



Les Soins de Support Oncologiques ASCO et MASCC 2010 le point sur l'anémie

Dr Mario DI PALMA
Institut Gustave Roussy



Fatigue et cancer: causes multiples

- « Syndrome tumoral »
- Syndrome inflammatoire
- Troubles digestifs
- Amaigrissement / cachexie
- Dysfonctions endocriniennes (thyroïde)
- Douleurs mal contrôlées
- Diminution activités physiques
- Aspects psychologiques
- Anémie



Conséquences de l'anémie

- Corrélation état général et taux d'Hb
- Fatigue
- Dyspnée d'effort
- Correction parfois urgente (taux Hb)

- Importance du terrain
- Cinétique du taux Hb ++

Anémie et cancer

- Causes nombreuses et intriquées
- Syndrome inflammatoire
 - Rôle $TNF\alpha$
 - Production EPO
 - Survie GR
 - Défaut utilisation du Fer
- Saignements
- Carences nutritionnelles
- Splénomégalie , hémolyse
- Effets secondaires des chimiothérapies
 - Toxicité médullaire
 - Déficit production EPO
 - Cis-Platine



Transfusions

- Efficaces mais
- Pas d'effet préventif
- Attendre taux Hb bas
- Problèmes logistiques
 - Organisation transfusion
 - Accès au produit



Anémie: efficacité de l' EPO

- Augmentation taux hémoglobine
- Corrélation avec Qualité de vie

- Diminution des besoins transfusionnels

- Nombreuses études concordantes
 - Cis-platine
 - Toute chimiothérapie



Oxygénation tumorale

- Hypoxie
 - Radiorésistance
 - Chimiorésistance
- Anémie = facteur pronostic

- Prévention de l'anémie
- Maintient /augmentation taux hémoglobine



EPO et radiothérapie: premiers soucis...

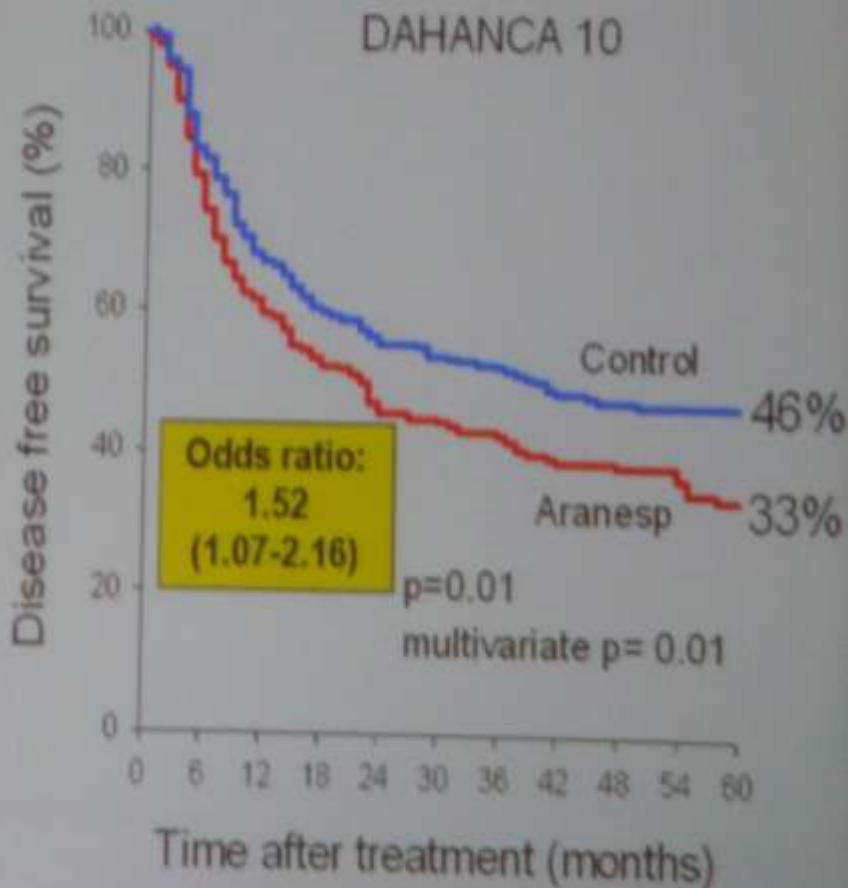
- **Étude ENHANCE cancers ORL**
- **Radiothérapie seule**
- **Henke, Lancet 2003**
- **351 patients**
- **82% des patients sous EPO taux Hb > 14 ou 15g/100ml**
- **Progression locale et survie réduites**
 - RR 1.69 et 1.39

EPO et radiothérapie, suite

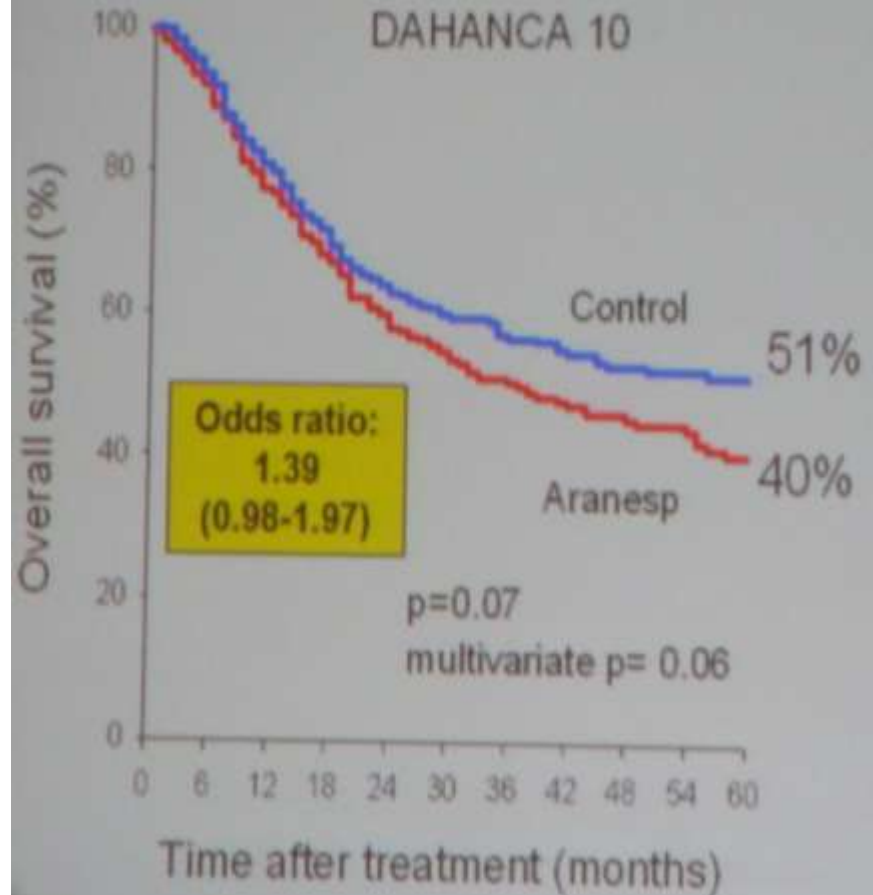
- *[6007] Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Final outcome of the DAHANCA 10 trial. J. Overgaard, Danish Head and Neck Cancer Group*
- Etude concernant des patients traités à visée curative,
- Hb < 14 g/100 ml à l'inclusion/ arrêt si > 15g
- 522 patients inclus, arrêt prématuré après analyse intermédiaire. Médiane de suivi 55 mois.
- 97 % des patients ont reçu le traitement prévu
 - Evènements thrombo-emboliques : 7 pts EPO vs 3 pts ns

Dahanca

Disease-free survival



Overall survival





EPO et Chimiothérapie: pas simple ...

- Arrêt prématuré d'essais adjuvants
 - Cancers du sein
- Plus de récurrences / progression avec EPO
- Incidence des complications thrombo-emboliques



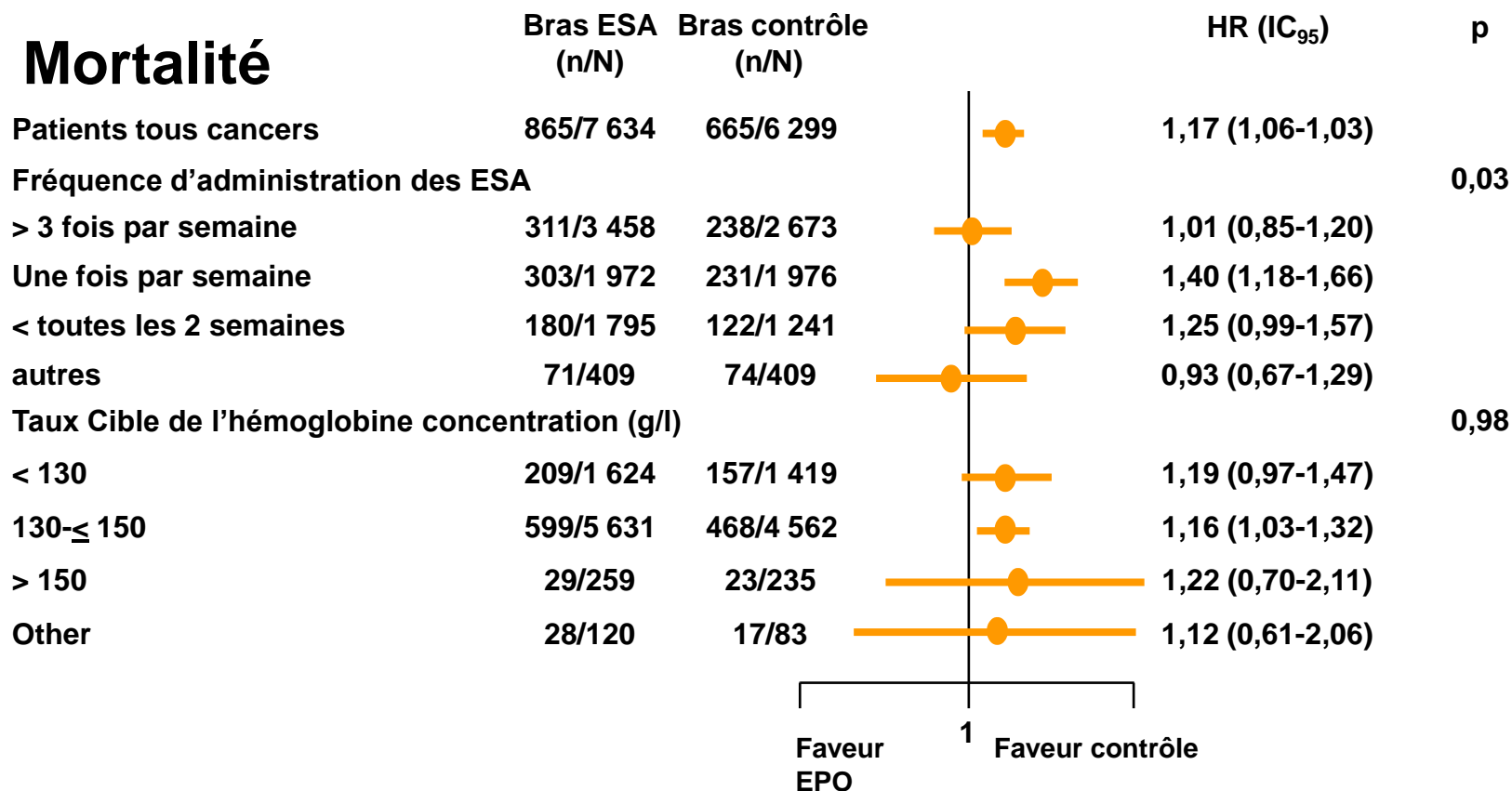
EPO et Chimiothérapie: physiopathologie

- R-EPO et cellules tumorales
 - Identification
 - Fonction
- Effet direct ?
- Effets pro-angiogène ?

- Thromboses
 - Taux Hb
 - Rôle direct EPO
 - Terrain, autres facteurs

TA-ANALYSE EPO Julia BOHLIUS

Mortalité



META-ANALYSE EPO

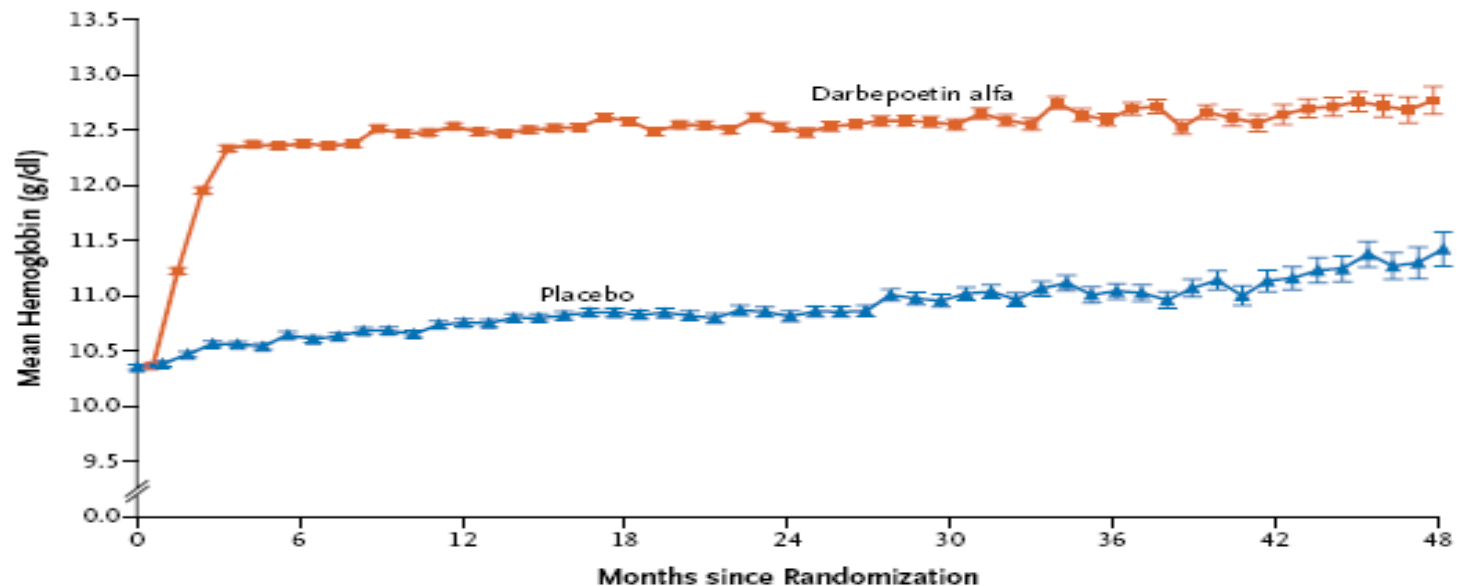
Julia BOHLIUS

Survie globale	N	Hazard ratio (IC ₉₅)	p
Patients tous cancers	13 933	1,06 (1,00-1,12)	0,05
Essais Chimiothérapie	10 441	1,04 (0,97-1,11)	0,26

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease

Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D., Mark E. Cooper, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Jan M. Feyzi, M.S., Peter Ivanovich, M.D., Reshma Kewalramani, M.D., Andrew S. Levey, M.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Janet B. McGill, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Patrick Parfrey, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., Giuseppe Remuzzi, M.D., Ajay K. Singh, M.D., Scott D. Solomon, M.D., and Robert Toto, M.D., for the TREAT Investigators*



No. of Patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Darbepoetin alfa	2004	1768	1503	1300	946	635	404	253	97
Placebo	2019	1742	1460	1221	887	620	356	216	79

I. Ray-Coquard

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease

Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D., Mark E. Cooper, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Jan M. Feyzi, M.S., Peter Ivanovich, M.D., Reshma Kewalramani, M.D., Andrew S. Levey, M.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Janet B. McGill, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Patrick Parfrey, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., Giuseppe Remuzzi, M.D., Ajay K. Singh, M.D., Scott D. Solomon, M.D., and Robert Toto, M.D., for the TREAT Investigators*

Table 2. Composite and Component End Points.*

End Point	Darbepoetin Alfa (N= 2012)	Placebo (N= 2026)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	number (percent)			
Primary end points				
Cardiovascular composite end point‡	632 (31.4)	602 (29.7)	1.05 (0.94–1.17)	0.41
Death from any cause	412 (20.5)	395 (19.5)	1.05 (0.92–1.21)	0.48
Myocardial infarction§	124 (6.2)	129 (6.4)	0.96 (0.75–1.22)	0.73
Stroke§	101 (5.0)	53 (2.6)	1.92 (1.38–2.68)	<0.001
Heart failure§	205 (10.2)	229 (11.3)	0.89 (0.74–1.08)	0.24
Myocardial ischemia	41 (2.0)	49 (2.4)	0.84 (0.55–1.27)	0.40
Renal composite end point (ESRD or death)	652 (32.4)	618 (30.5)	1.06 (0.95–1.19)	0.29
ESRD	338 (16.8)	330 (16.3)	1.02 (0.87–1.18)	0.83
Additional adjudicated end points				
Death from cardiovascular causes	259 (12.9)	250 (12.3)	1.05 (0.88–1.25)	0.61
Cardiac revascularization	84 (4.2)	117 (5.8)	0.71 (0.54–0.94)	0.02

* ESRD denotes end-stage renal disease.

† P values have not been adjusted for multiple comparisons.

‡ A patient may have had multiple cardiovascular events of different types. The cardiovascular composite end point reflects only the first occurrence of any of the components.

§ This category includes both fatal and nonfatal events.

Malignancy in TREAT

	Darbepoetin alfa	Placebo	P-value
Overall			
Cancer-related AE	139/2012 6.9%	130/2026 6.4%	0.53
Deaths attributed to cancer	39/2012 1.9%	25/2026 1.2%	0.08
Subgroup: Baseline <input checked="" type="checkbox"/> History of malignancy (n = 348)			
All cause mortality	60/188 31.9%	37/160 23.1%	0.13
Deaths attributed to cancer	14/188 7.4%	1/160 0.6%	0.002



EPO et Chimiothérapie: AMM

- Si utilisation dans l'AMM
 - Patient sous chimiothérapie
 - Taux Hb cible $<12\text{g}$
- Meta-analyse: pas d'effet délétère



EPO et cancer: beaucoup de questions, peu de réponses

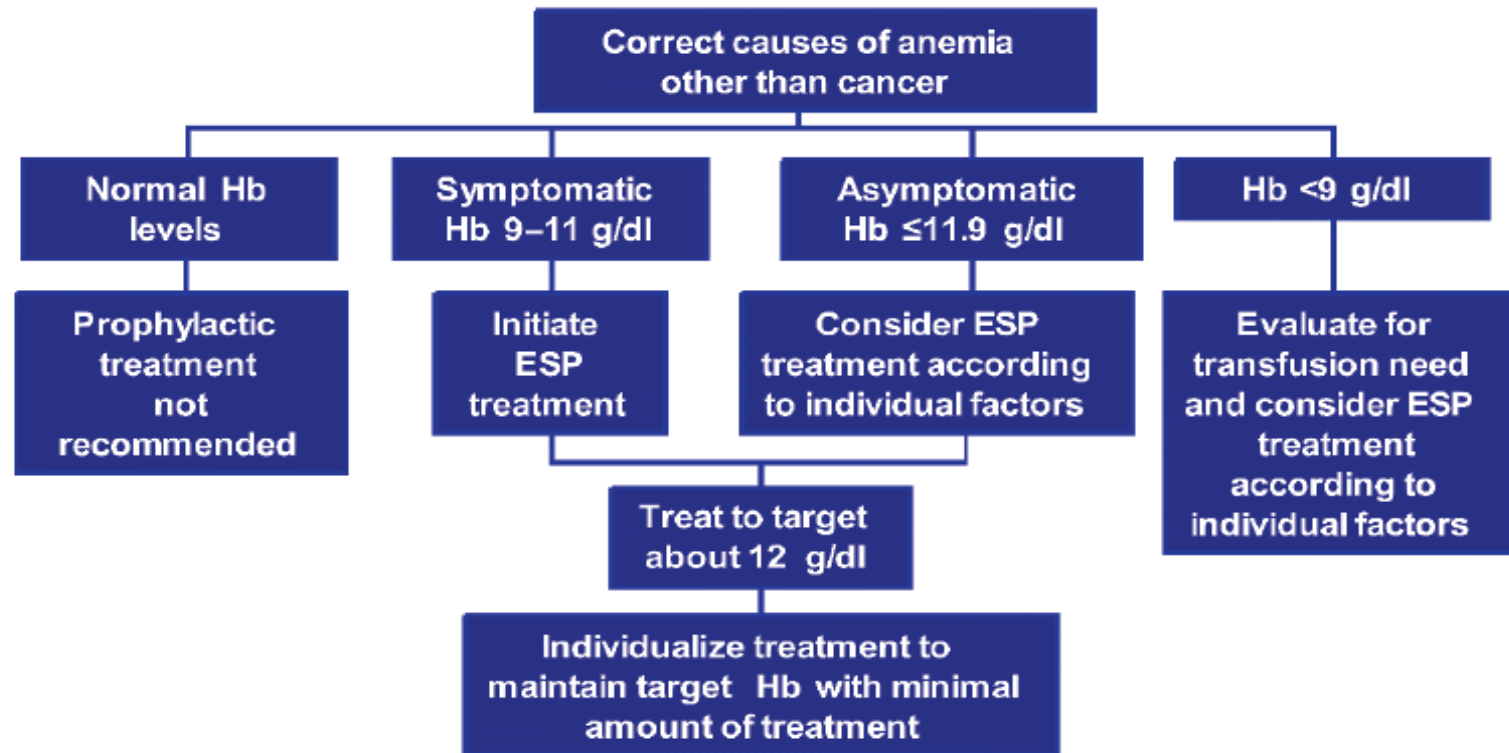
- Doit-on arrêter de prescrire EPO ?
- Place des transfusions ?
- Pourquoi ces effets délétères ?
- Supplémentation en fer ?

- Identification des répondeurs
- EPO et radio-chimiothérapie ?

Summaries of all guidelines

	EORTC	ASCO/ASH	SOR	ESMO	FDA	NCCN
Indication	Symptomatic anemia under CT					
Initiation	<11g/dL	≤ 10g/dL	<10g/dL	< 11g/dL	< 10g/dL	< 10g/dL
Target	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	ND	Avoidance RBCt	12 g/dL
Upper limit	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL
Iron addition	ND	Initiation & follow up	If iron depletion	ND	ND	Follow ferritine and TSAT
prophylaxis	Not used	Not used	Not used	ND	Not used	Not used

EORTC guidelines 2007¹



¹Aapro et al, the Oncologist 2008



EPO et cancer: recommandations

- EPO et radiothérapie
- EPO et chimiothérapie
 - Patients métastatiques
 - En situation adjuvante
- Surveillance du traitement +++
- Évaluer le terrain +++
 - Risque thrombo-embolique
 - Bénéfice /risque EPO vs transfusion

Are guidelines used for ASE prescription?

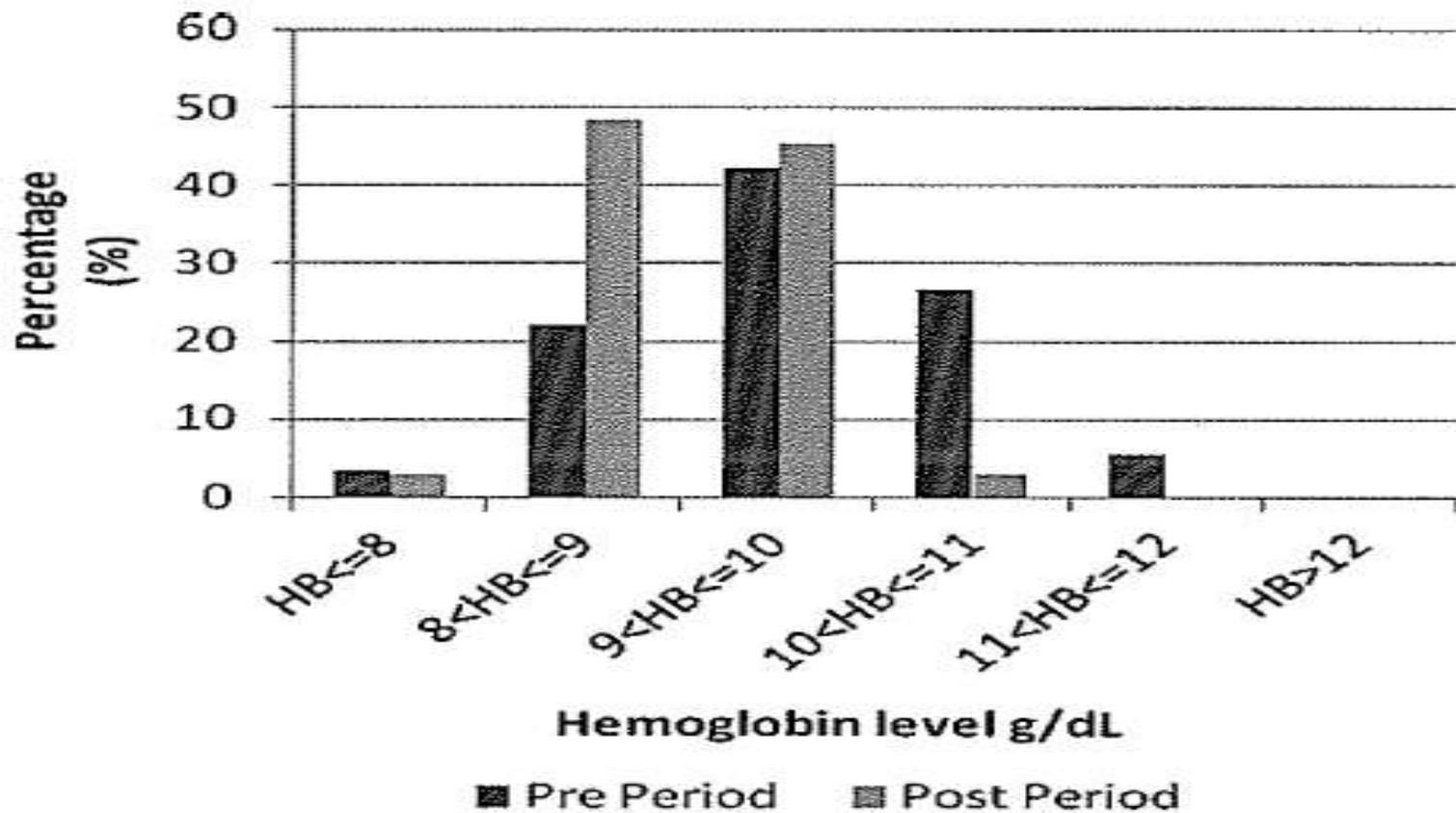


Fig. 3 The percentages of pre-implementation and post-implementation patients who received ESA treatment based on mean hemoglobin levels

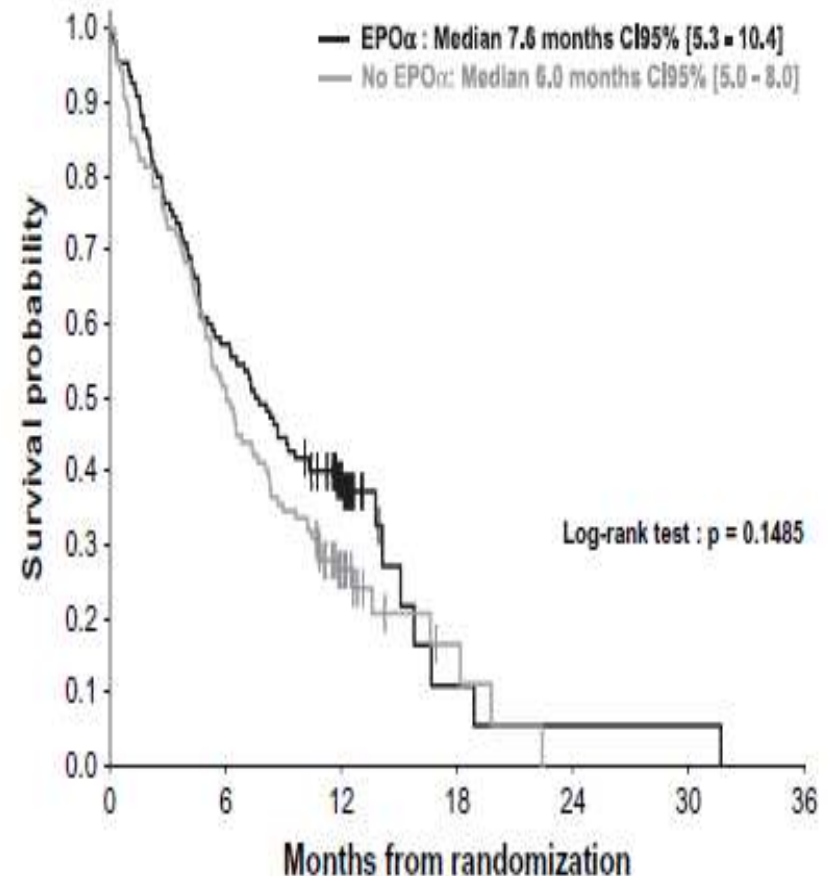
A risk model for severe anemia to select cancer patients for primary prophylaxis with epoetin α : a prospective randomized controlled trial of the ELYPSE study group

Table 3. Incidence of RBC transfusions

RBC transfusion	EPO α (n = 108)	No EPO α (n = 105)	Total (N = 213)	One-sided P value
Yes	39 (36.1%)	61 (58.1%)	100 (47.0%)	0.001
No	69 (63.9%)	44 (41.9%)	113 (53.1%)	

EPO α , epoetin α ; RBC, red blood cell.

Inclusion criteria :
Hb level < 12g/dL
And
Lymph count < 700/mm³ +/- PS > 1
N = 214 pts
All tumors all stages



Conclusion

- Utiliser EPO selon AMM
- Surveiller taux Hb
- Études biologiques nécessaires
 - R-EPO
 - Rôle du Fer
- Études cliniques encore utiles