

Adapter la chimiothérapie au stade et aux comorbidités ?

Audrey MAILLIEZ



Conflit d'intérêts

Aucun

Référentiels

- ✓ Critères oncologiques de choix des traitements
 - p significatif  traitement / protocole établi

MAIS

- ✓ Important : évaluation pour chaque patient
 - Risque de récurrence et de décès
 - Diminution de ce risque par la chimiothérapie
 - Risque de complications et toxicité

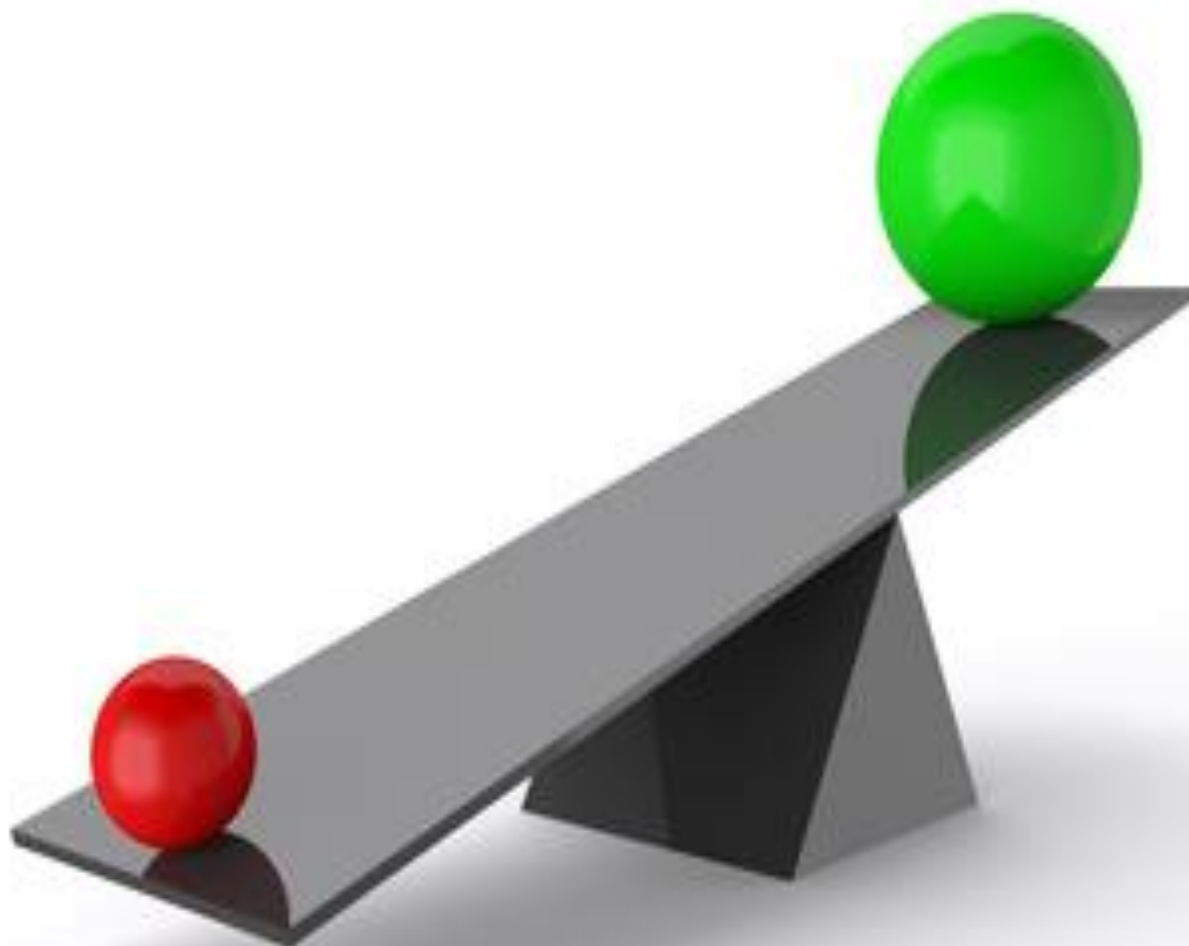
Référentiels

- ✓ Probabilité d'un bénéfice faible
- ✓ MAIS de complications fréquentes




Souvent plus importante
qu'on ne l'imagine !

Bénéfices / Risques



Bénéfices

- ✓ Diminution du risque de récurrence
- ✓ Diminution du risque de décès
 - ✓ Réduction d' $\approx 30\%$ de la mortalité par cancer du sein
 - ✓ Risque proportionnel peu modifié par les caractéristiques tumorales
 - ✓ À pondérer par le gain absolu que cela représente
- ✓ Risque absolu faible  Bénéfice absolu faible

Risques

- ✓ Il n'existe pas de petite chimiothérapie

- ✓ Risques liés
 - A la chimiothérapie
 - Molécules, Dose et mode d'administration
 - Index thérapeutique étroit
 - Au patient
 - Etat physiopathologique, Antécédents
 - Traitements associés
 - Concurrence au niveau de la métabolisation
 - Toxicité identique

Décision

- ✓ La décision d'un traitement systémique
 - doit être basée sur la sensibilité et le bénéfice attendus du traitement et sur le risque individuel de récurrence
 - doit également prendre en compte les effets secondaires potentiels des traitements, l'âge physiologique, les comorbidités et le souhait du patient



ADAPTER LA CHIMIOTHÉRAPIE AU STADE ?



Pronostic pT1a b

✓ Taille

- Facteur pronostique important
- Corrélié à l'envahissement ganglionnaire
- Corrélié au risque de récurrence et de décès

✓ Survie sans récurrence à 5 ans

- pT1a
 - non traitées 93 à 98%
 - traitées 100%
- pT1b
 - non traitées 90 à 96%
 - traitées 94 à 96%

pT1a b

- ✓ pT1 a-b 30% de chimiothérapie adjuvante¹
 - 88% des pT1 a-b Triple Négatifs
 - 73% des pT1 a-b Her2 positifs

- ✓ Peu de patientes pT1 incluses dans les essais

- ✓ Séries rétrospectives²
 - Récidive parfois tardive, > 10 ans
 - Différence en SSR et Survie Spécifique mais pas en Survie Globale

1.Gori BMC 2012

2.Tryfonidis. Cancer Treat Rev. 2014

Recommandations

pT1a b N0 M0

✓ T1a

- RE nég : pas de ttt adjuvant, CT à discuter si pls facteurs de risque (GHP III, Phénotype basal, prolifération élevée)
- RE pos : HT ou surveillance, pas de CT

✓ T1b

- Her2 nég RE pos
 - Luminal A : HT
 - Luminal B : HT, CT à discuter
- Her 2 pos : CT + Trastuzumab

Signatures moléculaires



- ✓ NCCN

- Oncotype DX pour T1b

- ✓ ESMO

- Outils génomiques pour tumeurs lumineales

Protocoles

✓ Tumeurs Her2 négatives

- 3 FEC 100 suivi de 3 docetaxel 100
- 4 AC 60 puis 4 paclitaxel 175
- 6 TAC
- 6 cycles de FEC 100
- 4 TC

✓ Tumeurs Her2 positives

- 3 FEC 100 suivi de 3 docetaxel 100 + Trastuzumab
- 4 AC 60 puis 4 paclitaxel 175 + Trastuzumab
- 6 TCH

Désescalade ?

- ✓ La séquence donnant les meilleurs résultats = CT séquentielle Anthracycline puis Taxanes¹

- ✓ Etudes de désescalade
 - Tumeurs Her 2 pos :
 - étude APT (Paclitaxel + Trastuzumab)²
 - Essai ATEMPT : TDM1 versus Paclitaxel + Trastuzumab

1.EBCTCG Lancet 2012

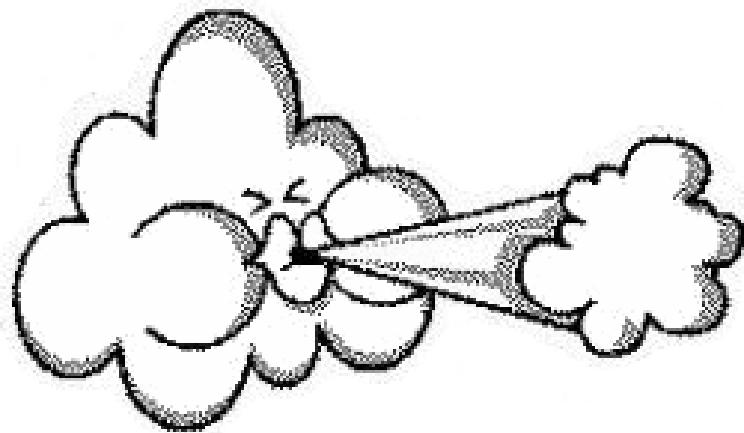
2.Tonaley SABCS 2013 S1-04

En pratique

- ✓ Intérêt de la CT pour les cancers du sein de stade précoce reste controversé
- ✓ La décision ne repose plus uniquement sur le stade
- ✓ Importance de la biologie tumorale, des caractéristiques et des souhaits du patient
- ✓ Si indication retenue, administration du protocole reconnu le plus efficace



ADAPTER LA CHIMIOOTHERAPIE AUX COMORBIDITES ?



FRAGILE

COMORBIDITES

- ✓ Comorbidités = ensemble des affections médicales intercurrentes qui peut agir de façon prédominante sur le pronostic et l'évolution du cancer.
- ✓ Élément pronostique indépendant du stade de la maladie
- ✓ Majoration de la iatrogénie
- ✓ Différentes échelles d'évaluation

CIRS

(Cumulative Illness Rating Scale)

Systèmes	Pas de problème = 0 point	Inconfort ou incapacité légère = 1 point	Incapacité modérée = 2 points	Incapacité significative chronique = 3 points	Incapacité grave ou extrêmement grave = 4 points
Cardiaque					
Vasculaire					
Hématopoiétique					
Respiratoire					
Ophtalmologique et O.R.L.					
Gastro-intestinal supérieur					
Gastro-intestinal inférieur					
Hépatique					
Rénal					
Génito-urinaire					
Ostéomusculaire et cutané					
Neurologique					
Endocrinien et métabolique					
Psychiatrique					

Cumulative Illness Rating Scale

- ✓ Score total sur 12 organes ou fonctions
- ✓ Index de sévérité= Score total / nombre de systèmes atteints
- ✓ Nombre de systèmes ayant un grade 3 ou 4
- ✓ Corrélié à la survie globale et à la qualité de vie (nombre et durée d'hospitalisation, polymédication)

Score de Charlson

- Prédiction de la mortalité à 1 an
- 22 pathologies, pondérées par le RR et l'âge

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	50-60 ans Infarctus myocardiques Insuffisance cardiaques Insuffisance vasculaire périphériques Maladie cérébrovasculaires Démences Maladie pulmonaire chroniques Maladie du tissu conjonctifs Maladie ulcéreuses Hépatopathiess Diabète
2 points	61-70 ans Hémiplegies Maladie rénale modérée à sévères Diabète avec lésions organiquess Tumeurs de toutes origines
3 points	71-80 ans Hépatopathie modérée à sévère
4 points	81-90 ans
5 points	Plus de 90 ans
6 points	Tumeurs solides métastatiquess SIDA

Score de Charlson

Score de CCI non pondéré à l'âge	Mortalité à 1 an	% de décès liés aux comorbidités
0	12%	8%
1-2	26%	25%
3-4	52%	48%
≥ 5	85%	59%

Catégorie d'âge	Pondération
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5
Score total pondéré avec l'âge	

Index of Coexistent Disease

14 comorbidités. Corrélation à la mortalité

Morbidités compétitives	Pas d'évidence de la maladie	Maladie asymptomatique ou symptomatique mais bien contrôlée	Maladie significativement symptomatique mais bien contrôlée	Maladie non contrôlée
	= 0 point	= 1 point	= 2 points	= 3 points
Cardiopathie organique				
Cardiopathie ischémique				
Troubles du rythme cardiaque				
Insuffisance cardiaque congestive				
Hypertension artérielle				
Accident vasculaire cérébral				
Pathologie vasculaire périphérique				
Diabète				
Troubles respiratoires				
Pathologie maligne				
Pathologie hépatique				
Ostéomusculaire et cutanée				
Pathologie rénale				
Arthrite				
Pathologie gastro-intestinale				

Index de Kaplan Feinstein

Evaluation de 12 comorbidités

Score final de 0 à 3 = note la plus élevée attribuée à une pathologie, ou = 3 si deux pathologies ou plus, ont eu une note de 2.

Pathologies	Notes			
Hypertension artérielle	0	1	2	3
Cardiaque	0	1	2	3
Cérébrale ou psychique	0	1	2	3
Respiratoire	0	1	2	3
Rénale	0	1	2	3
Hépatique	0	1	2	3
Gastro-intestinale	0	1	2	3
Vasculaire périphérique	0	1	2	3
Pathologie maligne	0	1	2	3
Appareil locomoteur	0	1	2	3
Alcoolisme	0	1	2	3
Divers	0	1	2	3

Score de Lee

Risque de décès à 4 ans

	Points	%
Age		
60 – 64	1	
65 – 69	2	
70 – 74	3	
75 – 79	4	
80 – 84	5	
≥ 85	7	
Homme	2	0-5
BMI < 25	1	6-9
Diabète	1	10-13
Cancer	2	> 14
Insuffisance respiratoire	2	
Insuffisance cardiaque	2	
Tabac	2	
Difficultés pour :		
Se laver	2	
gérer l'argent	2	
marcher 500m	2	
tirer/pousser des objets lourds	1	

Oncogériatrie

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80
	SCORE TOTAL	0 - 17

Un score \leq à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

Echelle Oncodage

Items	Réponses possibles (score)
Age	0 : 70-75 1 : 75-84 3 : >85
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : bonne, très bonne ou excellente 1 : mauvaise ou assez bonne
Activités physiques quotidiennes : se pencher, s'accroupir, s'agenouiller / porter plus de 5 kg / élever ou étendre les bras au dessus des épaules / écrire ou attraper de petits objets / marcher 500 m / entretien de maison important type laver les sols ou les vitres	0 : Pas de difficultés ou petites difficultés 1 : Quelques difficultés ou beaucoup de difficultés <i>Maximum 2 points</i>
Activités instrumentales : Difficulté pour : faire les courses / faire les comptes / traverser une pièce / faire la vaisselle ou du petit nettoyage / se doucher ou prendre un bain	0 : Aucun problème 4 : Oui à une question
TOTAL	0 - 10

VES 13

Score >3 : fragilité

Risque de mortalité à 2 ans x4

Risque de déclin fonctionnel

ESPERANCE DE VIE

- ✓ Liée à l'âge et aux comorbidités
- ✓ Bénéfice attendu de CT à pondérer par les autres causes potentielles de décès.
- ✓ Patients avec lourdes comorbidités pourraient ne pas avoir une espérance de vie suffisante pour tirer bénéfice d'une chimiothérapie.

Comorbidités et CT

- ✓ Potentialisation des comorbidités par la CT
- ✓ Multiples traitements associés avec risque d'interactions
- ✓ Majoration des toxicités de CT
 - Scores de prédiction

CRASH score

(Chemotherapy Risk Assessment Scale)

- ✓ Stratification en 4 catégories de risque
 - 0-3, 4-6, 7-9, >9

FACTEURS	0	1	2
TA diastolique	≤ 72	> 72	
IADL	26-29	10-25	
LDH (seuil 0,74 LIN)	0-459		
PS	0	1-2	3-4
MMS	30		>30
MNA	28-30		>28
Toxicité CT	Table selon protocole		

Score de prédiction du risque de toxicité de la CT

Facteurs de risque	Score
Age \geq 72	2
Cancer génitourinaire ou gastrointestinal	2
CT dose	2
PolyCT	2
Hb < 11 g/dl (ou 10)	3
Clair créat < 34 ml/mn	3
Audition	2
Au moins 1 chute < 6 mois	3
IADL : prise méd avec aide	1
MOS : limite Perim Marche	2
MOS : dim act sociale	1

3 strates

- 0 à 5,
- 6 à 9,
- 10 à 19



En pratique

- ✓ Prudence !
- ✓ Evaluation des comorbidités et du risque de toxicité de la CT
- ✓ Estimation de l'espérance de vie

CONCLUSION

✓ Profilage

– de la tumeur

- Masse tumorale, Caractéristiques histologiques, biologie tumorale

– du patient

- Espérance de vie, comorbidités, prédiction de toxicité

✓ Décision : CT / pas CT ?



Traitement sur mesure ?