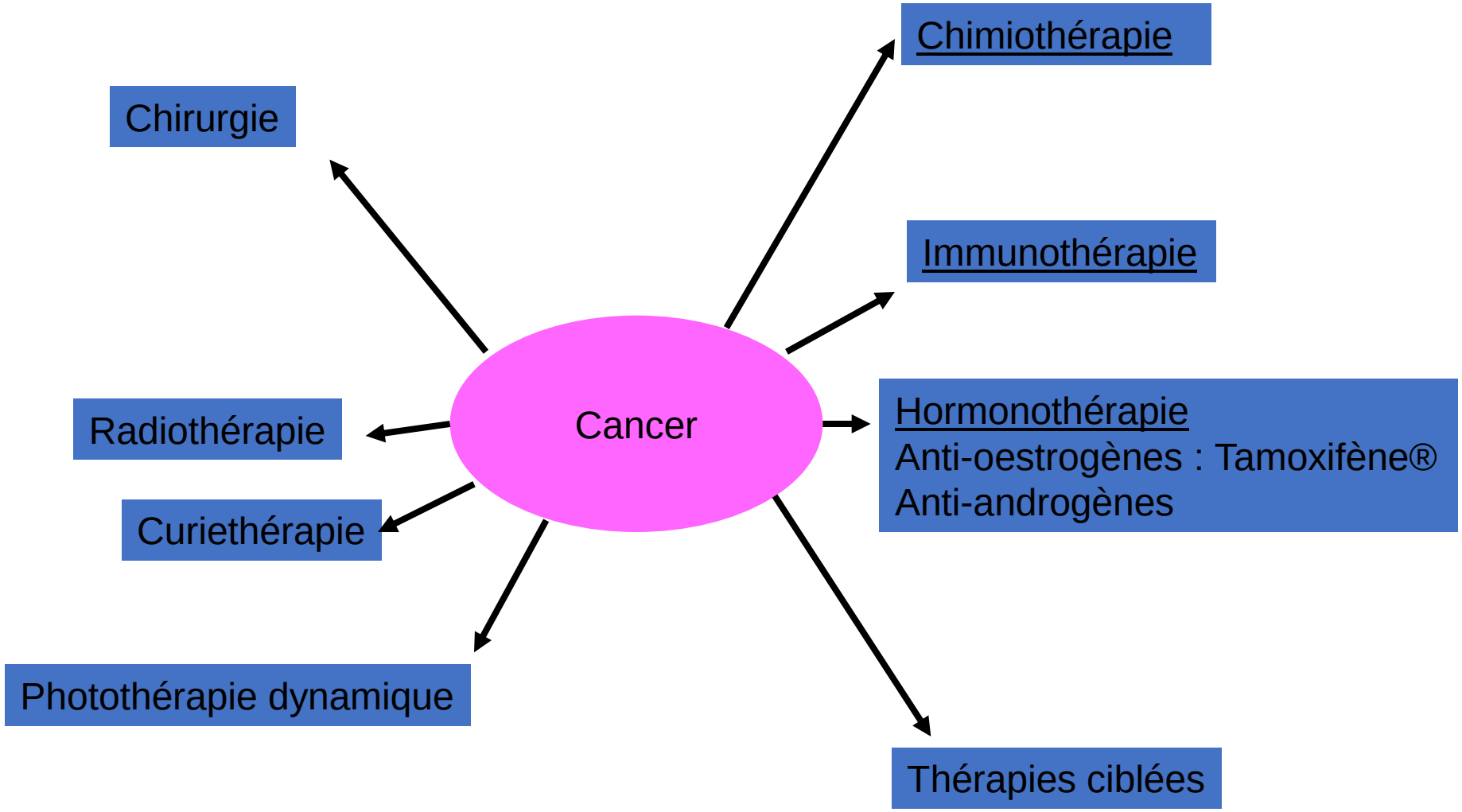
Toxicité hématologiques des traitements du cancer chez la personne âgée

Dr Delphine Mollon

Oncologue médicale

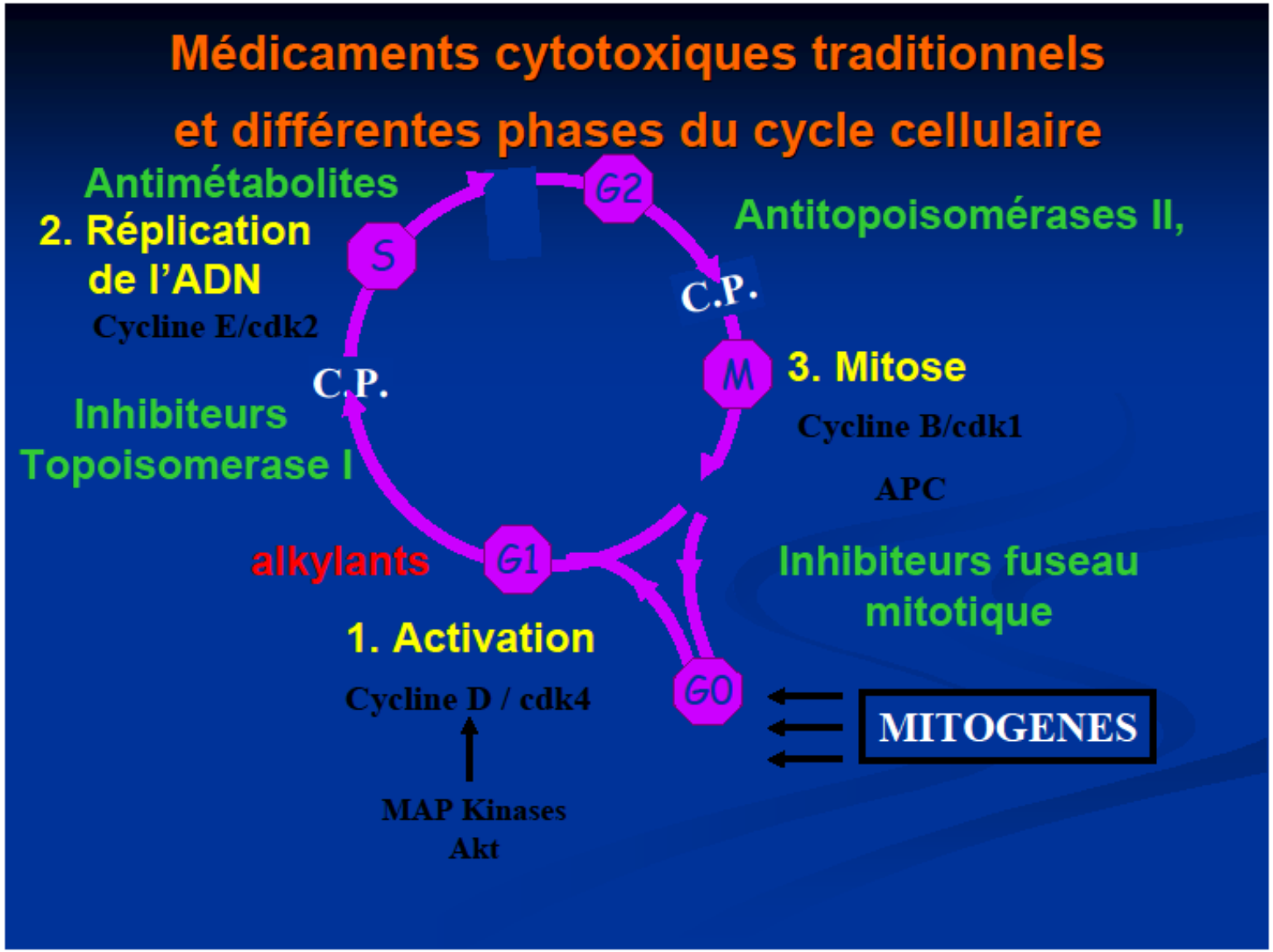
CHIC Quimper

Traitements du cancer



Définition de la chimiothérapie

- Méthode thérapeutique utilisant des médicaments toxiques pour la cellule cancéreuse, interférant avec son métabolisme ou sa division
- Permet d’introduire des médicaments dans l ’ADN
- action directe sur l’ADN
- action indirecte sur l’ADN (synthèse)
- action sur la division (antimitotiques)


Médicaments cytotoxiques traditionnels
et différentes phases du cycle cellulaire
Antimétabolites
2. Réplication
de l'ADN
Cycline E/cdk2
S
G2
C.P.
Antitopoisomérases II,
M
3. Mitose
Cycline B/cdk1
APC
C.P.
Inhibiteurs
Topoisomerase I
alkylants
G1
Inhibiteurs fuseau
mitotique
1. Activation
Cycline D / cdk4
G0
MITOGENES
MAP Kinases
Akt

Situation

Néo-adjuvant

- **précède le traitement loco-régional** des tumeurs localement évoluées dont le potentiel métastatique est important.

<u>double objectif</u> :

- permettre une **réduction tumorale** en rendant le traitement local plus aisé et moins mutilant

- **stériliser** le plus précocement possible la dissémination métastatique microscopique

Situation

Exclusive

- utilisée dans le traitement des cancers chimio-sensibles et chimio-curables.

- Elle fait le plus souvent appel à des combinaisons de 2 à 4 médicaments administrés durant 3 à 6 cycles.

Ex : cancer du testicule, lymphome de Hodgkin et non hodgkinien, cancer anaplasique à petites cellules, leucémies

Situation

Adjuvant :

- s’adresse à un patient en rémission complète de sa maladie et qui a eu un traitement loco-régional, mais dont le **risque de dissémination est élevé.**

- L’objectif est de stériliser précocement une maladie métastatique infraclinique microscopique.

Situation

Métastatique

- rarement curatif, souvent palliatif
- s’adresse à des patients métastatiques.
- le but est de diminuer la masse tumorale, diminuer la douleur, retarder les symptômes liés au cancer et améliorer la qualité de vie.

Situation

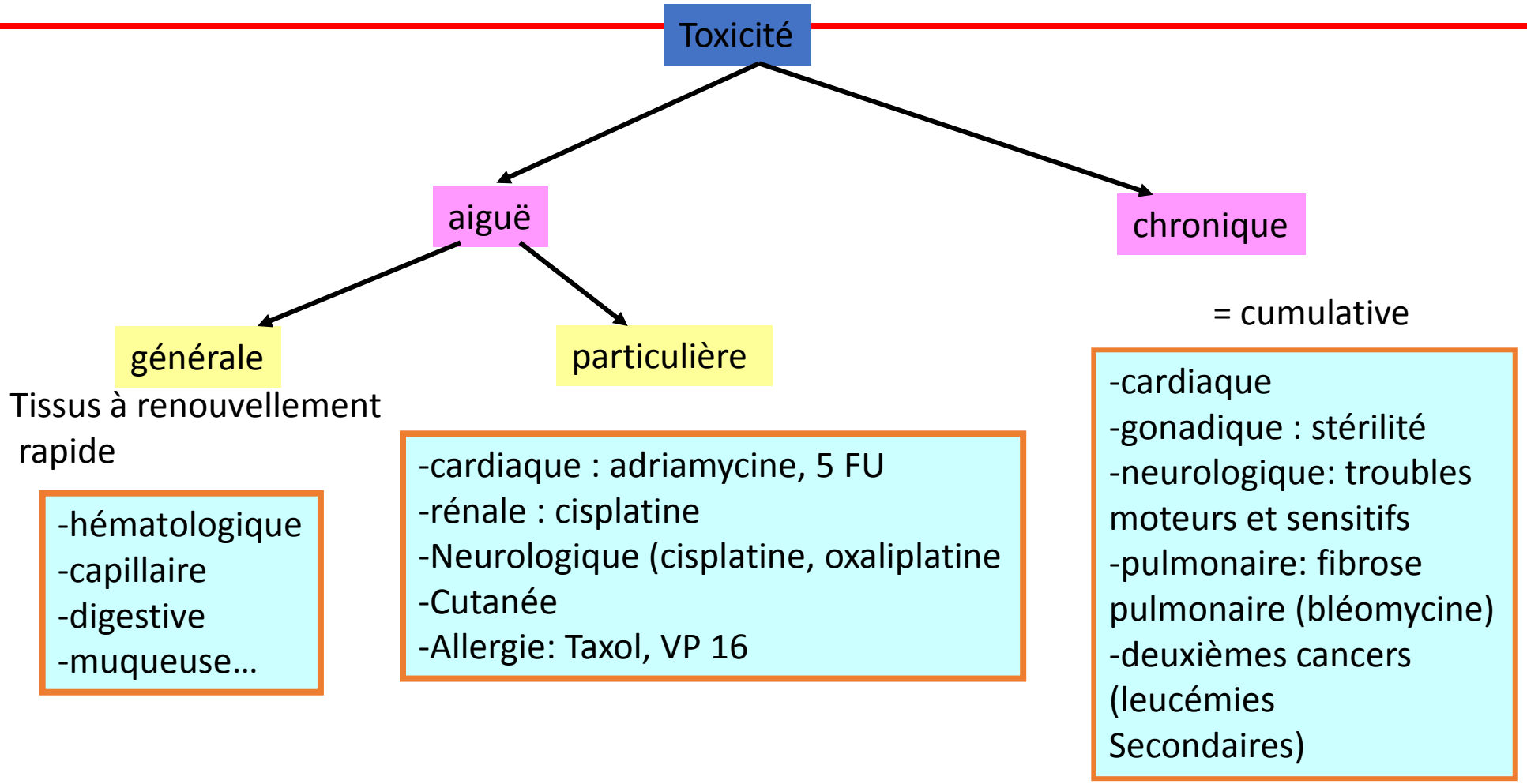
Radiosensibilitatrice ou concomitante dans

le cas d’une administration parallèle à la radiothérapie

Mise en route

- Voie d ’administration : systémique ou régionale
- Respect de règles de bon usage : validation en RCP, respect des indications et des contre indications, des posologies, des modalités de surveillance…
- Information et éducation du patient et de ses proches; remis du PPS, dispositif d’annonce, AMA…
- Prescription standardisé
- Mise en route : vérification de l’EG, des paramètres biologiques, des toxicitées survenues dans l’intercure…
- surveillance clinique et biologique

Activité non spécifique



Effets secondaires

- **Pourquoi** : les cellules saines se divisent aussi et ont des capacités de réparation.
- **Temporaires ou définitifs** (capacités de réparation différentes d'un tissu à l'autre)
- **Cumulatifs ou non**
- Accessibles à une **prévention ou non**

Particularités de la personne agée

-**pharmacocinétique différente** : volume de distribution modifié (diminution de la masse musculaire, augmentation de la masse grasse et diminution du taux de protéines plasmatiques(dénutrition)) d'où diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles et concentration plasmatique augmentée

- **métabolisme et élimination** diminués en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique

- **pharmacodynamique** modifiée par la polymédication (interaction multiples).

- **diminution des réserves** de l'organisme, notamment en ce qui concerne les toxicités médullaires, cardiaques, rénales et neurologiques.

Toxicité hématologique

- C’est la toxicité la plus fréquente : 80 % des cytotoxiques
- **Mécanisme**
  - arrêt du renouvellement médullaire des cellules circulantes
  - retentissement sur les lignées à courte durée de vie (polynucléaires, plaquettes)
- **Fréquence importante mais variable**
  - selon le produit administré : anthracyclines, alkylants, taxanes
  - selon la dose unique ou cumulée
  - selon le patient : susceptibilité individuelle, âge, autre traitement (RT)
- **Survenue**
  - débute vers le 7ème jour
  - maximale entre le 10ème et le 15ème jour
  - retour à la normale entre le 18ème et le 25ème jour
  - explique la durée de l'intercure

Toxicité	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hématologique					
(Adulte) Hémoglobine	ε 11 g/100 ml ou ε 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml ou 5,6-6,7 mmol/l	8-9,4 g/100 ml ou 4,95-5,5 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml ou 4-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100ml ou < 4 mmol/l
Leucocytes (× 1000/mm^3)	ε 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Polyneutrophiles (× 1000/mm^3)	ε 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (× 1000/mm^3)	ε 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante

Neutropénie

- Les grades OMS de neutropénie

Grade	1	2	3	4
PNN (giga/L)	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	<0,5

aplasie

- Gravité supérieure si neutropénie $< 100/mm^3$
- Importance de la durée de la neutropénie :

Distinguer les neutropénies **courtes** des neutropénies **longues**.
Le chiffre de **7 jours** peut être retenu comme valeur seuil.

neutropénie fébrile

associée à :

- Une morbidité et une mortalité importantes
- Un coût élevé pour la société

Pour le patient :

- Hospitalisation, antibiothérapie
- Retard de traitement (chimiothérapie),
- diminution de dose
- Accroissement de la mortalité

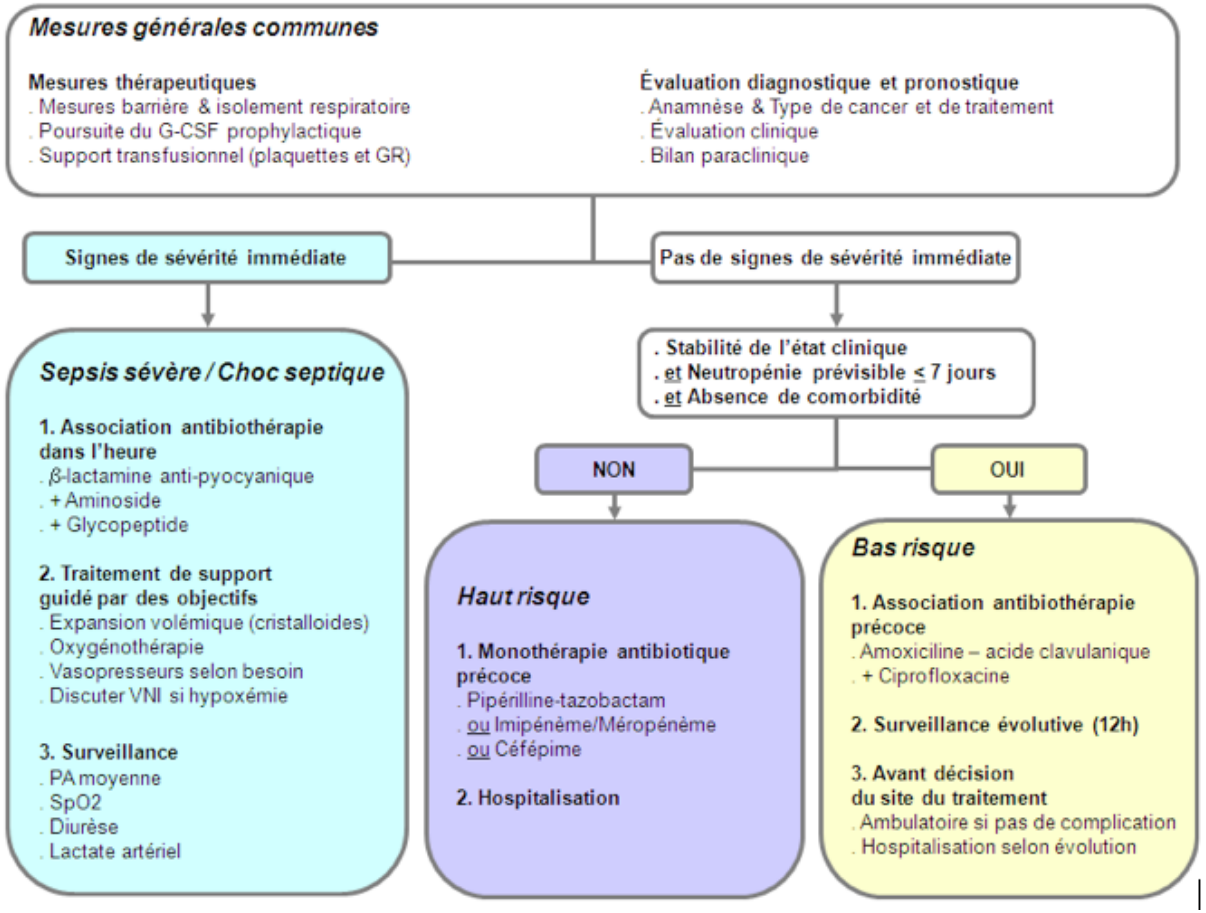
Importance de la prophylaxie

Définition NF

Association

- d’une neutropénie (taux de leucocytes <1000/mm3 ou polynucléaires neutrophiles <500/mm3) avérée ou attendue dans les 48 prochaines heures,
- **et** d’une fièvre (température mesurée à 38°C à une heure d’intervalle ou une mesure au dessus de 38,3C)

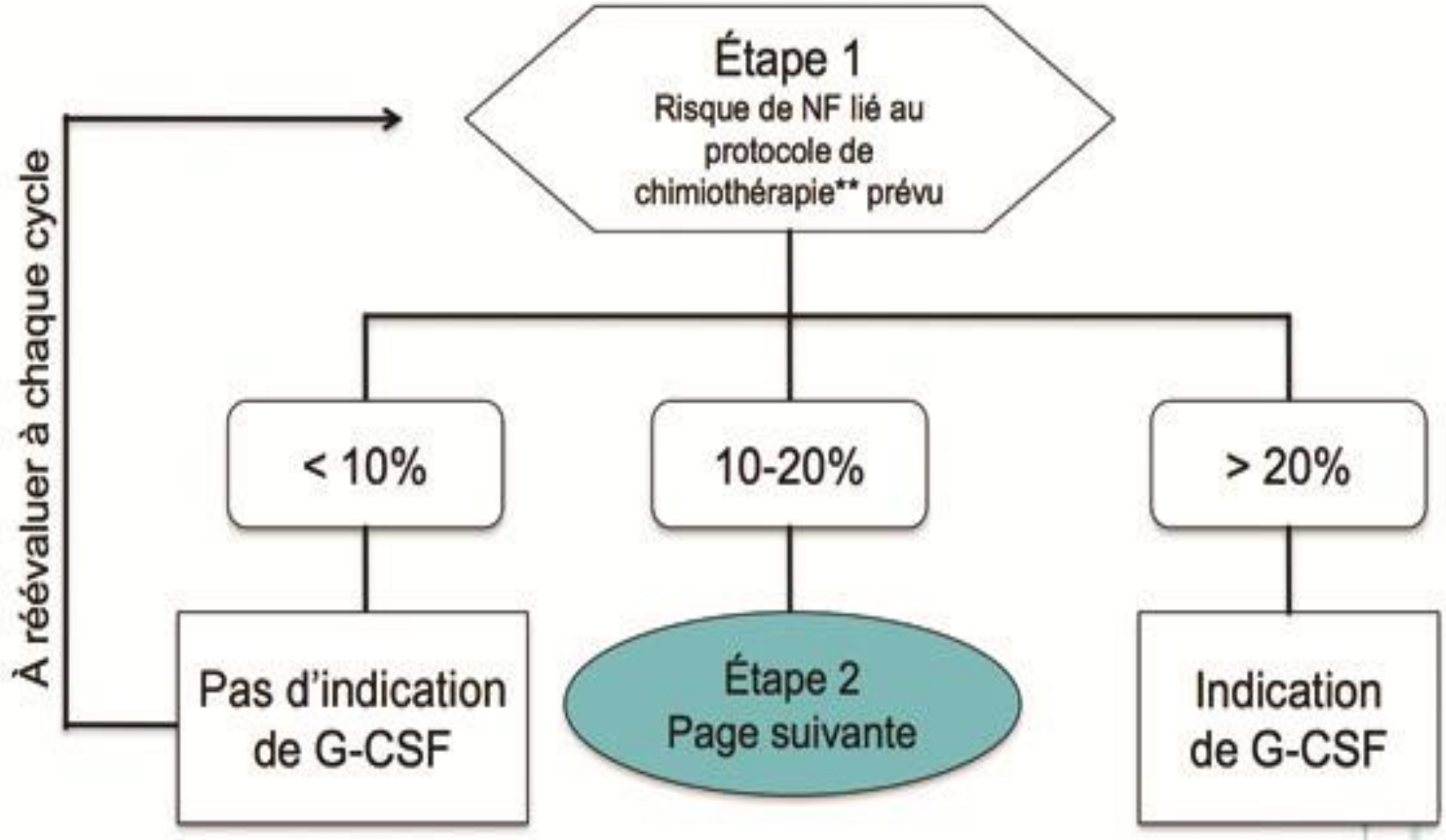
Prise en charge de la NF



Prophylaxie de la NF

- **Primaire** : diminuer le risque de NF dès le premier cycle
- **Secondaire** : attitude pour diminuer le risque de NF après un premier évènement de neutropénie (après au moins le 1er cycle)

Quelle que soit l'indication : curatif ou palliatif* :
Néo-adjuvant, adjuvant ou métastatique



* : Si palliatif, faire le choix (si possible) d'un traitement non neutropéniant`
** : liste des protocoles : NCCN ou EORTC ou ASCO (liens en annexe 2 p36)

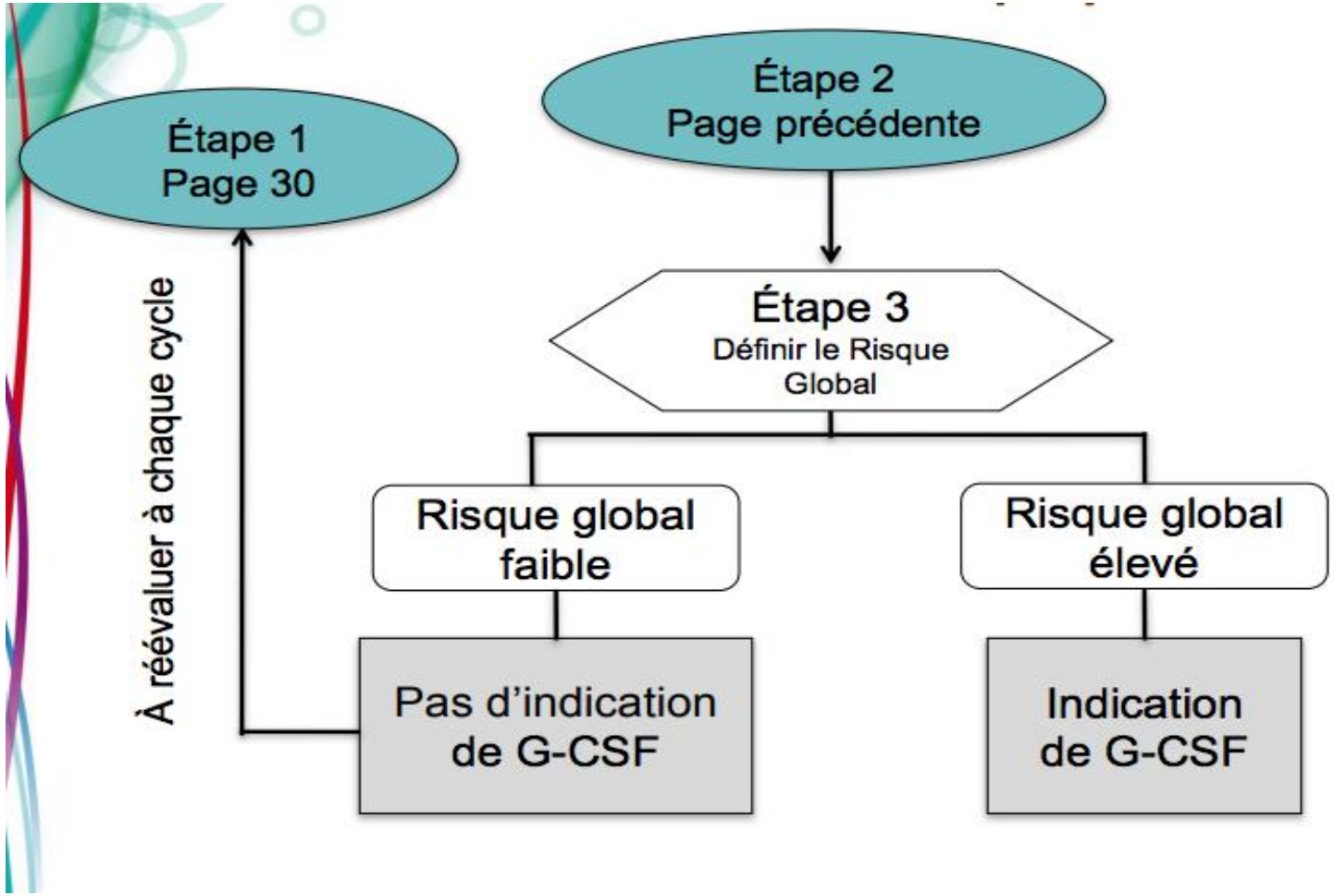
Étape 2

Facteurs de risques individuels de NF ?

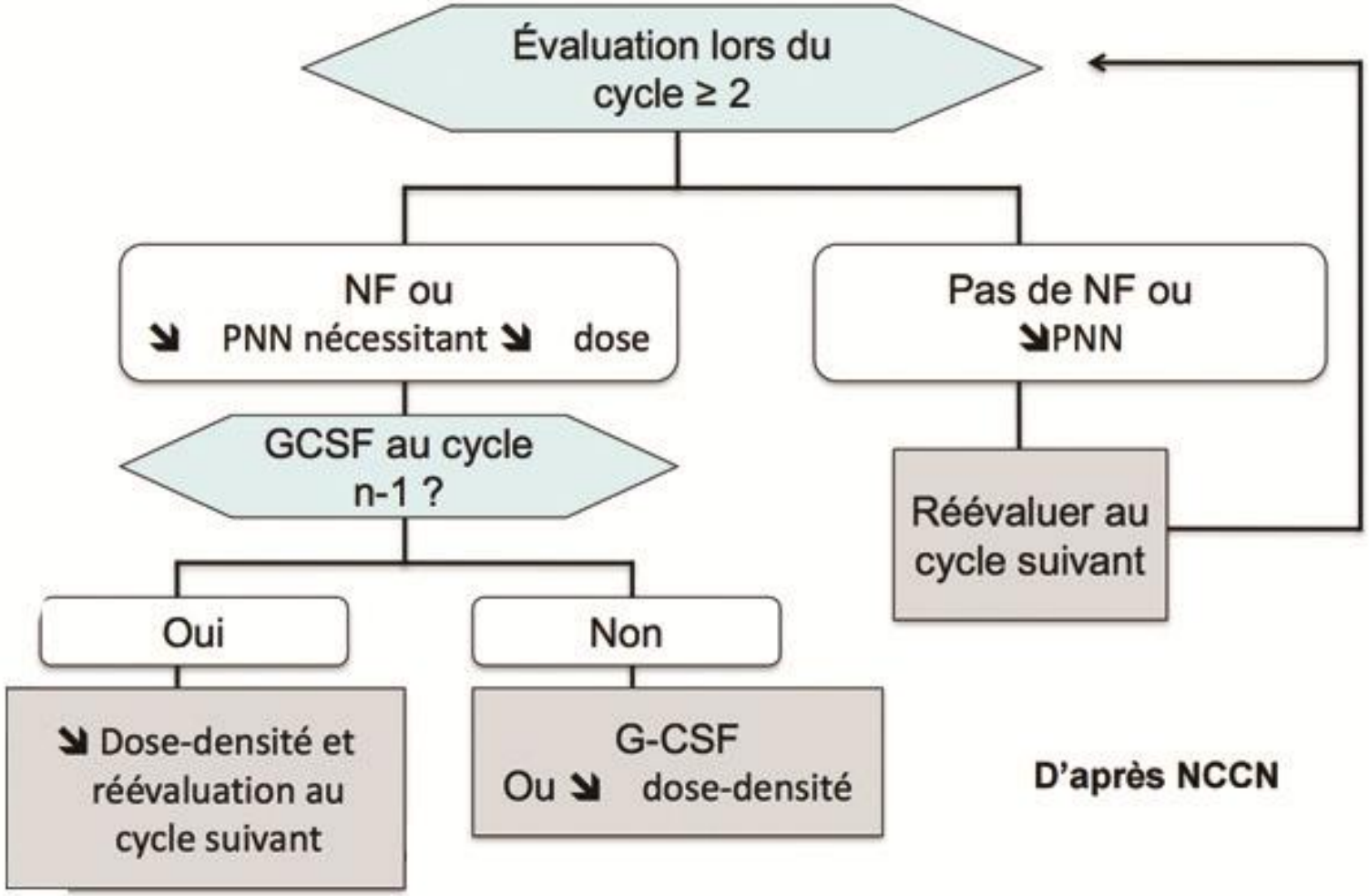
Évaluation des facteurs ↗ risque de NF	
Risque important	Age > 65 ans
Qui ↗ le risque	Maladie avancée
	Antécédent de NF
	Ni ATB, ni G-CSF
Autres facteurs	Karnofsky bas et/ou dénutrition
	Sexe féminin
	Insuffisance hépatique, rénale
	Maladie cardiovasculaire
	Hb < 12 g/dl

Étape 3
page suivante

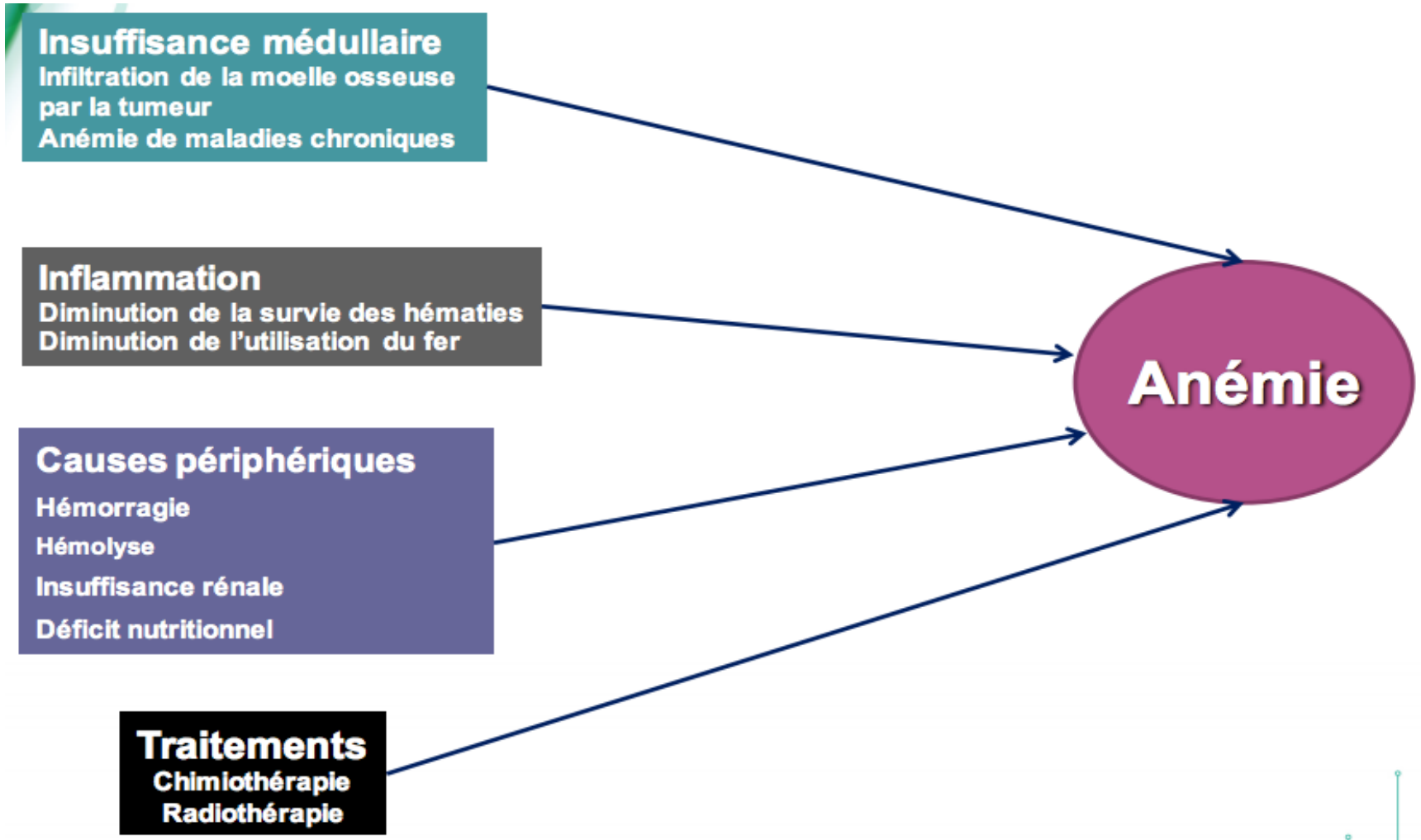
Prophylaxie primaire



Prophylaxie secondaire



Anémie


Insuffisance médullaire
Infiltration de la moelle osseuse par la tumeur
Anémie de maladies chroniques
Inflammation
Diminution de la survie des hématies
Diminution de l'utilisation du fer
Causes périphériques
Hémorragie
Hémolyse
Insuffisance rénale
Déficit nutritionnel
Traitements
Chimiothérapie
Radiothérapie
Anémie

Anémie

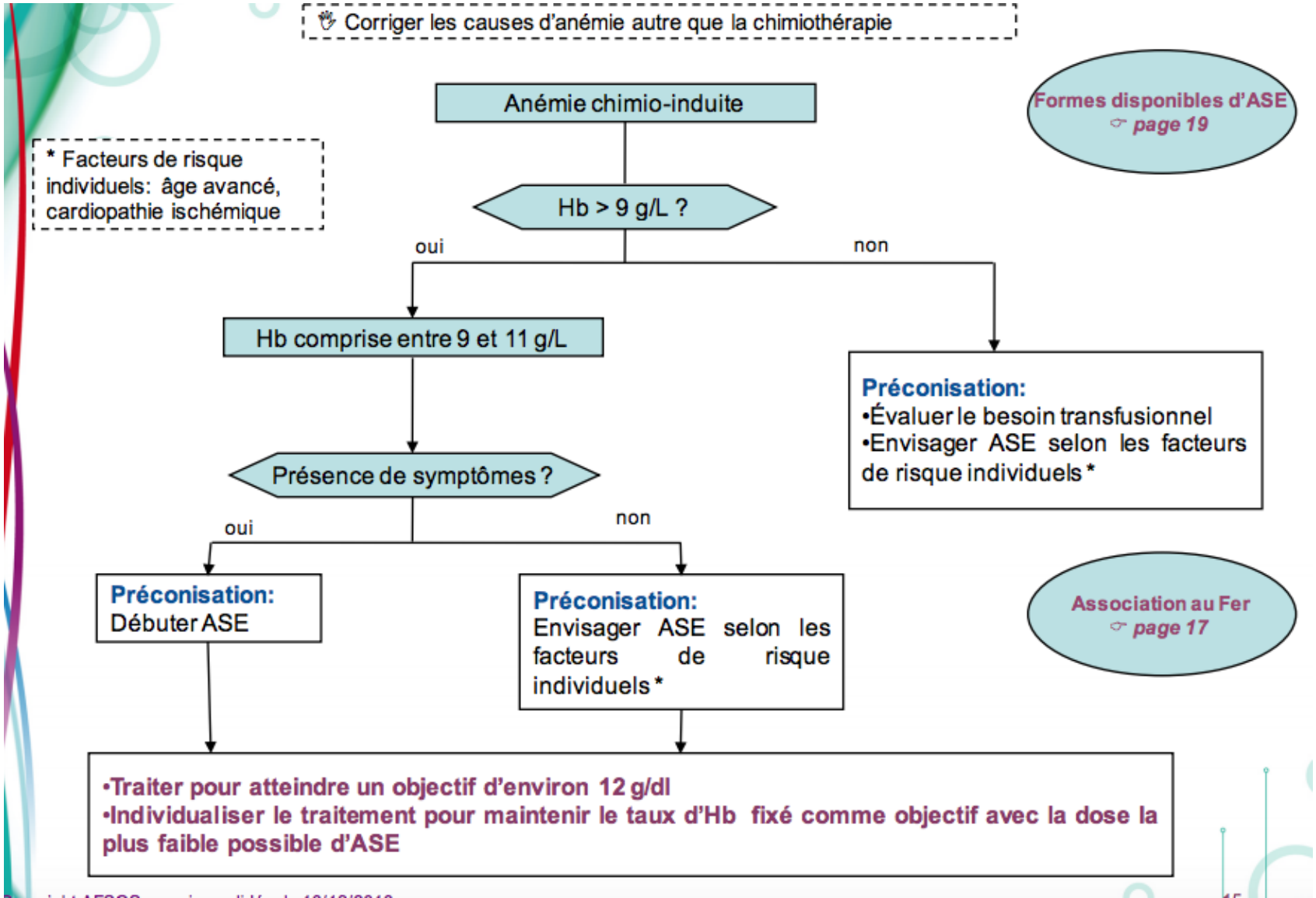
Problème très fréquent en onco-hématologie :

- 30 % à 40% des patients anémiques avant tout traitement
- 54 % des patients après 2 cures

Toxicité plutôt chronique, d'apparition retardée, souvent durable et d'aggravation progressive

Peut avoir des conséquences graves : angor fonctionnel, infarctus du myocarde, AVC ischémique

Traitement


Corriger les causes d'anémie autre que la chimiothérapie
Anémie chimio-induite
Formes disponibles d'ASE
page 19
* Facteurs de risque individuels: âge avancé, cardiopathie ischémique
Hb > 9 g/L ?
oui
non
Hb comprise entre 9 et 11 g/L
Préconisation:
•Évaluer le besoin transfusionnel
•Envisager ASE selon les facteurs de risque individuels *
Présence de symptômes ?
oui
non
Préconisation:
Débuter ASE
Préconisation:
Envisager ASE selon les facteurs de risque individuels *
Association au Fer
page 17
•Traiter pour atteindre un objectif d'environ 12 g/dl
•Individualiser le traitement pour maintenir le taux d'Hb fixé comme objectif avec la dose la plus faible possible d'ASE

Prévention ou Traitement

- Érythropoiétine (Eprex®, Aranesp®, Neorecormon®)
- anémies chimio-induites
- en SC
- augmenterait la qualité de vie
- diminue les transfusions
- MAIS: coût élevé

Thrombopénie

Risque d'hémorragie spontanée :

- Plaquettes < 20G/l : cutané, muqueux (purpura,épistaxis, gingivorragies)
- Plaquettes < 10 G/l : viscéral (digestive et cérébrale +++)

Thrombopénie

- survient préférérentiellement avec certaines drogues (Carboplatine, Nitrosourée, Mitomycine).
- Elle peut être compensé par des transfusions.
- Actuellement elle ne peut pas être limitée ou prévenu

Cas particulier des thérapies ciblées

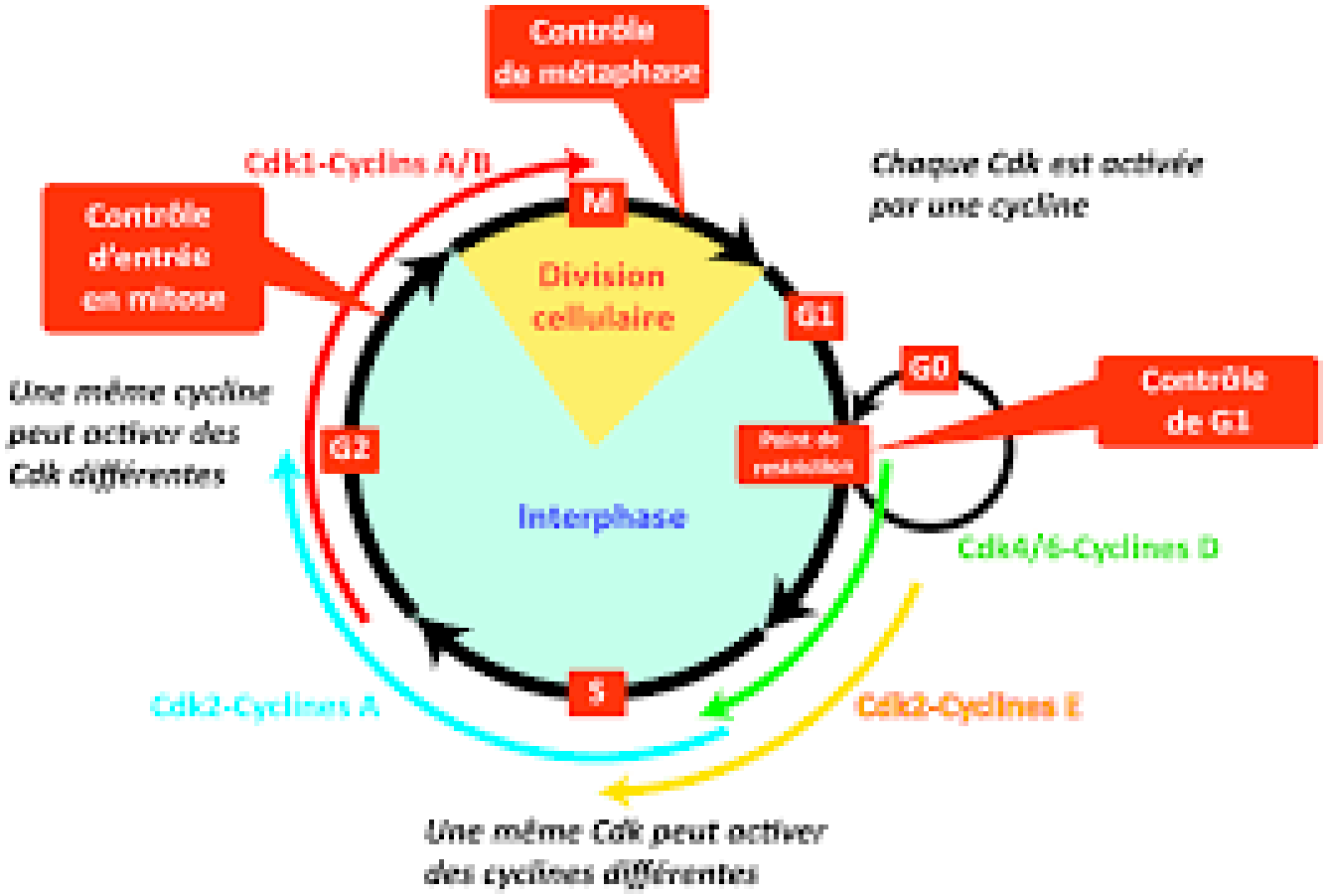
- Thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule

- Cibles : récepteurs à la surface des cellules, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire

- Effets secondaires différents des chimiothérapies conventionnelles

- Exemple : Herceptin, TKI, Antiangiogénique (Bévacizumab)…

Cas particulier des anti CDK(4/6)



Indication

- indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) :
- en association avec un inhibiteur de l'aromatase
- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie

Effets secondaires

PALOMA-3 Phase III randomisée

PALBOCICLIB : DONNÉES CLINIQUES

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer

Nicholas C. Turner, M.D., Ph.D., Jungsil Ro, M.D., Fabrice André, M.D., Ph.D., Sherene Loi, M.B., B.S., M.D., Ph.D., Sunil Verma, M.D., Hiroji Iwata, M.D., Nadia Harbeck, M.D., Sibylle Loibl, M.D., Cynthia Huang Bartlett, M.D., Ke Zhang, Ph.D., Carla Giorgetti, Ph.D., Sophia Randolph, M.D., Ph.D., Maria Koehler, M.D., Ph.D., and Massimo Cristofanilli, M.D.

This article was published on June 1, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1505270

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

Table 2. Adverse Events with an Incidence of 10% or More in the Palbociclib–Fulvestrant Group, Regardless of Relationship to Study Drugs.*

Event	Palbociclib–Fulvestrant (N=345)			Placebo–Fulvestrant (N=172)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)					
Any adverse event	337 (97.7)	202 (58.6)	37 (10.7)	153 (89.0)	28 (16.3)	3 (1.7)
Neutropenia	272 (78.8)	184 (53.3)	30 (8.7)	6 (3.5)	0	1 (0.6)
Leukopenia	157 (45.5)	85 (24.6)	2 (0.6)	7 (4.1)	0	1 (0.6)
Fatigue	131 (38.0)	7 (2.0)	0	46 (26.7)	2 (1.2)	0
Nausea	100 (29.0)	0	0	45 (26.2)	1 (0.6)	0
Anemia	90 (26.1)	9 (2.6)	0	17 (9.9)	3 (1.7)	0
Headache	73 (21.2)	1 (0.3)	0	30 (17.4)	0	0
Thrombocytopenia	67 (19.4)	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0	0

<1% de neutropénie fébrile - 31% de réduction de posologie ;

INSTITUT PAOLI-CALMETTES · CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille · Aix Marseille université

Gestion des EI

Biologie mensuelle + NFS au J15 les 2 premiers mois.

- NP Grade 1-2 : Poursuite même dose NP
- NP Grade 3 Au J1: report 7 j, reprise même dose si grade 2

Au J15: poursuite même dose, Contrôle J21. Réduction de dose si récupération à grade 2 > 1semaine (ou recidivante)

- NP Grade 3 « compliquée » (fièvre / infections) NP grade 4 : Suspension jusqu'à récupération en grade 1-2. Reprise palier inférieur