
DIRECTION
QUÉBÉCOISE
DU CANCER

**Évaluation de l'utilisation du poids
réel pour estimer la dose de
chimiothérapie prescrite chez les
patients obèses atteints de cancer**

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Mars 2012

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse suivante :

www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISBN 978-2-550-64210-7 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2012

Le guide *Évaluation de l'utilisation du poids réel pour estimer la dose de chimiothérapie prescrite chez les patients obèses atteints de cancer* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

Monsieur Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste, INESSS
 Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 Madame Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital Général Juif
 Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)
 Docteur Lucas Sidéris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Révision externe

Madame Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital Cité de la Santé (CSSS de Laval)
 Docteur André Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Rimouski (CSSS de Rimouski-Neigette)
 Madame Marianne Boyer, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 Docteur Jean-Luc Dionne, hématologue et oncologue médical, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 Docteur Olivier Larochelle, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

| | |
|-------------------|---|
| Exécutif : | Docteur Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteure Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) Madame Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction québécoise du cancer (MSSS) |
| Membres : | Monsieur Gino Boily, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Monsieur Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Madame Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital Général Juif Docteure Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHAUQ) Docteur Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM), représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteur Gilles Pineau, directeur, Direction adjointe en oncologie, représentant de l'INESSS Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM) Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyné Docteur Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières) |

RÉSUMÉ

L'obésité est un facteur de risque pour certains cancers tels les cancers du sein, de l'endomètre et de l'ovaire. Une association significative entre la mortalité et l'indice de masse corporelle (IMC) a été démontrée autant chez les hommes que chez les femmes atteints de divers types de cancers, tels les cancers du pancréas, du rein, colorectal, le lymphome non-hodgkinien et le myélome multiple.

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé. L'IMC est la mesure la plus utile du surpoids et de l'obésité au niveau de la population, car elle s'applique aux deux sexes et à toutes les tranches d'âge adulte.

Afin de tenir compte de l'effet de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments, plusieurs méthodes ont été développées pour calculer la dose de chimiothérapie appropriée chez les personnes obèses, dont l'utilisation du plafonnement de la dose prescrite à une valeur prédéterminée. Une attention particulière doit être portée par les cliniciens à la détermination de la dose, de manière à conserver la balance entre l'efficacité et la toxicité du traitement. Compte tenu de la variabilité des pratiques cliniques et de l'absence de résultats d'efficacité et d'innocuité propres aux patients obèses, le dosage de la chimiothérapie pour cette population demeure arbitraire.

L'objectif du présent guide est de faire état de la documentation scientifique pertinente afin d'évaluer l'utilisation du poids réel pour doser la chimiothérapie prescrite chez les patients obèses atteints de cancer. Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *PubMed*. La période couverte s'est étendue des tous premiers débuts de la banque jusqu'au mois de février 2012 inclusivement. Quatorze études portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation du poids réel pour évaluer la dose de chimiothérapie prescrite chez les patients obèses ont répondu aux critères d'inclusion et ont été retenues.

L'analyse de la documentation scientifique permet de conclure que l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie administrée chez les patients obèses est sécuritaire dans une majorité de protocoles utilisés pour des sièges tumoraux différents. De plus, les données démontrent qu'il n'y a pas de différence au niveau des résultats oncologiques lors de l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie chez les patients obèses en comparaison avec les patients de poids normal. Certaines études démontrent qu'un dosage inférieur à la dose calculée chez les patients obèses peut entraîner une augmentation du risque de mauvais pronostic.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

- 1) d'utiliser le poids réel et d'éviter le plafonnement de la surface corporelle dans le calcul de la dose de chimiothérapie à administrer chez les patients obèses, à moins d'indications contraires spécifiées dans le protocole d'utilisation, pour le traitement des cancers suivants (recommandation de grade B) :
 - a. cancer du sein (traitement à base de cyclophosphamide, de 5-fluorouracile, de méthotrécate, de doxorubicine ou d'épirubicine);
 - b. cancer colorectal (traitement à base de 5-fluorouracile, d'irinotécan, d'oxaliplatine, de capécitabine, de cétuximab ou de leucovorin);
 - c. cancer de l'ovaire ou de l'endomètre (traitement à base de carboplatine et de paclitaxel ou de docétaxel);
- 2) d'utiliser le poids réel et d'éviter le plafonnement de la surface corporelle pour calculer la dose de chimiothérapie à administrer à l'aide de la surface corporelle chez les patients obèses pour

l'utilisation de tout autre traitement ou pour le traitement des autres cancers, à moins d'indications contraires spécifiées dans le protocole d'utilisation (recommandation de grade D);

- 3) le jugement clinique pour le calcul de la dose de chimiothérapie à administrer chez les patients de poids extrêmes ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), en raison du peu de données probantes sur le sujet (recommandation de grade D).

1. QUESTION CLINIQUE

Évaluer l'impact de l'utilisation du poids réel pour estimer la dose de chimiothérapie prescrite sur l'innocuité et l'efficacité de ce traitement chez les patients obèses atteints de cancer.

2. INTRODUCTION

L'obésité est un facteur de risque pour certains cancers tels les cancers du sein, de l'endomètre et de l'ovaire [1-3]. Une méta-analyse récente d'études observationnelles prospectives indiquent qu'une augmentation de l'indice de masse corporel (IMC) de 5 kg/m² par rapport au poids normal est associée à une augmentation du risque relatif de développer certains cancers [4]. L'obésité est aussi un facteur de mauvais pronostic pour la survie et la récurrence à la suite d'un diagnostic de cancer [5]. Une association significative entre la mortalité et l'IMC a été démontrée autant chez les hommes que chez les femmes atteints de divers types de cancers, tels les cancers du pancréas, du rein, colorectal, le lymphome non-hodgkinien et le myélome multiple [1, 6]. Cette association a été plus marquée chez les hommes dans le cas du cancer de l'œsophage, de l'estomac, de la prostate et de la leucémie, et plus spécifiquement chez les femmes, dans le cas du cancer du foie, de la vessie, du sein, de l'endomètre, du col utérin et de l'ovaire [1, 6]. Il a été montré que lorsque l'IMC dépasse 40 kg/m², le risque relatif de mortalité de toute cause est augmenté de 2,6 fois chez l'homme et de 2,0 fois chez la femme par rapport aux sujets ayant un IMC normal [7].

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'IMC, initialement défini en 1869 par Quetelet, est une mesure simple du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte [8]. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m² [9]. L'IMC est la mesure la plus utile du surpoids et de l'obésité au niveau de la population, car elle s'applique aux deux sexes et à toutes les tranches d'âge adulte (20 ans et plus). Il doit toutefois être considéré comme une mesure approximative, car il ne correspond pas nécessairement au même degré d'adiposité selon les individus [10].

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit le surpoids comme un IMC égal ou supérieur à 25 kg/m² et l'obésité, égal ou supérieur à 30 kg/m² (Tableau 1) [10].

Tableau 1. Classification de l'IMC selon l'OMS [10]

| Classification | IMC (kg/m ²) |
|------------------------|--------------------------|
| Insuffisance pondérale | < 18,5 |
| Poids normal | 18,5 - 24,9 |
| Surpoids | ≥ 25 |
| Pré-obésité | 25 - 29,9 |
| Obésité | ≥ 30 |
| Obésité modérée | 30 - 34,9 |
| Obésité sévère | 35 - 39,9 |
| Obésité morbide | ≥ 40 |

En 2009, l'Institut de la statistique du Québec estimait que la pré-obésité touchait 38 % des hommes et 26 % des femmes adultes âgés de 20 ans et plus au Québec [11]. Dans le cas de l'obésité, ces proportions

étaient de 18 % chez les hommes et de 16 % chez les femmes. Au Canada, c'est 37 % de la population adulte qui est atteinte de pré-obésité et 24 %, d'obésité [12].

Une des méthodes en vigueur pour évaluer la dose de chimiothérapie prescrite est le calcul de la surface corporelle (*body surface area*, BSA), initialement développé par Du Bois en 1916 [13]. Cette méthode prend en considération le poids et la grandeur de la personne indépendamment de son sexe (Annexe I, Tableau 4). Quelques adaptations de cette méthode existent et sont utilisées en clinique. En général, la corrélation entre ces différentes formules est élevée [14].

L'obésité affecte la pharmacocinétique des antinéoplasiques (Tableau 2). Il a été montré que l'obésité affecte la distribution aux tissus et l'élimination des médicaments et pourrait en modifier l'absorption [15]. Certaines études ont montré que l'augmentation de protéines plasmatiques fixatrices telle la glycoprotéine acide alpha-1 chez les personnes obèses a pour conséquence la séquestration plus ou moins grande de certains médicaments. Par contre, ce résultat reste pour l'instant controversé [16-19]. La diminution du débit sanguin en raison d'une diminution de l'irrigation des tissus et d'une diminution de la performance ventriculaire chez les personnes obèses peut également affecter la distribution et l'élimination d'une molécule dans l'organisme [20-22]. Le caractère plus ou moins lipophile ou hydrophile des médicaments peut influencer le volume de distribution de ces derniers dans l'organisme [23]. Par contre, le caractère lipophile seul ne peut être pris en considération pour prédire la distribution.

Tableau 2. Changements potentiels au niveau de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des antinéoplasiques chez les patients obèses [23]

| | |
|--------------|---|
| Distribution | <ul style="list-style-type: none"> • Volume de distribution • Perfusion tissulaire • Liaison de certaines protéines plasmatiques |
| Métabolisme | <ul style="list-style-type: none"> • Métabolisme sous le contrôle de la famille du cytochrome P450 • Activité enzymatique nécessaire à l'élimination du médicament |
| Excrétion | <ul style="list-style-type: none"> • Estimation de la filtration glomérulaire en utilisant la description corporelle • Filtration glomérulaire (augmentation du poids des organes) • Sécrétion et réabsorption tubulaire |

Afin de tenir compte de l'effet de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments, plusieurs méthodes ont été développées pour calculer la dose de chimiothérapie appropriée chez les personnes présentant un surpoids. Une de ces méthodes consiste à plafonner la surface corporelle à 2 m² (*capping*) chez les personnes obèses par crainte de toxicité excessive [9, 24]. Une autre méthode consiste à utiliser une mesure alternative au poids réel du patient dans le calcul de la dose à administrer. Dans le but d'identifier une méthode de calcul idéale, représentative du plus grand nombre de patients possible, plusieurs formules permettant d'estimer le poids ont été développées (poids idéal, maigre, ajusté, normal) (Annexe I, Tableau 5) [9].

Le poids idéal est déterminé selon les informations, sous forme de tables, recueillies par la compagnie *Metropolitan Life Insurance Company* de New York en 1940, qui font un lien entre le poids et le risque de mortalité [25, 26]. Ces tables, modifiées en 1983, demeurent contestables, puisqu'elles ne tiennent pas compte du poids réel de la personne [27]. En comparaison, le poids maigre tient compte du poids réel et d'une fraction de la masse grasseuse tandis que le poids ajusté et le poids normal prédit tiennent compte du sexe, du poids réel et de la grandeur du patient [25]. Ces formules ont été développées exclusivement pour les études de pharmacocinétique. Selon la formule utilisée pour la détermination du

poids en comparaison avec l'utilisation du poids réel, une variation du dosage pouvant aller jusqu'à 36 % est notée [28].

Les patients présentant un surpoids ou de l'obésité sont peu représentés dans les études cliniques portant sur l'évaluation de l'efficacité des nouvelles molécules, ce qui complexifie l'extrapolation des recommandations de dosages de la chimiothérapie chez ces derniers [29]. Une attention particulière doit être portée par les cliniciens à la détermination de la dose, de manière à conserver la balance entre l'efficacité et la toxicité de la chimiothérapie. En effet, l'estimation basée sur le poids autre que réel peut entraîner un dosage inapproprié chez les patients avec une insuffisance pondérale ou obèses [30].

Compte tenu de la variabilité des pratiques cliniques et de l'absence de résultats d'efficacité et d'innocuité spécifiquement pour les patients obèses, le dosage de la chimiothérapie pour cette population demeure arbitraire. Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer les méthodes utilisées pour déterminer la dose de la chimiothérapie prescrite chez les patients obèses atteints de cancer.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *obesity*, *obesity* (MeSH), *overweight*, *overweight* (MeSH), *BMI*, *body mass index*, *body mass index* (MeSH), *chemotherapy*, *chemotherapy* (MeSH), *dosage intensity* et *cancer* dans l'outil de recherche *Pubmed*. La période couverte s'est étendue des tous premiers débuts de la banque jusqu'au mois de février 2012 inclusivement. Les études prospectives et rétrospectives ont été retenues. Les études à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) en 2010 et 2011 ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études de phase III ont été retenus.

Les revues systématiques ainsi que les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), l'ESMO, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, *Cancer Care Ontario* (CCO) et la *National Guideline Clearinghouse*. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seules les publications en anglais et en français ont été consultées.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe II). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau de données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier une étude prospective [31] et treize études rétrospectives [32-44] répondant aux critères d'inclusion du présent guide. Aucun abrégé de communication de congrès n'a satisfait aux critères d'inclusion. Deux guides de recommandations pour la pratique clinique ont également été répertoriés [45, 46].

4.1. Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une brève description et les principaux résultats des études retenues, classées selon le type de cancer. Les études sont présentées par ordre chronologique inverse. À moins d'indication contraire, l'évaluation de la toxicité a été faite selon les critères du *National Institutes of Health Common Toxicity Criteria* (NIH CTC) version 1, 2 ou 3 [47-49].

4.1.1. Cancer du sein

Jenkins *et al.* ont publié en 2007 les résultats d'une analyse rétrospective ayant comme objectif d'évaluer l'impact de la masse corporelle sur la myélosuppression et l'intensité des doses administrées à la suite d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant de cyclophosphamide, de 5-fluorouracile et d'épirubicine (FEC) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (données probantes de niveau IV) [32]. Les dossiers analysés (n = 662) couvraient une période de quatre ans entre janvier 2001 et décembre 2004.

Les patientes étaient classées dans cinq groupes selon l'IMC (faible poids : IMC < 18,5 kg/m², n = 6 [1 %]; poids normal : IMC 18,5 - 24,9 kg/m², n = 290 [44 %]; surpoids : IMC 25,0 - 29,9 kg/m², n = 248 [37 %]; obésité : IMC 30,0 - 39,9 kg/m², n = 108 [16 %] et obésité morbide : IMC ≥ 40 kg/m², n = 10 [2 %]). Un total de 366 patientes (55 %) avait un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² et 77 patientes (12 %), une surface corporelle plus grande ou égale à 2 m².

La chimiothérapie FEC consistait en l'administration de 600 mg/m² de cyclophosphamide, de 600 mg/m² de 5-fluorouracile et de 60 mg/m² d'épirubicine durant un minimum de 6 cycles de 3 semaines. Le calcul de la dose de chimiothérapie était basé sur la surface corporelle selon la formule de Dubois [13]. La dose administrée devait être à plus ou moins 5 % de la dose calculée et ne devait pas avoir été plafonnée pour que la patiente soit incluse dans l'étude. Le traitement était administré tant que le décompte des neutrophiles était plus grand ou égal à 1,5 et le décompte des plaquettes, plus grand ou égal à 100. Le traitement était retardé d'une semaine en absence de ces conditions. Une diminution de la dose de 20 % était prescrite lors d'un deuxième délai de traitement. Une seconde réduction de dose était prescrite en cas de récurrence d'un événement myélosuppressif. Une diminution de la dose de 20 % était également prescrite à la suite d'une neutropénie fébrile. Les facteurs de croissance n'étaient pas utilisés en prophylaxie primaire ou secondaire d'événements neutropéniques.

La mesure primaire de l'étude était l'intensité de la dose relative calculée selon la formule suivante : (dose reçue / dose prescrite) / (durée totale du traitement / durée projetée du traitement). Un résultat inférieur à 85 % était considéré sous-optimal. L'intensité de la dose relative moyenne a été de 92,6 %. Une interruption temporaire non planifiée ou une modification de dose s'est avérée nécessaire chez 295 patientes (45 %) en raison de toxicités hématologiques (n = 170, 26 %) ou non-hématologiques (n = 55, 8 %), d'une raison sociale (congé, engagement personnel, n = 15, 2 %) ou non-médicale (n = 15, 2 %), d'une progression de la maladie (n = 7, 1 %) ou d'une combinaison de ces dernières (n = 27, 4 %).

Les patientes ayant eu une réduction de dose pour des raisons autres qu'hématologiques ont été exclues de l'analyse de l'impact de l'obésité sur la toxicité hématologique (n = 126). L'intensité de la dose relative

administrée dans ce sous-groupe a été de 95 % (n = 536). Quarante-vingt-six (86) patientes ont reçu moins de 85 % de la dose planifiée en raison de myélosuppression. La neutropénie fébrile a été significativement plus commune chez les patientes obèses (n = 31/282, 11 %) que chez les patientes non obèses (n = 14/254, 6 %) (p = 0,02). Les patientes ayant un IMC de 25 kg/m² et plus ont reçu une dose de chimiothérapie significativement plus élevée que celles ayant un IMC inférieur à 25 (95,8 % contre 94,1 %; p = 0,03).

Cent-trente-neuf patientes avaient bénéficié d'une prolongation de traitement d'une semaine ou plus en raison d'une interruption en cours de traitement. Les patientes ayant un IMC de 25 kg/m² ou plus ont eu significativement moins de délai de traitement comparativement à celles ayant un IMC inférieur à 25 (20 % contre 33 %; p < 0,001). Les auteurs ont relevé que les événements myélosuppressifs devenaient moins fréquents chez les patientes obèses à mesure que le nombre de cycles de chimiothérapie augmentait comparativement aux patientes de poids normal (p < 0,05).

Les auteurs concluent que la dose du protocole FEC ne doit pas être diminuée sur la base de l'obésité. Les patientes obèses ne semblent pas présenter un risque excessif d'événements myélosuppressifs lorsqu'elles reçoivent une chimiothérapie adjuvante dont la dose a été calculée selon le poids réel.

Colleoni et al. ont publié en 2005 les résultats d'une analyse rétrospective ayant comme objectif de comparer les résultats oncologiques obtenus à la suite d'un traitement adjuvant de cyclophosphamide, de méthotrexate et de 5-fluorouracile (CMF) chez des patientes en pré-ménopause atteintes d'un cancer du sein avec ganglions positifs, en fonction de l'expression des récepteurs de l'œstrogène, de l'IMC et de l'intensité de la dose administrée (données probantes de niveau IV) [33]. Les éléments mesurés ont été la survie sans progression, la survie globale et les effets indésirables de grades 3 et 4. Les dossiers analysés (n = 2 140) provenaient de quatre études randomisées menées par l'*International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) entre 1978 et 1993. Le suivi médian a varié de 12 à 22 ans.

Les patientes étaient classées selon l'expression du récepteur de l'œstrogène (négatif : n = 739 [35 %] et positif : n = 1 401 [65 %]), puis en trois groupes selon l'IMC (poids normal : IMC < 25 kg/m², n = 1 279 [60 %]; surpoids : IMC 25,0 - 29,9 kg/m², n = 612 [28 %] et obésité : IMC ≥ 30,0 kg/m², n = 249 [12 %]). Finalement, chaque groupe était classé en fonction de la dose de chimiothérapie administrée au premier cycle (< 85 % ou ≥ 85 % de la dose initiale calculée). En absence de données comparatives, il est impossible de dire si les différentes populations à l'étude étaient similaires.

Le cyclophosphamide (100 mg/m²) était administré par voie orale du premier au 14^e jour de chaque cycle et le 5-fluorouracile (600 mg/m²) et le méthotrexate (40 mg/m²), par voie intraveineuse, le premier et le 8^e jour de chaque cycle pour un total de 3 à 12 cycles de 28 jours. Un total de 577 patientes (27 %) avaient reçu de la prednisone par voie orale à raison de 7,5 mg/jour pour une période de 6 ou 12 mois.

Une plus grande proportion de patientes obèses ont reçu une dose de chimiothérapie inférieure à 85 % de la dose initiale prescrite durant le premier cycle comparativement à celles de poids normal et en surpoids (39 % [97/249] contre 16 % [298/1 891]; p < 0,0001). Une meilleure survie sans progression (risque relatif de 0,55 [IC 95 % 0,33 - 0,93]; p = 0,0261) et une meilleure survie globale à 10 ans (risque relatif de 0,50 [IC 95 % 0,28 - 0,88]; p = 0,0158) ont été observées chez les patientes obèses n'exprimant pas le récepteur de l'œstrogène ayant reçu plus de 85 % de la dose prévue comparativement à celles ayant reçu moins de 85 % de la dose prévue. Chez les patientes obèses exprimant le récepteur de l'œstrogène, la survie sans progression (risque relatif de 1,20 [IC 95 % 0,80 - 1,81]; p = 0,3687) et la survie globale à 10 ans (risque relatif de 1,26 [IC 95 % 0,78-2,06]; p = 0,3492) ont été similaires selon la dose de chimiothérapie reçue. Des résultats similaires ont été observés chez les patientes de poids normal ou en surpoids.

L'incidence des effets indésirables de grades 3 et 4 a été similaire chez les patientes obèses traitées avec 85 % et plus de la dose initiale calculée et celles ayant reçu une dose en deçà de 85 % (14 % [22/152] contre 12 % [12/97]; $p = 0,62$).

Les auteurs concluent qu'une diminution de la dose initiale a un impact négatif chez les patientes qui n'expriment pas le récepteur de l'œstrogène. Pour ce sous-groupe, les patientes qui ont reçu la dose requise ($\geq 85\%$) n'ont pas présenté significativement plus de toxicités de grades 3 et 4 et ont été avantagées au niveau de la survie sans progression et de la survie globale par rapport aux patientes ayant eu une réduction de dose a priori et ce, sans égard au poids.

Poikonen *et al.* ont publié en 2001 les résultats d'une analyse rétrospective ayant comme objectif d'évaluer l'association entre le poids corporel et la toxicité hématologique à la suite d'une chimiothérapie adjuvante avec le protocole CMF chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec ganglions positifs (données probantes de niveau IV) [34]. Les éléments analysés ont été la dose de chimiothérapie administrée et le nadir des leucocytes. Les dossiers analysés ($n = 334$) provenaient du Département d'Oncologie d'Helsinki pour un traitement reçu entre août 1987 et juillet 1993.

Les patientes étaient classées en trois groupes selon l'IMC ($IMC < 22 \text{ kg/m}^2$; $IMC 22 - 25 \text{ kg/m}^2$ et $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$). Les patientes étaient considérées modérément obèses si elles avaient un IMC entre 25 et 30 kg/m^2 ($n = 115$, 34 %) et très obèses, au-delà de 30 kg/m^2 ($n = 27$, 8,2 %). En l'absence de données comparatives, il est impossible de dire si les différentes populations à l'étude étaient similaires.

La chimiothérapie adjuvante consistait en 6 cycles de 3 semaines de cyclophosphamide (600 mg/m^2), de méthotrexate (40 mg/m^2) et de 5-fluorouracile (600 mg/m^2) administrés par voie intraveineuse le premier jour de chaque cycle. Les patientes avaient également reçu une radiothérapie locorégionale (45 à 50 Gy donnés en 18 à 25 fractions) après le deuxième ou le troisième cycle ou à la fin des 6 cycles. Cinquante-neuf patientes avaient reçu du tamoxifène en adjuvant. Les taux d'hémoglobine, de globules blancs et de plaquettes ont été mesurés le jour précédant l'administration de la chimiothérapie et le 16^e jour de chaque cycle. La valeur la plus basse de leucocytes a été considérée comme le nadir. Le suivi médian a été de 68 mois.

La valeur médiane du nadir de leucocytes a été de $2,2 \times 10^9/\text{L}$. Les patientes ayant un IMC élevé ont eu un nadir de leucocytes supérieur à celles de plus faible IMC ($p < 0,001$). De même, un plus haut taux de leucocytes a été associé à un poids corporel élevé (supérieur à 68,5 kg, $p < 0,001$) et à une plus grande surface corporelle (supérieure à $1,75 \text{ m}^2$, $p = 0,004$). L'association entre un nadir élevé de leucocytes et un IMC élevé a été observée chez le sous-groupe de patientes ayant reçu la même dose de cyclophosphamide (entre 1 000 et 1 100 mg, $n = 121$; $p < 0,001$).

L'intensité de la dose administrée de CMF calculée en $\text{mg/m}^2/\text{semaine}$ a été similaire entre les groupes pour toute la durée du traitement (cyclophosphamide : $p = 0,72$, méthotrexate : $p = 0,74$ et 5-fluorouracile : $p = 0,69$). La dose de cyclophosphamide a été réduite de plus de 10 mg (1 %) chez 187 patientes (55 %). La dose de cyclophosphamide calculée a été significativement plus basse chez les personnes ayant un IMC plus élevé ($p < 0,001$).

Une analyse univariée n'a démontré aucune différence significative de survie sans maladie et de survie globale en fonction du poids, de la taille, de la surface corporelle et de l'IMC ($p > 0,1$).

Les auteurs concluent que la dose de chimiothérapie CMF administrée ne devrait pas être réduite à cause de l'obésité. Ils ajoutent qu'une diminution de la dose pourrait se traduire par le sous-dosage de cette population. Les patientes obèses ont présenté moins de leucopénie que celles de poids normal pour une dose calculée en fonction du poids réel.

Rosner et al. ont publié en 1996 les résultats d'une analyse rétrospective ayant comme objectif d'évaluer si un traitement adjuvant de cyclophosphamide, de doxorubicine et de 5-fluorouracile (CAF), dont le dosage est basé sur le poids réel, entraîne un risque excessif de toxicités chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade II avec atteinte ganglionnaire (données probantes de niveau IV) [35]. Les dossiers analysés (n = 1 572) provenaient d'une étude randomisée du *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) publiée en 1994 [50].

Les patientes étaient divisées en deux groupes selon l'IMC (poids normal : $IMC < 27,3 \text{ kg/m}^2$ et obèse : $IMC \geq 27,3 \text{ kg/m}^2$). Un IMC supérieur ou égal à $32,3 \text{ kg/m}^2$ était considéré comme très obèse. La chimiothérapie adjuvante consistait en 4 ou 6 cycles de 28 jours de cyclophosphamide au jour 1, de doxorubicine au jour 1 et de 5-fluorouracile aux jours 1 et 8. La dose était variable selon le protocole (A : $300/30/300 \text{ mg/m}^2$, B : $400/40/400 \text{ mg/m}^2$ et C : $600/60/600 \text{ mg/m}^2$, respectivement). Le calcul de la dose de chimiothérapie était basé sur la surface corporelle selon la formule de Mosteller (Annexe I). La comparaison de la dose administrée avec la dose calculée a permis d'évaluer le pourcentage de la dose reçue. Une réduction de la dose administrée était définie par une diminution de 5 % et plus de la dose administrée par rapport à la dose calculée.

Les patientes obèses ont eu une réduction significativement plus grande de la dose de chimiothérapie administrée pour les trois médicaments durant le premier cycle comparativement à celles de poids normal ($p < 0,001$). La proportion de patientes obèses ayant reçu une réduction de la dose de chimiothérapie a été similaire dans les trois protocoles (A : 28 %, B : 34 % et C : 38 %; $p = 0,15$).

Seules les patientes ayant reçu au moins 95 % de la dose calculée ont été retenues pour l'évaluation des toxicités de grade 3 ou 4 liées au traitement. Aucune différence significative n'a été observée au niveau des toxicités hématologiques chez les patientes de poids normal comparativement aux patientes obèses (51 % contre 47 %; $p = 0,51$). L'incidence des effets indésirables hématologiques et non hématologiques n'a pas été significativement différente en fonction des trois protocoles administrés, que les patientes soient obèses ou non (valeur p entre 0,40 et 1,00).

La comparaison des toxicités hématologiques chez les patientes obèses ayant reçu une dose complète et chez celles ayant reçu une réduction de dose n'a montré aucune différence significative après le premier cycle pour les protocoles A ($p = 1,00$) et B ($p = 0,34$). Par contre, un risque de toxicité plus élevé a été noté chez les patientes ayant reçu une dose complète du protocole C ($p = 0,04$). Aucune différence n'a été observée au niveau des toxicités non hématologiques à la suite des trois protocoles entre les patientes obèses et celles de poids normal (A : $p = 0,66$, B : $p = 0,12$ et C : $p = 0,40$). Aucune différence de l'incidence des toxicités hématologiques et non hématologiques de grade 3 ou 4 n'a été rapportée entre les patientes de poids normal et celles obèses pour les trois protocoles, tous cycles confondus (valeur p variant entre 0,15 et 1,00). Un effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4 a été observé au moins une fois durant le traitement chez 78 % des patientes de poids normal comparativement à 80 % chez les patientes obèses ($p = 0,59$) et à 83 % chez les patientes très obèses ($p = 0,66$).

Un nadir des globules blancs sous $1\ 000/\mu\text{L}$ a été notée seulement chez les patientes ayant reçu le régime de chimiothérapie le plus intensif. Aucune différence statistiquement significative du risque d'un nadir des globules blancs sous $1\ 000/\mu\text{L}$ n'a été observée chez les patientes obèses (7 %) ou très obèses (9 %) comparativement à celles de poids normal (7 %) ($p = 1,00$ et $p = 0,72$). Dans le cas du nadir des plaquettes, 7 % des patientes obèses comparativement à 10 % des patientes de poids normal ont montré des taux en dessous de $100\ 000/\mu\text{L}$ ($p = 0,44$).

La survie sans récurrence n'a pas été significativement différente entre les patientes de poids normal et les patientes obèses n'ayant pas eu de réduction de dose lors du premier cycle (valeur p entre 0,25 et 0,52). Aucune différence significative de décès ou de rechute pour les trois protocoles n'a été observée chez les

patientes obèses en comparaison avec celles de poids normal (risque relatif de 1,02 [IC 95% 0,83 - 1,26]). De même, aucune différence significative n'a été observée concernant le taux de survie ajusté en fonction des trois protocoles chez les patientes ayant eu une réduction de dose comparativement à celles ayant eu une dose complète (risque relatif de 0,73 [IC 95 % 0,53 - 1,00]).

Les auteurs concluent que les patientes obèses ayant reçu une dose initiale calculée selon le poids réel n'ont pas présenté plus de toxicités au cours du premier cycle de chimiothérapie que celles de poids normal. Ils recommandent que les doses initiales de la chimiothérapie adjuvante CAF soient calculées selon le poids réel.

4.1.2. Cancer colorectal

Chambers *et al.* ont publié en 2011 les résultats d'une étude rétrospective dont l'objectif était d'analyser l'impact de la réduction de la dose de chimiothérapie chez des patients obèses atteints d'un cancer colorectal métastatique (données probantes de niveau IV) [36]. Les objectifs spécifiques étaient de déterminer la proportion des patients ayant eu une réduction de la dose administrée, de comparer la toxicité en fonction de la surface corporelle et d'évaluer l'impact de la réduction de dose sur la survie. Les dossiers de 4 781 patients provenant de trois études ont été analysés [51-53].

Les patients étaient classés en trois groupes selon l'IMC (poids normal : IMC < 25 kg/m², n = 2 158 [45 %]; surpoids : IMC 25,0 - 29,9 kg/m², n = 1 753 [37 %] et obésité : IMC ≥ 30,0 kg/m²; n = 870 [18 %]). Les populations à l'étude étaient similaires en regard des caractéristiques considérées. Le dosage de la chimiothérapie était déterminé selon la surface corporelle en utilisant le poids réel du patient. Différents protocoles de chimiothérapie à base de 5-fluorouracile, d'irinotécan, d'oxaliplatine, de capécitabine et de cétuximab ont été utilisés [51-53].

Une réduction de la dose de chimiothérapie administrée était définie par une diminution de plus de 5 % par rapport à la dose calculée. Un total de 826 patients (17 %) ont eu une réduction de dose. Les patients de poids normal ont eu significativement moins de diminution de la dose administrée comparativement à ceux en surpoids ou obèses (poids normal : 4 %, surpoids : 16 % et obèses : 54 %; p < 0,001). L'incidence des toxicités de grade 3 ou 4 (stomatite, neutropénie, neuropathie périphérique ou diarrhée) a été significativement plus élevée chez les patients de poids normal comparativement à ceux en surpoids ou obèses (poids normal : 21 %, surpoids : 20 % et obésité : 17 %; p = 0,035). Aucune différence significative n'a été notée entre la fréquence des toxicités chez les patients obèses ayant eu une dose complète comparativement à ceux ayant eu une réduction de dose (17 % contre 16 %; p = 0,71).

Aucune différence significative n'a été observée pour la survie globale à 2 ans chez les patients obèses ayant reçu une dose complète comparativement à ceux ayant reçu une dose réduite (35,0 % contre 29,5 %, risque relatif de 1,12 [IC 95 % 0,96 - 1,30]; p = 0,152). La survie sans progression à 1 an a été significativement plus élevée chez les patients obèses ayant reçu une dose complète comparativement à une dose réduite (21,2 % contre 14,8 %, risque relatif de 1,21 [IC 95 % 1,06 - 1,39]; p = 0,006).

Les auteurs concluent que les patients obèses traités avec la dose complète de chimiothérapie calculée à l'aide de la surface corporelle utilisant le poids réel n'ont pas eu significativement plus de toxicités que les patients de poids normal. De plus, ils suggèrent qu'une dose réduite chez les patients obèses peut résulter en des données de survie inférieures.

Meyerhardt *et al.* ont publié en 2004 les résultats d'une analyse rétrospective ayant comme objectif d'évaluer l'impact de l'IMC sur les résultats oncologiques et la toxicité d'une radiothérapie adjuvante combinée à du 5-fluorouracile chez des patients atteints d'un cancer du rectum de stade II ou III

(données probantes de niveau IV) [37]. Les éléments mesurés étaient la survie sans maladie, la survie globale, la récurrence et la toxicité. Les dossiers analysés (n = 1 688) provenaient d'une étude multicentrique randomisée du *National Cancer Institute-sponsored Intergroup* tenue entre août 1990 et novembre 1992 [54, 55].

Les patients étaient classés en cinq groupes selon l'IMC (faible poids : IMC < 20,0 kg/m², n = 109 [6 %]; poids normal : IMC 20,0 - 24,9 kg/m², n = 611 [36 %]; surpoids (1) : IMC 25,0 - 26,9 kg/m², n = 314 [19 %]; surpoids (2) : IMC 27,0 - 29,9 kg/m², n = 348 [21 %] et obésité : IMC ≥ 30,0 kg/m², n = 306 [18 %]). Les groupes à l'étude étaient en général similaires en regard des caractéristiques considérées. Le groupe de patients de faible poids était caractérisé par une proportion plus élevée de femmes (p < 0,0001), un pourcentage plus élevé d'obstruction intestinale au moment de la chirurgie (p = 0,04) et un plus grand niveau d'extension de la tumeur (p = 0,04). Les patients en surpoids ou obèses étaient associés à un faible taux d'obstruction intestinale au moment du diagnostic (p = 0,03) et à un degré moindre d'extension de la tumeur (p = 0,008).

La chimiothérapie administrée était à base de 5-fluorouracile, de leucovorin ou de levamisole en combinaison ou non avec une radiothérapie. Le traitement était comparable entre les groupes. Le dosage de la chimiothérapie était calculé selon la formule de Mosteller (Annexe I). Le pourcentage de la dose administrée pour chaque patient était calculé selon : dose de chimiothérapie administrée / dose de chimiothérapie calculée. Le suivi médian a été de 9,9 ans. Aucune différence n'a été notée dans le taux d'ajustement de la dose entre les groupes selon l'IMC.

Une augmentation de l'IMC a été associée à une diminution des effets indésirables de grade 3 ou 4 (leucopénie : p = 0,04, neutropénie : p = 0,003 et stomatite : p = 0,03). Les patients obèses ont rapporté moins d'effets indésirables de grade 3 ou 4 comparativement à ceux de poids normal (p = 0,05). De même, une augmentation de l'IMC était associée à une diminution des toxicités de grade 3 ou 4 (p = 0,01) et de neutropénie de grade 3 ou 4 (p = 0,01) lorsque les données étaient analysées selon le type de traitement. L'incidence de leucopénie (p = 0,01) et de neutropénie (p = 0,0005) de grade 3 ou 4 a été significativement moins fréquente chez les patients obèses comparativement aux patients de poids normal ayant reçu la combinaison radiothérapie et chimiothérapie.

Les publications rapportant les résultats de la comparaison des protocoles de chimiothérapie n'ont pas montré de différence significative au niveau de la survie et de la récurrence [54, 55]. Conséquemment, tous les patients ont été analysés conjointement selon l'IMC. Les patients de poids normal ont été le groupe de référence utilisé dans les analyses. Aucune différence significative n'a été rapportée au niveau de la survie sans maladie (p = 0,5), de la survie globale (p = 0,5), de la survie sans récurrence (p = 0,8) et de la survie sans récurrence locale (p = 0,17) en fonction de l'IMC après 5 ans. Aucune différence significative en termes de risque de mortalité, de récurrence et de récurrence locale n'a été démontrée chez les patients en surpoids ou obèses comparativement à ceux de poids normal.

Les auteurs concluent que le calcul de la dose de chimiothérapie administrée en fonction du poids réel est justifié, puisque les patients en surpoids ou obèses rapportent moins d'effets indésirables à la suite d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluorouracile.

Meyerhardt et al. ont publié en 2003 les résultats d'une analyse rétrospective ayant comme objectif d'évaluer l'impact de l'IMC sur les résultats oncologiques et la toxicité d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluorouracile chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III (données probantes de niveau IV) [38]. Les éléments mesurés étaient la survie globale, la survie sans maladie, la survie sans récurrence et la toxicité. Les dossiers analysés (n = 3 438) provenaient d'une étude

multicentrique de phase III du *National Cancer Institute-sponsored Intergroup* tenue entre août 1988 et juillet 1992 [56].

Les patients étaient classés en cinq groupes selon l'IMC (faible poids : IMC < 21,0 kg/m², n = 488 [14 %]; poids normal : IMC 21,0 - 24,9 kg/m², n = 1 166 [34 %]; surpoids (1) : IMC 25,0 - 27,49 kg/m², n = 712 [21 %]; surpoids (2) : IMC 27,5 - 29,9 kg/m², n = 472 [14 %] et obésité : IMC ≥ 30,0 kg/m², n = 600 [17 %]). Le groupe de patients de faible poids était caractérisé par une proportion plus élevée de femmes et d'obstruction intestinale, un statut de performance selon l'ECOG plus bas, un plus grand nombre de localisation de la tumeur au niveau du côté droit et un stade Duke plus favorable comparativement aux patients de poids normal. Les patients obèses avaient plus d'implants péritonéaux et moins d'obstruction que ceux de poids normal en regard des caractéristiques analysées.

Le traitement consistait en une dose de 5-fluorouracile avec ou sans leucovorin additionné ou non de levamisole pendant une période de 4 à 6 cycles ou pendant 1 an. Le dosage de la chimiothérapie était calculé en fonction du poids réel selon la formule de Mosteller (Annexe I). Le pourcentage de la dose administrée était calculé selon : dose de chimiothérapie administrée / dose de chimiothérapie prescrite. Le suivi médian a été de 9,4 années.

Une diminution de la leucopénie de grade 3 ou 4 a été observée en fonction de l'augmentation de l'IMC (p = 0,01). Aucune différence n'a été notée pour les autres effets indésirables (nausée : p = 0,84, vomissement : p = 0,20, diarrhée : p = 0,43 et stomatite : p = 0,39). Les patients obèses ont rapporté significativement moins d'effets indésirables de grade 3 ou 4 comparativement à ceux de poids normal (46 % contre 53 %; p = 0,02). Aucune différence au niveau de la mortalité n'a été notée en fonction de l'IMC (p = 0,99).

La survie globale n'a pas été significativement différente selon le traitement administré [56]. Tous les patients ont donc été analysés conjointement selon l'IMC. Les patients de faible poids ont été exclus de l'analyse. Aucune différence significative n'a été rapportée au niveau de la survie sans maladie (p = 0,60), de la survie globale (p = 0,56) et de la survie sans récurrence (p = 0,56) chez les patients de poids normal, en surpoids ou obèses après 5 ans. Aucune différence significative n'a été notée au niveau de la mortalité (p = 0,20) et de la récurrence de la maladie (p = 0,17) après ajustement du risque relatif (critères d'ajustement : âge, race, sexe, indice de performance, présence d'obstruction et de perforation intestinales, stade de la maladie, implants péritonéaux, prédominance macroscopique de la pathologie et complétion de la chimiothérapie).

Les auteurs ont observé que l'IMC n'avait pas d'impact sur les résultats oncologiques d'une chimiothérapie adjuvante pour le cancer du côlon chez les hommes. Par contre, il a été montré que les patientes obèses, comparativement aux patientes de poids normal, avaient un moins bon taux de survie globale (risque relatif de 1,34 [IC 95 % 1,07 - 1,67]; p = 0,007) et présentaient une tendance vers un risque de récurrence locale plus élevé (risque relatif de 1,24 [IC 95 % 0,98 - 1,59]; p = 0,06). En excluant de l'analyse les patientes n'ayant pas complété tous les cycles de chimiothérapie, des risques de mortalité (risque relatif de 1,34 [IC 95 % 1,04 - 1,73]) et de récurrence (risque relatif de 1,38 [IC 95 % 1,05-1,82]) plus élevés ont été démontrés chez les patientes obèses comparativement à celles de poids normal. Les patientes obèses âgées de 50 ans et moins ont démontré un risque de récurrence plus élevé que celles de poids normal (risque relatif de 2,58 [IC 95 % 1,23 - 5,42]; p = 0,0067), ce qui ne semble pas être le cas chez les patientes de 50 ans et plus (risque relatif de 1,17 [IC 95 % 0,90 - 1,51]; p = 0,29).

Les auteurs concluent que l'obésité n'est pas associée à une augmentation des effets indésirables reliés à la chimiothérapie. Par contre, l'obésité chez les femmes semble avoir un impact sur l'efficacité de la chimiothérapie pour le cancer du côlon de stades II et III.

4.1.3. Cancer de l'ovaire ou de l'endomètre

Schwartz *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une étude rétrospective dont l'objectif primaire était de comparer la toxicité d'un traitement adjuvant de paclitaxel et de carboplatine dont la dose a été calculée selon le poids réel ($n = 50$) comparativement au plafonnement de la dose à 2 m^2 ($n = 9$) chez des patientes obèses atteintes d'un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre (données probantes de niveau IV) [39]. L'objectif secondaire était d'évaluer s'il y a eu modification de dose au cours du traitement. Un total de 59 patientes ayant une surface corporelle plus grande ou égale à 2 m^2 ont été sélectionnées pour l'étude tenue entre janvier 1999 et août 2007.

Les deux groupes étaient similaires en regard des caractéristiques considérées. Les patientes dont le dosage de la chimiothérapie n'a pas été plafonné avaient une surface corporelle moyenne de $2,19 \text{ m}^2$ et un IMC de $40,1 \text{ kg/m}^2$. Les patientes dont le dosage de la chimiothérapie a été plafonné à 2 m^2 avaient une surface corporelle moyenne de $2,26 \text{ m}^2$ et un IMC de $44,3 \text{ kg/m}^2$. Les patientes étaient atteintes d'un cancer de l'ovaire (54,2 %), d'un cancer de l'endomètre (39,0 %) ou des deux cancers (6,8 %) de stades I à IV au moment du diagnostic.

Le traitement était administré par voie intraveineuse pour un total de 6 cycles de 21 jours. Le paclitaxel était administré à raison de 175 mg/m^2 sur une période de 3 heures. La dose de carboplatine administrée a été calculée avec une aire sous la courbe de 5 chez 82,0 % des patientes et une aire sous la courbe de 6 chez 18 % des patientes n'ayant pas un plafonnement de la surface corporelle. L'aire sous la courbe était de 5 mg/ml/min chez 44 % et de 6 mg/ml/min chez 56 % des patientes ayant eu un plafonnement de la surface corporelle.

Les effets indésirables observés ont été de grade 1 ou 2 et les plus fréquents ont été la neuropathie et la myélosuppression. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes au niveau de l'incidence de toxicités de tous grades confondus (valeur p entre 0,5 et 1).

Aucune différence significative n'a été notée au niveau du délai du traitement ($p > 0,5$), de l'arrêt de traitement ($p > 0,1$) et de la diminution de la dose de paclitaxel administrée ($p > 0,1$). La présence de neuropathie a entraîné une réduction de la dose chez 84 % des patientes du groupe poids réel et chez 75 % des patientes du groupe plafonnement. Cette différence n'a pas été significative.

Les auteurs concluent que les patientes obèses chez qui la dose a été calculée selon le poids réel n'ont pas rapporté plus d'effets indésirables que celles avec plafonnement (2 m^2) à la suite de la chimiothérapie adjuvante constituée de paclitaxel et de carboplatine.

Wright *et al.* ont publié en 2008 les résultats d'une étude rétrospective dont l'objectif était de comparer les résultats oncologiques obtenus à la suite d'une chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine en fonction de l'IMC chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire (données probantes de niveau IV) [40]. Les éléments comparés étaient les effets indésirables, la survie sans progression et la survie globale. Les dossiers analysés ($n = 387$) provenaient de l'étude de phase III GOG 158 dont les résultats ont été publiés en 2003 [57].

Les patientes étaient classées dans trois groupes selon l'IMC (poids normal : $\text{IMC} < 25,0 \text{ kg/m}^2$, $n = 194$ [50 %]; surpoids : $\text{IMC} 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$, $n = 122$ [32 %] et obésité : $\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$, $n = 71$ [18 %]). Le traitement était administré par voie intraveineuse selon des cycles de 21 jours pour un total de 6 cycles. Le paclitaxel était administré à raison de 175 mg/m^2 durant 3 heures, et était suivi de la carboplatine dont la dose était calculée selon l'aire sous la courbe à 7,5 et le taux de filtration

glomérulaire dérivé de la formule de Jelliffe¹. Comme la formule de Jelliffe ne tient pas compte du poids, la dose moyenne de carboplatine lors du premier cycle et la dose totale n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes (dose premier cycle : IMC < 25,0 kg/m² : 840 mg, IMC 25,0 - 29,9 kg/m² : 818 mg et IMC ≥ 30,0 kg/m² : 851 mg; dose totale : IMC < 25,0 kg/m² : 4 432 mg, IMC 25,0 - 29,9 kg/m² : 4 528 mg et IMC ≥ 30,0 kg/m² : 4 414 mg; p = 0,739).

Les auteurs ont observé que le taux de plaquettes a significativement moins diminué après le premier cycle de chimiothérapie par rapport à la valeur de base chez les patientes obèses (diminution de 25 %) que chez celles de poids normal (diminution de 61 %) ou en surpoids (diminution de 50 %) (p = 0,01). Une thrombocytopénie de grade 2 à 4 a été notée chez 28 % des patientes ayant un poids normal comparativement à 17 % des patientes obèses (p = 0,008). Des résultats similaires ont été notés lors de la mesure des taux d'hématocrite (p = 0,002) et d'hémoglobine (p = 0,006). Les taux de globules blancs (p = 0,48) et de neutrophiles (p = 0,93) ont été semblables dans les trois groupes. Au niveau de la toxicité de grade 3 ou 4, une différence significative a été notée pour la thrombocytopénie (poids normal : 49,5 %, surpoids : 32,0 % et obésité : 26,8 %; p = 0,0004), la leucopénie (poids normal : 70,1 %, surpoids : 51,6 % et obésité : 43,7 %; p < 0,0001) et la neutropénie (poids normal : 93,3 %, surpoids : 91,8 % et obésité : 81,7 %; p = 0,01). Aucune différence significative n'a été notée pour les toxicités gastro-intestinales (p = 0,75), génito-urinaires (p = 0,48), neurologiques (p = 0,07) et métaboliques (p = 0,85).

Aucune différence significative du nombre de cycles de chimiothérapie reçus n'a été notée entre les trois groupes (p = 0,31). Une réduction de dose (réduction plus grande ou égale à 30 % par rapport à la dose calculée lors du premier cycle) a été notée chez 34 % des patientes de poids normal en comparaison à 21 % des patientes obèses (p = 0,004). Une proportion plus élevée des patientes de poids normal que celles obèses ont nécessité un plus délai de quatre semaines ou plus avant la reprise du traitement (69,1 % contre 40,9 %; p < 0,0001).

Un total de 304 récurrences et de 278 décès ont été observés après un suivi médian de 53 mois. Aucune différence significative n'a été notée au niveau de la survie sans progression (p = 0,12) et de la survie globale (p = 0,41) entre les trois groupes.

Les auteurs concluent que les patientes obèses traitées avec une chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine ont rapporté moins d'effets indésirables que celles de poids normal. Cette diminution de toxicité suggère que les patientes obèses ne reçoivent pas une dose optimale de chimiothérapie.

Barrett et al. ont publié en 2008 les résultats d'une analyse rétrospective dont l'objectif était de comparer les résultats oncologiques obtenues à la suite d'une chimiothérapie à base de carboplatine en combinaison avec le paclitaxel (n = 538) ou le docétaxel (n = 537) en fonction de l'IMC chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade Ic - IV (données probantes de niveau IV) [41]. Les éléments comparés étaient la survie sans progression, la survie globale et l'intensité des doses administrées. Les dossiers analysés provenaient de l'étude de phase III du *Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer* (SCOTROC) effectuée dans 83 centres entre octobre 1998 et mai 2000 [58].

Les deux populations étaient similaires en regard des caractéristiques considérées. Les patientes étaient classées en quatre groupes selon l'IMC (faible poids : IMC < 18,5 kg/m², n = 59 [5 %]; poids normal : IMC 18,5 - 24,9 kg/m², n = 582 [54 %]; surpoids : IMC 25,0 - 29,9 kg/m², n = 305 [28 %] et obésité : IMC ≥ 30,0 kg/m², n = 129 [12 %]).

¹ Taux de filtration glomérulaire, formule de Jelliffe : $(98 - [0,8 \times (\text{âge} - 20)]) / \text{créatinine}$.

Le traitement était administré par voie intraveineuse pour un maximum de six cycles. Le docétaxel était administré à raison de 75 mg/m² sur 1 heure et le paclitaxel à raison de 175 mg/m² sur 3 heures, suivis par l'administration de la carboplatine dont le dosage était calculé à l'aide de la formule de Calvert avec une aire sous la courbe de 5 [59]. La dose de taxane prescrite était calculée en fonction de la surface corporelle sans possibilité de plafonnement.

Aucune différence significative n'a été notée au niveau de la survie médiane sans progression entre les groupes (faible poids : 14,7 mois, poids normal : 14,7 mois, surpoids : 14,7 mois et obésité : 16,6 mois; p = 0,51). De même, aucune différence significative n'a été notée au niveau de la survie globale médiane (faible poids : 32,9 mois, poids normal : non atteinte, surpoids : 30,1 mois et obésité : 34,3 mois; p = 0,10).

Aucune différence significative n'a été notée au niveau de l'intensité de la dose prévue et de la dose administrée entre les groupes en fonction de l'IMC (dose prévue : taxane : p = 0,120, carboplatine : p = 0,578 et dose administrée : taxane : p = 0,217, carboplatine : p = 0,722).

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas eu de différence au niveau du pronostic entre les patientes obèses et celles de poids normal et recommandent de traiter les patientes selon leur poids réel.

4.1.4. Cancer du poumon

Georgiadis *et al.* ont publié en 1995 les résultats d'une analyse rétrospective ayant comme objectif d'évaluer si le dosage de la chimiothérapie basé sur le poids réel entraîne un risque excessif de toxicité chez des patients obèses atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (données probantes de niveau IV) [42]. Les éléments évalués étaient le taux de leucocytes, le nadir de plaquettes, le taux d'œsophagite, la perte de poids, la toxicité rénale, l'incidence d'infection et la survie globale. Les dossiers analysés (n = 262) provenaient d'études effectuées par la *NCI-Navy Medical Oncology Branch* entre 1977 et 1993 après un suivi médian de 8,3 années.

Les patients étaient classés en trois groupes selon l'IMC (poids normal : IMC 20,7 - 27,8 kg/m² chez les hommes et 19,1 - 27,3 kg/m² chez les femmes, n = 191 [72,9 %]; obèse : IMC ≥ 27,8 kg/m² chez les hommes et ≥ 27,3 kg/m² chez les femmes, n = 43 [16,4 %]; sévèrement obèse : IMC ≥ 31,1 kg/m² chez les hommes et ≥ 32,3 kg/m² chez les femmes, n = 28 [10,7 %]). Les cohortes ont été analysées séparément, puisque les caractéristiques des patients et les traitements administrés étaient différents (Tableau 3).

Tableau 3. Traitements administrés dans l'étude de Georgiadis *et al.* [42]

| Cohorte | n | Stade | Traitements |
|---------|----|--------|--|
| 1 | 46 | Limité | Cyclophosphamide (1 500 mg/m ² intraveineux, jour 1) + méthotrexate (15 mg/m ² oral, jours 1, 4, 8 et 11) + lomustine (100 mg/m ² oral, jour 1) (CMC) |
| 2 | 47 | Limité | CMC et radiothérapie thoracique (40 Gy en 15 fractions) |
| 3 | 54 | Limité | Etoposide (80 mg/m ² intraveineux, jours 1, 2 et 3) + cisplatine (80 mg/m ² intraveineux, jour 1) + radiothérapie thoracique (45 Gy en 30 fractions 2 fois par jour) |
| 4 | 46 | Avancé | Etoposide (80 mg/m ² intraveineux, jours 1, 2 et 3) + cisplatine (80 mg/m ² intraveineux, jour 1) |
| 5 | 44 | Avancé | Etoposide (80 mg/m ² intraveineux, jours 1 - 5) + cisplatine (27 mg/m ² intraveineux, jours 1 - 5) |
| 6 | 25 | Avancé | Etoposide (80 mg/m ² intraveineux, jours 1, 2 et 3) + cisplatine (80 mg/m ² intraveineux, jour 1) |

La toxicité était évaluée durant les deux premiers cycles, étant donné qu'il n'y avait pas d'ajustement de dose. La toxicité observée en fonction de l'IMC n'a pas été significativement différente, peu importe le traitement (p > 0,05). Quelques exceptions ont été observées, dont une augmentation de la perte de poids en association avec l'augmentation de l'IMC (cohorte 2 : p = 0,002 et cohorte 5 : p = 0,03), un nadir

de plaquettes plus élevé chez les patients obèses comparativement à ceux de poids normal (cohorte 6 : $p = 0,007$), un nadir de plaquettes plus bas chez les patients obèses comparativement à ceux de poids normal (cohorte 4 : $p = 0,04$) et une association entre l'augmentation de l'IMC et la toxicité de grade 3 ou 4 au niveau des globules blancs (cohorte 3 : $p = 0,03$).

Aucune différence significative n'a été observée au niveau de la survie globale en fonction de l'IMC (valeur p entre 0,5 et 0,7). La proportion de patients vivant après 3 ans a été de 19,5 % chez les patients de poids normal, de 31,8 % chez les patients obèses et de 6,5 % chez les patients sévèrement obèses.

Les auteurs concluent que les patients obèses ayant reçu une dose de chimiothérapie calculée en fonction du poids réel n'ont pas présenté plus d'effets indésirables ni une moins bonne survie comparativement aux patients de poids normal. Ils ajoutent qu'aucun résultat de l'étude ne supporte la diminution de la dose administrée basée sur le poids idéal chez les patients obèses atteints d'un cancer du poumon à petites cellules.

4.1.5. Myélome multiple

Vogl et al. ont publié en 2011 les résultats d'une étude rétrospective dont l'objectif primaire était d'évaluer l'effet de l'obésité sur les résultats oncologiques à la suite d'un traitement avec le melphalan avec ou sans irradiation pancorporelle chez des patients atteints d'un myélome multiple et traités avec une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (données probantes de niveau IV) [43]. Les éléments mesurés étaient la survie sans progression, la survie globale, la progression de la maladie et la mortalité non-reliée à la récurrence. Les dossiers de 1 087 patients ayant reçu un traitement entre 1995 et 2003 rapportés au *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) ont été analysés.

Les patients ont été classés en quatre groupes en fonction de l'IMC (poids normal : IMC 18,5 - 24,9 kg/m^2 , $n = 292$ [27 %]; surpoids : IMC 25,0 - 29,9 kg/m^2 , $n = 472$ [43 %]; obésité : IMC 30,0 - 34,9 kg/m^2 , $n = 198$ [18 %] et obésité sévère : IMC $\geq 35,0$ kg/m^2 , $n = 125$ [11 %]). Les populations étaient similaires en regard des caractéristiques considérées exception faite d'une moyenne d'âge plus jeune, d'une prévalence plus élevée de diabète et d'une fréquence faible de dysfonctions (hypercalcémie, anémie sévère et insuffisance rénale) chez les patients obèses. Une plus grande proportion de patients sévèrement obèses ont eu une réponse complète ou partielle à la suite de la greffe comparativement aux patients de poids normal ($p = 0,024$).

Le traitement administré n'était pas statistiquement différent entre les groupes ($p = 0,22$). Il consistait en du melphalan administré par voie intraveineuse à raison de 200 mg/m^2 ou 140 mg/m^2 (poids normal : 85 % / 15 %, surpoids : 87 % / 13 %, obésité : 89 % / 11 % et obésité sévère : 82 % / 18 %) en association ou non avec une irradiation pancorporelle (poids normal : 15 %, surpoids : 13 %, obésité : 11 % et obésité sévère : 18 %). Le suivi médian a été semblable dans les quatre groupes (normal : 63 mois, surpoids : 61 mois, obésité : 60 mois et obésité sévère : 59 mois).

La dose administrée était comparée à la dose prévue par le calcul de la surface corporelle selon la formule de Dubois en utilisant le poids réel [13]. Une dose était jugée réduite si elle était inférieure à 90 % de la dose prévue. Soixante-dix-huit pourcent (78 %) des patients sévèrement obèses ont reçu une dose réduite comparativement à 56 % des patients obèses, à 32 % des patients en surpoids et à 11 % des patients de poids normal ($p < 0,0001$). La réduction de la dose de melphalan administrée n'a pas eu d'effet significatif sur la survie sans progression (rapport de risque de 1,07 [IC 95 % 0,92 - 1,23]).

La survie sans progression à 5 ans n'a pas été significativement différente entre les quatre groupes traités avec le melphalan seul (poids normal : 17 %, surpoids : 18 %, obésité : 21 % et obésité sévère :

14 %; $p = 0,65$). Une analyse multivariée n'a démontré aucune différence statistiquement significative entre les quatre groupes au niveau de la survie sans progression ($p = 0,16$), de la survie globale ($p = 0,23$), de la progression de la maladie ($p = 0,055$) et de la mortalité non-reliée à la maladie chez les patients traités avec le melphalan seul. Par contre, une amélioration de la survie sans progression à 5 ans a été démontrée chez les patients obèses ayant reçu le melphalan en association avec une irradiation pancorporelle comparativement aux patients de poids normal ou en surpoids (obésité : 43 % et obésité sévère : 55 % contre poids normal : 23 % et surpoids : 17 %; $p = 0,005$). Une différence statistiquement significative en faveur des patients obèses a été mesurée à l'aide d'une analyse multivariée au niveau de la survie sans progression ($p = 0,006$), de la progression de la maladie ($p = 0,027$) et de la survie globale ($p = 0,015$) chez les patients traités avec le melphalan en association avec l'irradiation.

Les auteurs concluent que l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie administrée chez les patients obèses n'affecte pas les résultats oncologiques obtenus.

4.1.6. Études prenant en considération plusieurs types de cancer

Lopes-Serao *et al.* ont publié en 2011 les résultats d'une étude rétrospective dont l'objectif primaire était d'évaluer l'incidence de myélosuppression de grade 3 ou 4 chez des patients atteints de cancer obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) à la suite d'une chimiothérapie dont le dosage a été plafonné à $2,2 \text{ m}^2$ ($n = 41$) comparativement à des patients non-obèses ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) dont le dosage de chimiothérapie a été établi selon le poids réel ($n = 244$) (données probantes de niveau IV) [44]. L'objectif secondaire était d'évaluer l'incidence de toxicités non-hématologiques. Les dossiers de 285 patients ayant reçu une chimiothérapie pour un cancer du poumon ($n = 211$), colorectal ($n = 67$) ou de la prostate hormono-réfractaire ($n = 7$) entre janvier 2000 et septembre 2008 ont été analysés.

Les deux populations étaient similaires en regard des caractéristiques considérées. Par contre, le groupe de patients obèses était constitué d'une proportion plus faible de patients atteints d'un cancer du poumon (61,0 % contre 76,2 %; $p < 0,05$). Les patients obèses ont reçu en moyenne un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie que les patients de poids normal (6,0 contre 4,6 cycles; $p = 0,021$).

La chimiothérapie administrée était à base de carboplatine, de fluoropyrimidine, de cisplatine et de docétaxel. Le plafonnement de la surface corporelle à $2,2 \text{ m}^2$ chez les patients obèses représentait une diminution moyenne de la dose administrée de 7 % par rapport au calcul de la dose avec le poids réel. Les doses de carboplatine étaient plafonnées pour une clairance à la créatinine de 150 ml/min sur la base du poids réel.

L'incidence des toxicités hématologiques et non-hématologiques de grade 3 ou 4 n'a pas été significativement différente entre les patients non-obèses et obèses (42 % contre 34 %; $p = 0,356$). L'incidence de myélosuppression de grade 3 ou 4 n'a pas été différente entre les deux groupes (27 % contre 22 %; $p = 0,493$). Au cours du premier cycle de chimiothérapie, 20 % (13/66) des patients non-obèses et 33 % (3/9) des patients obèses ont développé un événement myélosuppressif. Aucune différence au niveau de l'incidence de toxicité non-hématologique n'a été rapportée entre les deux groupes (21 % contre 17 %; $p = 0,613$). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été la nausée, la diarrhée et les neuropathies.

Les auteurs concluent que les patients avec plafonnement de la dose administrée à $2,2 \text{ m}^2$ semblent avoir moins de myélosuppression et tolèrent un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie que les patients de poids normal. La diminution des effets indésirables suggère que la dose de chimiothérapie administrée aux patients obèses ne devrait pas être plafonnée, particulièrement lorsque le traitement est à visée curative.

Abdah-Bortnyak et al. ont publié en 2003 les résultats d'une étude prospective dont l'objectif était d'évaluer l'incidence de toxicités induites par la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer dont la dose de chimiothérapie a été calculée selon le poids réel (données probantes de niveau III) [31]. Un total de 606 patients consécutifs atteints de tumeurs solides ont été traités avec différents régimes de chimiothérapie entre octobre 1999 et juin 2000. Parmi ces derniers, 147 patients obèses n'ayant pas eu de diminution de dose de la chimiothérapie ont composé le groupe à l'étude.

Les patients étaient considérés obèses s'ils présentaient un IMC $\geq 27,8$ kg/m² chez les hommes et $\geq 27,3$ kg/m² chez les femmes, et sévèrement obèses s'ils présentaient un IMC $\geq 31,1$ kg/m² chez les hommes et $\geq 32,3$ kg/m² chez les femmes. La moitié du groupe était sévèrement obèse.

Les doses de chimiothérapie étaient calculées selon le poids réel excepté pour la carboplatine, dont le calcul était effectué à l'aide de la formule de Calvert [59]. Le régime de chimiothérapie le plus commune consistait en du cyclophosphamide, du méthotrexate et du 5-fluorouracile (21 %). Les diagnostics au moment du traitement se répartissaient comme suit : cancer du sein : 48 %, cancer colorectal : 12 %, cancer du poumon : 8 %, lymphome : 7 %, tumeurs gynécologiques : 7 %, cancer de la vessie : 5 %, sarcome : 3 % et autres : 10 %.

La toxicité a été évaluée durant les trois premiers cycles. Des toxicités sévères ont été rapportées chez 11 % des patients durant le premier cycle, chez 7 % des patients durant le deuxième cycle et chez 4 % des patients durant le troisième cycle. Les effets indésirables observés ont été la neutropénie (19 événements), la mucosite de grade 3 (8 événements), la diarrhée de grade 3 (4 événements), la thrombocytopénie de grade 4 impliquant une transfusion de plaquettes (2 événements) et la constipation de grade 3 due à une neuropathie (2 événements).

L'incidence d'effets indésirables a été significativement moins élevée durant le troisième cycle en comparaison avec le premier cycle ($p < 0,033$). Aucun patient n'a nécessité une interruption de traitement en raison de toxicités excessives au cours des trois premiers cycles. La dose de chimiothérapie a été réduite chez 10 % des patients (15/146) durant le deuxième cycle et chez 8 % des patients (11/142) durant le troisième cycle. Le traitement a été retardé chez six patients (4 %) avant le deuxième cycle et chez quatre patients (3 %) avant le troisième cycle en raison des toxicités. Aucun décès n'a été associé à la chimiothérapie au cours des trois premiers cycles.

Aucune différence significative n'a été notée sur l'incidence des effets indésirables rapportés selon le degré d'obésité (obèse : 14 % et très obèse : 8 %), le type de cancer (cancer du sein : 10 % et autres : 9 %), le régime de chimiothérapie (doxorubicine : 17 %, cyclophosphamide : 11 %, cisplatine : 4 % et 5-fluorouracile : 6 %) ou le sexe (homme : 13 % et femme : 10 %).

Les auteurs concluent que l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie chez les patients obèses est sécuritaire.

4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.2.1. Guides de pratique clinique

4.2.1.1 *National Health Service*

Le *National Health Service* (NHS) a publié au mois d'avril 2010 un guide intitulé *Generic Chemotherapy Protocol Guidelines* [45]. Dans ce guide, il est mentionné qu'en règle générale, la dose de chimiothérapie ne doit pas être plafonnée à une dose maximale (2 ou 2,2 m²) pour les patients obèses. La dose devrait être modifiée en cas de toxicité ou d'intolérance.

4.2.1.2 Southwest Oncology Group

Le *Southwest Oncology Group* (SWOG) a publié en 2009 une mise à jour du guide intitulé *Dosing principles for patients on clinical trials*, utilisé dans le cadre d'études cliniques [46]. Il est mentionné que la surface corporelle réelle devrait toujours être utilisée pour calculer la dose initiale de chimiothérapie. Si le poids réel est supérieur à deux fois le poids idéal, le patient devrait être considéré pour le traitement seulement si le médecin traitant est confortable avec ce dernier et qu'il représente le meilleur choix pour le patient. Dans cette éventualité, le traitement reste à la discrétion du médecin.

5. DISCUSSION

La proportion de personnes affectées par l'obésité est en augmentation au Québec [60]. Des études ont montré que l'obésité peut être associée au développement de certains cancers et à l'augmentation de la comorbidité entraînant une augmentation de la complexité du traitement prescrit [23]. L'obésité affecte aussi la pharmacocinétique des molécules de chimiothérapie en influençant leur distribution, leur métabolisme, leur élimination et conséquemment, l'exposition du patient au traitement [23]. Des analyses pharmacocinétiques pour quelques molécules ont été effectuées chez les patients obèses. Par contre, les résultats publiés sont limités et, pour la plupart des molécules, inexistantes.

Les cliniciens doivent porter une attention particulière à la dose nécessaire pour maintenir l'équilibre entre l'efficacité et la toxicité de la chimiothérapie. Le dosage de la chimiothérapie est principalement basé sur la surface corporelle du patient [28]. Malheureusement, les formules alternatives développées pour calculer la dose de chimiothérapie sont dérivées d'études dans lesquelles les patients obèses sont peu représentés [23]. Aucune étude ne rapporte les conditions nécessaires pour évaluer la dose de chimiothérapie prescrite chez les patients obèses ni la meilleure méthode pour standardiser les doses de chimiothérapie en fonction du degré d'obésité.

En absence de résultats, aucun guide de pratique formel en regard du dosage de la chimiothérapie chez les patients obèses n'est disponible. Les résultats d'un sondage publié en 2008, réalisé auprès de 181 oncologues australiens en lien avec le dosage de la chimiothérapie chez les personnes obèses, montrent que 50,8 % d'entre eux utilisent le plafonnement de la dose à 2 m² et 22,1 %, le poids idéal [61]. Seulement 6,1 % des oncologues interrogés utilisent le poids réel pour calculer la dose prescrite. Le sondage effectué par Thompson *et al.* en 2010 auprès de 174 pharmaciens et oncologues américains a montré que les méthodes les plus utilisées pour déterminer la dose de chimiothérapie à administrer sont l'utilisation du poids ajusté (52,9 %) et le plafonnement de la dose à 2 m² (22,3 %) [62]. Par contre, l'analyse des protocoles de 44 études ayant eu lieu entre 1970 et 2000 pour le traitement néo-adjuvant du cancer du sein a montré une augmentation significative de l'utilisation du poids réel dans le calcul de la dose après 1984 ($p = 0,004$) [63]. Ces résultats montrent le besoin d'effectuer des études au niveau du dosage de la chimiothérapie chez les patients obèses pour assurer l'efficacité des traitements.

Toutes les études présentées dans ce guide, sauf une, sont des études rétrospectives. Elles ont analysé *a posteriori* les résultats d'un groupe de patients sélectionnés en fonction de leur exposition à un traitement donné. Comme elles reposent sur l'analyse de documents dont la fiabilité ne peut être garantie, ce type d'études s'expose à un certain nombre de biais dont le manque d'information pertinente. Par exemple, dans l'étude de Wright *et al.*, le nombre de patients soumis à un plafonnement de la dose n'est pas mentionné [40]. Des biais de sélection peuvent aussi être observés. Compte tenu de la nature rétrospective de l'étude, la perte de la randomisation peut faire en sorte que les populations analysées ne sont plus semblables. Ce type de biais est d'ailleurs présent dans l'étude de Georgiadis *et al.* [42]. Le faible échantillonnage dans certaines études peut faire en sorte de diminuer la puissance de l'effet observé. Par contre, plusieurs des études rétrospectives présentées donnent des résultats qui reflètent la pratique réelle.

Le présent guide vise à émettre des lignes directrices quant à l'utilisation du poids réel du patient lors de la détermination de la dose de chimiothérapie prescrite en fonction des données scientifiques disponibles à ce jour. En raison de la multiplicité des traitements analysés, de la variété des cancers traités et de la variabilité au niveau du regroupement des patients en fonction de l'IMC, il devient difficile de comparer les résultats obtenus entre eux. Des études supplémentaires portant sur des traitements spécifiques associés à des cancers spécifiques seront nécessaires pour évaluer la portée

exacte de l'utilisation du poids réel dans le calcul de la dose de chimiothérapie administrée chez les patients obèses.

5.1. Impact de l'utilisation du poids réel sur les toxicités

Une des raisons majeures énoncées en faveur d'un traitement conservateur de chimiothérapie (plafonnement ou poids autre que réel) chez les personnes obèses ou pré-obèses est d'éviter la toxicité excessive associée à de hautes doses de chimiothérapie.

L'étude d'Abdah-Bortnyak *et al.*, la seule étude prospective présentée dans ce document, avait pour but d'évaluer la sécurité de l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie chez des patients obèses traités pour différents cancers [31]. L'incidence de toxicités de grade 3 ou 4 a été de 11 % au cours du premier cycle. En raison de l'ajustement de la dose chez certains patients, l'incidence a diminué à 7 % et à 4 % au cours des deuxième et troisième cycles, respectivement. Aucun patient n'a nécessité une interruption de traitement au cours des trois premiers cycles en raison de la toxicité et aucun décès n'a été associé au traitement. Bien que l'étude n'ait pas été planifiée dans le but de montrer une corrélation entre la toxicité et l'obésité, les auteurs concluent que les résultats obtenus confirment que le calcul de la dose de chimiothérapie en utilisant le poids réel est sécuritaire.

Les études rétrospectives publiées ont montré que la toxicité observée n'est pas plus élevée chez les personnes obèses que chez celles de poids normal lorsque la dose de chimiothérapie administrée est calculée à l'aide du poids réel. Sept études ont montré que l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose administrée entraîne significativement moins de toxicités chez les patients obèses en comparaison à ceux de poids normal ($p < 0,05$) [32, 34, 36-38, 40, 42]. Deux de ces sept études ont évalué le délai de traitement en raison de toxicités excessives et ont noté significativement moins de délais de traitement chez les patients obèses en comparaison des patients de poids normal [32, 40]. Trois publications n'ont observé aucune différence ou significativement moins de réductions de doses en raison de toxicités excessives chez les patients obèses lors du deuxième cycle de traitement [36-38].

Deux études n'ont noté aucune différence significative au niveau de la toxicité entre les patients obèses et ceux de poids normal lorsque le poids réel était utilisé pour le calcul de la dose de chimiothérapie ($p > 0,05$) [35, 64]. Les études de Colleoni *et al.* et de Chambers *et al.* ont comparé la toxicité observée chez les patients obèses ayant reçu une dose complète comparativement à ceux ayant reçu une dose inférieure à la dose calculée (réduction de dose : < 85 % et < 95 % de la dose calculée, respectivement) et ont démontré une incidence des toxicités de grades 3 et 4 similaire dans les deux groupes [33, 36].

Pour le traitement du cancer du sein, deux études ont noté une diminution et une, n'a noté aucune différence au niveau des toxicités observées chez les patientes obèses comparativement à celles de poids normal (chimiothérapie à base de cyclophosphamide et de 5-fluorouracile) [32, 34, 35]. Dans le cas du cancer colorectal, les trois études répertoriées ont démontré une diminution des toxicités chez les patients obèses comparativement à ceux de poids normal lors de l'utilisation du poids réel dans la méthode de calcul (chimiothérapie à base de 5-fluorouracile) [32, 34, 35]. Pour le traitement du cancer de l'ovaire ou de l'endomètre, deux études ont noté une diminution et une, n'a noté aucune différence au niveau des toxicités chez les patientes obèses en comparaison avec celles de poids normal (chimiothérapie à base de carboplatine combinée à du paclitaxel ou du docétaxel) [39-41]. Pour le cancer du poumon, une seule étude n'a démontré aucune différence quant à l'incidence des effets indésirables en fonction de l'IMC (chimiothérapie de cyclophosphamide, méthotrexate et lomustine) [42]. Par contre, une étude a noté une diminution des toxicités chez les patients atteints d'un myélome multiple (chimiothérapie avec le melphalan) [43].

Deux études ont évalué l'utilisation du plafonnement de la dose à au moins 2 m². Schwartz *et al.* ont démontré une incidence de toxicité observée à la suite d'une chimiothérapie similaire chez des patientes obèses atteintes d'un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre ayant eu un plafonnement de la dose à 2 m² et ayant reçu une dose complète en fonction du poids réel (valeur p entre 0,5 et 1) [39]. De même, aucune différence significative n'a été notée au niveau du délai d'administration (p > 0,5), de la réduction de la dose administrée (p > 0,1) ou de l'arrêt du traitement (p > 0,1) en raison de toxicités excessives. L'étude de Lopes-Serraio *et al.*, regroupant plusieurs types de cancer, a comparé les patients obèses ayant eu un plafonnement de la dose à 2,2 m² et ceux de poids normal n'ayant pas eu de plafonnement [44]. L'incidence des toxicités de grade 3 ou 4 observées a été similaires dans les deux groupes (p = 0,356). Les auteurs ont rapporté que les patients obèses ont reçu un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie que ceux de poids normal (6 contre 4,63 cycles; p < 0,05). Compte tenu de la tolérance au traitement et de l'administration d'un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie chez les patients obèses, les auteurs ont suggéré que la dose pourrait être augmentée au-delà du plafonnement de la surface corporelle de 2,2 m².

En somme, l'étendue des preuves scientifiques disponibles permet de conclure que l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie administrée chez les patients obèses est sécuritaire dans une majorité de protocoles utilisés pour le traitement de sièges tumoraux différents. L'utilisation du poids réel n'entraîne pas plus d'effets indésirables souvent responsables de la modification du traitement (réduction de la dose administrée et délais dans le traitement) chez les patients obèses que chez les patients de poids normal.

5.2. Impact de l'utilisation du poids réel sur l'efficacité oncologique

L'obésité est associée à de mauvais résultats oncologiques dans le traitement de plusieurs cancers et certaines études ont rapporté une association entre un IMC élevé et un faible indice de survie [5, 38]. De plus, il a été montré que l'intensité de la dose de chimiothérapie administrée influence le pronostic. En effet, une diminution de l'intensité de la dose peut compromettre la survie sans progression et la survie globale dans le cas de certaines pathologies [65].

Sept études rétrospectives ont comparé les résultats de survie sans progression et de survie globale à la suite de l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie administrée chez les patients obèses et ceux de poids normal (cancer du sein : n = 1, cancer colorectal : n = 3, cancer de l'ovaire ou de l'endomètre : n = 2 et myélome multiple: n = 1) [32, 36-38, 40, 41, 43]. Ces études ont montré que la majorité des résultats oncologiques observés chez les patients obèses n'étaient pas statistiquement différents des résultats observés chez les patients de poids normal (survie sans progression : valeur p entre 0,120 et 0,650 et survie globale : valeur p entre 0,08 et 0,560).

Deux études sur le traitement du cancer du sein et une sur le cancer colorectal ont rapporté des résultats oncologiques significativement inférieurs lorsque la dose administrée était plus basse que la dose calculée à partir du poids réel [33, 35, 36]. L'étude de Colleoni *et al.* a montré qu'une diminution de plus de 85 % de la dose calculée à partir du poids réel augmente le risque d'avoir de mauvais résultats oncologiques après 10 ans chez les patientes atteintes d'un cancer du sein dont l'expression des récepteurs de l'œstrogène est faible ou absente en termes de survie sans progression (rapport de risque de 0,68 [IC 95 % 0,54 - 0,86]; p = 0,0013) et de survie globale (rapport de risque de 0,72 [IC 95 % 0,56 - 0,94]; p = 0,0142) [33]. Ce résultat est amplifié chez les patientes obèses (survie sans progression : rapport de risque de 0,55 [IC 95 % 0,33 - 0,93]; p = 0,0261 et survie globale : rapport de risque de 0,50 [IC 95 % 0,28 - 0,88]; p = 0,0158) [33]. Dans le cas de l'étude de Rosner *et al.*, aucune différence de survie globale et de survie sans progression n'a été démontrée entre les patientes obèses et celles de poids normal ayant reçu une dose complète de chimiothérapie (réduction inférieure à 5 %;

valeur p entre 0,25 et 0,52) [35]. Par contre, les patientes obèses n'ayant pas reçu la dose complète de chimiothérapie (< 95 % de la dose calculée) ont montré un risque de mauvais résultats oncologiques plus élevé comparativement à celles ayant reçu une dose complète (> 95 % de la dose calculée; rapport de risque entre 0,54 et 0,67). Chambers *et al.* ont noté un plus grand bénéfice au niveau de la survie sans progression après 1 an chez les patients obèses atteints d'un cancer colorectal ayant reçu une dose complète de chimiothérapie (> 95 % de la dose calculée) en comparaison avec ceux ayant reçu une dose partielle (< 95 % de la dose calculée; $p = 0,006$) [36].

À la lumière des preuves scientifiques recensées concernant les critères d'efficacité oncologique (survie sans progression et survie globale), on peut conclure qu'il n'y a pas de différence au niveau des résultats oncologiques lors de l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie chez les patients obèses en comparaison avec les patients de poids normal. Par contre, certaines études démontrent qu'un dosage inférieur à la dose calculée chez les patients obèses peut entraîner une augmentation du risque de mauvais pronostic.

5.3. Autres considérations

Les résultats observés s'appliquent à des protocoles de chimiothérapie utilisant des molécules à des doses spécifiques pour le traitement de cancers bien précis. À cette étape, il est impossible d'extrapoler les conclusions exposées à tous les protocoles existants. Chaque protocole de chimiothérapie nécessitera une validation préalable à l'usage courant dans la pratique clinique en fonction de l'association des molécules utilisées, des cibles de la chimiothérapie et de la visée curative ou palliative du traitement.

Les études présentées dans ce guide portent sur un nombre très limité de molécules de chimiothérapie (Annexe III, Tableau 6). Plusieurs molécules n'ont pas été étudiées dans le cadre d'études cliniques de phase II ou III visant la problématique soulevée dans ce guide. Par exemple, aucune publication n'a étudié l'utilisation du poids réel dans le calcul de la dose de chimiothérapie administrée pour l'ifosfamide, la vinorelbine et la gemcitabine ou pour des doses plus élevées de certains agents (par exemple : épirubicine à 100 mg/m²). La pharmacocinétique étant variable d'une molécule à l'autre, il devient impossible d'extrapoler les observations pour toutes les molécules. De plus, plusieurs types de cancers n'ont pas été évalués, notamment les lymphomes, les leucémies et les cancers ORL.

En général, les études rapportées discutaient de l'impact de la méthode de calcul de la dose administrée chez les patients présentant de la pré-obésité (> 25 à < 30 kg/m²) ou de l'obésité (≥ 30 kg/m²). Par contre, très peu d'études ont fait une distinction au niveau du degré d'obésité des patients. La même problématique s'applique pour les patients présentant un IMC plus élevé (≥ 40 kg/m²). Des études supplémentaires seront donc nécessaires pour répondre à ces questions.

6. CONCLUSION

La revue de la littérature scientifique disponible a permis de démontrer que l'utilisation du poids réel pour le calcul de la dose de chimiothérapie chez les patients obèses atteints de cancer est une pratique sécuritaire n'entraînant pas plus de toxicité que chez les patients de poids normal. Aucune étude n'a montré de bénéfice relié à l'utilisation du plafonnement lors du dosage de la chimiothérapie administrée au patient. Par contre, les études disponibles sont dans l'ensemble des études rétrospectives. À ce jour, même si les conclusions restent limitées, les résultats présentés ont montré la pertinence de l'utilisation du poids réel chez les patients obèses au lieu du plafonnement à une dose fixe ou de toute autre méthode de calcul du dosage.

Bien que certaines études aient démontré que l'IMC peut être associé à un mauvais pronostic, l'évaluation de critères oncologiques tels la survie sans progression et la survie globale n'a pas montré de différence entre les patients obèses et ceux de poids normal lorsque le poids réel était utilisé dans le calcul du dosage de chimiothérapie. Comme dans plusieurs types de cancers, indépendamment de l'IMC, l'utilisation d'un mauvais dosage chez les patients obèses peut avoir comme conséquence un mauvais pronostic.

Le surplus de poids influence la pharmacocinétique de plusieurs médicaments (élimination, métabolisme et autres) et ce, de manière spécifique au patient. L'utilisation de méthodes de calcul ne prenant pas en considération le poids réel du patient pour déterminer la dose de chimiothérapie à administrer peut entraîner le risque de prescrire un traitement sous-optimal. Des études supplémentaires sont nécessaires pour permettre de prendre en considération ces variations et ultimement, de prescrire une thérapie individualisée pleinement efficace.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

- 1) d'utiliser le poids réel et d'éviter le plafonnement de la surface corporelle dans le calcul de la dose de chimiothérapie à administrer chez les patients obèses, à moins d'indications contraires spécifiées dans le protocole d'utilisation, pour le traitement des cancers suivants (recommandation de grade B) :
 - a. cancer du sein (traitement à base de cyclophosphamide, de 5-fluorouracile, de méthotrexate, de doxorubicine ou d'épirubicine);
 - b. cancer colorectal (traitement à base de 5-fluorouracile, d'irinotécan, d'oxaliplatine, de capécitabine, de cétuximab ou de leucovorin);
 - c. cancer de l'ovaire ou de l'endomètre (traitement à base de carboplatine et de paclitaxel ou de docétaxel);
- 2) d'utiliser le poids réel et d'éviter le plafonnement de la surface corporelle pour calculer la dose de chimiothérapie à administrer à l'aide de la surface corporelle chez les patients obèses pour l'utilisation de tout autre traitement ou pour le traitement des autres cancers, à moins d'indications contraires spécifiées dans le protocole d'utilisation (recommandation de grade D);
- 3) le jugement clinique pour le calcul de la dose de chimiothérapie à administrer chez les patients de poids extrêmes ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), en raison du peu de données probantes sur le sujet (recommandation de grade D).

8. RÉFÉRENCES

1. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-1638.
2. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Lacey JV, Jr. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009;115(4):812-822.
3. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Body size and risk of epithelial ovarian and related cancers: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2008;123(2):450-456.
4. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-578.
5. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, Raich P, Colangelo L, O'Connell MJ, Wolmark N. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1647-1654.
6. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011;13(1):71-76.
7. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults -the evidence report. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
8. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25(6):329-343.
9. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(2):119-133.
10. Organisation mondiale de la santé. Obésité et surpoids, Aide-mémoire N°311. Février 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>. Consulté en ligne le 4 mars 2011.
11. Institut de la statistique du Québec (ISQ). Le Québec, chiffres en main, édition 2011. http://www.stat.gouv.qc.ca/publications/referenc/pdf2011/QCM2011_fr.pdf. Consulté en ligne le 3 mars 2011. 72 p.
12. Statistique Canada. Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 2007 à 2009, 13 janvier 2010, <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/100113/dq100113a-fra.htm>. Consulté en ligne le 4 mars 2011.
13. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916(17):863-871.
14. Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism* 2006;55(4):515-524.
15. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(2):71-87.
16. Benedek IH, Blouin RA, McNamara PJ. Serum protein binding and the role of increased alpha 1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18(6):941-946.
17. Benedek IH, Fiske WD, 3rd, Griffen WO, Bell RM, Blouin RA, McNamara PJ. Serum alpha 1-acid glycoprotein and the binding of drugs in obesity. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(6):751-754.
18. Cheymol G, Poirier JM, Barre J, Pradalier A, Dry J. Comparative pharmacokinetics of intravenous propranolol in obese and normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1987;27(11):874-879.
19. Derry CL, Kroboth PD, Pittenger AL, Kroboth FJ, Corey SE, Smith RB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam after two intermittent doses in obese and normal-weight men. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(3):197-205.
20. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 2008;88(2):389-419.
21. Jansson PA, Larsson A, Lonroth PN. Relationship between blood pressure, metabolic variables and blood flow in obese subjects with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998;28(10):813-818.
22. Summers LK, Samra JS, Humphreys SM, Morris RJ, Frayn KN. Subcutaneous abdominal adipose tissue blood flow: variation within and between subjects and relationship to obesity. *Clin Sci (Lond)* 1996;91(6):679-683.
23. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, Vaidyanathan J, Zadezensky I, Choe S, Sahajwalla C. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(1):77-89.

24. Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2001;66(2):123-133.
25. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366(9499):1784-1793.
26. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother* 2000;34(9):1066-1069.
27. Metropolitan height and weight tables. *Stat Bull Metrop Life Found* 1983;64(1):3-9.
28. Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):69-78.
29. Mathijssen RH, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? *Oncologist* 2007;12(8):913-923.
30. Sharkey I, Boddy AV, Wallace H, Mycroft J, Hollis R, Picton S. Body surface area estimation in children using weight alone: application in paediatric oncology. *Br J Cancer* 2001;85(1):23-28.
31. Abdah-Bortnyak R, Tsalic M, Haim N. Actual body weight for determining doses of chemotherapy in obese cancer patients: evaluation of treatment tolerability. *Med Oncol* 2003;20(4):363-368.
32. Jenkins P, Elyan S, Freeman S. Obesity is not associated with increased myelosuppression in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43(3):544-548.
33. Colleoni M, Li S, Gelber RD, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A. Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet* 2005;366(9491):1108-1110.
34. Poikonen P, Blomqvist C, Joensuu H. Effect of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dosed according to body surface area. *Acta Oncol* 2001;40(1):67-71.
35. Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IC, Schilsky RL. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol* 1996;14(11):3000-3008.
36. Chambers P, Daniels SH, Thompson LC, Stephens RJ. Chemotherapy dose reductions in obese patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2012;23(3):748-753.
37. Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, McCollum AD, Brady D, O'Connell MJ, Mayer RJ, Cummings B, Willett C, Macdonald JS, Benson AB, 3rd, Fuchs CS. Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol* 2004;22(4):648-657.
38. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Benson AB, 3rd, Macdonald JS, Fuchs CS. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003;98(3):484-495.
39. Schwartz J, Toste B, Dizon DS. Chemotherapy toxicity in gynecologic cancer patients with a body surface area (BSA) >2 m². *Gynecol Oncol* 2009;114(1):53-56.
40. Wright JD, Tian C, Mutch DG, Herzog TJ, Nagao S, Fujiwara K, Powell MA. Carboplatin dosing in obese women with ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):353-358.
41. Barrett SV, Paul J, Hay A, Vasey PA, Kaye SB, Glasspool RM. Does body mass index affect progression-free or overall survival in patients with ovarian cancer? Results from SCOTROC I trial. *Ann Oncol* 2008;19(5):898-902.
42. Georgiadis MS, Steinberg SM, Hankins LA, Ihde DC, Johnson BE. Obesity and therapy-related toxicity in patients treated for small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(5):361-366.
43. Vogl DT, Wang T, Perez WS, Stadtmayer EA, Heitjan DF, Lazarus HM, Kyle RA, Kamble R, Weisdorf D, Roy V, Gibson J, Ballen K, Holmberg L, Bashey A, McCarthy PL, Freytes C, Maharaj D, Maiolino A, Vesole D, Hari P. Effect of obesity on outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1765-1774.
44. Lopes-Serraio MD, Ussery SM, Hall RG, 2nd, Shah SR. Evaluation of chemotherapy-induced severe myelosuppression incidence in obese patients with capped dosing. *J Oncol Pract* 2011;7(1):13-17.

45. National Health Service. Generic Chemotherapy Protocol Guidelines. http://www.nlcn.nhs.uk/sites/default/files/pro_board_gu/2008/07/Cytotoxic%20Dosing%20in%20Obesity.doc. Consulté en ligne le 30 juin 2011. 2010. 8 p.
46. Southwest Oncology Group. Dosing principles for patients on clinical trials. <http://www.swog.org/visitors/download/policies/policy38.pdf>. Consulté en ligne le 30 juin 2011. 2009. 2 p.
47. National Cancer Institute. National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. Common Toxicity Criteria Manual, version 1.0. Bethesda, MA: National Cancer Institute, 1982.
48. National Cancer Institute. National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. Common Toxicity Criteria (CTC) version 2.0. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf. Consulté en ligne le 30 juin 2011. Bethesda, MD: CTEP; 1999.
49. National Cancer Institute. National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Consulté en ligne le 30 juin 2011. Bethesda, MD: CTEP; 2006.
50. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, Moore A, Ellerton JA, Norton L, Ferree CR, Ballow, AC, Frei, E, Herderson, IC. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330(18):1253-1259.
51. Adams RA, Meade AM, Madi A, Fisher D, Kay E, Kenny S, Kaplan RS, Maughan TS. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience. *Br J Cancer* 2009;100(2):251-258.
52. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-2114.
53. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, O'Mahony MS, Maughan TS, Parmar M, Langley RE. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011;377(9779):1749-1759.
54. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB, 3rd, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA, Mayer RJ. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1744-1750.
55. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB, 3rd, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2030-2039.
56. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8671-8678.
57. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-3200.
58. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(22):1682-1691.
59. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1748-1756.
60. Gouvernement du Québec. Indicateur de suivi des objectifs de la Stratégie gouvernementale de développement durable 2008-2013. Février 2011. www.stat.gouv.qc.ca/donstat/dev_durable/pdf/2-04_1.pdf. Consulté en ligne le 3 mars 2011. 1 p.

61. Field KM, Kosmider S, Jefford M, Michael M, Jennens R, Green M, Gibbs P. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: results of a nationwide survey. *J Oncol Pract* 2008;4(3):108-113.
62. Thompson LA, Lawson AP, Sutphin SD, Steinke D, Adams VR. Description of current practices of empiric chemotherapy dose adjustment in obese adult patients. *J Oncol Pract* 2010;6(3):141-145.
63. Greenman CG, Jagielski CH, Griggs JJ. Breast cancer adjuvant chemotherapy dosing in obese patients: dissemination of information from clinical trials to clinical practice. *Cancer* 2008;112(10):2159-2165.
64. Griggs JJ, Sorbero ME, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1267-1273.
65. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77(3):221-240.
66. Boyd E. *The growth of the surface area of the human body*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1935.
67. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 1970;54(4):225-235.
68. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978;93(1):62-66.
69. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098.
70. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 Suppl):305S-311S.

ANNEXE I

Tableau 4. Équations nécessaires à l'estimation de la surface corporelle

| Formule | Équation |
|----------------------|--|
| Du Bois [13] | $\text{Poids (kg)}^{0,425} \times \text{Taille (cm)}^{0,725} \times 0,007184$ |
| Boyd [63] | $\text{Poids (g)}^{0,7285 - (0,0188 \times \log \text{ [poids en g]})} \times \text{Taille (cm)}^{0,3} \times 0,0003207$ |
| Gehan et George [64] | $\text{Poids (kg)}^{0,51456} \times \text{Taille (cm)}^{0,42246} \times 0,0235$ |
| Haycock [65] | $\text{Poids (kg)}^{0,5378} \times \text{Taille (cm)}^{0,3964} \times 0,024265$ |
| Mostellers [66] | $[(\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}) / 3600]^{1/2}$ |

Tableau 5. Équations utilisées pour l'estimation du poids [28]

| Estimation du poids | Équation |
|---------------------|---|
| Poids idéal | Tables dépendantes du poids et de la taille (<i>Metropolitan Life Insurance Company</i>) Selon Devines (1974) : Hommes : 50 kg + 2,3 kg pour chaque 2,54 cm au-dessus de 150 cm Femmes : 45,5 kg + 2,3 kg pour chaque 2,54 cm au-dessus de 150 cm Selon Robinson (1983): Hommes : 52 kg + 1,9 kg pour chaque 2,5 cm en haut de 150 cm Femmes : 49 kg + 1,7 kg pour chaque 2,5 cm en haut de 150 cm |
| Poids sans-gras | Hommes : $0,285 \times \text{Poids réel (kg)} + 12,1 \times \text{Taille (m}^2\text{)}$ Femmes : $0,287 \times \text{Poids réel (kg)} + 9,74 \times \text{Taille (m}^2\text{)}$ |
| Poids maigre | Hommes : $1,1 \times \text{Poids réel (kg)} - 0,0128 \times \text{IMC} \times \text{Poids réel (kg)}$ Femmes : $1,07 \times \text{Poids réel (kg)} - 0,0148 \times \text{IMC} \times \text{Poids réel (kg)}$ |
| Poids ajusté | $\text{Poids idéal} + 0,4 \times (\text{Poids réel (kg)} - \text{Poids idéal})$ |
| Poids normal prédit | Hommes : $1,57 \times \text{Poids réel (kg)} - 0,0183 \times \text{IMC} \times \text{Poids réel (kg)} - 10,5$ Femmes : $1,75 \times \text{Poids réel (kg)} - 0,0242 \times \text{IMC} \times \text{Poids réel (kg)} - 12,6$ |

ANNEXE II. NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS TRADUITS DE L'ASCO¹

Niveaux de données probantes

| Niveau | Type de preuve |
|--------|---|
| I | Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée). |
| II | Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance). |
| III | Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés. |
| IV | Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas. |
| V | Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques. |

Échelle de recommandations

| Grade | Recommandation |
|-------|--|
| A | Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV. |
| B | Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes. |
| C | Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes. |
| D | Peu, sinon aucune preuve empirique systématique. |

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992 [70]

ANNEXE III

Tableau 6. Régimes de chimiothérapie utilisés dans les études présentées selon le site tumoral

| Études | Régimes de chimiothérapie |
|---|--|
| Cancer du sein | |
| Jenkins <i>et al.</i> [32] | Cyclophosphamide, épirubicine, 5-fluorouracile |
| Colleoni <i>et al.</i> [33] | Cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile |
| Poikonen <i>et al.</i> [34] | Cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile |
| Rosner <i>et al.</i> [35] | Cyclophosphamide, doxorubicine, 5-fluorouracile |
| Cancer colorectal | |
| Chambers <i>et al.</i> [36] | 5-fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine, capécitabine, cétuximab |
| Meyerhardt <i>et al.</i> [37] | 5-fluorouracile, radiothérapie ± leucovorin, ± levamisole |
| Meyerhardt <i>et al.</i> [38] | 5-fluorouracile ± leucovorin ± levamisole |
| Cancer de l'ovaire ou de l'endomètre | |
| Swartz <i>et al.</i> [39] | Paclitaxel, carboplatine |
| Wright <i>et al.</i> [40] | Paclitaxel, carboplatine |
| Barrett <i>et al.</i> [41] | Paclitaxel, carboplatine, docétaxel |
| Cancer du poumon | |
| Georgiadis <i>et al.</i> [42] | Cyclophosphamide, méthotrexate, lomustine ± radiothérapie ou etoposide, cisplatine ± radiothérapie |
| Myélome multiple | |
| Vogl <i>et al.</i> [43] | Melphalan ± radiothérapie |
| Plusieurs types de cancer | |
| Lopes-Serraio <i>et al.</i> [44] | À base de carboplatine, fluoropyrimidine, cisplatine et docétaxel |
| Abdah-Bortnyak <i>et al.</i> [31] | À base de cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile |

ANNEXE IV

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré.