

Anémie et cancer

Date : 16/01/2012

Contributeurs

- **Coordination**

Didier MAYEUR (ONCORIF)

- **Membres du groupe de travail**

Laure COPEL, Anne Laure COUDERC, Olivier GUERIN, Dominique JAULMES, Nicolas JOVENIN, Annick LEROL, Aimad-Eddine OURAHMOUNE, Michèle PIBAROT, Sophie RIGAUDEAU, Martine VITTOT

- **Relecture**

- F.FARSI (RRC-RA),

- **Contributeurs (participants aux ateliers des J2R du 02/12/2010)**

Leila BEN ABDESSELEM (RRC-RA), Isabelle BEREDER (ONCOPACA), Pierre BIRON (RRC-RA), Sabine BROUERS (Belgique), Michel BRUN (ONCOPACA), Anne Laure COUDERC (ONCOPACA), Yves DE MUIZON (RRC-RA), Gérard DINNE, Isabelle DUCLOT (RRC-RA), Marjorie DUMONT (RRC-RA), Hervé GAUTIER (ONCORIF), Véronique GUERIN MEYER (ONCO PAYS DE LOIRE), Louis GUESNIER (Belgique), Tawfiq HENNI (ONCORIF), Nicolas JOVENIN (ONCOCHA), Didier MAYEUR (ONCORIF), Patrick MERLIN (ONCOLOR), Henri PIERSON (ONCOLOR), Florian SCOTTE (ONCORIF), Martine VITTOT (ONCOPACA)

Sommaire

Pourquoi un référentiel sur l'anémie en cancérologie.....	4
Etiologies de l'anémie en cancérologie.....	5
Diagnostic: bilan biologique.....	6
Interprétation du bilan biologique.....	7
Symptômes cliniques.....	8
Transfusion.....	9
Types de produits transfusés.....	10
Seuil transfusionnel.....	11
Chélation du fer	12
Transfusion en phase terminale.....	13
Traitement de l'anémie chimio-induite par Agents Stimulants l'Erythropoïèse (ASE).....	14
Poursuite, surveillance et arrêt d'un traitement par ASE.....	15
Effets indésirables des ASE.....	16
Fer et ASE.....	17
Annexe 1: Définition des types de produits transfusés.....	18
Annexe 2 : Formes d'ASE disponibles en France.....	19
Bibliographie.....	20

Pourquoi un référentiel sur l'anémie en cancérologie?

Les controverses

Les polémiques sur un possible effet délétère des érythropoïétines (produits considérés comme coûteux) sur le contrôle locorégional, le risque de décès et la diminution de la survie globale, largement basées sur des études conduites hors préconisations, ont conduit à l'élaboration de recommandations assez restrictives des sociétés savantes américaines et à l'insertion en France d'une mise en garde dans l'AMM. Cependant, les risques, inconvénients et coûts inhérents à la transfusion, ainsi que la non prise en compte des symptômes de l'anémie modérée, ne sont jamais mis en parallèle.

Définitions

- Chez la femme: Hb < 12g/dl
- Chez l'homme: Hb < 13g/dl

Données épidémiologiques

Hedenus M et al. Med Oncol, 2009; 26 (1) : 105-115.

75 % des patients atteints de cancers

L'objectif du référentiel

Ce référentiel a pour objectif de synthétiser l'ensemble des indications respectives des traitements par transfusions, érythropoïétines, fer, à partir des données de la littérature.

Etiologies et/ou facteurs concourant à la survenue des anémies en cancérologie

Insuffisance médullaire
Infiltration de la moelle osseuse par la tumeur
Anémie de maladies chroniques

Inflammation
Diminution de la survie des hématies
Diminution de l'utilisation du fer

Causes périphériques
Hémorragie
Hémolyse
Insuffisance rénale
Déficit nutritionnel

Traitements
Chimiothérapie
Radiothérapie



Diagnostic: bilan biologique

Bilan minimal:

- ✓ NFS
- ✓ Fer sérique
- ✓ Coefficient de saturation de la transferrine CsTRF
- ✓ Ferritinémie

Préconisations à adapter selon le contexte clinicobiologique:

- ✓ Réticulocytes
- ✓ Transferrine
- ✓ Capacité totale de fixation de la transferrine CTF
- ✓ VS, CRP
- ✓ Vitamine B12, vitamine B9 (= folates)
- ✓ Haptoglobine
- ✓ TSH

À discuter

- ✓ récepteur soluble de la transferrine (sTfR)
- ✓ bilirubinémie
- ✓ érythropoïétine endogène en cas de myélodysplasie
- ✓ myélogramme

Interprétation du bilan biologique

	Anémie par carence martiale « vraie »	Anémie inflammatoire pure	Anémie inflammatoire + carence martiale fonctionnelle
Fer sérique	N à √√	N à √√	N à √√
Transferrine	↗↗	√√	N à √
CsTRF	√√	N à √	N à √
Ferritine	√√	↗↗	↗↗

- ✎ Éliminer les fausses anémie par hémodilution
- ✎ Ne pas sous estimer en cas d'hémoconcentration

Symptômes cliniques

Légère

Hb : 10-12 g/dl

- Fatigue
- Diminution de la perfusion tissulaire
- Tachycardie
- Baisse de la libido
- Vasodilatation périphérique

Modérée

Hb : 8-10 g/dl

- Fatigue++
- Difficulté de concentration
- Tachycardie
- Palpitations
- Dyspnée d'effort
- Pâleur, froideur

Sévère

Hb < 8 g/dl

- Epuisement
- Etourdissements/vertiges
- Humeur dépressive
- Perturbation du sommeil
- Altération des fonctions cognitives
- Dyspnée de repos
- Décompensation cardiaque, oligurie, œdèmes

D'après Pecorelli, Seminars in Oncology, vol 27. N° 2. Suppl 4 (April) 2000

La transfusion

- **Malgré le développement des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) , les transfusions de culots globulaires n'ont jamais été aussi nombreuses en France que ces dernières années.** En effet, le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de patients qui survivent à un cancer favorisent l'apparition de myélodysplasies, pathologies où, souvent l'utilisation des ASE n'est pas suffisante pour maintenir un taux d'hémoglobine satisfaisant.

- Le Code d'éthique relatif au don du sang et à la transfusion insiste sur les points suivants :
 - ✓ « **le besoin clinique authentique est la seule base d'une thérapie par transfusion ; il ne devrait pas y avoir de motivation financière pour prescrire une transfusion ; le gaspillage doit être évité pour préserver les intérêts de tous les receveurs et donneurs potentiels.** »

 - ✓ **Une utilisation optimale des PSL (Produits Sanguins Labiles) liée à « la juste prescription » est la seule réponse que l'on puisse apporter, tant au plan médical qu'au plan économique.**

- Cette attitude d'économie de support transfusionnel, s'intègre également dans une démarche d'information et d'accompagnement du patient.

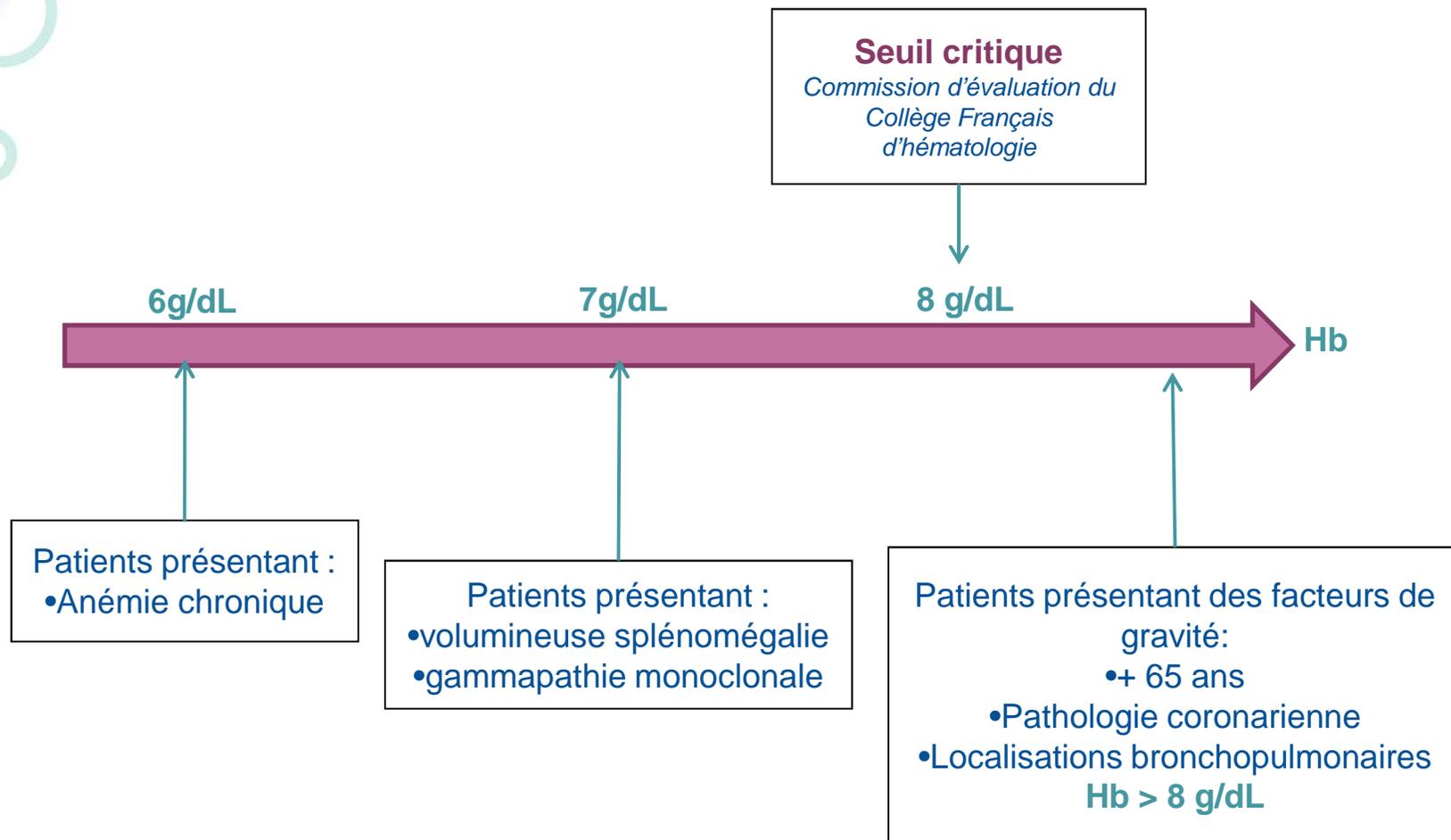
Type de produits transfusés

Les concentrés globulaires transfusés peuvent être:			
Qualification		Transformation	
Phénotypé *	RAI +, femmes en âge de procréer, polytransfusés	Irradié*	Déficit immunitaire sévère, greffé de CHS (1 semaine avant la greffe, puis pendant 6 mois en cas de greffe autologue et à vie en cas de greffe allogénique), chimiothérapies (fludarabine, Mabcampath), donc intra-familiaux
Compatibilisé*	RAI +	Déplasmatisé*	Allergies graves par intolérance aux protéines du plasma
CMV négatif*	Greffés de CSH où donneur et receveur sont non immuns	Réduction de volume*	Insuffisance cardiaque ou rénale sévère
		Cryoconservé*	Groupes rares



- ✓ Le concentré globulaire se conserve 42 jours.
- ✓ Sa transfusion permet théoriquement l'augmentation du taux d'hémoglobine de 0,7 à 1 g/dL.
- ✓ En cas de doute, contacter le médecin de garde de l'EFS (Etablissement Français du Sang)

Seuil transfusionnel



👉 La justification d'une transfusion prend en compte le taux d'hémoglobine et l'état clinique du patient.

Chélation du fer

La surcharge en fer:

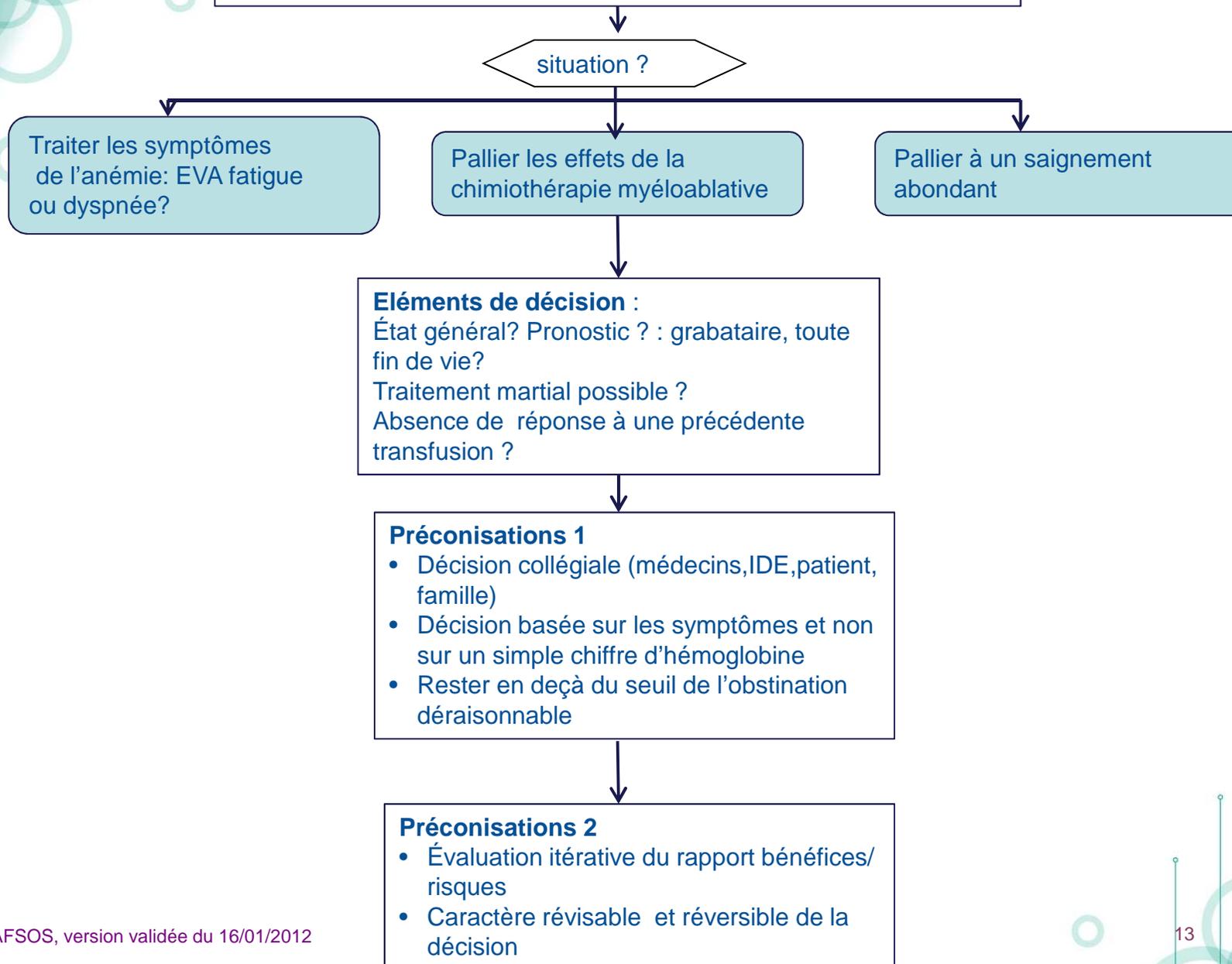
- Elle concerne surtout les patients d'hématologie **polytransfusés** (myélodysplasie +++).
- Elle survient après la transfusion de **20 concentrés globulaires**.
- Elle se définit par une **ferritinémie supérieure à 2 500 µg/l**.

Chélation du fer

- L'objectif de la chélation est de **diminuer la ferritinémie à moins de 1 000 µg/l**.
- Deux molécules sont utilisables : la deferoxamine (DESFERAL®) et le deferasirox (EXJADE®).

👉 Il semblerait que, chez les patients présentant une myélodysplasie de bas risque, elle améliore la survie. Elle permettrait également de diminuer les transfusions en améliorant l'hématopoïèse.

Décision de Transfusion en phase terminale

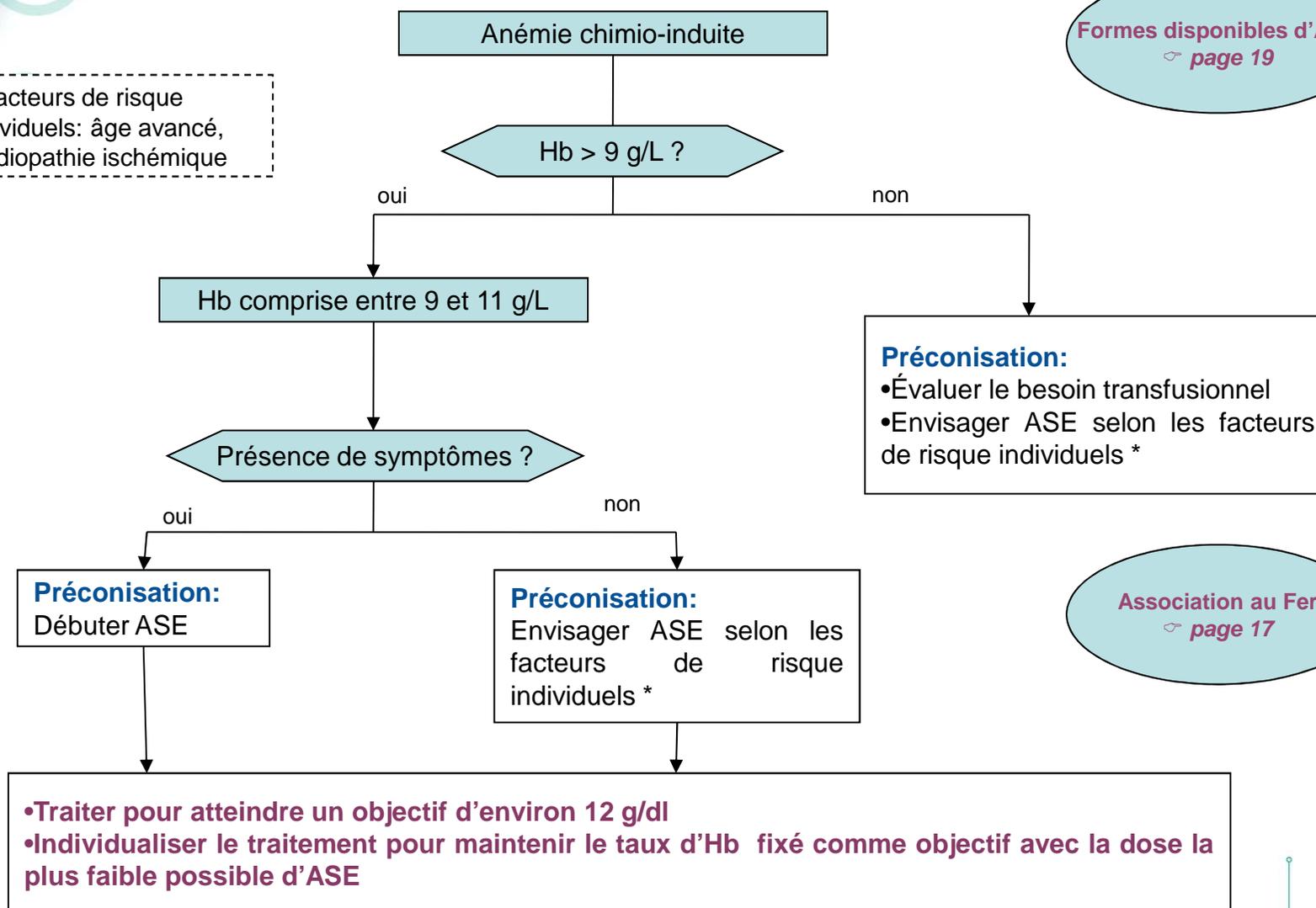


Traitement de l'anémie chimio-induite par Agents Stimulants l'Erythropoïèse (ASE)

✋ Corriger les causes d'anémie autre que la chimiothérapie

* Facteurs de risque individuels: âge avancé, cardiopathie ischémique

Formes disponibles d'ASE
👉 page 19



Association au Fer
👉 page 17

Poursuite, surveillance et arrêt d'un traitement par ASE

Poursuite du traitement:

Pendant 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie

Adaptation des doses:

Si Hb augmente de plus de 2g/dL sur une période de 4 semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%

Surveillance biologique au cours du traitement :

- NFS et réticulocytes: toutes les 2 à 3 semaines, selon les rythmes des prélèvements imposés par la chimiothérapie
- Ferritinémie, CsTRF tous les 2 mois

Arrêt du traitement:

À discuter en cas d'échec :

Après 8 semaines pour les traitements par époïétine

Après 9 semaines pour les traitements par darbépoïétine

Arrêt temporaire

Si Hb dépasse 12g/dl. Reprise du traitement lorsque Hb \leq 11g/dL à une dose 25% inférieure à la dose précédente

Effets indésirables des ASE

- En cancérologie, les principaux effets secondaires attendus sont l'apparition éventuelle d'une **hypertension artérielle** et une possible **discrète augmentation du risque thromboembolique**.
- En cas d'antécédent de TVP (Thrombose Veineuse Profonde) ou de TVP sous ASE, le rapport risques/bénéfices doit être (ré)évalué.
- Lorsque les ASE sont utilisés en traitement d'une anémie chimioinduite et en respectant les recommandations d'utilisation, il n'y a pas d'effet délétère démontré sur la survie des patients ; ceci est renforcé par des publications récentes en traitement adjuvant de cancer du sein, en radiochimiothérapie de cancers du col utérin avancé et en traitement de la maladie de Hodgkin. Bien qu'il n'y ait pas d'effet délétère significatif, la prudence s'impose en traitement néoadjuvant de cancer du sein, en particulier pour les tumeurs de plus de 4 cm ou Elston-Ellis 3

Fer et ASE

Préconisations :

Le diagnostic de la carence martiale, chez le patient atteint de cancer, repose sur le dosage de: fer sérique, ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine: * ferritinémie ≤ 800 ng/ml et saturation transferrine $< 20\%$: discuter ASE et supplémentation

* ferritinémie < 30 ng/ml et saturation transferrine $< 15\%$:
supplémentation

N.B. une étude randomisée n'a pas montré d'intérêt au fer IV par rapport au fer oral mais est très critiquable par les critères d'inclusion (patients sans réelle carence martiale) et les faibles doses de fer injectable administrées

Prescription de fer injectable uniquement :

- Le carboxymaltose ferrique doit être utilisé selon l'avis de la commission de transparence de l'HAS. Il présente l'intérêt de pouvoir être administré au domicile et en une seule injection.
- L'hydroxyde ferrique est une autre possibilité :
 - o 100 mg/semaine jusqu'à la 6^{ème} semaine
 - o 100 mg toutes les deux semaines à partir de la 8^{ème} semaine

Surveillance :

Ferritinémie > 1000 $\mu\text{g/L}$ suspendre le traitement par le fer jusqu'à une valeur de ferritinémie < 500 $\mu\text{g/L}$

Annexe 1: Définition des types de produits transfusés

Qualification

- **Phénotypage** : détermine les antigènes de surface des globules rouges. Classiquement il s'agit des antigènes ABO, Rhésus et Kell. Chez certains patients d'hématologie qui devront être multitransfusés (leucémies aiguës), le phénotypage peut être étendu avec déterminations des antigènes Duffy, Kidd et Lewis.
- **Compatibilisation** : vérification au laboratoire de l'absence d'hémolyse entre le culot et le plasma du receveur.
- **CMV négatif** : nécessite un donneur non immunisé contre le cytomégalovirus (CMV). Cette qualification est difficile du fait de l'importance de la séroprévalence du CMV chez les donneurs (30 à 80%). Néanmoins, du fait de la qualité de la déleucocytation, le risque de transmission du CMV d'un produit non traité reste faible.

Transformation

- **Irradiation** : aux rayons γ de 25 à 45 grays qui permet de détruire les lymphocytes résiduels (du fait de la qualité de la déleucocytation actuelle, cette quantité est très faible). Elle permet de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte.
- **Déplasmatisation** : elle consiste en la soustraction de la majeure partie du plasma par triple centrifugation. Les globules rouges sont remis en suspension dans une solution physiologique adaptée.
- **Réduction de volume** : il s'agit d'une centrifugation permettant diminuer le volume à transfuser en enlevant le surnageant. L'hématocrite de la poche est de l'ordre de 70 à 85%.
- **Préparations pédiatriques** : ce sont des préparations issues d'un même concentré culot qui est fractionné en plusieurs sous-unités qui pourront être transfusées séparément.
- **Cryoconservation** : elle concerne uniquement pour les groupes rares. La conservation peut durer plus de 10 ans à -80°C et plus de 20 ans à -196°C

Annexe 2 : Formes d'ASE disponibles en France

Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différents ASE

Molécules	Doses recommandées	Doublement de doses à 4 semaines si augmentation des réticulocytes < 40 000/ μ l ou de l'hémoglobine < 1 g/dl
Darbepoetin α : Aranesp®	2,25 μ g/kg X 1/semaine ou 500 μ g X 1/3 semaines	
Époétine α : Binocrit®	150 UI/kg X 3/semaine ou 450 UI/kg X 1/semaine	X
Époétine α : Eprex®	150 UI/kg X 3/semaine ou 450 UI/kg X 1/semaine	X
Epoétine β : Neorecormon®	150 UI/kg X 3/semaine ou 450 UI/kg X 1/semaine	X
Epoétine zéta : Retacrit®	150 UI/kg X 3/semaine ou 450 UI/kg X 1/semaine	X

Bibliographie

Transfusion

- Rapport annuel d'hémovigilance 2009.
- Recommandation AFSSAPS 20032 : transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Argumentaire : transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie
- American Red Cross. Practice Guidelines for Blood transfusion.
- Coutré S. Myelodysplastic syndromes: disease overview and therapy options. *Manag Care*. 2008 Jul;17(7 Suppl 6):3-8.
- Henry DH. Guidelines and recommendations for the management of anaemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs*. 2007;67(2):175-94.
- Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;10:CD002042.
- Barr PJ, Donnelly M, Morris K, Parker M, Cardwell C, Bailie KE. The epidemiology of red cell transfusion. *Vox Sang*. 2010 Oct;99(3):239-50.
- Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Feb 1;64(3 Suppl 2):S5-13; quiz S28-30.
- Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang*. 2010 Jan;98(1):2-11. Epub 2009 Aug 4.
- Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, Larbaa D, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Chaury MP, Roy L, Cheze S, Morel P, Fenaux P; GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res*. 2010 Jul;34(7):864-70. Epub 2010 Feb 2.
- Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol*. 2008 Jul;88(1):24-9. Epub 2008 Jun 27. Oliva EN, Ronco F, Marino A, Alati C, Praticò G, Nobile F. Iron chelation therapy associated with improvement of hematopoiesis in transfusion-dependent patients. *Transfusion*. 2010 Jul;50(7):1568-70. Epub 2010 Mar 5.
- Fenaux P, Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2009 Dec;23 Suppl 1:S15-9.
- Kelaidi C, Stamatoullas A, Beyne-Rauzy O, Raffoux E, Quesnel B, Guerci A, Dreyfus F, Brechignac S, Berthou C, Prebet T, Hicheri Y, Hacini M, Delaunay J, Gourin MP, Camo JM, Zerazhi H, Taksin AL, Legros L, Choufi B, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies. Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France: data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):892-9. Epub 2009 Dec 16.
- Code d'éthique relatif au don du sang et à la transfusion sanguine. Assemblée Générale International Society of Blood Transfusion 12 juillet 2000.
- Jaulmes D, Ceccaldi J, Colombat Ph.: La transfusion dans les hémopathies en fin de vie : aspects éthiques et organisationnels; *H2matologie* 2010, 16 (2):1-7
- Ceccaldi J. Limiter les soins comme les traitements. *La lettre de l'AFSOS* n° 2, juin 2009 : 5-6
- Les limitations thérapeutiques en hématologie : recommandations de la commission d'éthique de la SFH. *Hématologie*, 2005 ; 11-1 : 71-9

Bibliographie

ASE et fer

- Tonelli M et al.: Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*, 2009, 180:E62-E71
- Bohlius J et al.: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer : a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2009, 373:1532-42
- Ludwig H et al.: Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy induced anemia *J Clin Oncol*, 2009, 27:2838-47
- Aapro M. et al.: Effect of treatment with epoetin- β on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer:an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer*, 2008, 99:14-22
- http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Soins+de+support%2Fmedicaments&file=EPO_FINAL_INTERNET_181207.pdf
- Rizzo J.D. et al. : American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28:4996-5010
- Aapro M. et al.: September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*, 2008, 13:33-36
- Schrijvers D. Et al: Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use. *Ann. Oncol.*, 2010, 21 (Suppl 5):v244-v247
- Van Erps J. Et al: Promoting evidence-based management of anemia in cancer patients: concurrent and discriminant validity of RESPOND, a web-based clinical guidance system based on the EORTC guidelines for supportive care in cancer. *Support Care cancer*, 2010, 18:847-858
- Aapro M et al.: Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline-and/or taxane based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol*, 2008, 26:592-598
- Jädersten M et al.: Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*, 2008, 26:3607-3613
- Moebus et al.: Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol*, 2010, 28:2874-2880
- Engert A. Et al.: Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28:2239-2245
- Auerbach M et al. :Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open label, randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 22, 2004 :1301-1307
- Pedrazzoli P et al.: Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol*, 2008, 26:1619-1625
- <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ferinject - ct8352.pdf>

Bibliographie

ASE et fer

- Blohmer J-U et al: Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *J Clin Oncol*, 2011, 29:3791-3797
- Untch M. Et al: PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose densified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel+/- darbepoetin alfa in primary breast cancer-results at the time of surgery. *Ann Oncol*, 2011, 22:1988-1998
- Untch M. Et al: PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose densified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel+/- darbepoetin alfa in primary breast cancer-outcome on prognosis. *Ann Oncol*, 2011, 22:1999-2006
- http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf
- Steensma D.P. Et al: Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*, 2011, 29:97-105