



HAL
open science

Déséquilibre de la composition corporelle chez les patients atteints de cancer : conséquences sur l'estimation de la fonction rénale et la toxicité du carboplatine

Marie Bretagne

► To cite this version:

Marie Bretagne. Déséquilibre de la composition corporelle chez les patients atteints de cancer : conséquences sur l'estimation de la fonction rénale et la toxicité du carboplatine. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01926678

HAL Id: dumas-01926678

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01926678>

Submitted on 19 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 19

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Déséquilibre de la composition corporelle chez les patients atteints
de cancer : conséquences sur l'estimation de la fonction rénale
et la toxicité du carboplatine

Présentée et soutenue publiquement
le 16 février 2018

Par

Marie BRETAGNE

Née le 17 décembre 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Jérôme Alexandre, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur François Goldwasser, PU-PH Président

M. Le Professeur Stéphane Oudard, PU-PH

M. Le Professeur Étienne Chatelut, PU-PH

M. Le Professeur Christian Funck-Brentano, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Professeur François Goldwasser, merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Ce fut un réel plaisir et une expérience enrichissante de travailler dans votre service. Je suis très honorée de pouvoir débiter mon clinicat à vos côtés.

Au Professeur Jérôme Alexandre, merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant et de m'avoir si bien accompagnée dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie de votre confiance et de votre soutien. Vos qualités professionnelles, votre bienveillance et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre.

Au Professeur Etienne Chatelut, au Professeur Stéphane Oudard et au Professeur Christian Funck-Brentano vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Je tiens à remercier également mes « chefs » qui m'ont accompagnée dans mon internat et qui m'ont donné envie de devenir oncologue.

Bien sûr, un grand merci à tous mes cointernes avec qui j'ai ri, pleuré, partagé et travaillé tout au long de ces 10 semestres. Alors merci à Anne, Cécile, Laure, Emilie, Mathilde et tous les autres.

A mes amis de toujours, ceux qui m'entourent depuis l'enfance, Manou, Jeanne, Louise, Lola, Claire, Camille, Matthieu, Nicolas, je vous remercie de m'avoir accompagnée dans ces périodes de joie, de doute, de stress, de travail, ... Vivement la suite !

A Adélie, du lycée à la fac, à la colocation, au mariage, tu as toujours été là, merci. Sans tes « monsieur patates » je ne suis pas sûre que j'aurais survécu à la P1 !

A mes coexternes de toujours, Matthieu et Helena, je pense à vous et je ris encore...

A ceux qui seront toujours là, rencontrés depuis la première année, merci à Adélie, pour ta bonne humeur, Anne Laure pour tes papotages, Cécile pour tes réconforts post garde, Mikhael pour ta bienveillance, Jonathan pour tes blagues, Nicolas pour ta bonne humeur, Mareva pour ton calme, Charlotte N pour ta folie, Charlotte G pour ton soutien...

A mes parents et ma sœur, Alice, je vous remercie de tout mon cœur pour votre soutien, votre amour et vos encouragements. A mes nouveaux frères, Geoffroy, Edouard et Henri merci d'être toujours présents et auprès de moi. A mes grands parents qui auraient aimé être la.

A Anne, merci pour ton aide précieuse dans le recueil et l'analyse des données.

A Louise merci pour tes nombreuses relectures et conseils.

A Rominou, pour me faire rire tous les jours et me rendre heureuse ... Merci.

A nos patients, qui par un mot émouvant nous rappellent tous les jours pourquoi nous faisons ce métier.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION.....	8
1 LE CARBOPLATINE.....	8
1.1 Historique	8
1.2 Structure chimique.....	9
1.3 Propriétés pharmaco chimiques	10
1.4 Mécanisme d'action du carboplatine.....	11
1.4.1 Formation d'adduits platine-ADN	11
1.4.2 Réponse cellulaire	12
1.4.2.1 Mécanisme direct.....	12
1.4.2.2 Mécanisme indirect : protéines de réparation	12
1.5 Pharmacocinétique	13
1.6 Calcul de dose : AUC du carboplatine et clairance.....	14
1.6.1 Relation exposition – toxicité.....	15
1.6.2 Relation exposition – efficacité.....	16
1.7 Clairance du carboplatine	16
1.7.1 Méthodes	16
1.7.2 Cystatine C	17
2 CACHEXIE ET SARCOPENIE	18
2.1 Cachexie.....	18
2.2 Sarcopénie.....	19
2.2.1 Définition	19
2.2.2 Mesure de la composition corporelle par tomodynamométrie (TDM).....	20
2.2.2.1 Outil en oncologie.....	20
2.2.2.2 Méthodes.....	20
2.2.2.3 Seuils d'index de masse musculaire définissant la sarcopénie	21
2.3 Dénutrition et créatinine.....	21
3 OBJECTIF.....	22
MATERIEL ET METHODES.....	23

1	PATIENTS.....	23
1.1	<i>Critères d'inclusions</i>	23
1.2	<i>Critères d'exclusions</i>	23
2	OBJECTIFS.....	24
3	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	24
3.1	<i>Evaluation pré-thérapeutique</i>	24
3.2	<i>Etat général</i>	25
3.3	<i>Mesures anthropométriques</i>	25
3.4	<i>Mesure de la composition corporelle</i>	26
3.5	<i>Paramètres biochimiques</i>	27
4	EVALUATION DES TOXICITES SECONDAIRES AU CARBOPLATINE.....	28
4.1	<i>Carboplatine</i>	28
4.2	<i>Toxicités</i>	29
4.3	<i>Calcul de la dose de carboplatine AUC 5 mg/ml.min par différentes méthodes</i> ... 29	
	ANALYSE STATISTIQUE.....	31
	RESULTATS.....	32
1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	32
2	MASSE MAIGRE TOTALE ET NIVEAUX PLASMATIQUES DE CREATININE ET DE CYSTATINE C 34	
3	INFLUENCE DU POURCENTAGE DE MASSE MAIGRE SUR LE DFG ESTIME AVEC LA CLCR OU LE DFG _{CYSC-CREAT}	35
4	THROMBOPENIE SEVERE POST CARBOPLATINE, POURCENTAGE DE MASSE MAIGRE ET RAPPORT CLCR / DFG _{CYSC-CREAT}	37
5	COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES DE CALCUL DE LA DOSE DE CARBOPLATINE 42	
	DISCUSSION.....	43
	CONCLUSION.....	47
	BIBLIOGRAPHIE.....	48
	ANNEXE 1.....	53
	ANNEXE 2.....	54

Figures

Figure 1. Structure du cisplatine et du carboplatine.....	10
Figure 2. Formation du diaquoplatine à partir du cisplatine	11
Figure 3. Mesure de la surface musculaire en L3	27
Figure 4. Relation entre la masse maigre et la créatinine et cystatine C plasmatiques.....	35
Figure 5. Relation entre le pourcentage de masse maigre et le rapport ClCr /DFG _{cysC-creat}	37
Figure 6. Courbe ROC	40
Figure 7. Répartition du rapport ClCr / DFG _{cysC-creat} , du pourcentage de masse maigre et de thrombopénie sévère chez les patients traités par carboplatine.....	41

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des patients	33
Tableau 2. Thrombopénie sévère post carboplatine : analyse univariée.....	39

Liste des abréviations :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AUC : Area under the curve (aire sous la courbe)

ClCr : Clairance de la Créatinine selon Cockcroft-Gault

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DFG_{cysC-creat} : Débit de Filtration Glomérulaire calculé avec la formule CKD-EPI créatinine–cystatine C 2012

HMG : High mobility group

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineuse

MMR : Mismatch repair (réparation des mésappariements)

NER : Nucleotide excision repair (réparation par excision de nucléotides)

PS : Performance Status

SC : Surface Corporelle

TDM : Tomodensitométrie

TSH : Thyréostimuline

Introduction

L'évaluation de la fonction rénale en cancérologie est un problème clinique majeur, en particulier chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie à index thérapeutique étroit avec une élimination rénale. Le carboplatine a une clairance principalement rénale, corrélée au débit de filtration glomérulaire, souvent estimée à l'aide de la créatininémie. Mais la créatinine est dépendante de la masse maigre, ainsi une composition corporelle anormale pourrait entraîner une mauvaise estimation de la clairance du carboplatine.

Dans cette introduction nous nous intéresserons au carboplatine et à la composition corporelle. Puis nous exposerons notre étude qui porte sur l'influence de la composition corporelle dans l'estimation de la fonction rénale et sur le calcul de la clairance du carboplatine.

1 Le carboplatine

1.1 Historique

Le premier sel de platine à avoir été synthétisé est le cisplatine en 1845 par Michele Peyrone. Sa structure chimique n'a été établie qu'une cinquantaine d'années plus tard en 1893 par Alfred Werner. Son activité anti tumorale n'a été découverte qu'en 1965 par Rosenberg *et al.*(1). Dans un premier temps, Rosenberg *et al.* ont observé qu'un courant électrique entre deux électrodes de platine dans un milieu de culture avec du chlorure d'ammonium entraîne un arrêt de la division cellulaire de la bactérie *Escherichia Coli*. Cette inhibition était secondaire à la synthèse de diaminedichloroplatine (II) (cisplatine) formé à partir du platine libéré par les électrodes et du chlorure d'ammonium. Dans un deuxième temps, devant cette activité anti bactérienne, un effet du cisplatine sur la croissance tumorale a été recherché. Le cisplatine a montré une activité anti tumorale *in vivo* sur des modèles précliniques.

Son efficacité en clinique a été montrée dans les années 1970. En 1978, le cisplatine sous le nom commercial de Platinol® (Bristol-Myers- Squibb) est autorisé par la Food and Drug Administration. Son activité anti tumorale est majeure dans de nombreux types de cancer, notamment dans les tumeurs germinales du testicule. Le cisplatine présente deux limites principales : ses toxicités et la résistance de certains types tumoraux. Les toxicités limitantes du cisplatine sont la néphrotoxicité, l'ototoxicité, la toxicité digestive (nausée, vomissement) et la neuropathie périphérique. Sa néphrotoxicité limite son utilisation malgré les protocoles préventifs d'hyperhydratation. Devant l'efficacité du cisplatine, pour augmenter son index thérapeutique et contourner les résistances de certains types tumoraux, d'autres dérivés de sel de platine ont été synthétisés: le carboplatine (cis-diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum(II)) et l'oxaliplatine.

Le carboplatine comparé au cisplatine a un meilleur profil de tolérance. Aux doses utilisées en clinique, il ne présente pas de néphrotoxicité ou d'ototoxicité. Il est par ailleurs moins émétisant. Le carboplatine est prescrit pour le traitement de plusieurs types de cancers, en autres les cancers gynécologiques (ovaire, endomètre), sein, poumon, voies urinaires, voies aéro-digestives supérieures... Il est alors délivré seul ou en association avec d'autres chimiothérapies.

1.2 Structure chimique

Le platine possède deux degrés principaux d'oxydations (II et IV). Les différents sels de platine utilisés en cancérologie sont composés du platine à l'état d'oxydation II. Ils sont caractérisés par quatre ligands et une structure carrée. Les sels de platine sont constitués de deux ligands labiles et de deux ligands amines. La différence entre les différents sels de platine est dans le type de ligand labile.

Le cisplatine (cis-diamminedichloroplatine(II)) a une structure simple avec des ligands chloro (Figure 1). Le carboplatine (cis-diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum(II)) et l'oxaliplatine (cis-oxalato-(trans-1)-1,2-diaminocyclohexane-platinum(II)) possèdent des groupements labiles contenant du carbone et de l'oxygène. Le carboplatine (Figure 1) a pour groupement labile le groupement 1,1-cyclobutane dicarboxylate. Seuls les isomères cis ont une activité anti tumorale, les isomères trans sont inactifs.

Une relation structure-activité a été, en partie, identifiée entre les sels de platine. Les règles retrouvées reliant efficacité et activité biologique de la molécule comprennent : un complexe neutre, une structure plan carré, deux groupements labiles en conformation cis et 2 ligands amines avec au moins un reste N-H pour former une liaison hydrogène (2)(3). Mais des exceptions sont présentes.

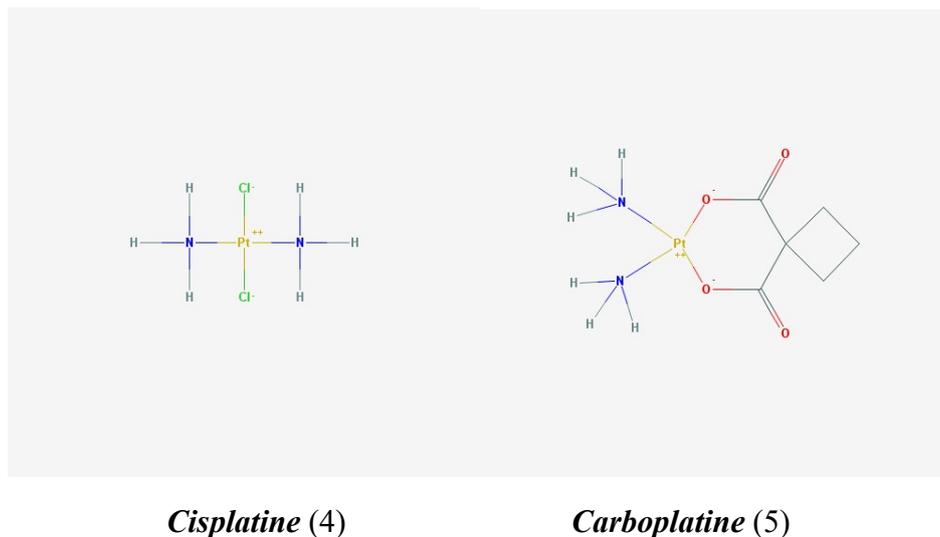
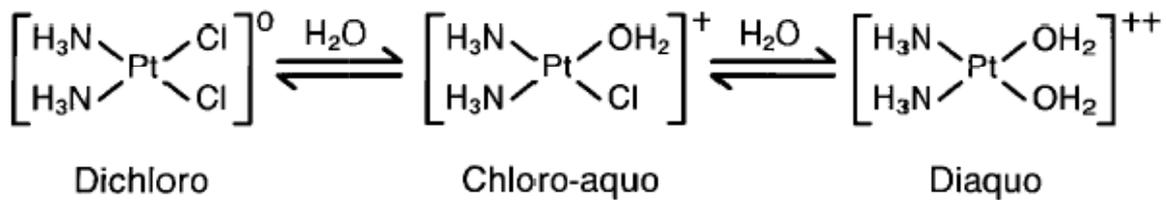


Figure 1. Structure du cisplatine et du carboplatine

1.3 Propriétés pharmaco chimiques

Le carboplatine et le cisplatine ont un métabolite actif commun le cis-diamino-diaquo-platinum ($\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2^{2+}$) ou diaquoplatine. Le carboplatine est beaucoup plus stable en milieu aqueux que le cisplatine. Le carboplatine va subir une hydrolyse lente en deux temps, non enzymatique, qui entraîne la formation de son métabolite actif (6) (Figure 2). Cette hydrolyse du carboplatine est plus lente que pour le cisplatine du à son groupement 1,1-cyclobutane dicarboxylate. La stabilité du carboplatine comparé au cisplatine est responsable de sa cytotoxicité plus faible aux doses équivalentes. Des doses 4 à 20 fois plus élevées de carboplatine sont nécessaires pour avoir une cytotoxicité similaire au cisplatine (7).

L'hydrolyse plus lente du groupement 1,1-cyclobutane dicarboxylate explique aussi la toxicité moins importante du carboplatine par rapport au cisplatine.



Review of the Comparative Pharmacology and Clinical Activity
Of Cisplatin and Carboplatin, 1999 (8)

Figure 2. Formation du diaquoplatine à partir du cisplatine

1.4 Mécanisme d'action du carboplatine

1.4.1 Formation d'adduits platine-ADN

Le diaquoplatine va interagir avec les bases de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et former des complexes platine – ADN appelés adduits. Ces adduits sont majoritairement des adduits intra brin. Le métabolite actif va réagir plus particulièrement avec l'azote en position 7 des guanines et des adénines. Le platine se lie dans un premier temps à l'azote 7 d'une guanine (formation d'un adduit monofonctionnel) puis soit à une autre base guanine soit à une base adénine (formation d'un adduit bifonctionnel). Il existe ainsi des adduits intra brin guanine-guanine adjacente (30 %), adénine-guanine adjacente (16 %) et des adduits intra brin guanine-guanine non adjacente (36%). Les adduits restants sont des adduits monofonctionnels (liés à une seule base) et des liaisons inter-brins (9).

Les adduits de platine sont responsables de modifications de la structure de la double hélice d'ADN provoquant une forte déformation. Ils altèrent la courbure et le déroulement de la

double hélice. Cette déformation est responsable d'un dysfonctionnement de certains types de protéines cellulaires.

1.4.2 Réponse cellulaire

1.4.2.1 Mécanisme direct

Les adduits vont avoir comme conséquences d'inhiber la transcription et la réplication de l'ADN.

La transcription est inhibée par 3 mécanismes (9) :

- blocage de l'ARN polymérase II par les adduits platine-ADN
- fixation de facteurs de transcription sur les adduits platine-ADN, rendant les facteurs moins disponibles pour la transcription
- perturbation du remodelage de la chromatine rendant l'ADN moins accessible aux protéines nécessaires à la transcription

La réplication est inhibée par le blocage de l'ADN polymérase et la perturbation du remodelage de la chromatine la rendant moins accessible (9).

1.4.2.2 Mécanisme indirect : protéines de réparation

Protéines HMG (High-Mobility Group)

La voie NER est une des 4 voies de réparation de l'ADN et permet la réparation de lésions sur l'ADN par excision de nucléotide. La voie NER est le mécanisme de réparation majoritairement impliqué dans la réparation des lésions secondaires au platine. La distorsion de l'ADN causée par les adduits platine-ADN est reconnue par les protéines de la voie NER, qui vont exciser puis synthétiser à nouveau le fragment d'ADN. Cette distorsion de l'ADN causée par les adduits platine-ADN est reconnue aussi par les protéines à domaine HMG

(High-Mobility Group) ayant un rôle de modulateur dans la réparation de l'ADN et de protection des adduits platine-ADN. Les protéines à domaine HMG vont protéger les lésions secondaires aux adduits platine-ADN. Les protéines HMG ont une affinité importante pour l'adduit platine-ADN. Cette liaison va empêcher la réparation de l'ADN par le système d'excision de nucléotide (NER). Les protéines HMG ainsi liées vont aussi renforcer l'inhibition de la réplication et de la transcription et entraîner l'apoptose (10).

Voie MMR

La voie de réparation MMR permet la réparation de mésappariement de base sur deux brins complémentaires d'ADN. Ce système de réparation est impliqué dans la cytotoxicité du platine. En effet, les protéines du MMR vont reconnaître les adduits platine-ADN mais ne vont pas les réparer. Cette reconnaissance induit l'apoptose de la cellule et participe à la cytotoxicité du platine (cisplatine et carboplatine) (11).

1.5 Pharmacocinétique

Le carboplatine est administré par voie intraveineuse ou intra péritonéale. L'administration orale conduit à des troubles digestifs sévères et à une mauvaise biodisponibilité (4 à 12%) (12).

Le carboplatine présente une importante variabilité inter individuelle, principalement due à la fonction rénale variant pour chaque patient et une variabilité intra individuelle de l'ordre de 10 à 20%.

Après injection intraveineuse, le carboplatine est présent dans le plasma en deux espèces distinctes : le carboplatine et un platine libre décarboxylé. Le carboplatine est métabolisé en son métabolite actif, le diaquaplatine, par une hydrolyse spontanée non enzymatique et en un fragment "carboxyle" non platine. Le carboplatine est stable et une partie importante ne va pas être métabolisée. Son métabolite actif va être en partie inactivé par fixation irréversible avec des protéines plasmatiques. Quatre heures après l'injection, 24% du carboplatine plasmatique

a une fixation protéique (12). Le carboplatine et son métabolite non liés aux protéines plasmatiques qui sont mesurés dans le plasma correspondent à l'ultrafiltrat.

Le carboplatine administré par voie intraveineuse a une pharmacocinétique linéaire entre la dose administrée, la concentration plasmatique de platine totale et la concentration plasmatique de platine sous forme libre ultrafiltrable jusqu'à une dose de 2400 mg/m² chez les patients avec une fonction rénale normale (12). La demi-vie de distribution du platine ultrafiltrable est de 23 minutes et sa demi-vie d'élimination est de 120 minutes (13). L'élimination de la fraction ultrafiltrable est rénale par filtration glomérulaire. L'excrétion urinaire de platine à 6h est de 68% de la dose administrée (13) et à 24h de 77% (12) en absence d'insuffisance rénale. L'élimination terminale de la fraction de platine liée aux protéines plasmatiques correspond à l'élimination des protéines auxquelles le carboplatine est lié. Cette demi-vie d'élimination terminale du platine lié est de 5,8 jours. Le volume de distribution est d'environ 10 l/m² (13). La clairance plasmatique totale d'élimination de platine ultrafiltrable est de 107 ml/min avec 81 ml/min de clairance rénale et 26 ml/min de clairance métabolique (13).

1.6 Calcul de dose : AUC du carboplatine et clairance

Comme pour la majorité des chimiothérapies, la dose de carboplatine à administrer était initialement calculée par rapport à la surface corporelle du patient. Cependant, chez l'adulte, la surface corporelle n'est pas corrélée à la clairance du carboplatine. En 1989, Calvert *et al.* (14) ont montré que la clairance du carboplatine est corrélée de manière linéaire au débit de filtration glomérulaire (DFG). Différentes formules d'estimation de la clairance du carboplatine ont été développées et certaines sont calculées directement à partir de la fonction rénale du patient.

Ainsi la dose de carboplatine à administrer au patient est calculée à partir de la clairance du carboplatine et de l'exposition systémique optimale souhaitée. L'exposition systémique correspond à l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC). Dose = AUC souhaitée × clairance du carboplatine. La toxicité dose limitante du carboplatine est sa myélotoxicité et principalement la thrombopénie. Les schémas posologiques en mg/m² étaient des mauvais prédicteurs du risque de myélotoxicité (15). L'AUC en revanche est corrélée à la

thrombopénie (15). Cette relation toxicité / exposition oblige que la posologie du carboplatine soit basée sur une AUC cible. Les AUC cibles de carboplatine ont été déterminées empiriquement par rapport à un nadir plaquettaire souhaité et en fonction des antécédents de traitement par chimiothérapie et/ou des chimiothérapies coadministrées (8).

1.6.1 Relation exposition – toxicité

La relation entre AUC et toxicité a été documentée pour le carboplatine depuis le début des années 1980 (15)(16). La phase I de Calvert *et al.* (15) a établi que la toxicité dose limitante du carboplatine était la myélotoxicité, en particulier la thrombopénie.

Une des études majeures traitant à la fois de l'efficacité et de la toxicité du carboplatine (16) est l'étude rétrospective de Jodrell *et al.* Dans cette étude, 1028 patientes suivies pour un cancer de l'ovaire ont été traitées par carboplatine (de 40 à 1000 mg/m²), parmi lesquelles 450 n'avaient jamais reçu de carboplatine. La thrombopénie et la neutropénie étaient plus fréquentes chez les patientes prétraitées par carboplatine. Quel que soit l'AUC, la thrombopénie était plus fréquente que la neutropénie. Chez les patientes non prétraitées, le risque de thrombopénie de grade 3 augmentait de manière importante pour des valeurs d'AUC supérieures à 5 mg/ml.min. Un risque de 50% de développer une thrombopénie de grade 3 a été observé avec des AUC de 7 à 8 mg/ml.min chez les patientes non précédemment traitées et avec des AUC inférieurs à 5 à 6 mg/ml.min chez les patientes prétraitées.

Le carboplatine peut être administré seul ou en association avec d'autres cytotoxiques. Lorsqu'il est administré avec d'autres cytotoxiques, la toxicité dose-limitante retrouvée est la neutropénie qui est toujours associée à l'AUC. Cependant, de manière surprenante, la co-administration de paclitaxel a un effet protecteur sur le risque de thrombopénie induite par le carboplatine. Schmitt *et al.* (17) ont évalué les covariables impliquées dans la variabilité interindividuelle de la myélotoxicité secondaire au carboplatine. Dans cette étude, le risque de thrombopénie induit par le carboplatine était diminué de 24% lorsqu'il était administré avec le paclitaxel. Le risque était en revanche augmenté avec la co-administration d'etoposide et de gemcitabine. Le risque de neutropénie était augmenté de 76% lorsque le carboplatine avait été administré avec d'autres cytotoxiques.

1.6.2 Relation exposition – efficacité

La relation entre AUC et taux de réponse n'est pas aussi claire que la relation AUC-toxicité. Il semble y avoir une relation AUC-réponse plus clairement définie pour le cancer de l'ovaire que pour d'autres cancers, avec une AUC comprise entre 5 et 7 mg/ml.min associée au taux de réponse maximal. Dans l'étude rétrospective de Jodrell *et al.* (16) bien que la probabilité de réponse tumorale était augmentée avec l'augmentation de l'AUC, cette relation était non linéaire. Dans tous les sous-ensembles de patients, la probabilité d'une réponse complète n'avait pas augmenté de manière significative au-dessus d'une AUC 5 à 7 mg/ml.min. Par ailleurs, dans le cancer du testicule et de l'ovaire on observe une baisse de l'efficacité du traitement avec des AUC de carboplatine inférieures à 5 à 6 mg/ml.min.

1.7 Clairance du carboplatine

1.7.1 Méthodes

Différentes méthodes ont été développées pour prédire et calculer la clairance du carboplatine (18)(14)(19)(20). Les différentes formules de calcul estiment *a priori* les propriétés pharmacocinétiques du médicament pour chaque patient. Ces formules ont pour objectif de diminuer la variabilité inter individuelle du carboplatine.

Calvert *et al.* (14) ont proposé une formule pour calculer la clairance du carboplatine qui additionne le DFG mesuré par la clairance du ⁵¹Cr EDTA et 25 ml/min estimant la clairance non rénale du carboplatine. Cependant la mesure du DFG avec un isotope radio marqué est coûteuse et peu disponible en pratique clinique. Ainsi le plus souvent lors du calcul de dose de carboplatine, la formule de Cockcroft-Gault est utilisée pour estimer la clairance de la créatinine (ClCr) qui est substituée au DFG dans la formule de Calvert dite modifiée. Chatelut *et al.* (19) ont développé une formule d'estimation de la clairance du carboplatine. Cette formule n'utilise pas la formule de Cockcroft-Gault mais utilise les mêmes paramètres (poids, âge, sexe et taux de créatininémie). La formule de Chatelut permet d'estimer directement la clairance du carboplatine sans avoir à calculer le DFG.

Ces deux formules utilisent la créatinine sérique comme biomarqueur d'estimation de la fonction rénale ainsi que l'âge, le sexe et le poids en tant que marqueurs de masse musculaire indirects. En effet, le taux de créatinine sérique n'est pas seulement influencé par la filtration glomérulaire de la créatinine, mais aussi par sa production, qui est liée à la masse musculaire totale (21).

1.7.2 Cystatine C

La cystatine C est également un biomarqueur d'estimation de la fonction rénale. La cystatine C a une production constante par toutes les cellules nucléées et une élimination rénale par filtration glomérulaire. À la différence de la créatinémie, la concentration plasmatique de cystatine C semble peu affectée par la masse musculaire. Le taux de cystatine C semble être modifié en cas de dysfonction thyroïdienne ou d'utilisation de corticostéroïdes (22). Chez les patients non atteints de cancer, la cystatine C sérique a été considérée comme un meilleur marqueur du DFG que la créatinine sérique (23). De nombreuses formules estimant le DFG par le taux de cystatine C ont été développées. Inker *et al.* ont développé et validé, avec une grande cohorte de patients, une formule d'estimation du DFG qui utilise le taux sérique de créatinine et de cystatine C (formule CKD-EPI créatinine–cystatine C 2012) (24).

Schmitt *et al.* (25) ont proposé une nouvelle formule pour le calcul de la clairance du carboplatine. Cette formule utilise la cystatine C en plus de la créatinine sérique, de l'âge, du poids et du sexe. Les auteurs ont constaté que cette nouvelle formule permettait de prédire la clairance du carboplatine avec un pourcentage d'erreur inférieur à 20% chez 75% des patients, comparativement à 62% en utilisant la formule de Calvert modifiée.

2 Cachexie et sarcopénie

2.1 Cachexie

En oncologie, la cachexie est une conséquence du cancer. La cachexie est associée à une diminution de la condition physique (26), de la tolérance des thérapies anticancéreuses (27) et de la survie globale (28). La cachexie secondaire au cancer est définie de manière consensuelle (29) comme « un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte continue de masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse) qui ne peut pas être complètement inversée par un soutien nutritionnel conventionnel et conduit à une altération progressive de l'état général. Sa physiopathologie est caractérisée par une balance protéique et énergétique négative, secondaire à une combinaison variable d'un apport alimentaire réduit et d'un métabolisme anormal » (29).

Les critères diagnostiques consensuels définis en 2011 de la cachexie (29) sont :

- perte de poids de plus de 5% sur les 6 derniers mois ou
- BMI < 20 kg/m² et perte de poids de plus de 2% ou
- sarcopénie associée à une perte de poids de plus de 2%

La cachexie est classée en 3 phases successives (29):

- **Pré cachexie** définie par une perte de poids (supérieure ou égale à 5%) associée à une anorexie et à des altérations métaboliques
- **Cachexie** définie comme ci-dessus
- **Cachexie réfractaire** définie par une pathologie cancéreuse hyper catabolique associée à une absence de réponse aux thérapies anti cancéreuses, un performance status de 3 ou 4 et une espérance de vie inférieure à 3 mois.

2.2 Sarcopénie

2.2.1 Définition

Par un consensus international (30), la sarcopénie (en toute pathologie) a été définie comme l'association d'une perte de la fonction musculaire (perte qualitative) et d'une perte de la masse musculaire squelettique (perte quantitative). Cette perte de la masse musculaire peut être associée à une perte ou une augmentation de la masse grasse. La sarcopénie peut être primitive (vieillesse) ou secondaire à une pathologie chronique (inflammatoire, endocrinienne, cancer, insuffisance d'organe), à une cause nutritionnelle ou à une inactivité physique (31).

La définition de la sarcopénie a été adaptée en cancérologie et définie en tant que perte sévère de masse musculaire squelettique. En cancérologie, la sarcopénie a une prévalence élevée (58% chez les patients atteints de cancer gastrique (32), 27,5% chez les patients suivis pour un carcinome hépatocellulaire avancé (33)). Elle est associée à une augmentation des toxicités secondaires aux chimiothérapies, des complications post-opératoires et à une survie globale plus faible (34).

Les méthodes d'imagerie permettant des mesures quantitatives de la masse musculaire et le diagnostic de sarcopénie regroupent :

- Absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dual x-ray absorptiometry, DEXA). La sarcopénie est définie par un index de masse musculaire appendiculaire inférieur à 7,26 kg/m² chez l'homme et à 5,45 kg/m² chez la femme (35).
- Impédance bioélectrique. La sarcopénie est définie par un index de masse musculaire absolue inférieur à 14,6 kg/m² chez l'homme et à 11,4 kg/m² chez la femme (36).
- Tomodensitométrie (TDM) ou Imagerie par résonance magnétique (IRM). La sarcopénie est définie par un index de masse musculaire squelettique centré sur L3 en cm²/m² inférieur à 55 cm²/m² chez l'homme et à 39 cm²/m² chez la femme (37).

2.2.2 Mesure de la composition corporelle par tomodensitométrie (TDM)

2.2.2.1 Outil en oncologie

L'évaluation de la composition corporelle par TDM a été validée, en cancérologie, après la comparaison avec les méthodes d'absorptiométrie biphotonique à rayons X et d'impédance bioélectrique (38). La disponibilité du TDM (TDM fréquent d'évaluation de la maladie tumorale) et sa plus grande précision lors de rétention liquidienne, de grande masse tumorale ou d'un surpoids en font un outil de référence en oncologie dans l'évaluation de la composition corporelle (29).

2.2.2.2 Méthodes

La surface musculaire mesurée sur deux coupes successives de TDM au niveau de la vertèbre lombaire L3 (37) permet d'estimer la composition corporelle. La valeur moyenne de cette surface musculaire en L3 est corrélée linéairement avec la masse musculaire totale.

La mesure de la surface musculaire en L3 peut être faite à l'aide de différents logiciels dont le logiciel image J. Lors de la mesure, les muscles en L3 sont délimités par rapport à leur caractéristiques anatomiques : muscles paraspinaux, psoas, muscles de la paroi abdominale (obliques internes et externes, muscles transverses, muscles grand droit). La moyenne de la surface musculaire en L3 (cm^2) est normalisée par rapport à la taille et exprimée en cm^2/m^2 qui correspond à l'index de masse musculaire. La sarcopénie est définie à partir de l'index de masse musculaire.

La mesure de la composition corporelle par TDM permet de distinguer la masse maigre et la masse grasse. La masse maigre est composée principalement de la masse musculaire squelettique (38). La masse maigre totale (kg) est calculée à partir de la surface musculaire en L3 (38)(39).

2.2.2.3 Seuils d'index de masse musculaire définissant la sarcopénie

Des valeurs seuils de l'index de masse musculaire squelettique centrée sur L3 ont été établies pour définir la sarcopénie en se basant sur leur valeur pronostique. Une méta-analyse récente, a révélé, dans les 38 études recensées, 11 définitions différentes de la sarcopénie qui varient par rapport aux seuils d'index de masse musculaire squelettique centrée sur L3 (40). De nombreux seuils d'index de masse musculaire ont été définis dans la littérature (37)(40). Dans cette étude, nous utiliserons les valeurs $55.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les hommes et $38.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les femmes comme elles sont définies dans le consensus international sur la cachexie (29).

2.3 Dénutrition et créatinine

La créatinine est une protéine secondaire à la dégradation de la créatine musculaire. Son élimination est rénale principalement par filtration glomérulaire. La dénutrition est responsable d'une baisse de la masse musculaire. Cette diminution de la masse musculaire va entraîner une diminution de la concentration plasmatique de créatinine sans modification de la fonction rénale. La créatininurie des 24h était en effet un marqueur de dénutrition avant l'émergence des nouvelles méthodes d'évaluation.

Les formules d'estimation de la fonction rénale utilisant la créatininémie, pour pallier cette dépendance à la masse musculaire utilisent d'autres marqueurs de la masse musculaire. Ces marqueurs sont des marqueurs indirects : l'âge, le sexe et le poids. Cependant dans certaines situations le poids peut ne pas refléter la masse musculaire : œdème, dénutrition sévère consécutive à une cachexie qui est responsable d'une perte privilégiée de masse maigre. Ainsi dans ces situations l'estimation du DFG avec la créatininémie peut être erronée.

3 Objectif

Dans cette étude, nous avons analysé, chez les patients atteints de cancer, l'influence de la masse maigre et du pourcentage de masse maigre (par rapport au poids total) sur le calcul du DFG estimé par la clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault (ClCr). Nous avons pris comme valeur de référence le DFG calculé avec la formule de CKD-EPI créatinine-cystatine C 2012 ($DFG_{cysC-creat}$) (24).

Nous avons examiné dans un sous-groupe de patients traités par carboplatine, la relation entre une surestimation de la fonction rénale (définie par un rapport $ClCr / DFG_{cysC-creat}$ élevé) et un surdosage en carboplatine (définie par une thrombopénie sévère post carboplatine).

Nous avons recherché un nouvel indice simple pour identifier les patients à haut risque de surdosage en carboplatine lorsque la formule de Calvert modifiée (utilisant la ClCr) est utilisée.

Matériel et méthodes

1 Patients

Cette étude rétrospective, observationnelle, monocentrique a été réalisée dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital Cochin entre juillet 2010 et octobre 2014.

1.1 Critères d'inclusions

Dans cette étude, nous avons inclus les patients qui avaient eu une évaluation pré-thérapeutique entre juillet 2010 et octobre 2014.

1.2 Critères d'exclusions

Les patients ont été exclus :

- si le calcul de la ClCr avec la formule de Cockcroft-Gault n'était pas réalisable.
- si le calcul du DFG avec la formule CKD-EPI créatinine-cystatine C ($DFG_{cysC-creat}$) n'était pas réalisable.
- si la mesure de la masse maigre avec un scanner réalisé dans les 30 jours n'était pas réalisable.

2 Objectifs

Le premier objectif de l'étude était d'évaluer l'association entre la mesure de la masse maigre par tomодensitométrie et le taux plasmatique de créatinine et de cystatine C. Cette analyse a été réalisée uniquement chez les patients présentant un $DFG_{\text{cysC-creat}}$ supérieur à 30 ml/min pour réduire le risque de biais possibles dus à une maladie rénale sous-jacente.

Le deuxième objectif était d'évaluer l'association entre le pourcentage de masse maigre et une surestimation de la fonction rénale avec la formule de Cockcroft-Gault. Ce deuxième objectif était mesuré chez tous les patients inclus dans l'étude. La surestimation de la fonction rénale avec la formule de Cockcroft-Gault était définie par un rapport $ClCr / DFG_{\text{cysC-creat}}$ élevé.

Le troisième objectif était d'évaluer l'association entre un surdosage en carboplatine, le pourcentage de masse maigre et une surestimation de la fonction rénale avec la formule de Cockcroft-Gault. Un surdosage en carboplatine était défini par la présence de thrombopénies sévères (grade 3/4) secondaires au carboplatine. La dose de carboplatine était calculée avec la formule de Calvert modifiée.

3 Caractéristiques des patients

3.1 Evaluation pré-thérapeutique

Dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital Cochin avant l'initiation d'un traitement anti cancéreux, les patients ont une évaluation clinique, nutritionnelle, psychologique et biologique lors d'un séjour en hôpital de jour. Cette évaluation pré-thérapeutique individuelle permet d'évaluer la faisabilité du traitement proposé en réunion de concertation pluridisciplinaire et d'évaluer le risque de toxicité. Au terme de cette évaluation, différentes propositions sont possibles : soins de support, adaptation posologique, surveillance rapprochée, soins de suite...

3.2 Etat général

L'état général était évalué lors de l'évaluation pré-thérapeutique par le score de performance (Performance Status (PS)) de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (41) :

- PS = 0 : asymptomatique, pleinement actif
- PS = 1 : symptomatique, restreint dans les activités physiques fatigantes, activité ambulatoire normale
- PS = 2 : symptomatique, capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison, alitement moins de 50% de la journée
- PS = 3 : symptomatique, ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels, alitement plus de 50% de la journée
- PS = 4 : Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

3.3 Mesures anthropométriques

Le poids et la taille des patients étaient mesurés le même jour lors de l'évaluation pré-thérapeutique.

L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé à partir du poids et de la taille :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (\text{m}^2)$$

L'IMC permet de différencier différentes catégories définies par l'OMS :

- insuffisance pondérale : IMC inférieur à 18.5
- corpulence normale : IMC entre 18.5 et 24.9
- surpoids : IMC entre 25.0 et 29.9
- obésité : IMC supérieur ou égal à 30

La surface corporelle (SC) (m^2) était calculée avec la formule de Du Bois (42) à partir de la taille et du poids :

$$\text{Surface corporelle} = 0.007184 \times \text{taille (cm)}^{0.725} \times \text{poids (kg)}^{0.425}$$

3.4 Mesure de la composition corporelle

La composition corporelle a été mesurée par méthode scannographique (Figure 3) (43)(44). Les TDM devaient être réalisées dans les 30 jours avant ou après l'évaluation pré-thérapeutique. La moyenne de la surface musculaire mesurée sur deux coupes successives de TDM au niveau de la vertèbre lombaire L3 permet d'estimer la masse musculaire totale (45).

La mesure de la surface musculaire sur deux coupes successives en L3 a été réalisée grâce au logiciel Image J avec un contour manuel des muscles. Les muscles en L3 ont été identifiés par rapport à leur caractéristiques anatomiques : muscles paraspinaux, psoas, muscles de la paroi abdominale (obliques internes et externes, muscles transverses, muscles grand droit). La valeur moyenne de la surface musculaire (cm^2) est calculée par le logiciel à l'aide de seuils préétablis du tissu musculaire squelettique (-29 à +150 unités de Hounsfield) (44) (Figure 3). Cette valeur est rapportée par rapport à la taille et exprimée en cm^2/m^2 (38)(37). Les seuils définissant la sarcopénie chez les patients en cancérologie utilisés sont $55.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les hommes et $38.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les femmes (45).

La masse maigre totale est calculée à partir de la surface musculaire en L3 (38)(39).

$$\text{Masse maigre (kg)} = 0.30 \times (\text{surface musculaire en L3 (cm}^2\text{)}) + 6.06.$$

Le pourcentage de masse maigre est calculé à partir de la masse maigre et du poids total :

$$\text{Pourcentage de masse maigre (\%)} = (\text{Masse maigre (kg)} / \text{poids total (kg)}) \times 100.$$

L'évaluation de la composition corporelle a été réalisée de façon rétrospective, en aveugle, par rapport aux paramètres biochimiques et au traitement du patient.

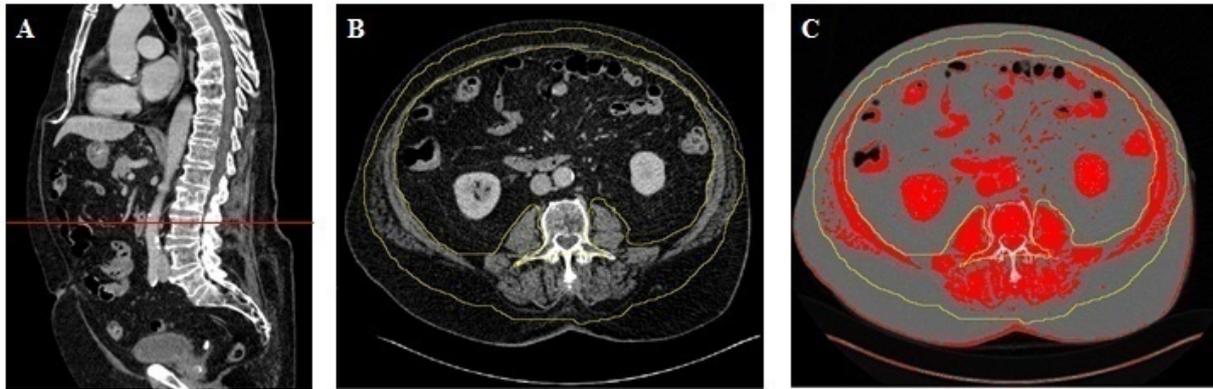


Figure 3. Mesure de la surface musculaire en L3

- A. Repérage de la coupe L3
- B. Contourage en jaune des muscles paraspinaux, psoas, muscles de la paroi abdominale
- C. Sélection en rouge de la densité musculaire (-29 à +150 UH)

3.5 Paramètres biochimiques

Les taux de créatinine plasmatique, de cystatine C plasmatique et de TSH (Thyréostimuline) ont été mesurés chez les patients, à jeun, le même jour, lors de l'évaluation pré-thérapeutique dans les 30 jours précédant le début du traitement. Le dosage de la cystatine C a été effectué avant que le patient ne reçoive le premier cycle de chimiothérapie et avant les corticoïdes administrés habituellement avec la chimiothérapie. La présence d'une fonction thyroïdienne normale a été vérifiée avant l'administration des traitements chez tous les patients.

Le taux de créatininémie plasmatique a été mesuré par la méthode colorimétrique de Jaffé (CREJ2 Cobas, Roche Diagnostics), standardisée par rapport à la DI/SM : dilution isotopique en spectrométrie de masse. Le dosage de la cystatine C est effectué par immunonéphélogométrie (méthode P.E.N.I.A.) sur analyseur BN II (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) avec réactifs dédiés. La cystatine C est calibrée selon un standard (N Protein Standard UY, Siemens) alignée sur la référence ERM-DA471/IFCC.

La clairance de la créatinine est calculée avec la formule de Cockcroft-Gault (ml/min) à partir du poids, de l'âge, de la créatininémie et du genre.

ClCr (ml/min) = A × poids (kg) × (140 - âge (années)) / créatinine plasmatique (μmol/l), ou A est 1.23 chez l'homme ou 1.04 chez la femme.

Le DFG de référence est calculé avec la formule CKD-EPI créatinine–cystatine C 2012 (24) à partir du poids, de l'âge, de la créatinine plasmatique, de la cystatine C plasmatique, du genre et de la couleur de la peau.

$DFG_{\text{cysC-creat}} \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 135 \times \min(\text{créatinine}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{créatinine}/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(\text{cystatine C}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{cystatine C}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ (× 0.969 si sexe féminin) (× 1.08 si peau noire), ou κ est 0.9 chez l'homme et 0.7 chez a femme, α est -0.207 chez l'homme et -0.248 chez la femme, min indique le minimum de créatininémie / κ ou 1, et max indique le maximum de créatininémie / κ ou 1 (24).

Pour pouvoir comparer ces deux estimations du DFG ($DFG_{\text{cysC-creat}}$ et ClCr), le $DFG_{\text{cysC-creat}}$ est ajusté sur 1.73m^2 .

Cet ajustement se défini par : $DFG_{\text{cysC-creat}} \times SC / 1.73$ (46).

Le rapport des deux estimations du débit de filtration glomérulaire est défini par :

Rapport ClCr / $DFG_{\text{cysC-creat}} = (\text{ClCr}) / (DFG_{\text{cysC-creat}} \times SC / 1.73)$ (46)

4 Evaluation des toxicités secondaires au carboplatine

4.1 Carboplatine

La dose de carboplatine a été calculée avec la formule de Calvert modifiée dans laquelle le DFG est estimé par la ClCr, calculée avec la formule de Cockcroft-Gault (14):

Dose de carboplatine (mg) = AUC cible × (ClCr + 25)

L'étude de sous-groupe ne comprenait que les patients traités par carboplatine AUC 5 mg/ml.min toutes les 3 semaines seul ou associé au paclitaxel. Les patients pouvaient recevoir le paclitaxel de manière hebdomadaire (à J1, J8 et J15 à la dose de 80 mg/m²) ou le paclitaxel toutes les 3 semaines (à J1 à la dose de 175 mg/m²).

4.2 Toxicités

La toxicité secondaire au carboplatine évaluée était la thrombopénie de grade 3-4 définie par le NCI CTC criteria v 4.0 (annexe 1).

Les toxicités hématologiques étaient recherchées à chaque cycle par une prise de sang faite la veille de chaque administration de traitement (toutes les semaines si le patient était traité par du paclitaxel hebdomadaire ou toutes les 3 semaines si l'administration de paclitaxel était faite toutes les 3 semaines). Des prises de sang étaient aussi réalisées lors de complications cliniques symptomatiques comme de la fièvre ou des saignements.

L'évaluation de la toxicité a été réalisée de façon rétrospective à partir des dossiers informatisés, en aveugle par rapport à la composition corporelle du patient.

4.3 Calcul de la dose de carboplatine AUC 5 mg/ml.min par différentes méthodes

Nous avons comparé les doses administrées de carboplatine avec les doses estimées par différentes méthodes de calcul de la clairance du carboplatine. Ces différentes méthodes de calcul de la clairance du carboplatine sont : formule utilisant un seuil de créatinine (70 µmol/l), formule utilisant CKD-EPI créatinine–cystatine C et la formule de Schmitt.

La clairance du carboplatine calculée avec un seuil de créatininémie à 70 µmol/l était définie par la formule modifiée de Calvert utilisant une valeur de créatininémie ramenée à 70 µmol/l pour les valeurs en dessous de ce seuil.

La clairance du carboplatine calculée avec la formule CKD-EPI créatinine–cystatine C utilisait la formule modifiée de Calvert avec comme DFG celui estimé avec la formule CKD-EPI créatinine–cystatine C 2012 (24).

La formule de Schmitt (25) calcule la clairance du carboplatine à partir du poids, de l'âge, de la créatinine plasmatique, de la cystatine C plasmatique et du genre :

Clairance du carboplatine = $117.8 \times (\text{créatinine} / 75)^{-0.450} \times (\text{cystatine C} / 1,00)^{-0.385} \times (\text{poids} / 65)^{+0.504} \times (\text{âge} / 56)^{-0.366} \times 0.847^A$, avec la créatinine sérique en $\mu\text{mol/l}$, cystatine C en mg/l , poids en kilogrammes, âge en années, et $A = 0$ pour les hommes et 1 pour les femmes.

Analyse statistique

Les résultats sont présentés en moyenne et +/- déviations standard pour les variables continues.

La comparaison de la masse maigre et du taux plasmatique de créatinine et de cystatine C a été réalisée avec le test statistique de Wilcoxon avec une analyse par quartiles. La corrélation entre la masse maigre et le taux plasmatique de créatinine et de cystatine C a été réalisée avec le coefficient de corrélation de Pearson. $p < 0.05$ était considéré comme significatif.

La comparaison du pourcentage de masse maigre et du rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ a été réalisée avec le test statistique de Wilcoxon avec une analyse par quartiles. La corrélation entre la masse maigre et le rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ a été réalisée avec le coefficient de corrélation de Pearson. $p < 0.05$ était considéré comme significatif.

La relation entre les paramètres biochimiques et anthropométriques – et la présence de thrombopénies de grade 3-4 a été évaluée en analyse univariée utilisant le test du Chi^2 pour les variables qualitatives et le test statistique de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Une courbe ROC a été réalisée en utilisant le rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ comme prédictif de thrombopénie de grade 3-4. Le seuil a été calculé pour avoir la meilleur sensibilité et spécificité.

La comparaison entre la dose de carboplatine reçue par le patient et la dose estimée à partir des différentes formules : seuil de créatinine ($70 \mu\text{mol/l}$), formule $\text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ et formule de Schmitt a été réalisée en utilisant le test statistique de Wilcoxon. $p < 0.05$ était considéré comme significatif.

Résultats

1 Caractéristiques de la population

De juillet 2010 à octobre 2014, 134 patients ont été inclus. La majorité des patients a reçu une chimiothérapie cytotoxique (113; 84,3%), tandis que 3 patients (2,2%) ont reçu une hormonothérapie et 13 (9,7%) une thérapie ciblée. Cinq n'ont pas reçu de thérapie anticancéreuse (3,7%). Quarante-neuf patients (36,6%) ont été traités avec du carboplatine. Parmi eux, 24 patients ont été traités avec du carboplatine AUC 5 mg/ml.min seul ou associé au paclitaxel. L'âge moyen était de 61.5 ans. Soixante-dix-huit patients (58%) avaient une maladie au stade métastatique. Quatre-vingt-trois (62%) étaient évalués comme sarcopéniques en tomodensitométrie. Quarante-quatre patients (33%) étaient en surpoids et 12 (9%) patients étaient obèses. Les caractéristiques initiales des patients sont décrites dans le tableau 1.

Caractéristiques	Total (n=134)
Age (années), moyenne (d.s.)	61.5 (13)
PS, n (%)	
0	19 (14)
1	69 (52)
≥ 2	46 (34)
Primitif tumoral, n (%)	
Gynécologique	29 (22)
Poumon	33 (25)
Gastro-intestinal	26 (19)
Voies urinaires	10 (7)
Autres	36 (27)
Métastatique, n (%)	
Oui	78 (58)
Non	56 (42)
Fonction rénale, moyenne (d.s.)	
Créatinine (μmol/l)	80.8 (33.3)
ClCr (Cockcroft-Gault) (ml/min)	84.2 (31.4)
Cystatine C (mg/l)	1.12 (0.42)
DFG _{cysC-creat} (CKD-EPI) (ml/min)	79.5 (25.4)
Rapport ClCr / DFG _{cysC-creat}	1.07 (0.22)
Statut nutritionnel	
Poids (kg), moyenne (d.s.)	69 (15)
IMC (kg/m ²), moyenne (d.s.)	24.7 (4)
SC (m ²), moyenne (d.s.)	1.8 (0.2)
Insuffisance pondérale (IMC < 18.5), n (%)	5 (4)
Surpoids (25 < IMC < 29.9), n (%)	44 (33)
Obèse (30 > IMC), n (%)	12 (9)
Masse maigre (kg), moyenne (d.s.)	43.6 (9.5)
Pourcentage de masse maigre (%), moyenne (d.s.)	63.5 (10.4)
Index muscle squelettique en L3 (cm ² /m ²), moyenne (d.s.)	44.2 (8.7)
Sarcopenie, n (%)	83 (62)

Tableau 1. Caractéristiques des patients

2 Masse maigre totale et niveaux plasmatiques de créatinine et de cystatine C

Dans l'ensemble de la population de l'étude, la ClCr et le $DFG_{\text{cysC-creat}}$ ajustés pour $1,73 \text{ m}^2$ étaient respectivement de $84,2 \text{ ml/min}$ et $79,5 \text{ ml/min}$.

Parmi les 131 patients ayant un $DFG_{\text{cysC-creat}}$ supérieur à 30 ml/min , la masse maigre totale était corrélée à la créatinine plasmatique ($r = 0,30$, $p < 0,005$). Par rapport aux patients du quartile le plus faible de masse maigre (masse maigre inférieure à $36,4 \text{ kg}$), ceux du quartile le plus élevé (masse maigre supérieure à $49,9 \text{ kg}$) avaient un taux de créatinine plasmatique significativement plus élevé ($p < 0,005$) (Figure 4).

La masse maigre était également corrélée positivement à la ClCr ($r = 0,48$, $p < 0,005$). Une masse maigre faible ne paraissait donc pas associée par elle-même à une surestimation de la ClCr en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

Le taux plasmatique de cystatine C était identique dans tous les quartiles de masse maigre ($p = 0,48$), confirmant que le niveau plasmatique de cystatine C n'était pas corrélé avec la masse maigre (Figure 4).

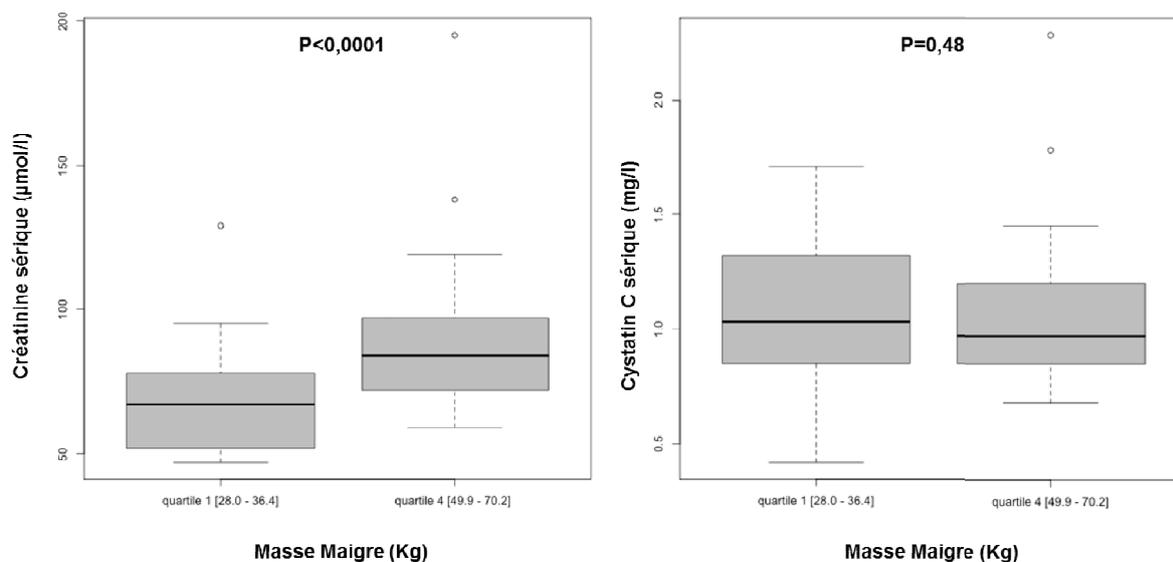


Figure 4. Relation entre la masse maigre et la créatinine et cystatine C plasmatiques

3 Influence du pourcentage de masse maigre sur le DFG estimé avec la ClCr ou le DFG_{cysC-creat}

Dans l'ensemble des 134 patients de l'étude, la ClCr et le DFG_{cysC-creat} étaient fortement corrélés ($r = 0,86; p < 0,005$).

Par rapport aux patients du quartile le plus élevé de pourcentage de masse maigre (supérieur à 69,0%), ceux du quartile le plus faible (inférieur à 57,5%) avaient une ClCr significativement plus élevée que le DFG_{cysC-creat} ($p < 0,005$). Le rapport ClCr / DFG_{cysC-creat} était inversement corrélé au pourcentage de masse maigre ($r = -0,30, p < 0,005$) (Figure 5). En comparaison aux patients du quartile le plus faible du rapport ClCr / DFG_{cysC-creat} (rapport ClCr / DFG_{cysC-creat} inférieur à 0,93), ceux du quartile le plus élevé (rapport ClCr / DFG_{cysC-creat} supérieur à 1,17) avaient un pourcentage de masse maigre significativement plus faible ($p < 0,005$).

Chez les patients avec un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$, nous retrouvons les mêmes résultats, le rapport $ClCr / DFG_{\text{cysC-creat}}$ est inversement corrélé au pourcentage de masse maigre ($r = -0.40$; $p < 0,005$).

Ainsi, ces résultats suggèrent une surestimation du DFG avec la formule de Cockcroft-Gault chez les patients avec un pourcentage de masse maigre faible.

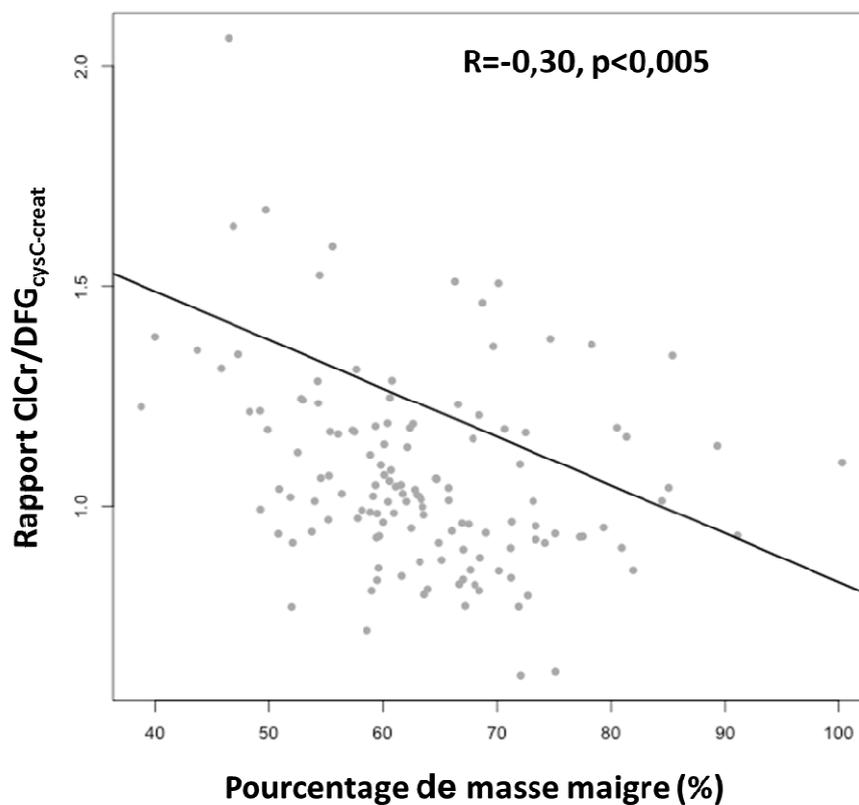


Figure 5. Relation entre le pourcentage de masse maigre et le rapport ClCr /DFG_{cysC-creat}

4 Thrombopénie sévère post carboplatine, pourcentage de masse maigre et rapport ClCr / DFG_{cysC-creat}

Parmi les 24 patients inclus dans l'analyse de sous-groupe, un patient a reçu du carboplatine seul et 23 patients ont reçu du carboplatine associé au paclitaxel (hebdomadaire n = 4 et toutes les 3 semaines n = 19). Six patients ont présenté une thrombopénie de grade 3/4 et quatre ont

été transfusés en plaquettes. Un patient a présenté une neutropénie fébrile. Les six patients ayant présenté une thrombopénie sévère ont reçu du carboplatine associé au paclitaxel (hebdomadaire n = 2 et toutes les 3 semaines n = 4).

Les patients qui ont présenté une thrombopénie sévère avaient, comparativement à ceux qui n'avaient présenté aucune toxicité, un IMC significativement plus élevé (*moyenne 28,7 vs 22,8, p = 0,02*), un pourcentage de masse maigre plus bas (*moyenne 49% vs 64%, p = 0,0002*) et un rapport ClCr / DFG_{cysC-creat} plus élevé (*moyenne 1,3 vs 1,0, p = 0,006*) (Tableau 2).

Quatre-vingt-trois pourcent des patients qui ont présenté une thrombopénie sévère avaient un IMC supérieur à 25 kg/m². Seulement 28% des patients qui n'avaient pas présenté de thrombopénie avaient un IMC supérieur à 25 kg/m².

Caractéristiques	Patients avec thrombopénie de grade 3/4, moyenne (s.d.)	Patients sans thrombopénie de grade 3/4, moyenne (s.d.)	p
Patients	n=6 (25%)	n=18 (75%)	
Paclitaxel hebdomadaire	n=2	n=2	
Paclitaxel toutes les 3 semaines	n=4	n=15	
Poids (kg)	82 (14)	61 (10)	0.004
IMC (kg/m ²)	28.7 (5.4)	22.8 (3.4)	0.02
Créatinine sérique (µmol/l)	76.7 (24.8)	72.6 (20.4)	0.7
CrCl (Cockcroft-Gault) (ml/min)	92.4 (18.5)	78.1 (28.2)	0.3
Cystatin C sérique (mg/l)	1.44 (0.72)	1.08 (0.32)	0.4
DFG _{cysC-creat} (CKD-EPI) (ml/min)	72.2 (22.6)	75.7 (27.4)	0.8
Masse maigre (kg)	39.2 (3.4)	38.9 (7.5)	0.6
Pourcentage de masse maigre (%)	48.9 (6.3)	64.1 (9.0)	0.0002
Rapport ClCr / DFG _{cysC-creat}	1.34 (0.23)	1.04 (0.17)	0.006

Tableau 2. Thrombopénie sévère post carboplatine : analyse univariée

La construction d'une courbe ROC (Figure 6), a permis d'établir que la valeur optimale du rapport $ClCr / DFG_{cysC-creat}$ pour prédire la thrombopénie sévère chez les patients traités par carboplatine était de 1,23 avec une aire sous la courbe de 0,87. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 83% et 89%. Dans l'ensemble de la cohorte, 24 patients (18%) avaient un rapport $ClCr / DFG_{cysC-creat}$ supérieur à 1,23.

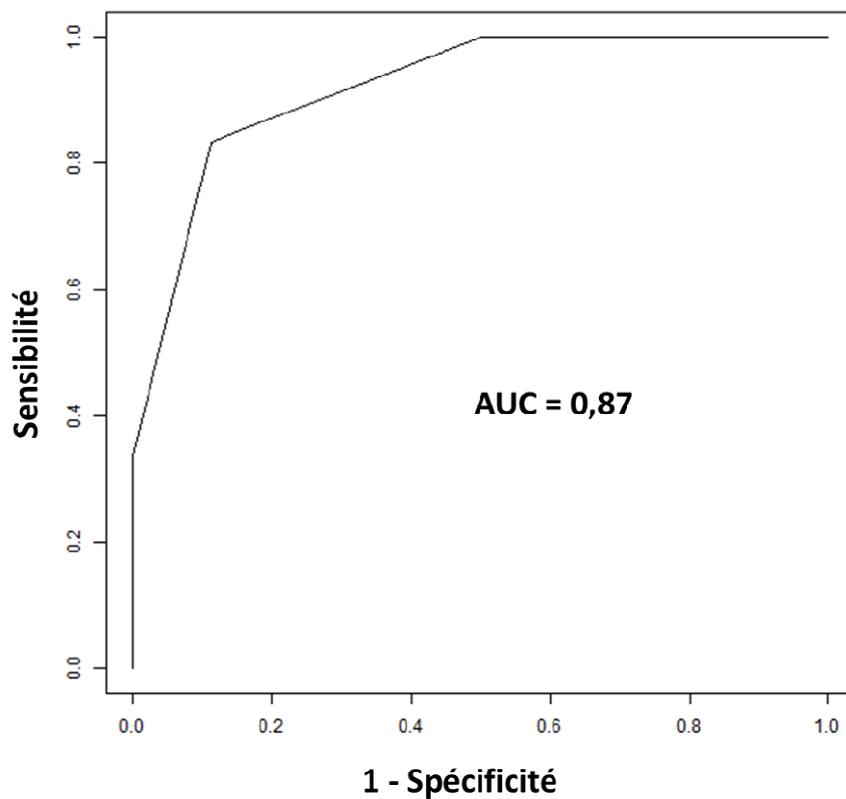


Figure 6. Courbe ROC

Les patients traités par carboplatine AUC 5 mg/ml.min +/- paclitaxel avec un rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ supérieur à 1,23 présentait significativement plus de thrombopénies sévères que les patients avec un rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ inférieur à 1,23 ($p = 0,003$). Les patients avec un pourcentage de masse maigre faible présentait significativement plus de thrombopénies de grade 3-4 ($p < 0,005$). La figure 7 illustre la répartition du rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$, du pourcentage masse maigre et de la présence de thrombopénie sévère chez les patients traités par carboplatine AUC 5 mg/ml.min +/- paclitaxel (Figure 7).

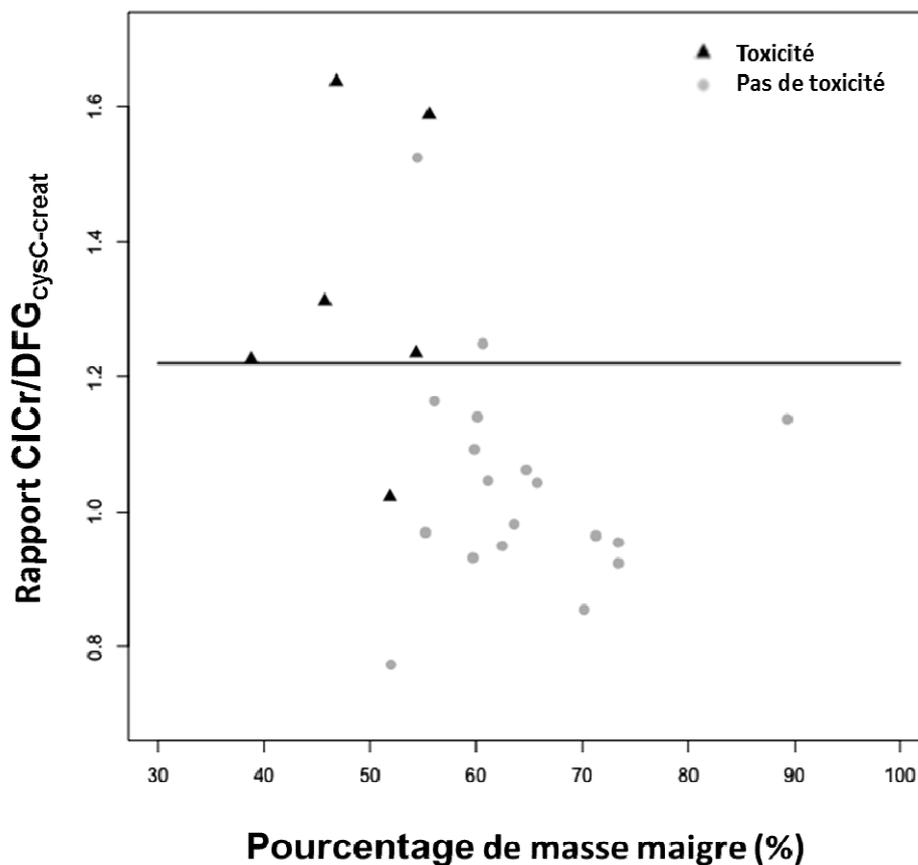


Figure 7. Répartition du rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$, du pourcentage de masse maigre et de thrombopénie sévère chez les patients traités par carboplatine

5 Comparaison des différentes méthodes de calcul de la dose de carboplatine

Nous avons calculé la dose de carboplatine qui aurait été administrée en utilisant les différentes méthodes de calcul de clairance du carboplatine (formule de Cockcroft-Gault avec seuil de créatinine à 70 $\mu\text{mol/l}$, formule CKD-EPI créatinine–cystatine C, formule de Schmitt) chez les patients qui ont eu une thrombopénie de grade 3/4 et nous l'avons comparée à la dose réellement administrée en utilisant la formule de Calvert modifiée.

La dose de carboplatine calculée à l'aide de la formule CKD-EPI créatinine–cystatine C, de la formule de Schmitt et du seuil de créatinine à 70 $\mu\text{mol/l}$ était inférieure à la dose administrée en utilisant la formule de Calvert modifiée pour la grande majorité des patients qui ont présenté une toxicité (la moyenne de diminution était de 31%, 29% et 10% respectivement).

La dose de carboplatine calculée avec la formule CKD-EPI créatinine–cystatine C et celle calculée avec la formule de Schmitt étaient significativement plus faibles que la dose calculée avec la formule de Cockcroft-Gault chez les patients présentant un rapport élevé de $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ (supérieur à 1.23).

Discussion

Dans cette étude, nous avons observé que la ClCr estimée avec la formule de Cockcroft-Gault surestime la fonction rénale chez les patients atteints de cancer qui ont un pourcentage de masse maigre faible. Cette surestimation du DFG chez les patients avec un pourcentage de masse maigre faible est associée à une augmentation de l'incidence des thrombopénies sévères induites par le carboplatine lorsque sa dose est calculée en utilisant la formule de Calvert modifiée.

Dans une première étape, nous avons confirmé que le taux de créatinine sérique dépend de la masse maigre des patients. En revanche, nous retrouvons une diminution significative de la ClCr avec la formule de Cockcroft-Gault chez les patients avec une masse maigre faible. Ce résultat suggère ainsi qu'une masse maigre faible n'est pas associée en soi à un risque spécifique de surestimation de la ClCr en utilisant la formule de Cockcroft-Gault, malgré une diminution de la créatininémie. La formule de Cockcroft-Gault prend en compte dans son équation le poids, le sexe et l'âge qui sont les variables associées à la masse musculaire en plus de la créatininémie. La majorité des patients avec une masse maigre faible ont un poids total bas (patients à la fois maigres et sarcopéniques) ce qui permet d'éviter la surestimation de la fonction rénale avec la formule de Cockcroft-Gault utilisant la créatininémie.

Cependant, nous avons identifié un sous-groupe de patients pour lesquels la formule de Cockcroft-Gault semble surestimer le DFG, à savoir des patients avec une composition corporelle anormale et un faible pourcentage de masse maigre. La surestimation du DFG avec la formule de Cockcroft-Gault a été évaluée en comparant la ClCr estimée avec la formule de Cockcroft-Gault et le $DFG_{cysC-creat}$, considéré comme méthode de référence. En effet, plusieurs études ont montré que l'évaluation du DFG en utilisant la cystatine C sérique était plus précise que les méthodes utilisant la créatinine sérique, en particulier chez les patients sarcopéniques (23)(47)(48). La surestimation du DFG par la formule de Cockcroft-Gault chez les patients avec un taux de masse maigre faible s'explique par le fait que chez ces patients, la masse musculaire n'est plus le reflet du poids. En oncologie médicale, de nombreuses situations pourraient être associées à un faible pourcentage de masse maigre comme les

patients atteints d'œdème ou d'ascite, ou sarcopéniques mais avec un poids élevé (patients sarcopéniques en surpoids).

L'importance clinique de cette surestimation du DFG est l'observation d'une augmentation de l'incidence des thrombopénies de grade 3-4 induite par le carboplatine chez les patients avec un faible pourcentage de masse maigre traités par carboplatine-paclitaxel. Il est important de noter que cette augmentation de l'incidence de la thrombopénie est observée malgré le fait que le paclitaxel connaît un effet protecteur sur le risque de thrombopénie induite par carboplatine (17). Cette augmentation de la toxicité du carboplatine semble être liée à un surdosage en carboplatine dû à une surestimation du DFG avec la formule Cockcroft-Gault. En effet, le rapport moyen $ClCr / DFG_{cysC-creat}$ était significativement plus élevé chez les patients qui avaient des toxicités sévères par rapport à ceux qui n'avaient pas de toxicité. Il est intéressant de constater que l'IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ était également associé à des toxicités graves post carboplatine, ce qui suggère que les patients sarcopéniques en surpoids courent un risque plus élevé de toxicité par carboplatine.

Dans la pratique clinique de routine et dans la plupart des essais cliniques, le calcul de la dose de carboplatine est effectué par l'équation de Calvert modifiée, en utilisant la formule Cockcroft-Gault. Cependant, cette méthode a des limites importantes dans certaines populations de patients. Deux études de pharmacocinétique du carboplatine ont montré que l'équation de Calvert modifiée utilisant la formule de Cockcroft-Gault surestimait la dose de carboplatine chez les patients obèses et dénutris atteints de cancer (49)(50). Une autre étude rétrospective s'est intéressée aux patients en surpoids avec un faible taux de créatinine ($< 70 \mu\text{mol/l}$), un indicateur de faible masse musculaire. Il était observé chez ces patients une surestimation de la dose de carboplatine de 25% en utilisant la formule de Calvert modifiée par rapport à la formule initiale avec calcul de la clairance de la créatinine par dosage de la créatinine urinaire. Les deux formules donnaient des résultats similaires dans l'ensemble de la population (51). Ces études vont dans le même sens que notre travail, les patients qui présentent un faible pourcentage de masse maigre ont un risque élevé de surdosage en carboplatine lorsque la formule de Calvert modifiée est utilisée. Chez ces patients qui pourraient être facilement identifiés par une augmentation du rapport $ClCr / DFG_{cysC-creat}$, l'utilisation de l'équation de Calvert modifiée pour le calcul de la dose de carboplatine devrait être évitée.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour améliorer l'estimation de la clairance du carboplatine chez les patients avec un faible pourcentage de masse maigre. Chez les patients en surpoids avec un taux de créatinine bas, l'utilisation du poids ajusté au lieu du poids réel dans la formule de Cockcroft-Gault a donné une dose de carboplatine significativement plus proche de celle obtenue avec la clairance de la créatinine mesurée (51). Cependant, les toxicités liées au carboplatine n'ont pas été évaluées dans cette étude. Dans deux autres études, l'utilisation d'une valeur minimale de la créatinine sérique de 70 $\mu\text{mol/l}$ pour estimer le DFG dans la formule de Cockcroft-Gault a donné des résultats contradictoires (49)(52).

Schmitt *et al.* (25) ont proposé une nouvelle formule de calcul de la clairance du carboplatine utilisant la cystatine C, la créatininémie, l'âge, le poids et le sexe. Ils ont constaté que cette nouvelle formule permettait de prédire la clairance du carboplatine avec un pourcentage d'erreur $< 20\%$ chez 75% des patients, comparativement à 62% en utilisant la formule de Calvert modifiée. Dans notre cohorte, la formule de Schmitt aurait permis de diminuer de manière significative la dose de carboplatine chez les patients atteints de thrombopénie de grade 3-4 par rapport aux patients n'ayant pas présenté de toxicité. Une étude récente sur 2582 patients atteints de cancer a évalué différentes méthodes d'estimation du DFG utilisant la créatininémie (formules avec la cystatine C non évaluées) et leur impact sur le calcul de la dose de carboplatine (53). La formule CKD-EPI créatinine (24) ajustée sur la surface corporelle est retrouvée comme la plus précise pour estimer le DFG et pour calculer la dose de carboplatine. Enfin, Chu *et al.* (54) ont proposé une nouvelle équation pour l'évaluation de la fonction rénale en utilisant la créatinine sérique et la surface musculaire mesurée par tomodensitométrie mais qui nécessite des validations supplémentaires pour le calcul de la clairance du carboplatine.

Ainsi, à ce jour, aucune formule alternative de calcul de clairance du carboplatine n'a démontré qu'elle permettait de diminuer l'incidence des toxicités sévères par rapport à l'équation de Calvert modifiée. Nos résultats ouvrent de nouvelles opportunités pour améliorer l'index thérapeutique du carboplatine.

En effet, nous avons identifié un seuil de 1,23 du rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ associé à un faible pourcentage de masse maigre et à une augmentation des toxicités post carboplatine. Nous proposons d'évaluer cet indice biologique simple chez tous les patients avant qu'ils ne reçoivent du carboplatine. Chez la majorité des patients avec un rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ inférieur à 1,23 (82% des patients de notre cohorte), la formule de Calvert modifiée peut être

utilisée. À l'inverse, chez les patients avec un rapport supérieur à 1,23, il pourrait être proposé de mesurer le DFG avec un isotope radiomarqué, qui reste la méthode de référence. Cependant, dans la pratique clinique, cette mesure n'est pas facilement réalisable. Alternativement, la formule de Schmitt pourrait être utilisée chez ces patients qui ont avec un rapport $\text{ClCr} / \text{DFG}_{\text{cysC-creat}}$ supérieur à 1.23. Cette formule permet un calcul facile et fiable de la clairance du carboplatine.

Cependant, nos données monocentriques nécessitent une validation supplémentaire par un plus grand essai prospectif évaluant la clairance du carboplatine mesurée et avec un DFG mesuré par un radionucléide.

Conclusion

La ClCr calculée avec la formule de Cockcroft-Gault surestime la fonction rénale chez les patients atteints de cancer qui ont un pourcentage de masse maigre faible. Cette surestimation de la ClCr est associée à un risque de surdosage en carboplatine, caractérisé par une augmentation de l'incidence de thrombopénie sévère, lorsque sa dose est calculée en utilisant la formule de Calvert modifiée.

La mesure du rapport $ClCr / DFG_{cysC-creat}$ est une méthode simple pour détecter ces patients à risque de surdosage et proposer des méthodes moins biaisées pour la mesure du DFG et le calcul de la dose de carboplatine.

Bibliographie

1. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition Of Cell Division In Escherichia Coli By Electrolysis Products From A Platinum Electrode. *Nature*. 13 févr 1965;205:698-9.
2. Connors TA, Jones M, Ross WC, Braddock PD, Khokhar AR, Tobe ML. New platinum complexes with anti-tumour activity. *Chem Biol Interact*. nov 1972;5(6):415-24.
3. Hambley TW. The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs. *Coord Chem Rev*. 1 nov 1997;166(Supplement C):181-223.
4. Pubchem. SID 134991833 - PubChem [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/134991833>
5. Pubchem. SID 135001736 - PubChem [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/135001736>
6. Pavelka M, Lucas MFA, Russo N. On the hydrolysis mechanism of the second-generation anticancer drug carboplatin. *Chem Weinh Bergstr Ger*. 2007;13(36):10108-16.
7. Blommaert FA, van Dijk-Knijnenburg HC, Dijt FJ, den Engelse L, Baan RA, Berends F, et al. Formation of DNA adducts by the anticancer drug carboplatin: different nucleotide sequence preferences in vitro and in cells. *Biochemistry (Mosc)*. 4 juill 1995;34(26):8474-80.
8. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1999;17(1):409-22.
9. Todd RC, Lippard SJ. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Met Integr Biometal Sci*. 2009;1(4):280-91.
10. Kartalou M, Essigmann JM. Recognition of cisplatin adducts by cellular proteins. *Mutat Res*. 1 juill 2001;478(1-2):1-21.
11. Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mars 2008;14(5):1291-5.
12. van der Vijgh WJ. Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *Clin Pharmacokinet*. oct 1991;21(4):242-61.
13. Elferink F, van der Vijgh WJ, Klein I, Vermorken JB, Gall HE, Pinedo HM. Pharmacokinetics of carboplatin after i.v. administration. *Cancer Treat Rep*. déc 1987;71(12):1231-7.

14. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1989;7(11):1748-56.
15. Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Jones AC, McElwain TJ, et al. Early clinical studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982;9(3):140-7.
16. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, Burroughs JN, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1992;10(4):520-8.
17. Schmitt A, Gladieff L, Laffont CM, Evrard A, Boyer J-C, Lansiaux A, et al. Factors for hematopoietic toxicity of carboplatin: refining the targeting of carboplatin systemic exposure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2010;28(30):4568-74.
18. Egorin MJ, Van Echo DA, Olman EA, Whitacre MY, Forrest A, Aisner J. Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum(II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. *Cancer Res.* déc 1985;45(12 Pt 1):6502-6.
19. Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 19 avr 1995;87(8):573-80.
20. Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladieff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L, et al. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1305-16.
21. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* oct 1992;38(10):1933-53.
22. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mars 2008;3(2):348-54.
23. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* août 2002;40(2):221-6.
24. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 5 juill 2012;367(1):20-9.
25. Schmitt A, Gladieff L, Lansiaux A, Bobin-Dubigeon C, Etienne-Grimaldi M-C, Boisdron-Celle M, et al. A universal formula based on cystatin C to perform individual dosing of carboplatin in normal weight, underweight, and obese patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 mai 2009;15(10):3633-9.
26. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be

modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer*. 8 mars 2004;90(5):996-1002.

27. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. juill 2008;12(7):1193-201.
28. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. oct 1980;69(4):491-7.
29. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. mai 2011;12(5):489-95.
30. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. mai 2011;12(4):249-56.
31. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. juill 2010;39(4):412-23.
32. Tegels JJW, van Vugt JLA, Reisinger KW, Hulsewé KWE, Hoofwijk AGM, Derikx JPM, et al. Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *J Surg Oncol*. sept 2015;112(4):403-7.
33. Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, Ropert S, Durand J-P, Cessot A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma pre-treated with sorafenib. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. déc 2012;29(4):2793-9.
34. Kazemi-Bajestani SMR, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Semin Cell Dev Biol*. juin 2016;54:2-10.
35. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 15 avr 1998;147(8):755-63.
36. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. mai 2002;50(5):889-96.
37. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. juill 2008;9(7):629-35.

38. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appliquée Nutr Métabolisme*. oct 2008;33(5):997-1006.
39. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 2004;97(6):2333-8.
40. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prognostic+value+of+sarcopenia+in+adults+with+solid+tumours%3A+A+meta-analysis+and+systematic+review>
41. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. déc 1982;5(6):649-55.
42. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. oct 1989;5(5):303-311; discussion 312-313.
43. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:527-58.
44. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 1998;85(1):115-22.
45. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. août 2010;21(8):1594-8.
46. Stevens LA, Levey AS. Frequently Asked Questions About GFR Estimates. 2007.
47. Chew JSC, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Estimating renal function in oncology patients using cystatin C-based equations. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. juin 2009;21(5):425-6.
48. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem*. mars 2007;40(5-6):383-91.
49. Herrington JD, Tran HT, Riggs MW. Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI ≥ 27 or cachexia. *Cancer Chemother Pharmacol*. janv 2006;57(2):241-7.
50. Ekhardt C, Rodenhuis S, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol*. juin 2009;64(1):115-22.

51. Kaag D. Carboplatin dose calculation in lung cancer patients with low serum creatinine concentrations using CKD-EPI and Cockcroft-Gault with different weight descriptors. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2013;79(1):54-8.
52. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy.* juill 2012;32(7):604-12.
53. Janowitz T, Williams EH, Marshall A, Ainsworth N, Thomas PB, Sammut SJ, et al. New Model for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2017;35(24):2798-805.
54. Chu MP, McCaw L, Stretch C, Butts C, Hanson J, Kuzma M, et al. Development of a new equation to estimate creatinine clearance in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* juill 2015;76(1):117-24.

Annexe 1

Grade des toxicités hématologiques d'après le CTCAE v4.0

Toxicité hématologique	Grade				
	1	2	3	4	5
Anémie	LIN > Hb \geq 10g/dL	10 > Hb \geq 8g/dL	Hb < 8g/dL Transfusion	Pronostic vital engagé	Décès
Neutropénie	LIN > PNN \geq 1500/mm ³	1500 > PNN \geq 1000/mm ³	1000 > PNN \geq 500/mm ³	PNN < 500/mm ³	
Thrombopénie	LIN > Plaq \geq 75000/mm ³	75000 > Plaq \geq 50000/mm ³	50000 > Plaq \geq 25000/mm ³	Plaq < 25000/mm ³	

Hb, hémoglobine

PNN, polynucléaires neutrophiles

Plaq, plaquettes



Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients with abnormal body composition and relation with carboplatin toxicity

M. Bretagne¹ · A. Jouinot¹ · J. P. Durand¹ · O. Huillard¹ · P. Boudou Rouquette¹ · C. Tlemsani¹ · J. Arrondeau¹ · G. Sarfati² · F. Goldwasser¹ · J. Alexandre¹

Received: 25 October 2016 / Accepted: 2 May 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract

Purpose Carboplatin clearance is correlated with glomerular filtration rate (GFR) and usually estimated with creatinine clearance using Cockcroft–Gault (CG) formula. Because plasma creatinine level is highly correlated with muscle mass, we hypothesized that an abnormal body composition with a low lean body mass (LBM) percentage [(LBM/weight) × 100] may result in inadequate carboplatin dosing. Serum cystatin C is an alternative marker of GFR, not affected by muscle mass. We aimed to investigate the influence of total LBM and LBM percentage on GFR calculation, using creatinine (CrCl) or cystatin C ($GFR_{cysC-creat}$) in cancer patients.

Methods Pretreatment serum creatinine and cystatin C were prospectively measured in consecutive patients. CrCl (CG formula), $GFR_{cysC-creat}$ (CKD-EPI creatinine–cystatin equation), and LBM (CT scan) were calculated. Severe thrombocytopenia post-carboplatin were analyzed.

Results In 131 patients without renal insufficiency, LBM was correlated with creatinine ($r = 0.30$, $p < 0.005$) but not with cystatin C ($r = -0.07$, $p = 0.43$). In patients with the lowest LBM percentage, the CrCl was significantly higher than $GFR_{cysC-creat}$ indicating an overestimation of GFR with creatinine ($p = 0.0004$). In 24 patients treated with carboplatin AUC 5 (mg/ml min) ± paclitaxel, the risk of severe thrombocytopenia was associated with lower LBM

percentage ($p = 0.0002$) and higher CrCl/ $GFR_{cysC-creat}$ ratio ($p = 0.006$). By ROC analysis, the CrCl/ $GFR_{cysC-creat}$ ratio threshold predicting severe thrombocytopenia was 1.23.

Conclusions A low LBM percentage increases the risk of inadequate GFR calculation by CG formula, and carboplatin overdosage with severe thrombocytopenia. High CrCl/ $GFR_{cysC-creat}$ ratio allows the identification of these patients.

Keywords Lean body mass · Creatinine · Cystatin C · Carboplatin · Glomerular filtration rate · Cancer

Introduction

Renal function evaluation in cancer patients is a major clinical issue, especially in those receiving anticancer drug with low therapeutic index and renal clearance. In daily clinical practice, the renal function is evaluated by the estimation of glomerular filtration rate (GFR) to dose medications [1].

In 1989, Calvert et al. [2] demonstrated that carboplatin clearance is directly correlated with GFR. They proposed an equation to calculate individual carboplatin dose according to the targeted carboplatin area under the curve (AUC) and the GFR measured by the ⁵¹Cr EDTA clearance. Because the GFR measurement with a radiolabeled isotope is expensive and not readily available, most oncologists use the Cockcroft–Gault formula (CG) to estimate creatinine clearance (CrCl) which is substituted for GFR in the modified Calvert formula for carboplatin dose adaptation. The CG formula takes into account weight, age, and sex as indirect muscle mass markers, in addition to serum creatinine. Indeed, serum creatinine level is not only influenced by the glomerular filtration of creatinine but also by its production, which is related to the total muscle mass [3].

✉ J. Alexandre
jerome.alexandre@aphp.fr

¹ Medical Oncology Department, Cochin Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris Descartes University, 123 boulevard Port Royal, 75679 Paris Cedex 14, France

² Biochemistry Department, Cochin Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris Descartes University, 123 boulevard Port Royal, 75679 Paris Cedex 14, France

Several other equations to estimate GFR or CrCl have been proposed (CKD-EPI, Jelliffe, MDRD, etc.). However, they did not appear more predictive to calculate the dose of carboplatin [4].

In cancer patients, malnutrition and hypercatabolism are common conditions which could be associated with a decrease of total muscle mass and sarcopenia. These situations could lead to serum creatinine decrease, overestimation of CrCl, miscalculation of carboplatin dose, and could increase the risk of severe toxicities. However, there is no reproducible method to detect these patients in routine clinical practice.

Cystatin C has a constant production by all nucleated cells and renal elimination by glomerular filtration. Converse to creatinine, cystatin C level seems to be less affected by muscle mass, albeit it could be modified in case of thyroid dysfunction or corticosteroid use [5]. In non-cancer patients, serum cystatin C has been considered to be a better marker of GFR than serum creatinine [6]. Numerous formulas estimating GFR by cystatin C level have been developed. Inker et al. have developed a formula including creatinine and cystatin C level ($GFR_{cysC-creat}$), using a large dataset [7].

In this study, we investigate the influence of total LBM and LBM percentage on GFR calculation, using creatinine (CG equation) or cystatin C (CKD-EPI creatinine–cystatin equation) in cancer patients. Finally, we examined in the subgroup of patients treated with carboplatin, the relation between high $CrCl/GFR_{cysC-creat}$ ratio and the risk of severe thrombocytopenia and propose a new simple index to identify patients at high risk of carboplatin over dosage using the modified Calvert equation.

Materials and methods

Patients

In this observational study, all consecutive cancer patients anticipating receipt of anticancer therapies from July 2010 to October 2014 in the oncology department of Cochin Hospital in Paris, France, were screened. Only patients fully evaluable for CrCl, $GFR_{cysC-creat}$ and LBM measurement were included.

Only patients with $GFR_{cysC-creat} > 30$ mL/min were kept for total LBM and creatinine or cystatin C plasma level analyses, since it was unlikely that there was a correlation between $GFR_{cysC-creat}$ or CrCl and body composition in patients with severe renal deficiency.

A subgroup of patients treated with carboplatin AUC 5, alone or associated with paclitaxel, was considered for the toxicity analysis.

This study was in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the local medical ethical board. All patients gave their informed consent to LBM measurement and medical data collection.

Anthropometric measurements

Weight and height were measured before the beginning of the treatment at the same date by the hospital staff (medical balance beam scale and stadiometer).

The body mass index (BMI) was calculated according to the equation [weight (kg)/height² (m²)] and BMI categories were as follows (World Health Organization): underweight (BMI <18.5); normal (18.5–24.9); overweight (25.0–29.9), and obese (≥ 30).

Body surface area (BSA) (m²) was calculated using the Du Bois formula: $0.007184 \times \text{height (cm)}^{0.725} \times \text{weight (kg)}^{0.425}$ [8].

Image analysis

Body composition was evaluated by assessing muscle tissue areas on CT-scan images [9, 10]. CT scans which have been performed for diagnostic or follow-up purposes no more than 30 days before anthropometric and biochemical evaluations were used. Images were analyzed using ImageJ software v1.6.0 (National Institutes of Health, <http://rsb.info.nih.gov/ij>). The third lumbar vertebra (L3) was chosen as a standard landmark [11]. Muscles were identified based on their anatomic features. The structure of those specific muscles was quantified based on pre-established thresholds of skeletal muscle tissue (–29 to +150 Hounsfield units) [10]. Cross-sectional areas (cm²) of the sum of all of these muscles were computed and the mean value for two consecutive images was computed for each patient. These values were normalized for stature [12, 13] and expressed in units of cm²/m². The sex-specific cutoff values for sarcopenia (55.4 cm²/m² for males and 38.9 cm²/m² for females) previously determined in cancer patients were used [11]. The total lean body mass (LBM) was estimated from muscle cross-sectional areas [12, 14]: total LBM (kg) = $0.30 \times$ (skeletal muscle area at L3 using CT (cm²)) + 6.06. LBM percentage was estimated using the formula: LBM percentage (%) = (LBM (kg)/total body mass (kg)) \times 100.

Blood biochemical parameters

Measures of fasting plasma creatinine, fasting plasma cystatin C levels and thyroid-stimulating hormone (TSH-US) were routinely performed in all new patients receiving new anticancer treatment and were done the same day. Pretreatment serum creatinine level was measured by a traceable Jaffe method (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

The creatinine assay was IDMS-aligned. Pretreatment cystatin C plasma level was measured by the particle enhanced nephelometric immunoassay (PENIA) method using BN II analyzer (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). The cystatin assay was standardized to ERM-DA471/IFCC.

The CG formula was used for the estimation of CrCl (ml/min): $A \times \text{weight (kg)} \times (140 - \text{age (years)}) / \text{serum creatinine } (\mu\text{mol/l})$, where A is 1.23 or 1.04 for male and female, respectively.

$\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ equation ($\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$) was estimated by CKD-EPI creatinine-cystatin C 2012 equation: $135 \times \min(\text{serum creatinine}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{serum creatinine}/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(\text{serum cystatin C}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{serum cystatin C}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}^\beta}$ ($\times 0.969$ if female) ($\times 1.08$ if black), where κ is 0.9 for males and 0.7 for females, α is -0.207 for males and -0.248 for females, \min indicates the minimum of serum creatinine/ κ or 1, and \max indicates the maximum of serum creatinine/ κ or 1 [7].

$\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ has to be adjusted for 1.73 m^2 for comparison with CrCl. This adjustment was defined by $\text{GFR}_{\text{cysC-creat}} \times \text{BSA}/1.73$ [15].

CrCl/ $\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ ratio was defined by $(\text{CrCl}) / (\text{GFR}_{\text{cysC-creat}} \times \text{BSA}/1.73)$ [15].

Severe thrombocytopenia assessment in patients receiving carboplatin

Carboplatin dose was calculated with the modified Calvert formula: carboplatin dose (mg) = targeted AUC \times (CrCl + 25), where CrCl is calculated with the CG equation.

Only patients receiving carboplatin with a targeted AUC of 5 mg/ml min every three weeks, alone or associated with paclitaxel were included in the toxicity analysis. The patients received paclitaxel according to two different schedules: 80 mg/m² D1, D8 and D15 or 175 mg/m² D1.

The toxicities were assessed during the entire length of the chemotherapy. Blood tests were systematically performed the day before a new chemotherapy administration (weekly paclitaxel: the day before D1, D8, and D15 and three weekly paclitaxel: the day before a new cycle). Blood tests were also performed when clinically indicated, i.e., in case of fever or bleeding.

Severe thrombocytopenia was defined as grade 3–4 according to the NCI CTC criteria v 4.0.

Carboplatin AUC5 dose calculation with several methods

We had compared carboplatin dose received and carboplatin dose calculated with different methods: creatinine cutoff (70 $\mu\text{mol/l}$), $\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ formula, and Schmitt formula.

The different carboplatin clearance (ml/min) formulas are explained below:

Carboplatin clearance calculated with creatinine cutoff is defined by: modified Calvert formula using a rounded creatinine value based on threshold 70 $\mu\text{mol/l}$ for patients with creatinine values below this threshold to estimate CrCl.

Carboplatin clearance calculated with $\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ is defined by: modified Calvert formula using $\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ to estimate GFR.

Schmitt formula [16] is defined by: carboplatin clearance = $117.8 \times (\text{serum creatinine}/75)^{-0.450} \times (\text{serum cystatin C}/1,00)^{-0.385} \times (\text{weight}/65)^{+0.504} \times (\text{age}/56)^{-0.366} \times 0.847^A$, with serum creatinine in $\mu\text{mol/L}$, cysC in mg/l, weight in kilograms, age in years, and $A = 0$ for male and 1 for female.

Statistical analysis

Results were expressed as mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables. Comparisons of continuous variables (CrCl and $\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$) and their ratio between LBM quartiles were done using Wilcoxon test statistics. p values <0.05 were considered significant. Correlations between continuous variables were evaluated by Pearson's correlation coefficient.

The relation between biochemical and anthropometric parameters and the occurrence of limiting toxicities was evaluated with univariate subgroup analysis, using Chi square statistics for qualitative variables and Wilcoxon test for continuous variables.

A receiver operating characteristic curve (ROC) was built using the CrCl/ $\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ ratio as a predictive tool of limiting toxicity. The score threshold was determined by optimization of the sum (sensitivity + specificity).

Comparison between several carboplatin dose calculations—creatinine cutoff (70 $\mu\text{mol/l}$), $\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ formula, and Schmitt formula—to carboplatin dose administrated were done using Wilcoxon test statistics. p values <0.05 were considered significant.

Results

Patients

From July 2010 to October 2014, 134 patients in whom CT scan, serum creatinine level and serum cystatin C levels were done within 30 days before treatment were evaluable. Baseline characteristics of these remaining patients are described in Table 1. Normal thyroid function was verified before chemotherapy in all patients. The cystatin dosage was performed before the patient received the first cycle of

Table 1 Baseline characteristics

Characteristics	Total (n = 134)
Age (years), mean (s.d.)	61.5 (13)
PS, n (%)	
0	19 (14)
1	69 (52)
≥2	46 (34)
Primary tumor, n (%)	
Gynecologic	29 (22)
Lung	33 (25)
Gastro-intestinal	26 (19)
Genitourinary	10 (7)
Other	36 (27)
Metastatic, n (%)	
Yes	78 (58)
No	56 (42)
Renal function, mean (s.d.)	
Serum creatinine (μmol/l)	80.8 (33.3)
CrCl (Cockcroft–Gault) (ml/min)	84.2 (31.4)
Serum cystatin C (mg/l)	1.12 (0.42)
GFR _{cysC-creat} (CKD-EPI) (ml/min)	79.5 (25.4)
CrCl/GFR _{cysC-creat} ratio	1.07 (0.22)
Nutritional status	
Weight (kg), mean (s.d.)	69 (15)
BMI (kg/m ²), mean (s.d.)	24.7 (4)
BSA (m ²), mean (s.d.)	1.8 (0.2)
Underweight (BMI <18.5), n (%)	5 (4)
Overweight (25 < BMI < 29.9), n (%)	44 (33)
Obese (30 > BMI), n (%)	12 (9)
LBM (kg), mean (s.d.)	43.6 (9.5)
LBM percentage (%), mean (s.d.)	63.5 (10.4)
Skeletal muscle L3 index (cm ² /m ²), mean (s.d.)	44.7 (8.7)
Sarcopenia, n (%)	83 (62)

PS Performance status; GFR Glomerular Filtration Rate; BMI Body Mass Index (weight/height²); BSA Body surface area calculated using the Du Bois formula = 0.007184 × height(cm)^{0.725} × weight(kg)^{0.425}; CrCl (Cockcroft–Gault), Creatinine clearance estimated using Cockcroft–Gault formula, CrCl = A (A is 1.23 (males) or 1.04 (females)) × weight (kg) × (140-age (years))/serum creatinine (μmol/L); GFR_{cysC-creat} (CKD-EPI) CKD-EPI creatinine–cystatin C 2012 equation: 135 × min(serum creatinine (mg/dl)/κ, 1)^α × max(serum creatinine (mg/dl)/κ, 1)^{-0.501} × min(serum cystatin C (mg/l)/0.8, 1)^{-0.375} × max(serum cystatin C (mg/l)/0.8, 1)^{-0.711} × 0.995^{Age} [× 0.969 if female] [× 1.08 if black], where κ is 0.9 for males and 0.7 for females, α is s -0.207 for males and -0.248 for females, min indicates the minimum of serum creatinine/κ or 1, and max indicates the maximum of serum creatinine/κ or 1, GFR_{cysC-creat} is adjusted for 1.73 m²; LBM lean body mass calculated using the formula 0.30 × (skeletal muscle L3 area measured by computed tomography) + 6.06; LBM percentage lean body mass percentage calculated using formula (LBM (kg)/weight (kg)) × 100; Skeletal muscle L3 index calculated using skeletal muscle L3 area measured by computed tomography/height²; Sarcopenia is defined with sex-specific cutoff values of skeletal muscle L3 index: 55.4 cm²/m² for males and 38.9 cm²/m² for females

chemotherapy and corticosteroid is usually administered with the chemotherapy.

Most patients received cytotoxic chemotherapy (113, 84.3%), while 3 and 13 patients received hormone therapy (2.2%) or targeted therapy (9.7%), respectively. Five did not receive any anticancer therapy (3.7%). Forty-nine patients (36.6%) were treated with carboplatin-based chemotherapy. Among them, 24 patients were treated with carboplatin AUC 5 alone or associated with paclitaxel.

Total LBM and creatinine and cystatin C plasma levels

In the whole population, mean CrCl and GFR_{cysC-creat} adjusted for 1.73 m² was 84.2 ml/min and 79.5 ml/min, respectively.

Among patients with a GFR_{cysC-creat} >30 ml/min (131 patients), those in the highest LBM quartile have a significantly higher creatinine plasma level than those in the lowest quartile (*p* < 0.005) (Fig. 1). Thus, low total LBM was correlated with lower serum creatinine level (*r* = 0.30, *p* < 0.005). However, low total LBM was also correlated with lower CrCl (*r* = 0.48, *p* < 0.005). These data suggested that a low LBM did not lead to CrCl overestimation using CG formula.

Cystatin C plasma level was similar through all LBM quartiles (*p* = 0.48), confirming that cystatin C plasma level is not correlated with muscular mass (Fig. 1).

Relation between the percentage of LBM and GFR estimated by creatinine or cystatin C

In the whole population (134 patients), CrCl and GFR_{cysC-creat} were highly correlated (*r* = 0.86; *p* < 0.005). However, the CrCl was significantly higher than GFR_{cysC-creat} in patients with the lowest quartile of LBM percentage (*p* < 0.005). Consequently, LBM percentage was inversely correlated with CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio (*r* = -0.30, *p* < 0.005) (Fig. 2).

CrCl was not significantly higher than GFR_{cysC-creat} in patients with the highest quartile of weight (*p* = 0.06). In patients with BMI >25 kg/m², we have the same results, the CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio is inversely correlated with LBM percentage (*r* = -0.40; *p* < 0.005).

Thus, these results suggest an over estimation of GFR by CG formula in patients with the lowest LBM percentage.

Carboplatin-induced thrombocytopenia, LBM percentage, and CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio

Among 24 patients included in the analysis, one received carboplatin alone, while 23 received carboplatin associated with paclitaxel (weekly *n* = 4 and three weekly *n* = 19). Six patients experienced severe thrombocytopenia and

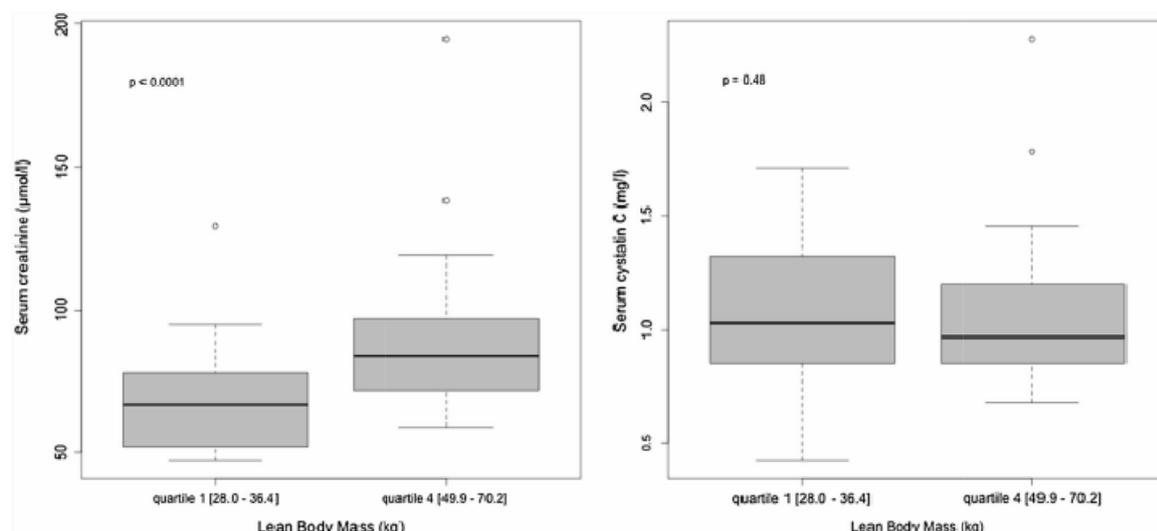


Fig. 1 Relation between lean body mass and serum creatinine and serum cystatin C

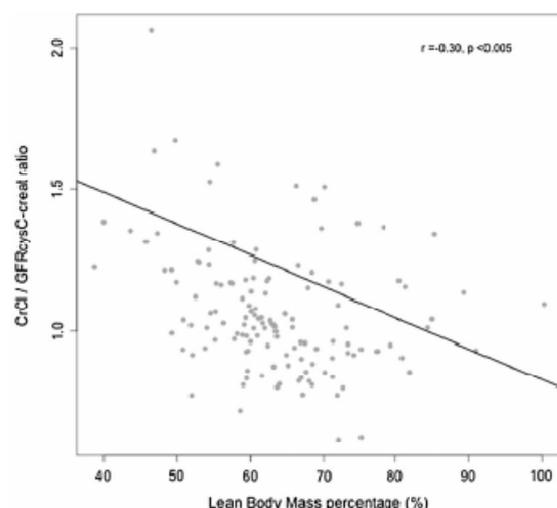


Fig. 2 Relation between lean body mass percentage and CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio

four of them required a platelet transfusion. One also had a febrile neutropenia. All these patients received carboplatin associated with paclitaxel (weekly $n = 2$ and three weekly $n = 4$).

Patients with severe thrombocytopenia, compared to patients without it, had significantly higher mean BMI (28.7 vs 22.8, $p = 0.02$), lower mean LBM percentage (49 vs 64%, $p = 0.0002$) and higher mean CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio (1.3 vs 1.0, $p = 0.006$) (Table 2). BMI was $>25 \text{ kg/m}^2$

in 83 and 28% of patients with and without severe thrombocytopenia, respectively.

Using the ROC curve (Fig. 3), the CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio threshold predicting severe thrombocytopenia was 1.23 with an area under the curve of 0.87. The sensitivity and specificity were 83 and 89%, respectively. In the whole cohort, 24 patients (18%) had a CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio >1.23 . Patients treated with carboplatin AUC5 \pm paclitaxel with a CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio >1.23 experienced significantly and more frequently severe thrombocytopenia than patients with CrCl/GFR_{cysC-creat} ≤ 1.23 ($p = 0.003$). These patients with a low LBM percentage had significantly more grade 3–4 thrombocytopenia ($p < 0.005$). Figure 4 illustrates the distribution of CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio, LBM percentage, and severe thrombocytopenia.

Carboplatin dose calculations comparison

We calculate the dose of carboplatin that would have been administered using alternative methods (CG formula with creatinine level cutoff at $70 \mu\text{M}$, GFR_{cysC-creat} formula and Schmitt formula) in patients who experienced severe thrombocytopenia and compare it to the dose effectively administered using the CG formula. The dose of carboplatin calculated using GFR_{cysC-creat} formula, Schmitt formula and creatinine level cutoff at $70 \mu\text{M}$ was lower than the dose administered using CG formula in most patients (the mean decrease is 31, 29, and 10% respectively).

Similarly, GFR_{cysC-creat} and Schmitt formula led to a significant decrease in the carboplatin dose compared with

Table 2 Anthropometric measurements in patients with or without grade 3–4 thrombocytopenia treated with carboplatin AUCS ± paclitaxel

Characteristic	Patients with grade 3–4 thrombocytopenia, mean (s.d.)	Patients without grade 3–4 thrombocytopenia, mean (s.d.)	<i>p</i> value
Patients	<i>n</i> = 6 (25%)	<i>n</i> = 18 (75%)	
Paclitaxel weekly	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 2	
Paclitaxel three weekly	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 15	
Weight (kg)	82 (14)	61 (10)	0.004
BMI (kg/m ²)	28.7 (5.4)	22.8 (3.4)	0.02
Serum creatinine (μmol/l)	76.7 (24.8)	72.6 (20.4)	0.7
CrCl (Cockcroft–Gault) (ml/min)	92.4 (18.5)	78.1 (28.2)	0.3
Serum cystatin C (mg/l)	1.44 (0.72)	1.08 (0.32)	0.4
GFR _{cysC-creat} (CKD-EPI) (ml/min)	72.2 (22.6)	75.7 (27.4)	0.8
LBM (kg)	39.2 (3.4)	38.9 (7.5)	0.6
LBM percentage (LBM/Weight) (%)	48.9 (6.3)	64.1 (9.0)	0.0002
CrCl/GFR _{cysC-creat} ratio	1.34 (0.23)	1.04 (0.17)	0.006

BMI Body Mass Index (weight/height²); *GFR* Glomerular Filtration Rate; *CrCl* (Cockcroft–Gault), Creatinine clearance estimated using Cockcroft–Gault formula, $CrCl = A (A \text{ is } 1.23 \text{ (males) or } 1.04 \text{ (females)}) \times \text{weight (kg)} \times (140 - \text{age (years)}) / \text{serum creatinine } (\mu\text{mol/L})$; *GFR_{cysC-creat}* (CKD-EPI) CKD-EPI creatinine–cystatin C 2012 equation: $135 \times \min(\text{serum creatinine (mg/dl)} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{serum creatinine (mg/dl)} / \kappa, 1)^{-0.601} \times \min(\text{serum cystatin C (mg/l)} / 0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{serum cystatin C (mg/l)} / 0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [$\times 0.969$ if female] [$\times 1.08$ if black], where κ is 0.9 for males and 0.7 for females, α is $s - 0.207$ for males and -0.248 for females, min indicates the minimum of serum creatinine/ κ or 1, and max indicates the maximum of serum creatinine/ κ or 1, *GFR_{cysC-creat}* is adjusted for 1.73 m²; *LBM* lean body mass calculated using formula $0.30 \times (\text{skeletal muscle L3 area measured by computed tomography}) + 6.06$; *LBM percentage* lean body mass percentage calculated using formula $(\text{LBM (kg)} / \text{weight (kg)}) \times 100$; Bold entries indicate statistically significant values ($p < 0.05$)

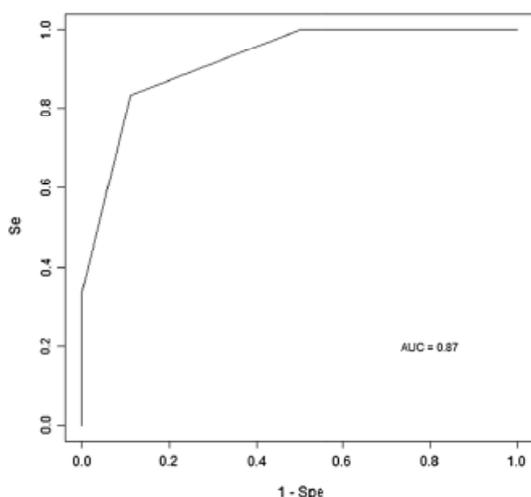


Fig. 3 ROC curve

CG formula in patients with high CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio (>1.23) (data not shown).

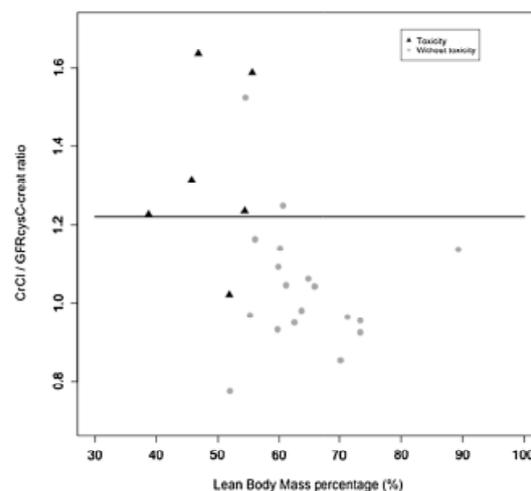


Fig. 4 Distribution of CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio, lean body mass percentage and grade 3–4 thrombocytopenia. The black horizontal line represents CrCl/GFR_{cysC-creat} ratio of 1.23, the most sensitive and specific threshold for predicting occurrence of limiting toxicities

Discussion

In this study, we demonstrate that CG formula overestimates renal function compared to $GFR_{cysC-creat}$ in patients with low LBM percentage. We strongly suggested that this discrepancy led to increase incidence of carboplatin-induced severe thrombocytopenia in patients with low LBM percentage.

In the first step, we confirmed that serum creatinine level is dependent of total LBM in cancer patients. By contrast, the significant decrease of CrCl in patients with low total LBM can be explained by the fact that CG formula takes into account weight, sex, and age, all variables that are associated with muscle mass. This result suggests that low LBM is not associated by itself with a specific risk of CrCl overestimation using CG formula, because the majority of patients in this situation also have a low total weight (lean sarcopenic patients).

We, however, identified a subgroup of patients in whom CG formula appears to overestimate GFR, namely those with abnormal body composition and low LBM percentage. The GFR overestimation was assessed by comparing CrCl and $GFR_{cysC-creat}$, being considered as the reference method. Indeed, several studies have shown that the evaluation of GFR using serum cystatin C is superior to methods using serum creatinine, especially in sarcopenic patients [6, 17, 18]. The overestimation of GFR by CG formula in patients with low LBM percentage can be explained by the fact that in these patients, the muscle mass is no longer reflected by weight. Many situations could be associated with low LBM percentage in the cancer setting, such as patients with edema or ascites, or those with sarcopenia but with high fat mass (sarcopenic overweight patients).

The clinical importance of our finding is supported by the observation of increased carboplatin-induced grade 3–4 thrombocytopenia in patients with low LBM percentage receiving carboplatin–paclitaxel combination. It is important to note that this increased incidence of thrombocytopenia is observed despite the fact that paclitaxel is known to have a protective effect on the risk of carboplatin-induced thrombocytopenia [19]. This increase in carboplatin toxicity appeared to be related to an excessive exposure to carboplatin due to overestimation of GFR by CG formula. Indeed, the mean ratio $CrCl/GFR_{cysC-creat}$ was significantly higher in patients who experienced severe toxicities compared to those who did not. Interestingly, $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ was also associated with severe carboplatin toxicities, suggesting that overweight sarcopenic patients are at a higher risk of carboplatin toxicities.

In routine clinical practice and most clinical trials, the calculation of carboplatin dose is done by the modified Calvert equation, using CG formula. However, this method has shown important limitations in some patient populations.

Thus, two carboplatin pharmacokinetics studies showed that the modified Calvert equation with CG formula overestimated carboplatin dose in obese and malnourished cancer patients [20, 21]. In another retrospective study, overweight cancer patients with low creatinine level ($<70 \mu\text{M}$), an indicator of a low muscular mass, had a mean overestimation of carboplatin dose by 25% using modified Calvert formula compared to the original formula with calculation of CrCl by urine creatinine dosage, while the two formulas gave similar results in the whole population [22]. Taken together these studies supported our finding that patients with low LBM percentage have high risk of carboplatin overdosage when Calvert modified formula is used. Clearly, in those patients who could be easily identified by a high $CrCl/GFR_{cysC-creat}$ ratio, the use of the modified Calvert equation for the calculation of carboplatin dose should be avoided.

Several methods have been proposed to improve carboplatin dosing in the setting of low LBM percentage. In overweight cancer patients with low creatinine level, the use of adjusted body weight in the CG formula instead of real weight gave a carboplatin dose significantly closest to those obtained with measured CrCl [22]. However, carboplatin toxicities were not assessed in this study. In two other studies, the use of a minimal value of serum creatinine of $70 \mu\text{mol/l}$ to estimate GFR by CG formula gave conflicting results [20, 23]. Schmitt et al. [16] proposed a new formula for carboplatin dose calculation adding cystatin C to serum creatinine, age, weight and sex. Compared to the observed carboplatin clearance, they found that the new formula allowed to predict carboplatin clearance with an absolute percent error $<20\%$ in 75% of patients, compared to 62% using modified Calvert formula. In our cohort, Schmitt formula has allowed to decrease significantly carboplatin dose in patients with thrombocytopenia grade 3–4 than in patients without toxicity. Finally, Chu et al. [24] proposed a new equation for renal function using serum creatinine and muscle surface area evaluated with CT scan which needs further validation for carboplatin dosing. Thus, to date, no formula had proved to decrease the incidence of carboplatin severe toxicities compared to modified Calvert equation. Our results open new opportunities to improve carboplatin therapeutic index.

Indeed, we identified a threshold value of 1.23 for $CrCl/GFR_{cysC-creat}$ ratio, which is associated with a low LBM percentage and increase toxicity of carboplatin. We propose to assess this simple biological index in all patients before they receive carboplatin. In the majority of patients with $CrCl/GFR_{cysC-creat}$ ratio index <1.23 (82% of patients of our whole cohort), the modified Calvert formula should be used. Conversely, in those with a higher ratio, it could be proposed to measure GFR with a radiolabelled isotope, which remains the reference method with the lowest bias. However, in clinical practice, this measure is not readily

available. Alternatively, the Schmitt formula could be used for this patient with a higher $\text{CrCl}/\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ ratio. This formula allows a homogenous and easy carboplatin dosing. However, our monocentric data need further validation by a larger prospective trial. The cut-off value of 1.23 for $\text{CrCl}/\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ ratio required prospective evaluation, and comparison with carboplatin clearance (i.e., measure carboplatin AUC) or radionuclide GFR.

In conclusion, estimation of CrCl by modified Calvert formula is inadequate in patients with a low LBM percentage and leads to carboplatin excessive toxicities. The measure of $\text{CrCl}/\text{GFR}_{\text{cysC-creat}}$ ratio is a simple method to detect these patients and propose less biased methods for GFR measurement and carboplatin dose calculation.

Acknowledgements The authors wish to thank the patients and their families for making this study possible.

Funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest No conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent For this type of study formal consent is not required.

References

- Wesson LG (1969) Renal hemodynamics in physiological states. In: Wesson LG (ed) Grune & Stratton, New York
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al (1989) Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7:1748–1756
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992) Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38:1933–1953
- Ekhart C, de Jonge ME, Huitema ADR et al (2006) Flat dosing of carboplatin is justified in adult patients with normal renal function. *Clin Cancer Res* 12:6502–6508. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1076
- Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC et al (2008) Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:348–354. doi:10.2215/CJN.02870707
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40:221–226. doi:10.1053/ajkd.2002.34487
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al (2012) Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 367:20–29. doi:10.1056/NEJMoa1114248
- Du Bois D, Du Bois EF (1989) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 5:303–311–313
- Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R (1997) Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 17:527–558. doi:10.1146/annurev.nutr.17.1.527
- Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB et al (1998) Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 85:115–122
- Antoun S, Baracos VE, Birdsell L et al (2010) Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 21:1594–1598. doi:10.1093/annonc/mdp605
- Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR et al (2008) A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 33:997–1006. doi:10.1139/H08-075
- Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ et al (2008) Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 9:629–635. doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- Shen W, Punyanitya M, Wang Z et al (2004) Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 97:2333–2338. doi:10.1152/jappphysiol.00744.2004
- Stevens LA, Levey AS (2007) Frequently asked questions about GFR estimates. National Kidney Foundation, New York. http://www.sfr.se/files.aspx?f_id=61754. Accessed 11 May 2017
- Schmitt A, Gladieff L, Lansiaux A et al (2009) A universal formula based on cystatin C to perform individual dosing of carboplatin in normal weight, underweight, and obese patients. *Clin Cancer Res* 15:3633–3639. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0017
- Chew JSC, Saleem M, Florkowski CM, George PM (2009) Estimating renal function in oncology patients using cystatin C-based equations. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 21:425–426. doi:10.1016/j.clon.2009.01.012
- Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ (2007) Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clin Biochem* 40:383–391. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026
- Schmitt A, Gladieff L, Laffont CM et al (2010) Factors for hematopoietic toxicity of carboplatin: refining the targeting of carboplatin systemic exposure. *J Clin Oncol* 28:4568–4574. doi:10.1200/JCO.2010.29.3597
- Herrington JD, Tran HT, Riggs MW (2006) Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI \geq 27 or cachexia. *Cancer Chemother Pharmacol* 57:241–247. doi:10.1007/s00280-005-0012-9
- Ekhart C, Rodenhuis S, Schellens JHM et al (2009) Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol* 64:115–122. doi:10.1007/s00280-008-0856-x
- Kaag D (2013) Carboplatin dose calculation in lung cancer patients with low serum creatinine concentrations using CKD-EPI and Cockcroft–Gault with different weight descriptors. *Lung Cancer* 79:54–58. doi:10.1016/j.lungcan.2012.10.009

23. Winter MA, Guhr KN, Berg GM (2012) Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft–Gault equation. *Pharmacotherapy* 32:604–612. doi:[10.1002/j.1875-9114.2012.01098.x](https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01098.x)
24. Chu MP, McCaw L, Stretch C et al (2015) Development of a new equation to estimate creatinine clearance in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 76:117–124. doi:[10.1007/s00280-015-2777-9](https://doi.org/10.1007/s00280-015-2777-9)

Déséquilibre de la composition corporelle chez les patients atteints de cancer : conséquences sur l'estimation de la fonction rénale et la toxicité du carboplatine

Résumé : Introduction : La clairance (Cl) du carboplatine est corrélée au débit de filtration glomérulaire (DFG) et est souvent estimée à l'aide de la créatininémie. Comme celle-ci est dépendante de la masse maigre (MM), une composition corporelle anormale avec un pourcentage de MM faible ($(MM/poids) \times 100$) pourrait entraîner une surestimation de la Cl du carboplatine et un surdosage. La cystatine C (cysC), autre biomarqueur du DFG, n'est pas affectée par la MM. Les objectifs étaient d'étudier l'influence du pourcentage de MM sur le calcul du DFG utilisant la créatinine (ClCr) ou la cysC ($DFG_{cysC-creat}$) et sur l'incidence des toxicités post carboplatine.

Méthodes : La créatininémie et la cysC pré-thérapeutiques ont été mesurées prospectivement. La ClCr (Cockcroft-Gault), le $DFG_{cysC-creat}$ (CKD-EPI créatinine-cystatine) et la MM (tomodensitométrie) ont été calculés. Le taux de thrombopénie sévère post carboplatine a été évalué.

Résultats : Chez 131 patients (pts) sans insuffisance rénale, la MM était corrélée à la créatininémie ($r = 0,30, p < 0,005$) mais pas à la cysC ($p = 0,43$). Les pts avec un faible pourcentage de MM avaient la ClCr plus élevée que le $DFG_{cysC-creat}$, indiquant une surestimation du DFG avec la ClCr ($p = 0,0004$). Chez 24 pts traités par carboplatine +/- paclitaxel, le risque de thrombopénie sévère était associé à un pourcentage de MM faible ($p = 0,0002$) et à un rapport ClCr/ $DFG_{cysC-creat}$ élevé ($p = 0,006$). Un rapport ClCr/ $DFG_{cysC-creat} > 1,23$ était prédictif de thrombopénie sévère (analyse ROC).

Conclusion : Un pourcentage de MM faible augmente le risque de surestimation de la ClCr et de surdosage en carboplatine. Un rapport ClCr/ $DFG_{cysC-creat}$ élevé identifie ces pts.

Mots clés : masse maigre; créatinine; cystatine C; carboplatine; débit de filtration glomérulaire; cancer

Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients with abnormal body composition and relation with carboplatin toxicity

Abstract: Purpose: Carboplatin clearance is correlated with Glomerular Filtration Rate (GFR) and usually estimated with creatinine clearance using Cockcroft-Gault (CG) formula. Because plasma creatinine level is highly correlated with muscle mass, we hypothesized that an abnormal body composition with a low lean body mass (LBM) percentage ($(LBM / weight) \times 100$) may result in inadequate carboplatin dosing. Serum cystatin C (cysC) is an alternative marker of GFR, not affected by muscle mass. We aimed to investigate the influence of total LBM and LBM percentage on GFR calculation, using creatinine (CrCl) or cysC ($GFR_{cysC-creat}$) in cancer patients.

Methods: Pretreatment serum creatinine and cysC were prospectively measured in consecutive patients. CrCl (CG), $GFR_{cysC-creat}$ (CKD-EPI creatinine-cystatin), and LBM (CT-scan) were calculated. Severe thrombocytopenia post carboplatin were analyzed.

Results: In 131 patients without renal insufficiency, LBM was correlated with creatinine ($r = 0.30, p < 0.005$) but not with cysC ($p = 0.43$). In patients with the lowest LBM percentage, the CrCl was significantly higher than $GFR_{cysC-creat}$ indicating an overestimation of GFR with creatinine ($p = 0.0004$). In 24 patients treated with carboplatin +/- paclitaxel, the risk of severe thrombocytopenia was associated with lower LBM percentage ($p = 0.0002$) and higher CrCl/ $GFR_{cysC-creat}$ ratio ($p = 0.006$). By ROC analysis, the CrCl/ $GFR_{cysC-creat}$ ratio threshold predicting severe thrombocytopenia was 1.23.

Conclusions: A low LBM percentage increases the risk of inadequate CrCl calculation by CG formula and carboplatin overdosage. High CrCl/ $GFR_{cysC-creat}$ ratio allows these patients identification.

Keywords: lean body mass; creatinine; cystatin C; carboplatin; glomerular filtration rate; cancer

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06