

# Gestion ambulatoire des neutropénies fébriles après chimiothérapie d'un cancer du poumon



01 et 02 Décembre 2016

---

**Dr Pascale TOMASINI**

*Oncologie Multidisciplinaire  
& Innovations Thérapeutiques  
Inserm U911  
Marseille - France*



**Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille**



# Neutropénie fébrile



# Définition(s)

---

**Neutropénie (aplasie)** : polynucléaires neutrophiles < 500/mL (grade 4 de l'OMS)  
**ou**  
polynucléaires neutrophiles < 1000/mL (grade 3 de l'OMS) et  
attendus < 500/ml dans les 48 heures

**Neutropénie courte** : ≤ 7 jours. Prévisible après chimiothérapie conventionnelle  
pour tumeur solide ou hémopathie maligne

**Fièvre** : une prise de température ≥ 38° 3 C  
**ou**  
température ≥ 38° C à 2 reprises en l'espace d'une heure

*Référentiel Rhône-Alpes actualisé 2014*

# Facteurs de risque cliniques

| Factor                        | Effect on Risk   | Reported FN Rate (%) | 95% CI (%)  |
|-------------------------------|--|----------------------|-------------|
| <b>Patient characteristic</b> |  |                      |             |
| Advanced age                  | Risk increases if age $\geq$ 65 years  |                      |             |
| ECOG PS                       | Risk increases if PS $\geq$ 2  |                      |             |
| Nutritional status            | Risk increases if albumin $<$ 35 g/L   |                      |             |
| Prior FN episode              | Risk in cycles two to six is four-fold greater if FN episode occurs in cycle one   |                      |             |
| Comorbidities                 | FN odds increase by 27%, 67%, and 125%, respectively, for one, two, or $\geq$ three comorbidities  |                      |             |
| <b>Underlying malignancy</b>  |  |                      |             |
| <b>Cancer diagnosis*</b>      |  |                      |             |
| Acute leukemia/MDS            |  | 85-95                |             |
| Soft tissue sarcoma           |  | 27                   | 19 to 34.5  |
| NHL/myeloma                   |  | 26                   | 22 to 29    |
| Germ cell carcinoma           |  | 23                   | 16.6 to 29  |
| Hodgkin lymphoma              |  | 15                   | 6.6 to 24   |
| Ovarian carcinoma             |  | 12                   | 6.6 to 17.7 |
| Lung cancers                  |  | 10                   | 9.8 to 10.7 |
| Colorectal cancers            |  | 5.5                  | 5.1 to 5.8  |
| Head and neck carcinoma       |  | 4.6                  | 1.0 to 8.2  |
| Breast cancer                 |  | 4.4                  | 4.1 to 4.7  |
| Prostate cancer               |  | 1                    | 0.9 to 1.1  |
| Cancer stage                  | Risk increases for advanced stage ( $\geq$ 2)  |                      |             |
| Remission status              | Risk increases if not in remission   |                      |             |
| Treatment response            | Risk is lowest if patient has a CR<br>If patient has a PR, FN risk is greater for acute leukemia than for solid tissue malignancies<br>FN risk is higher if persistent, refractory, or progressive disease despite treatment |                      |             |

*Flowers CR 2012, ASCO guidelines*

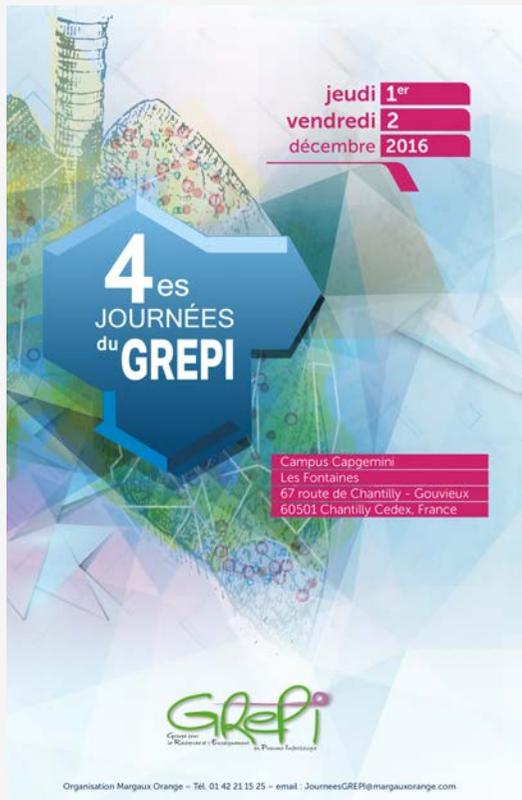
# Risques selon la chimiothérapie

- **High Risk of Neutropenic Fever**
  - Carboplatin/Docetaxel
  - Cisplatin/Docetaxel
  - Cisplatin/Etoposide
  - Topotecan (D1-5 every 21 days)
- **Intermediate Risk of Neutropenic Fever**
  - Docetaxel  
(75 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks)
  - Etoposide
  - Etoposide/Carboplatin
  - Vinorelbine/Cisplatin
- **Low Risk of Neutropenic Fever**
  - Docetaxel  
(35 mg/m<sup>2</sup> administered weekly)
  - Gemcitabine
  - Gemcitabine/Carboplatin
  - Gemcitabine/Cisplatin
  - Nab-paclitaxel
  - Paclitaxel
  - Paclitaxel/Carboplatin +/-  
Bevacizumab
  - Pemetrexed +/- Bevacizumab
  - Pemetrexed/Carboplatin +/-  
Bevacizumab
  - Pemetrexed/Cisplatin +/-  
Bevacizumab
  - Vinorelbine
  - Topotecan  
(4mg/m<sup>2</sup> weekly)

*Flowers CR 2012, ASCO guidelines*

# Indications du traitement ambulatoire





# QUESTION

# Quels sont, parmi les critères suivants, ceux utilisés pour identifier les patients éligibles à un traitement ambulatoire?

---

1. L'âge
2. Le performance status
3. Le contrôle du cancer
4. L'existence d'un antécédent de BPCO
5. L'existence de signes de gravité comme une hypotension

# Scores d'aide à la décision

## Score MASCC

| Characteristic   | Weight |
|--|--------|
| Burden of febrile neutropenia with no or mild symptomst                  | 5      |
| No hypotension (systolic blood pressure > 90 mmHg)                       | 5      |
| No chronic obstructive pulmonary disease‡                                | 4      |
| Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection§ | 4      |
| No dehydration requiring parenteral fluids                               | 3      |
| Burden of febrile neutropenia with moderate symptomst                    | 3      |
| Outpatient status  | 3      |
| Age < 60 years   | 2      |

*Flowers CR 2012, ASCO guidelines; Talcott JA, 1988*

# Scores d'aide à la décision

## Score MASCC

| Characteristic   | Weight |
|--|--------|
| Burden of febrile neutropenia with no or mild symptomst                  | 5      |
| No hypotension (systolic blood pressure > 90 mmHg)                       | 5      |
| No chronic obstructive pulmonary disease‡                                | 4      |
| Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection§ | 4      |
| No dehydration requiring parenteral fluids                               | 3      |
| Burden of febrile neutropenia with moderate symptomst                    | 3      |
| Outpatient status  | 3      |
| Age < 60 years   | 2      |

## Règles de Talcott

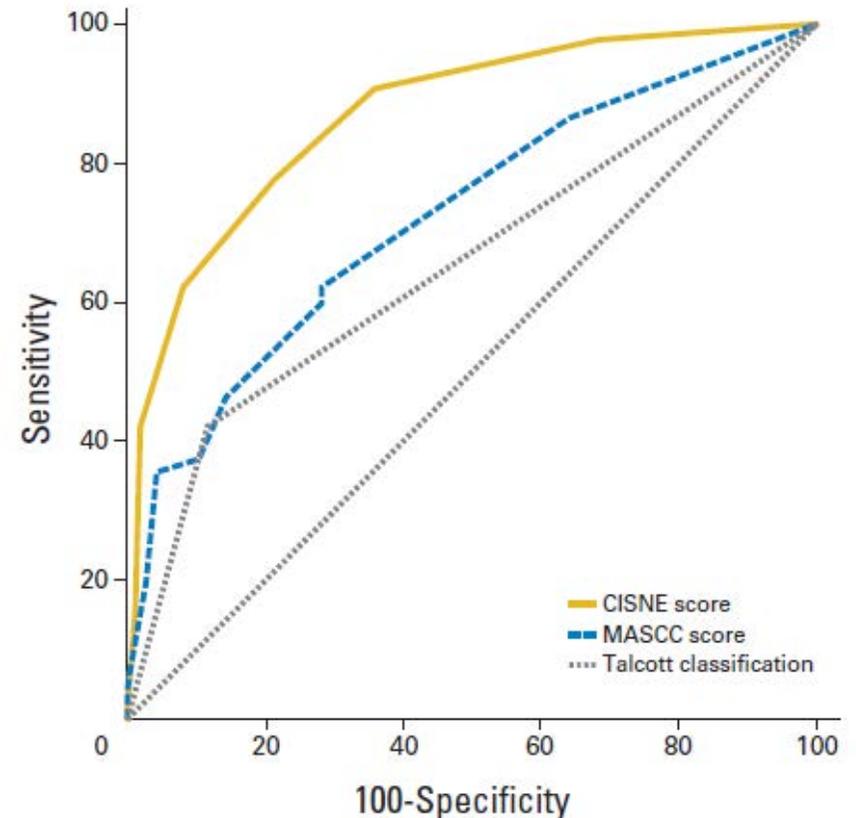
| Risk group                      | No. patients | % with complications | 95% Confidence interval |
|---------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------|
| In-patients (Group I)           | 101          | 34                   | (25–44)                 |
| Acute comorbidity (Group II)    | 22           | 55                   | (32–75)                 |
| Uncontrolled cancer (Group III) | 26           | 31                   | (15–52)                 |
| No risk factors (Group IV)      | 112          | 2                    | (0–7)                   |
| All patients                    | 261          | 21                   | (17–27)                 |

*Flowers CR 2012, ASCO guidelines; Talcott JA, 1988*

# Scores d'aide à la décision

## Score CISNE

| Characteristic                      | Points |
|-------------------------------------|--------|
| ECOG PS $\geq 2$                    | 2      |
| SIH                                 | 2      |
| COPD                                | 1      |
| Chronic cardiovascular disease      | 1      |
| Mucositis NCI grade $\geq 2$        | 1      |
| Monocytes $< 200$ per $\mu\text{L}$ | 1      |



Carmona-Bayonas A, JCO, 2015

# Contre-indications au traitement ambulatoire

---

1. **Cardiovasculaires** (instabilité hémodynamique)
2. **Hématologiques** (anémie ou thrombopénie sévère)
3. **Gastro-intestinales** (impossibilité d'avaler)
4. **Hépatiques** (cytolyse)
5. **Infectieuses** (sepsis sévère, allergie aux ATB)
6. **Neurologiques** (suspicion de méningite)
7. **Pulmonaires** (DRA, pleurésie)
8. **Rénales** (insuffisance rénale)
9. **Comorbidités**

*Flowers CR 2012, ASCO guidelines*

# Communication soignant - patient

---

1. Définir la neutropénie
2. Expliquer que la neutropénie est un risque majeur d'infection chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie
3. Dire que les infections pendant une chimiothérapie peuvent menacer le pronostic vital et retarder les futures chimiothérapies
4. Expliquer qu'il y a des stratégies efficaces pour anticiper, prévenir et traiter les infections
5. Discuter le rôle du clinicien et du patient dans la prise en charge des neutropénies fébriles
6. Expliquer comment le risque sera évalué
7. Expliquer que le patient sera tenu informé si son risque d'infection est plus élevé
8. Dire aux patients neutropéniques que la fièvre est un signe d'infection et qu'ils doivent contacter un médecin en cas de fièvre
9. Donner des informations sur les autres signes d'infection
10. Donner des informations sur le lavage des mains, les soins de bouche, l'hygiène cutanée

*Flowers, CR, JCO, 2013*

# Traitement antibiotique ambulatoire



# Pathogènes les plus fréquents

---

## Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

*Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant strains

*Enterococcus* species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

## Common gram-negative pathogens

*Escherichia coli*

*Klebsiella* species

*Enterobacter* species

*Pseudomonas aeruginosa*

*Citrobacter* species

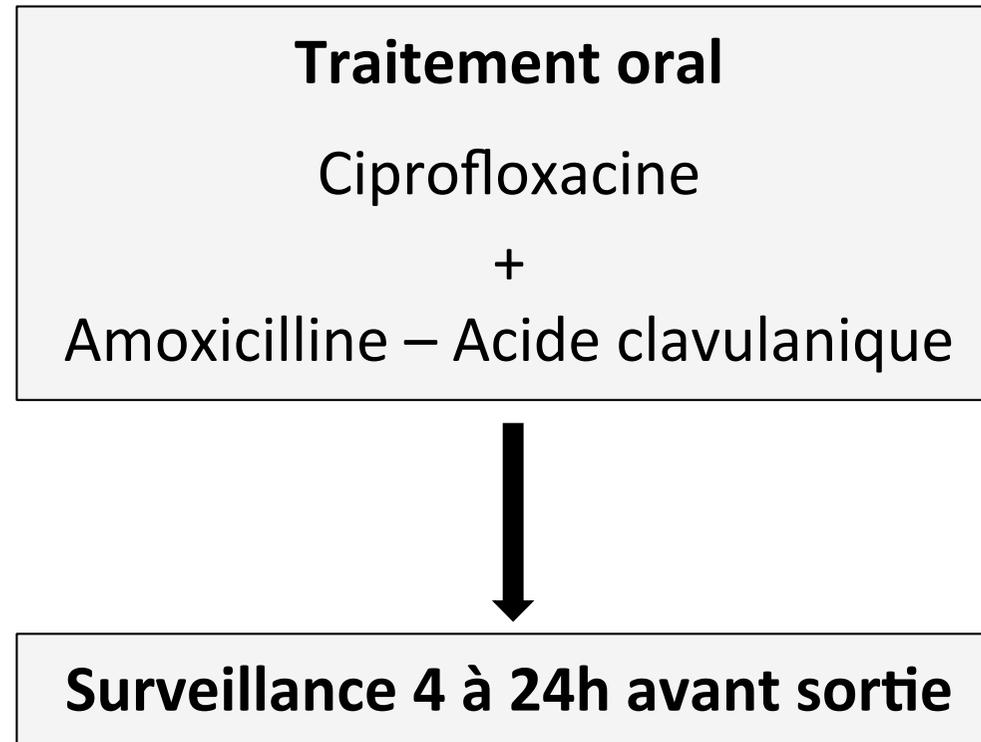
*Acinetobacter* species

*Stenotrophomonas maltophilia*

Freifeld AG, IDSA 2010 guidelines, 2011

# Traitement empirique initial

---



*Freifeld AG, IDSA 2010 guidelines, 2011; Flowers CR 2012, ASCO guidelines;  
Marti FM, ESMO guidelines, 2009*

# Complications possibles

---

---

## Complication

---

Anemia (requiring transfusion)

Hypotension and confusion

Hypotension and anemia

Respiratory failure and confusion

Hypotension, respiratory failure, and confusion

Hypotension, hemorrhage, renal failure, and septic shock

Renal failure, auricular fibrillation, and hypokalemia requiring intensive care unit admission

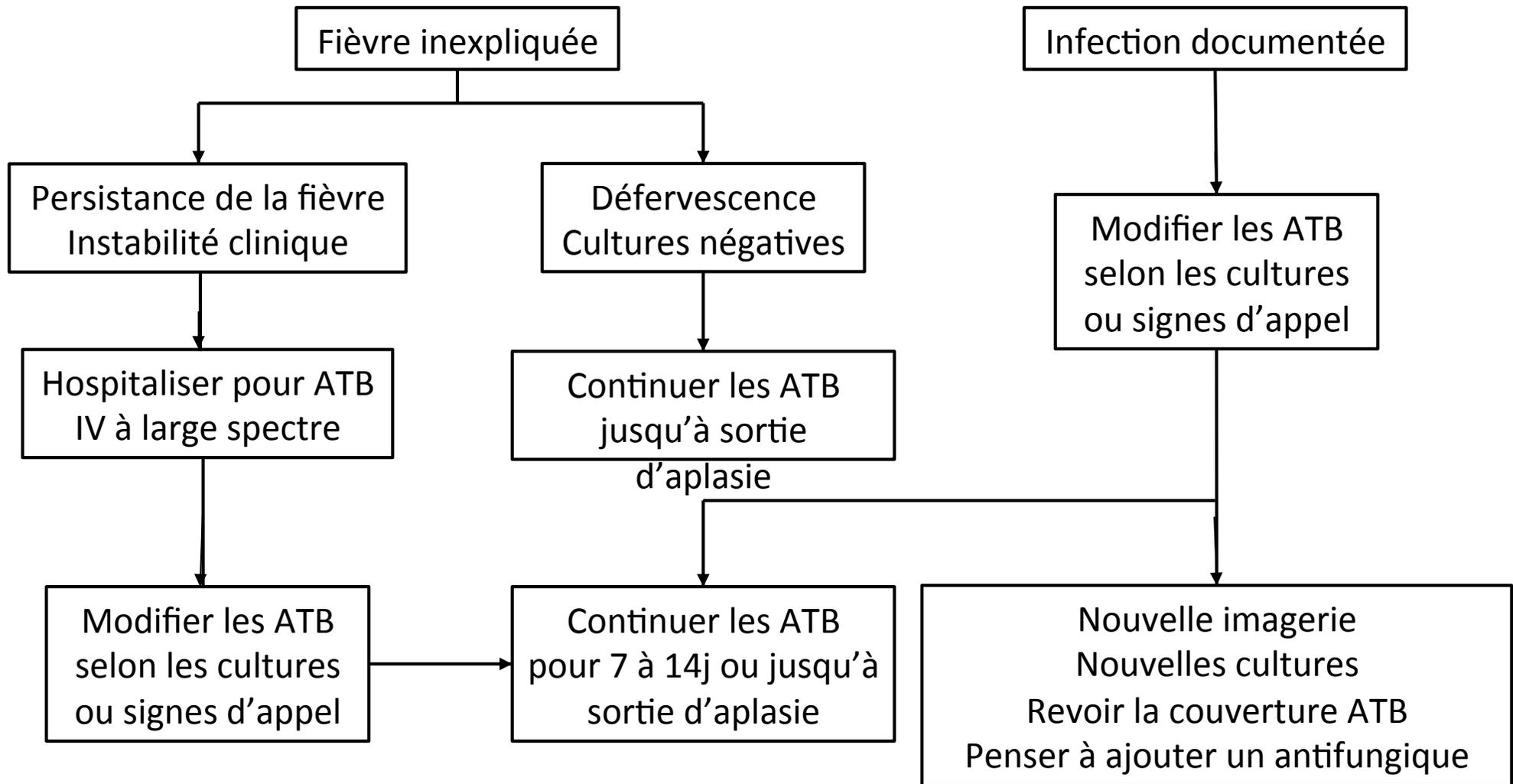
Renal failure, septic shock due to *C. lusitaniae* candidemia, and death

Death on the day following presentation, no clear reason

---

*Klastersky J, JCO 2006*

# Réévaluation à 48h



Freifeld AG, IDSA 2010 guidelines, 2011

# Place des G-CSF





# QUESTION

# Quelle est la place des GCSF dans le traitement ambulatoire des neutropénies chimio-induites?

---

1. Ils ne sont indiqués d'emblée que lorsque le risque de neutropénie est  $>50\%$
2. Ils sont indiqués en association aux antibiotiques dans le traitement des neutropénies fébriles
3. Ils ne sont pas indiqués dans le traitement des neutropénies non fébriles
4. Ils ne sont pas indiqués en prophylaxie secondaire si la chimiothérapie peut être décalée

# Les G-CSF disponibles en France

| Formes à injection quotidienne |                   |                     |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|
| Nom Commercial                 | DCI               | Dosages disponibles |
| Granocyte <sup>®</sup>         | Lénograstim (P)   | 13 et 34 MUI        |
| Neupogen <sup>®</sup>          | Filgrastim (P)    | 30 et 48 MUI        |
| Nivestim <sup>®</sup>          | Filgrastim (BS)   | 12, 30 et 48 MUI    |
| Ratiograstim <sup>®</sup>      | Filgrastim (BS)   | 30 et 48 MUI        |
| Tevagrastim <sup>®</sup>       | Filgrastim (BS)   | 30 et 48 MUI        |
| Zarzio <sup>®</sup>            | Filgrastim (BS)   | 30 et 48 MUI        |
| Forme à injection unique       |                   |                     |
| Nom commercial                 | DCI               | Dosage disponible   |
| Neulasta <sup>®</sup>          | Pegfilgrastim (P) | 6 mg                |

Référentiel Rhône-Alpes

# Indication des G-CSF

---

## 1. Traitement curatif

Pas d'indication aux G-CSF

*Smith TJ, JCO, 2015*

# Indication des G-CSF

## 1. Traitement curatif

## 2. Prophylaxie primaire

G-CSF si le risque de neutropénie fébrile est  $\geq 20\%$

### High Risk of Neutropenic Fever

- Carboplatin/Docetaxel
- Cisplatine/Docetaxel
- Cisplatine/Etoposide
- Topotecan (D1-5 every 21 days)

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| 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                    |

Smith TJ, JCO, 2015

# Indication des G-CSF

---

1. Traitement curatif
2. Prophylaxie primaire
3. Prophylaxie secondaire

G-CSF si antécédent de neutropénie fébrile et impossibilité de retarder la cure ou de diminuer la posologie de la chimiothérapie

*Smith TJ, JCO, 2015*

# Conclusions

---

1. Traitement ambulatoire réservé à des cas particuliers  
(score MASCC, règles de Talcott, score CISNE)
2. Antibiothérapie initiale per os : Ciprofloxacine +  
amoxicilline-acide clavulanique
3. Importance de la communication médecin-patient +  
réévaluation à 48h
4. Place des G-CSF : prophylaxie primaire et secondaire