

UTILISATION DES FACTEURS DE CROISSANCE DES GRANULOCYTES (G-CSF) EN CANCER DU SEIN

Les médecins du Centre des maladies du sein se sont réunis pour définir les options d'investigation et de traitement issues des standards éprouvés dans la littérature. Le document qui en découle est une aide guidant notre pratique. Cependant, le jugement est toujours de mise selon les conditions médicales particulières ou l'opinion du patient.

La participation à un essai clinique est toujours favorisée lorsque la patiente y est éligible.

Bénéfices des G-CSF

La chimiothérapie peut entraîner diverses complications dont la neutropénie et la neutropénie fébrile. Dans le but de permettre l'administration d'un traitement en dose-dense, de réduire l'incidence de la neutropénie fébrile, les hospitalisations associées, les infections documentées, et les retards ou diminutions de doses associées à la neutropénie, les facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF) peuvent être indiqués.

Recommandations internationales

Le protocole de chimiothérapie est un facteur déterminant dans l'évaluation de la nécessité d'utiliser un G-CSF.

Selon les guides de pratique publiés par les grands groupes impliqués en traitement du cancer tels ASCO (2015) [1], EORTC (2010) [2] et NCCN (2021) [3]:

- La prophylaxie primaire est indiquée quand l'incidence de neutropénie fébrile attendue est de 20% ou plus.
- Pourrait être appropriée selon le cas lorsque le taux de neutropénie fébrile attendue est estimé entre 10 et 20%.
- N'est pas recommandée de routine en prophylaxie primaire chez les patients naïfs à la chimiothérapie qui reçoivent une chimiothérapie avec une faible probabilité de neutropénie fébrile (moins de 10%).

Utilisation du G-CSF en prophylaxie primaire

- En conformité avec les recommandations internationales, pour permettre l'administration aux 2 semaines (en dose-dense), d'un protocole habituellement administré aux 3 semaines, nous recommandons l'utilisation du G-CSF en prophylaxie primaire pour les patientes recevant les protocoles suivants, et ce, quel que soit leur âge:
 - AC dose-dense
 - Paclitaxel dose-dense

- Bien que les études-pivots des protocoles suivants rapportent des taux de neutropénie fébrile de 11.2% pour FEC-D, 5% pour TC et 9.6% pour TCarboH, suite à la publication de plusieurs études rétrospectives démontrant des taux de neutropénie fébrile supérieurs à 20% [4,5], nous recommandons l'utilisation du G-CSF en prophylaxie primaire pour les patientes recevant les protocoles suivants, et ce, quel que soit leur âge:
 - FEC-D (pendant le docétaxel)
 - Docétaxel aux 3 semaines (ex : AC x 4 suivi de docétaxel x 4)
 - TCyclo
 - TCarboH
 - D-FEC (pendant toute la durée)*

*Étant donné les retards par neutropénie avoisinant le 45% pendant le FEC lorsque le protocole FEC-D inversé est utilisé (D-FEC), nous recommandons l'utilisation d'un G-CSF à tous les cycles d'un D-FEC. Le G-CSF pourrait être omis au dernier cycle.

- En conformité avec les recommandations internationales, en plus des protocoles ci-haut mentionnés, nous recommandons l'utilisation du G-CSF en prophylaxie primaire chez les patients de 65 ans et plus pour la plupart des protocoles adjuvants (AC, FEC).
- Suite à une révision de la littérature et l'analyse d'une cohorte de 35 patientes du CMS, l'introduction de G-CSF est recommandée avec les protocoles carboplatin-paclitaxel (carbo AUC 5 aux 3 semaines ou AUC 2 aux semaines), lorsque les neutrophiles sont limites (entre 1.0 et 1.3 le jour du traitement), et ce, pour toute la durée des traitements subséquents, pour éviter les retards de traitement.
- Puisqu'aucun nomogramme permettant d'évaluer précisément le risque de NF n'existe, le jugement clinique permettra d'identifier d'autres groupes de patientes à risque. La prophylaxie primaire devrait être considérée chez tout patient présentant des facteurs de risque suivants, indépendamment de l'âge:
 - Épisode antérieur de neutropénie fébrile
 - Cytopénies secondaires à un envahissement médullaire
 - Co-morbidités importantes, telles MPOC sévère, infections chroniques, VIH, etc.

Détails des protocoles de chimiothérapie :

AC : doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours X 4 cycles

AC-paclitaxel hebdo: doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ×4 cycles suivi de paclitaxel 80 mg/m² q 1 sem ×12.

AC dose dense suivi de-paclitaxel hebdo : même doses que AC-paclitaxel hebdo standard mais en donnant les cycles de AC aux 14 jours.

AC dose dense suivi de-paclitaxel dose-dense : mêmes doses que AC suivi de paclitaxel 175 mg/m², en donnant les cycles de AC et paclitaxel aux 14 jours.

AC dose dense suivi de-carboplatin- paclitaxel hebdo : même doses que AC-paclitaxel hebdo standard mais en donnant les cycles de AC aux 14 jours avec ajout de carboplatin AUC 5 aux 21 jours ou AUC 2 aux semaines pendant le paclitaxel.

AC-docetaxel : doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ×4 cycles suivi de docetaxel 100 mg/m² aux 21 jours ×4

FEC: 5-fluouracil 500 mg/m² + epirubicine 100 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 21 jours ×6 cycles

FEC-D : 5-fluouracil 500 mg/m² + epirubicine 100 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 21 jours ×3 cycles suivi de docetaxel 100 mg/m² q 21 jours ×3 cycles.

TC : docetaxel 75 mg/m²+ cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ×4 cycles.

TCH : Docétaxel 75 mg/m²+ carboplatin AUC 6 + trastuzumab 8 mg/kg 1^{ère} dose puis 6 mg/kg q 21 jours × 6. Le trastuzumab est poursuivi pour 1 an.

Utilisation du G-CSF en prophylaxie secondaire

- Tous les patients ayant eu un épisode de **neutropénie fébrile** lors d'un cycle précédant de chimiothérapie à visée curative devraient recevoir du G-CSF en prophylaxie secondaire pour toute la durée de la chimiothérapie.
- Les patients ayant eu une **neutropénie** ayant mené à un retard lors d'un cycle précédant de chimiothérapie à visée curative devraient recevoir du G-CSF pour permettre l'administration d'une pleine dose de chimiothérapie selon l'horaire prévue (c'est-à-dire sans autre retard). Par contre le G-CSF peut être omis au dernier cycle.
- Pour les patients ayant eu un épisode de **neutropénie fébrile ou de neutropénie** lors d'un cycle précédant de chimiothérapie à visée palliative, une réduction de dose, ou l'ajout de G-CSF peuvent être envisagés, selon le cas.

Posologie et administration

Filgrastim (Neupogen®) et biosimilaires (Grastofil®, Nivestym®)

- Dose = 5 µg/kg/jour SC, soit 300 µg (si moins de 90kg) ou 480 µg (si supérieur ou égal à 90 kg) SC die
- A débiter 48-72 heures après la chimiothérapie et poursuivre pour couvrir le nadir (le nombre de doses peut varier selon le protocole de chimiothérapie et la situation clinique), habituellement pour 5 à 7 jours.

Pegfilgrastim (Neulasta®) et biosimilaires (Lapelga®, Fulphila®, Nyvepria®, Ziextenzo®)

- 6 mg SC ×1 dose le lendemain, au moins 24 heures après la chimiothérapie.

Références

1. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199-212. Epub 2015/07/15. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488. PubMed PMID: 26169616.
2. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, 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 tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32. Epub 2010/11/26. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. PubMed PMID: 21095116.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hematopoietic Growth Factors. Version 4.2021. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2021.
4. Li Y, Family L, Yang SJ, Klippel Z, Page JH, Chao C. Risk of Febrile Neutropenia Associated With Select Myelosuppressive Chemotherapy Regimens in a Large Community-Based Oncology Practice. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(9):1122-30. Epub 2017/09/07. doi: 10.6004/jnccn.2017.7010. PubMed PMID: 28874597.
5. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83. Epub 2011/10/14. doi: 10.1056/NEJMoa0910383. PubMed PMID: 21991949; PubMed Central PMCID: PMC3268553.
6. Cancer Care Ontario GCSF Recommendations 2016. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/38561>.
7. Assi H, Murray J, Boyle L, Rayson D. Incidence of febrile neutropenia in early stage breast cancer patients receiving adjuvant FEC-D treatment. *Support Care Cancer.* 2014;22(12):3227-34. Epub 2014/07/06. doi: 10.1007/s00520-014-2318-9. PubMed PMID: 24996828.
8. Clemons M, Fergusson D, Simos D, Mates M, Robinson A, Califaretti N, et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer.

Ann Oncol. 2020;31(7):951-7. Epub 2020/04/24. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.005. PubMed PMID: 32325257.

9. Fraser J, Steele N, Al Zaman A, Yule A. Are patients in clinical trials representative of the general population? Dose intensity and toxicities associated with FE100C-D chemotherapy in a non-trial population of node positive breast cancer patients compared with PACS-01 trial group. *Eur J Cancer*. 2011;47(2):215-20. Epub 2010/11/26. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.001. PubMed PMID: 21094038.

10. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5381-7. Epub 2006/12/01. doi: 10.1200/JCO.2006.06.5391. PubMed PMID: 17135639.

11. Madarnas Y, Dent SF, Husain SF, Robinson A, Alkhayat S, Hopman WM, et al. Real-world experience with adjuvant fec-d chemotherapy in four Ontario regional cancer centres. *Curr Oncol*. 2011;18(3):119-25. Epub 2011/06/10. doi: 10.3747/co.v18i3.751. PubMed PMID: 21655158; PubMed Central PMCID: PMC3108865.

12. Miguel I, Winckler P, Sousa M, Cardoso C, Moreira A, Brito M. Febrile neutropenia in FEC-D regimen for early stage breast cancer: is there a place for G-CSF primary prophylaxis? *Breast Dis*. 2015;35(3):167-71. Epub 2015/09/26. doi: 10.3233/BD-150411. PubMed PMID: 26406541.

13. Poirier E, Desbiens C, Poirier B, Hogue JC, Lemieux J, Doyle C, et al. Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. *Ann Pharmacother*. 2014;48(4):447-55. Epub 2013/12/11. doi: 10.1177/1060028013514941. PubMed PMID: 24321851.

14. Rayson D, Lutes S, Sellon M, Colwell B, Dorreen M, Drucker A, et al. Incidence of febrile neutropenia during adjuvant chemotherapy for breast cancer: a prospective study. *Curr Oncol*. 2012;19(3):e216-8. Epub 2012/06/07. doi: 10.3747/co.19.940. PubMed PMID: 22670112; PubMed Central PMCID: PMC3364783.

15. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5664-71. Epub 2006/11/23. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3916. PubMed PMID: 17116941.

16. von Minckwitz G, Kummel S, du Bois A, Eiermann W, Eidtmann H, Gerber B, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol*. 2008;19(2):292-8. Epub 2007/09/12. doi: 10.1093/annonc/mdm438. PubMed PMID: 17846019.

17. Younis T, Rayson D, Thompson K. Primary G-CSF prophylaxis for adjuvant TC or FEC-D chemotherapy outside of clinical trial settings: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2523-30. Epub 2012/01/19. doi: 10.1007/s00520-011-1375-6. PubMed PMID: 22252548.