



Thrombose associée au cancer

Guy Meyer

Université Paris Descartes

Hopital Europeen Georges Pompidou,
INSERM UMRS 970, CIC 1418 Paris,
France



Conflits d'intérêt G Meyer

- Investigateur: Bayer, Daichi-Sankyo, Sanofi Aventis, Leo Pharma
- Subvention de recherche: Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer
- Interventions, boards non rémunérés: Sanofi Aventis, Leo Pharma, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer
- Invitations congrès: Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daichi-Sankyo

Maladie veineuse thromboembolique et cancer

Study	<i>n</i>	Cancer	VTE (% yrs)
Ay 2010 ¹	819	Unselected	7.7%
Khorana 2005 ²	3003	New chemotherapy	4.4%

Prospective studies with various cancer types

1. Ay C et al. *Blood* 2010;116:5377–82
2. Khorana AA et al. *Cancer* 2005;104:2822–9

Facteurs de risque de MTVE au cours du cancer

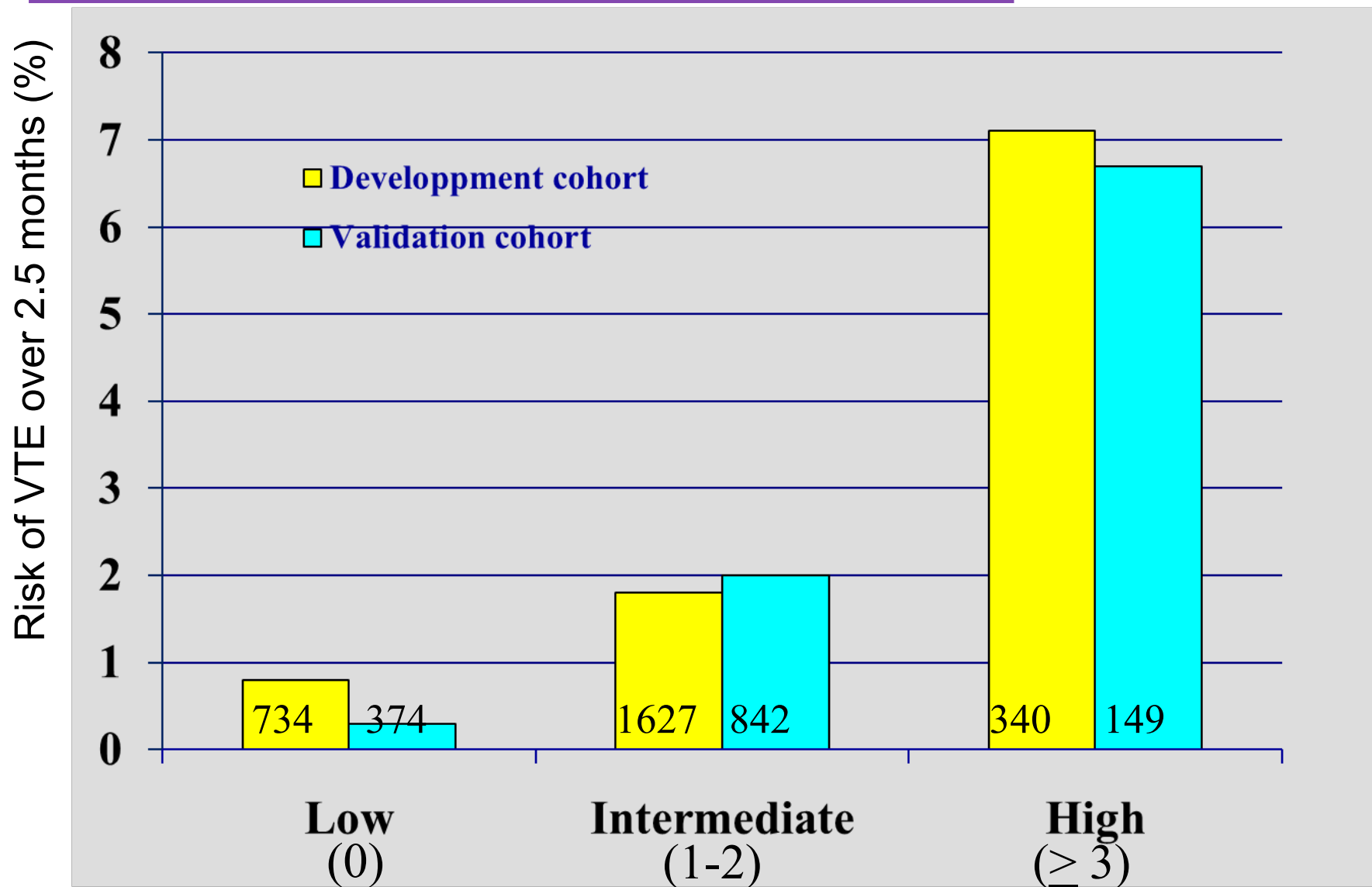
- Type de cancer: pancreas, myelome, poumon, estomac, ovaire
- Histologie: adenocarcinome
- Délais: les premiers mois
- Stade: metastatique
- Chimiothérapie: platine, anthracyclines, IMiDs
- Hormones
- Chirurgie for cancer
- Radiothérapie
- Soins de support: Erythropoeitine, transfusions
- Facteurs de risque généraux: antécédent MTEV, IMC..

Risque de MTEV pendant la chimiothérapie

115 US Centers ; 3,196 patients chemotherapy < 4 cycles

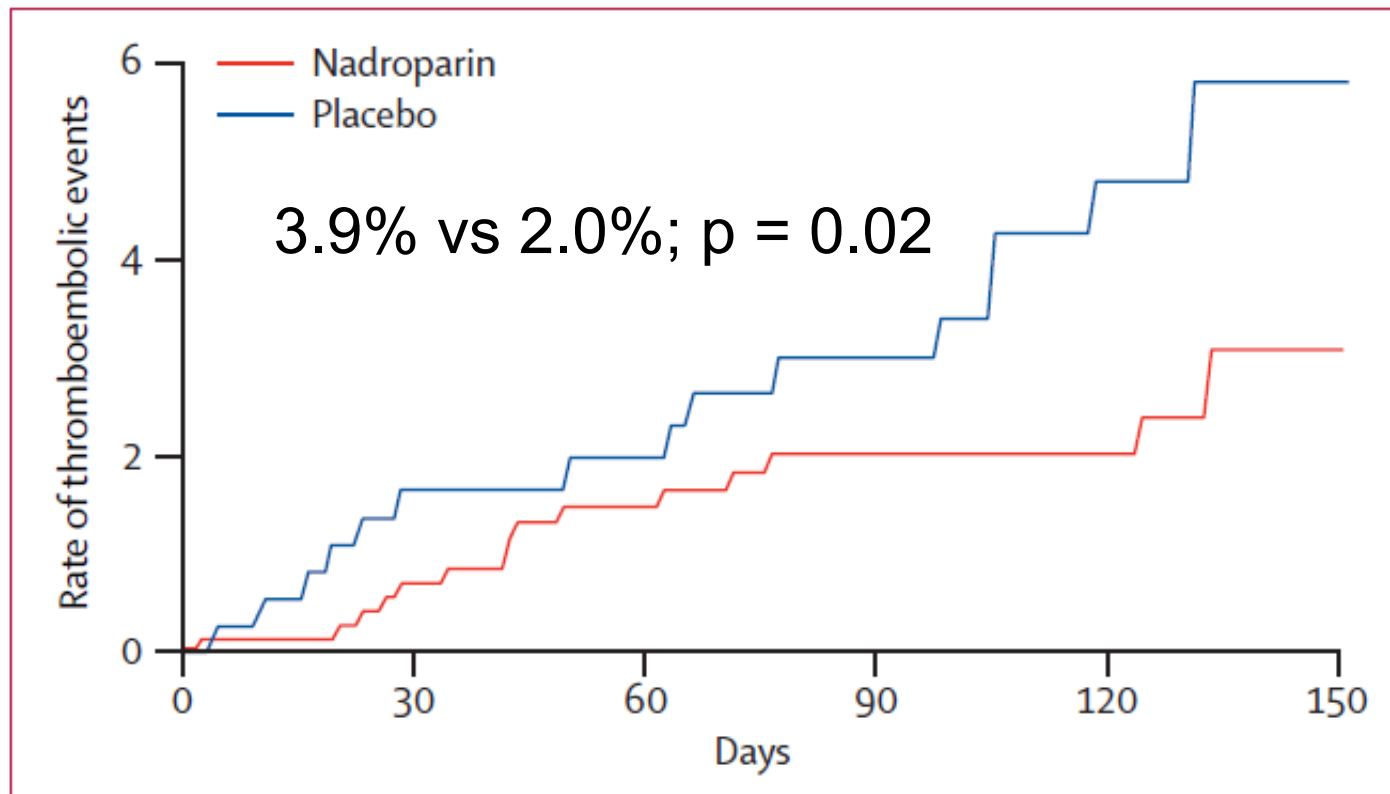
Characteristics	Score
Site of cancer	
Very high risk (pancreas, stomach)	2
High risk (lymphoma, lung, gynecological, genito-urinary)	1
Platelet count > 350,000/mm ³	1
Hemoglobin < 10g/dL	1
Leukocyte count > 11,000/mm ³	1
BMI > 35 kg/m ²	1

Risque de MTEV pendant la chimiothérapie



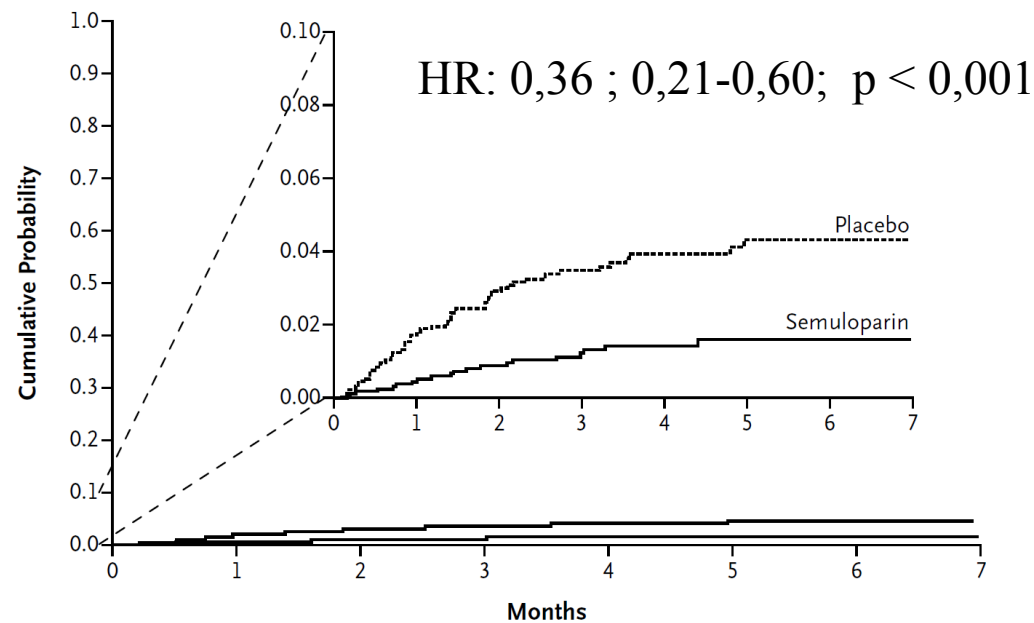
Prophylaxie prolongée: PROTECT

Nadroparin 3800 IU (4 months) (n = 799) vs placebo (n = 387)



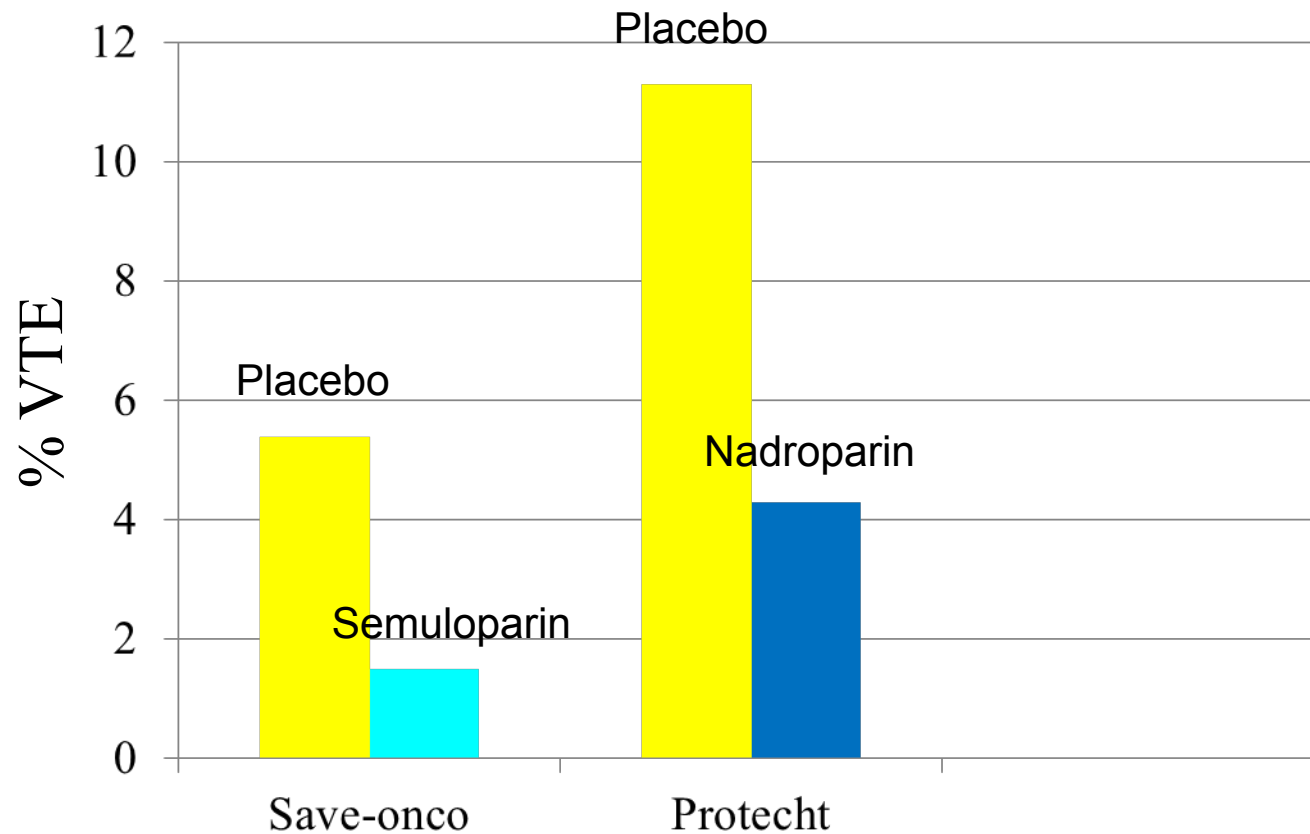
SAVE-ONCO

Cancer métastatique ou localement avancé et chimiothérapie
Semuloparine, n = 1608 or placebo n = 1604;

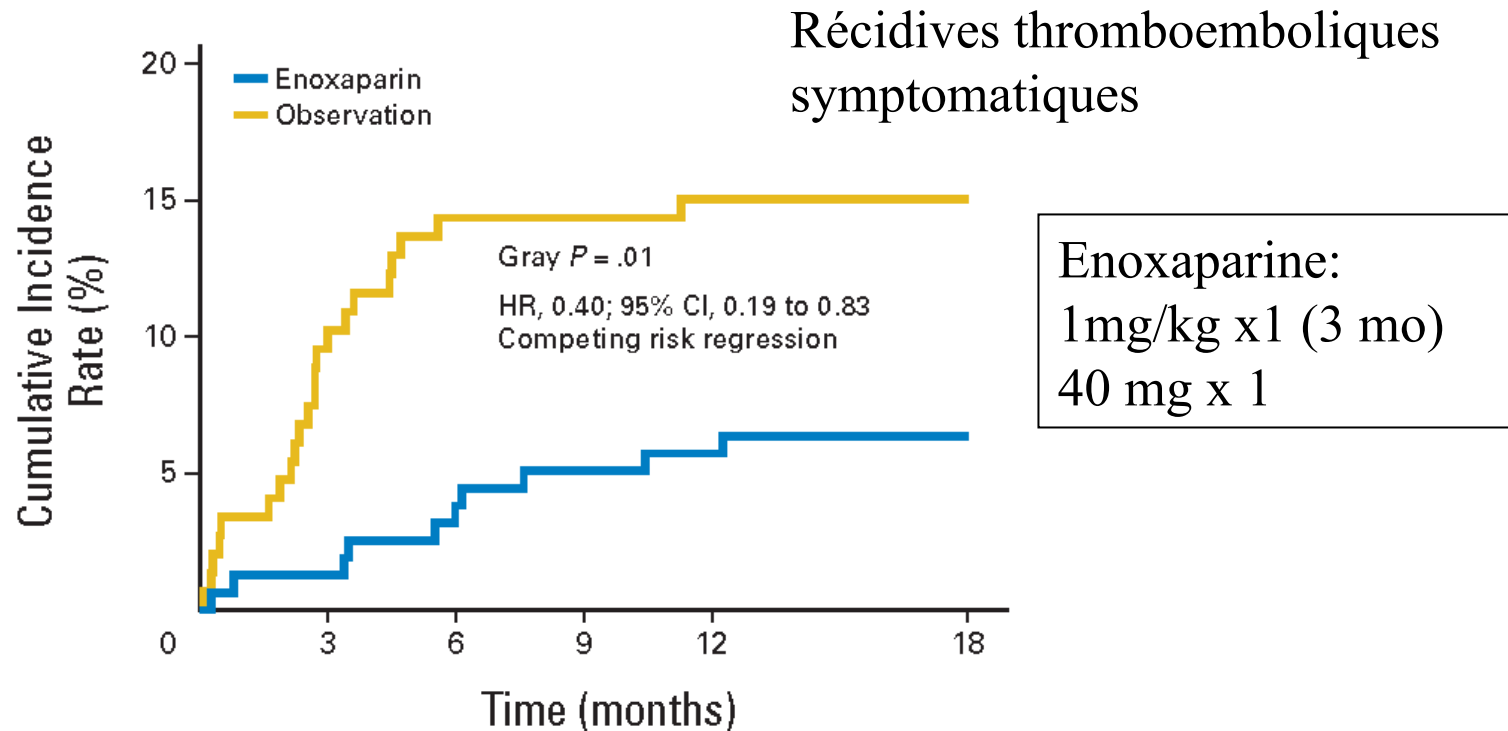


No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Semuloparin	1608	1410	1227	986	681	384	197	77	
Placebo	1604	1375	1212	985	689	403	201	92	
No. of Events		0	1	2	3	4	5	6	7
Semuloparin	0	7	13	17	19	20	20	20	20
Placebo	0	26	42	49	53	55	55	55	55

Groupes à haut risque (PROTECHT and SAVE-ONCO)

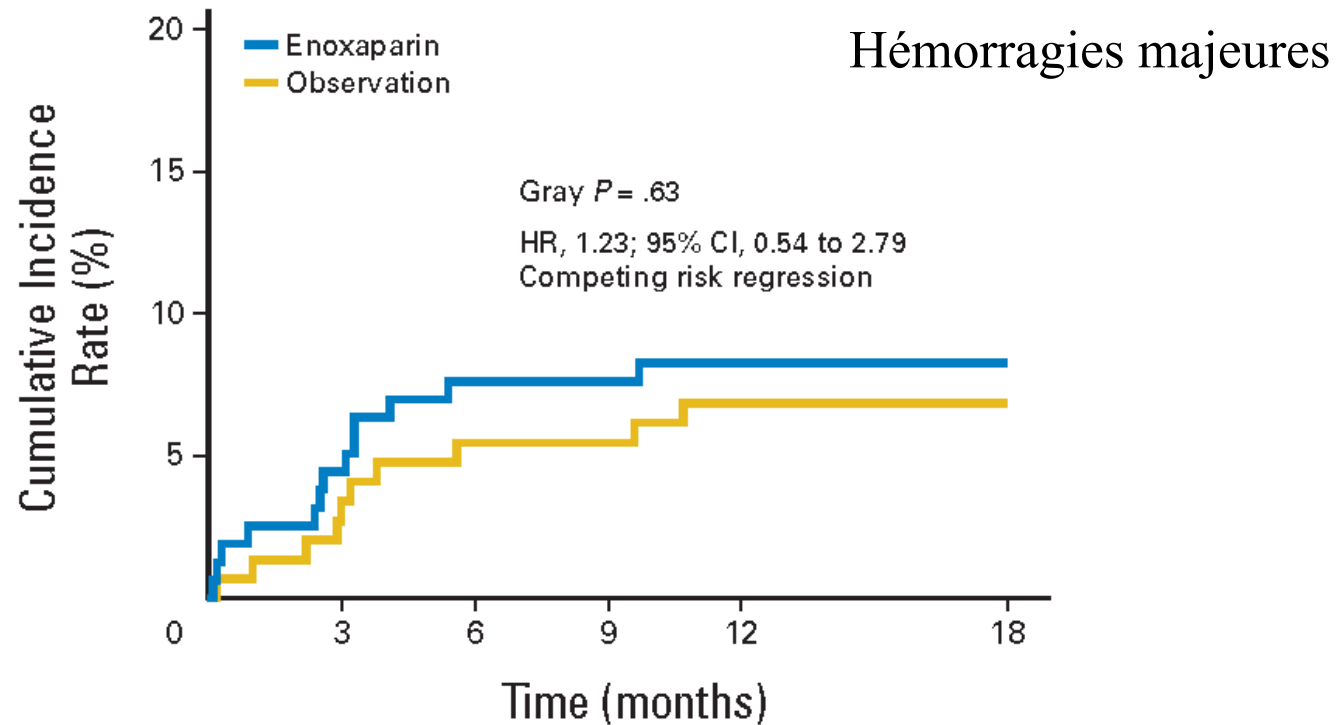


Enoxaparine en prévention primaire; cancer du pancréas avancé



No. at risk	0	3	6	9	12	18
Enoxaparin	160	102	55	26	12	4
Observation	152	87	47	27	14	5
Incidence rate, %						
Enoxaparin	0	1.3	3.8	5.1	5.7	6.4
Observation	0	10.2	14.4	14.4	15.1	15.1

Enoxaparine en prévention primaire cancer du pancréas avancé



No. at risk		0	3	6	9	12	18
Enoxaparin	160	99	52	26	14		5
Observation	152	94	52	26	13		4
Incidence rate, %							
Enoxaparin	0	4.5	7.6	7.6	8.3		8.3
Observation	0	3.4	5.5	5.5	6.9		6.9

Et le cancer bronchique?

- **TOPIC 2 : NSCLC (n = 532); PROTECHT : Lung cancer (279)**
- **Certoparin 3000 U or placebo; 6 months**
- **Nadroparin 3800 IU or placebo 4 months**

	LMWH 467	Placebo 344	RR
Symptomatic VTE	15 (3.2%)	19 (5.5%)	0.58 (95% CI 0.28–1.06)
All VTE	20 (4.3%)	27 (7.8%)	0.54 (95% CI 0.31–0.95)
Major bleeding	12 (2.5%)	6 (1.7%)	1.50 (95% CI 0.57–3.95)

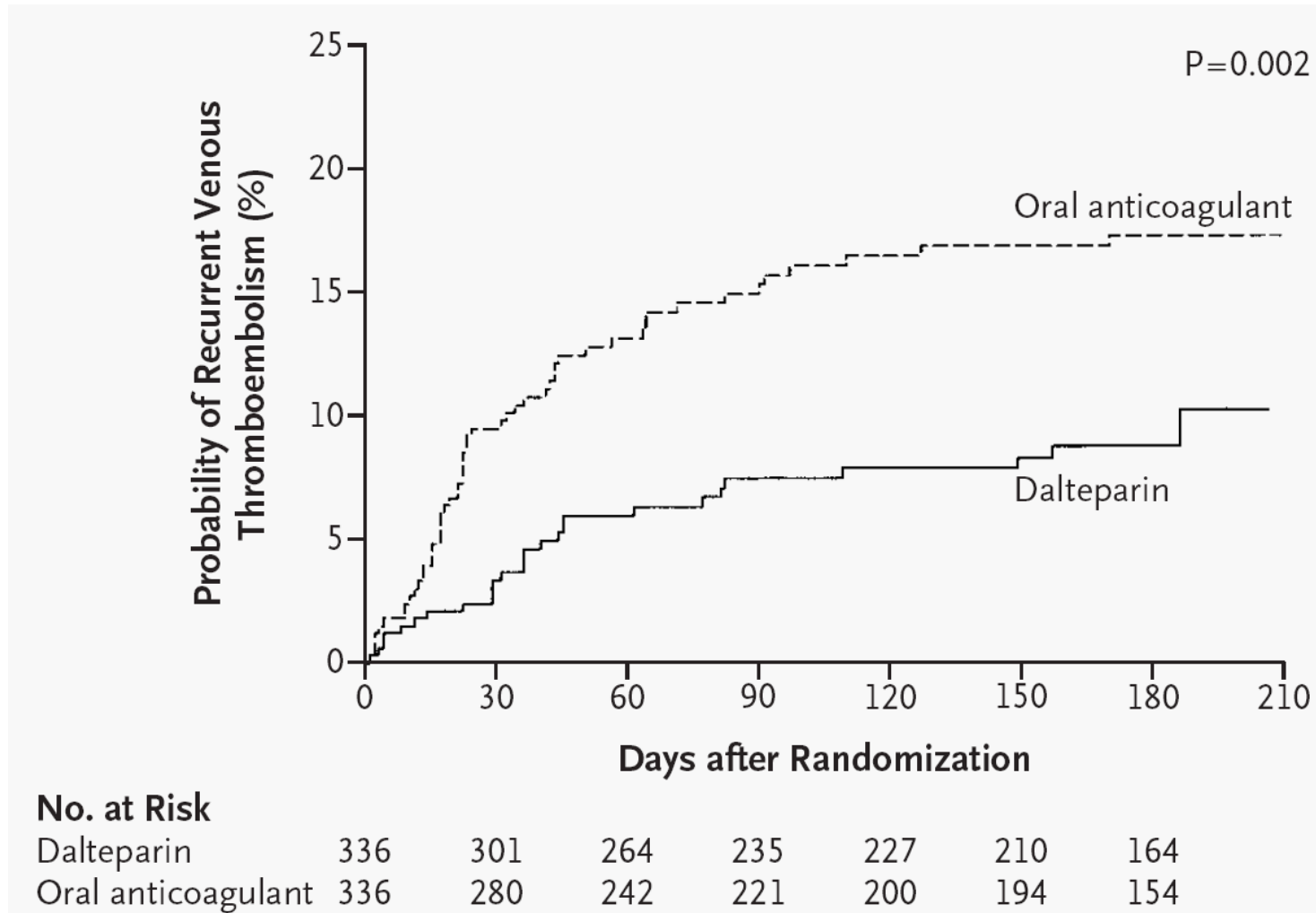
Recommendations

- 2.1 Routine pharmacologic thromboprophylaxis is not recommended in cancer outpatients.
- 2.2 Based on limited RCT data, clinicians may consider LMWH prophylaxis on a case-by-case basis in highly selected outpatients with solid tumors receiving chemotherapy. Consideration of such therapy should be accompanied by a discussion with the patient about the uncertainty concerning benefits and harms as well as dose and duration of prophylaxis in this setting.

Diagnostic, rien de très spécifique

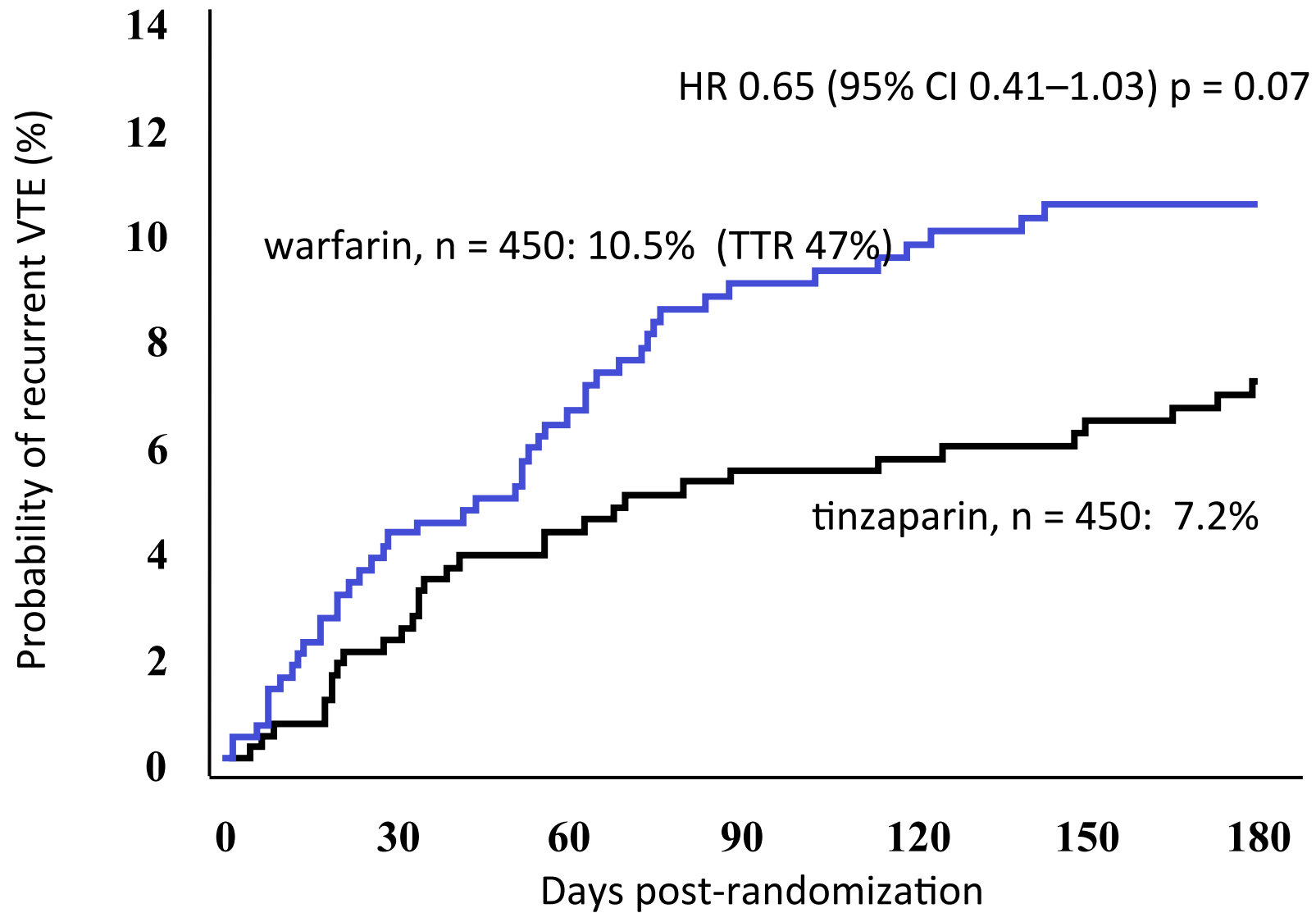
- Le cancer fait partie des scores cliniques
- Les D-dimères sont moins spécifiques
(augmentation du seuil non validée)
- 50% des patients qui ont une EP diagnostiquée fortuitement ont des symptômes évocateurs passés inaperçus

The CLOT Study

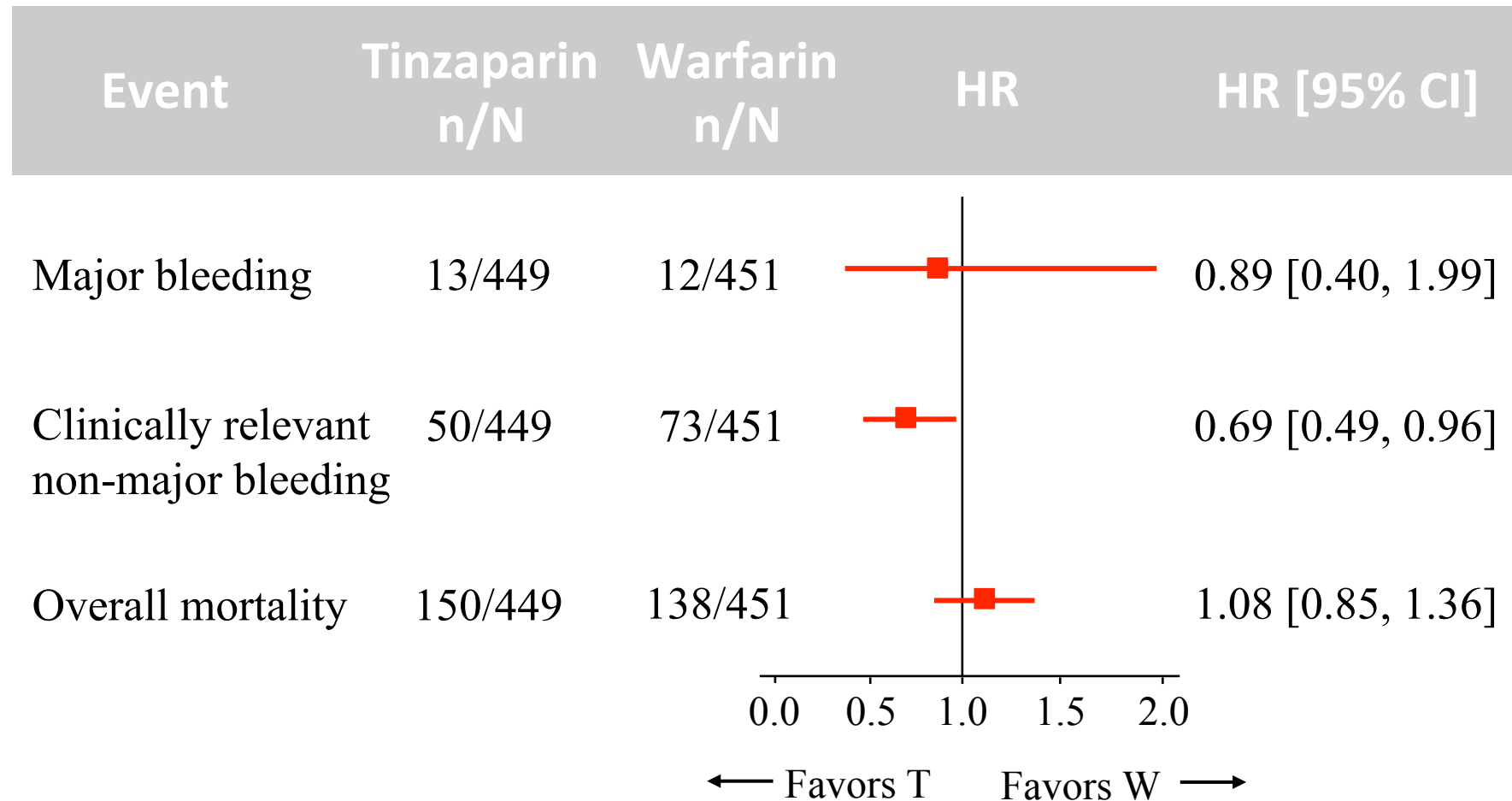


Lee A. et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153

CATCH. Récidives thromboemboliques



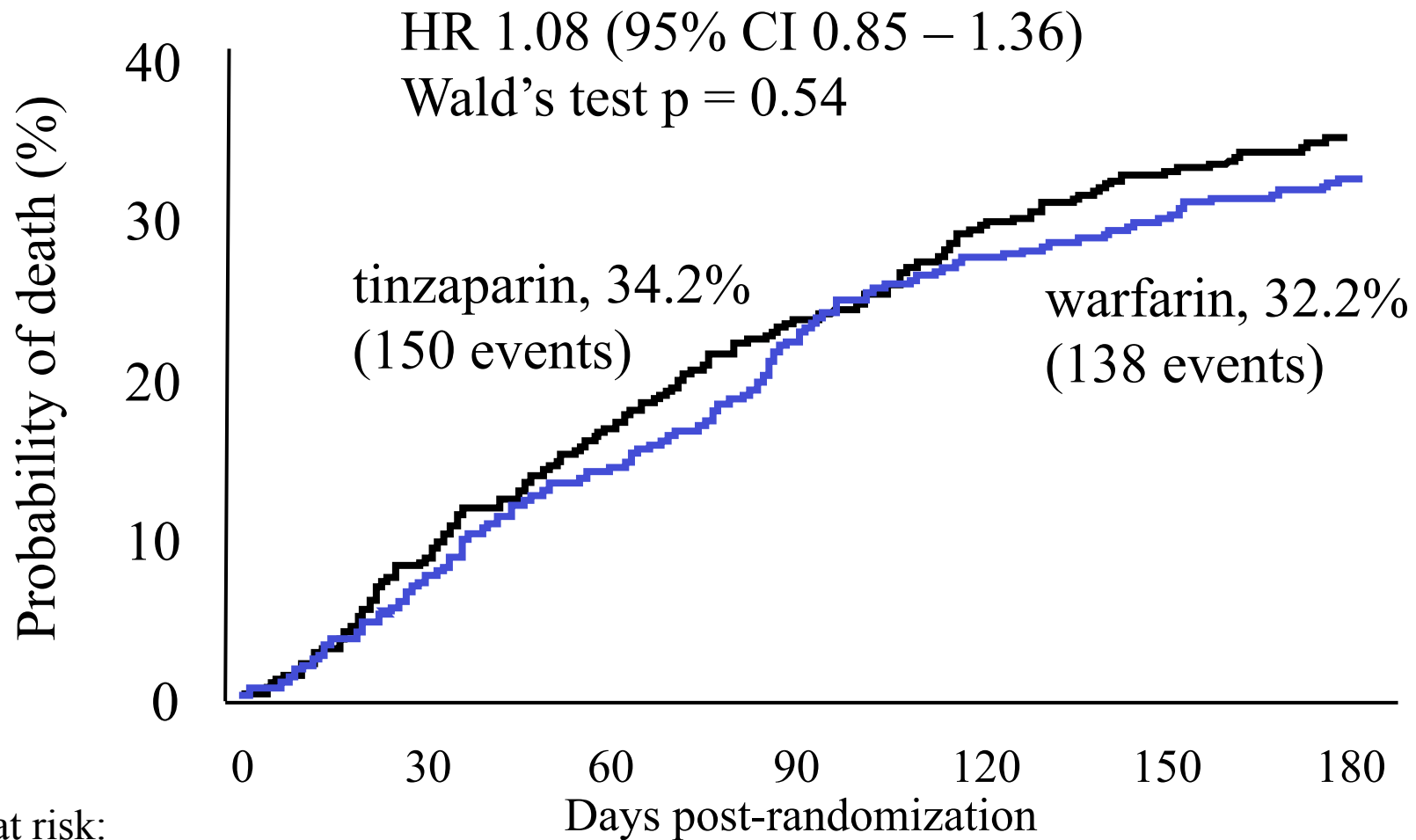
CATCH. Sécurité d'emploi



Discussion

	CLOT	CATCH
Recurrent VTE risk reduction, %	52	35
Recurrent VTE in warfarin group, %	17	10
Asian and Middle East enrolment, %	0	44
Metastatic disease, %	67.3	54.7
ECOG status 2, %	35.5	23.2
Anticancer treatment, %	77.7	52.8
History of VTE, %	11.1	6.3
Cumulative 6-month mortality, %	39.3	33.2

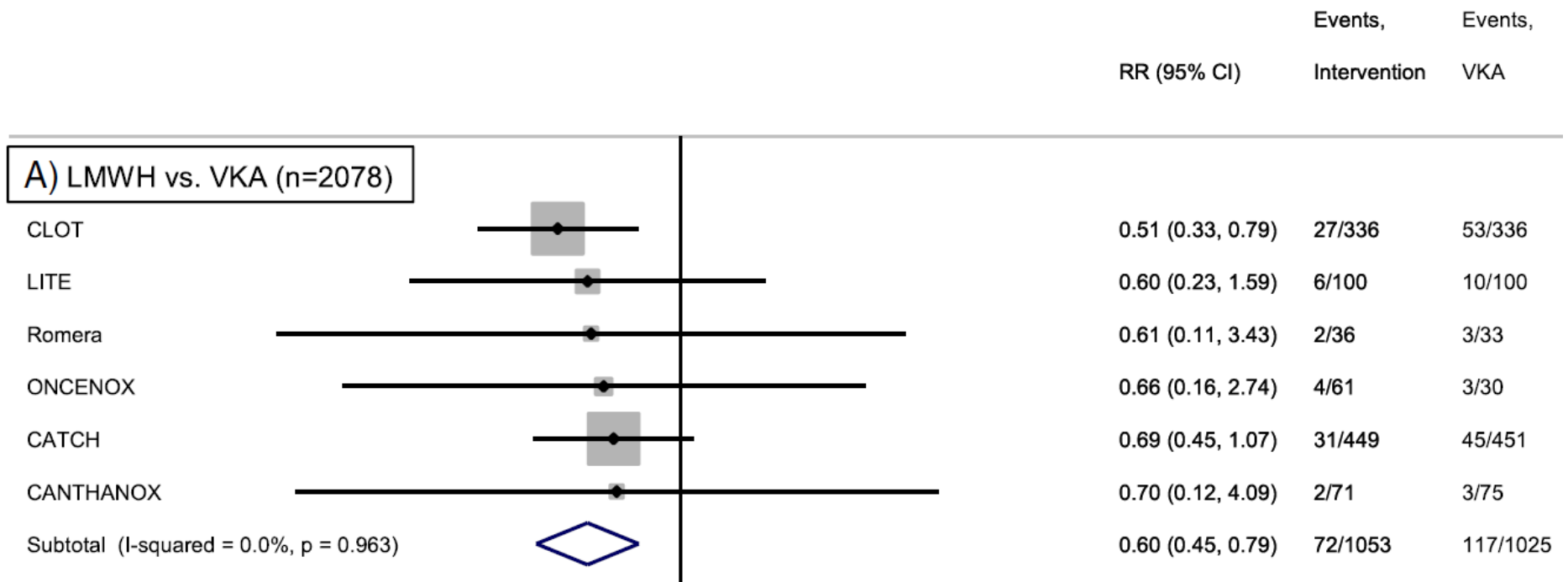
Overall Mortality at Day 180



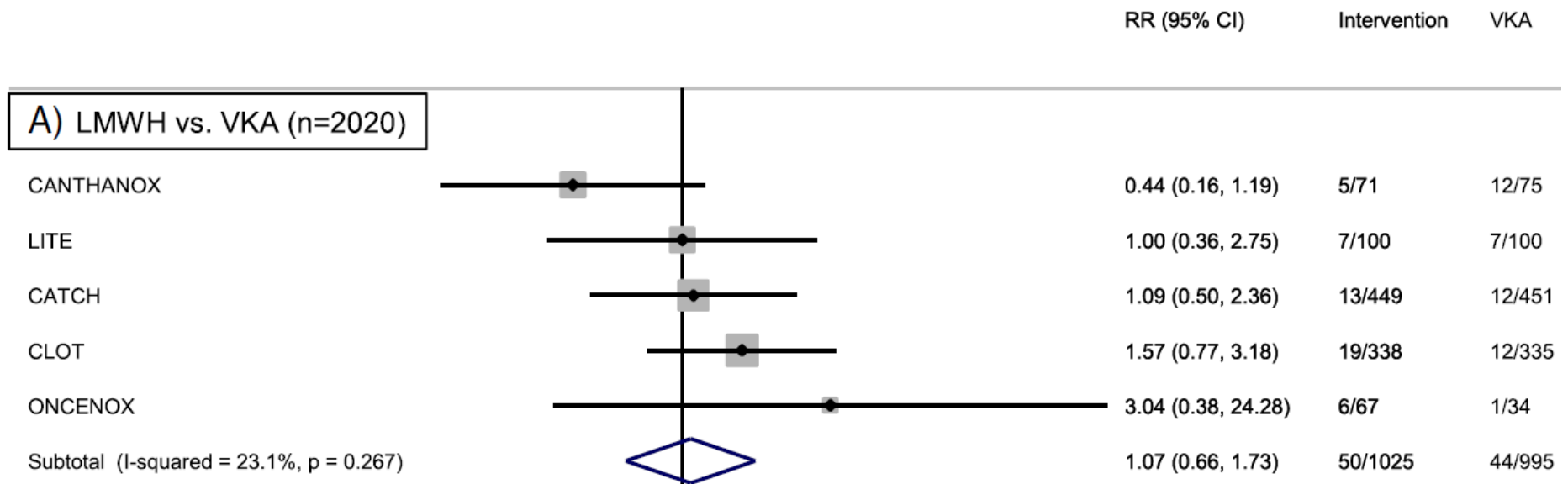
N at risk:

tinzaparin	449	364	302	267
warfarin	451	369	305	272

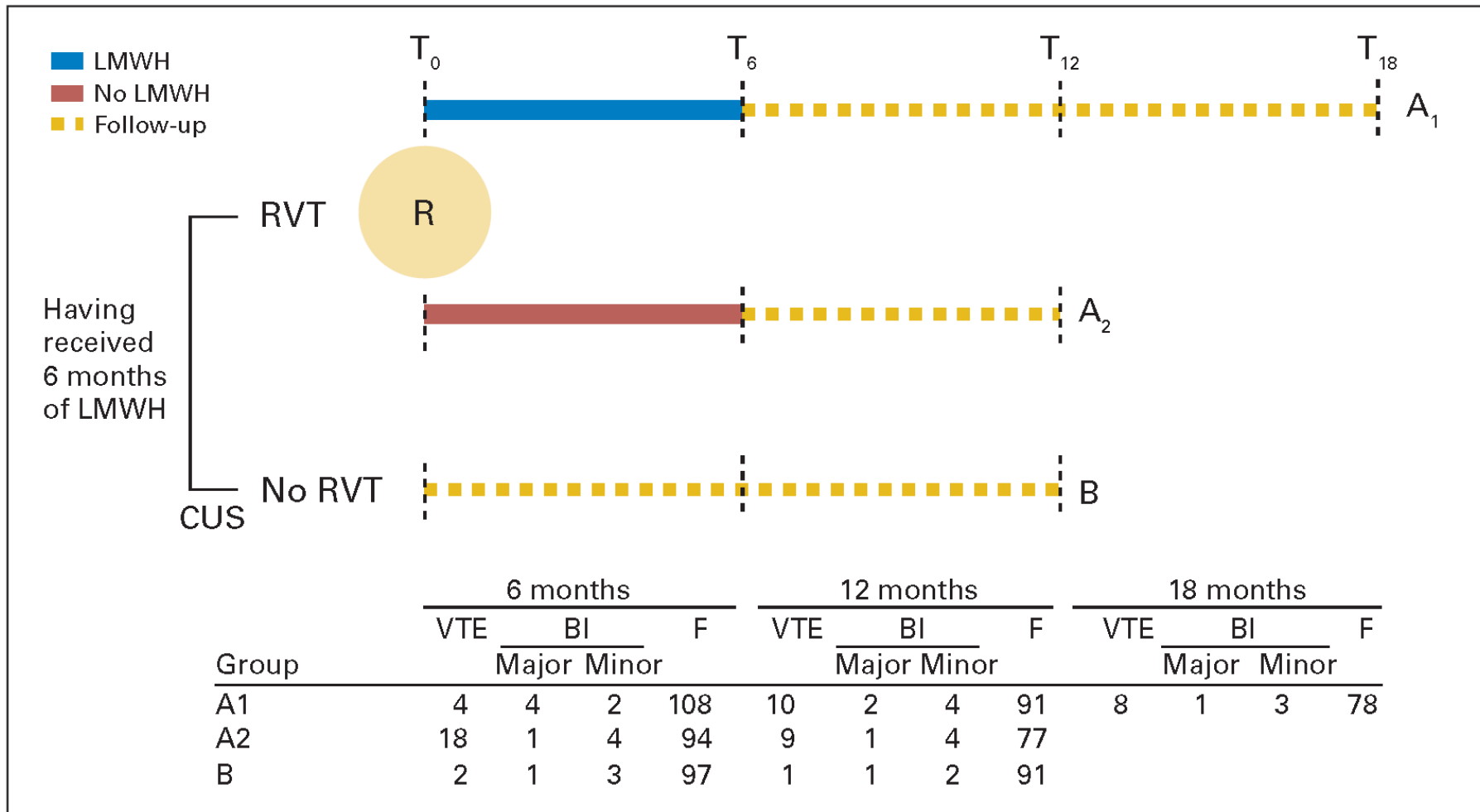
HBPM vs AVK après CATCH: efficacité



HBPM vs AVK après CATCH: sécurité



Après le 6^e mois



Après six mois, arrêter le traitement ou le poursuivre ?

Arrêt

- Si le cancer est en rémission
- S'il n'y a plus de thérapeutique anti-tumorale
- Si le cancer est de bon pronostic

Exemple

- EP post-opératoire, résection complète, pas de CT ou CT adjuvante terminée

Récidive sous traitement?

- Interruption de veine cave?
 - Expérience publiée faible, pas de contrôle de l'hypercoagulabilité
- Fondaparinux ?
 - Peu d'expérience sur le long-cours
- Augmentation de la dose d'HBPM?

Augmentation de la dose d'HBPM?

70 patients, cancer, récurrence MTEV

Augmentation de la dose d'HBPM de 20% (47)

Remplacement AVK par HBPM (23)

3 mois de suivi

- 6 récurrences (9.9%)
- 3 saignements (4.3%)

Des conseils pour les périodes de thrombopénie

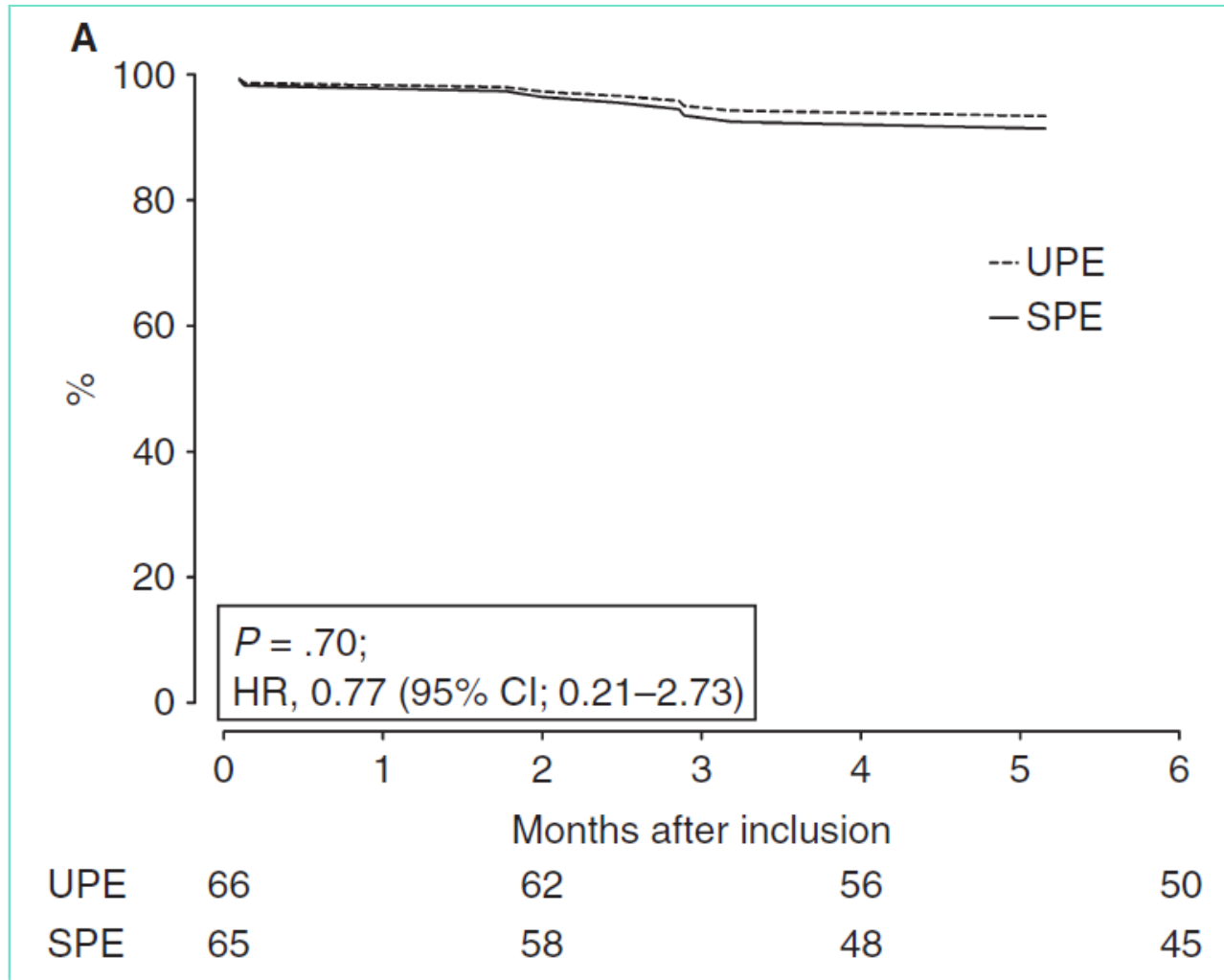
thrombocytes/ μ l	Acute VTE (< 1 month)	Non acute VTE
< 100.000 – 50.000	LMWH 100%	LMWH 75%
< 50.000 – 30.000	LMWH 50%	LMWH 50 % or prophylactic dose
< 30.000	Suspending LMWH anticoagulation	

Expert opinion based on RAND/UCLA Appropriateness Method (RAM)
ASH 2013, oral session

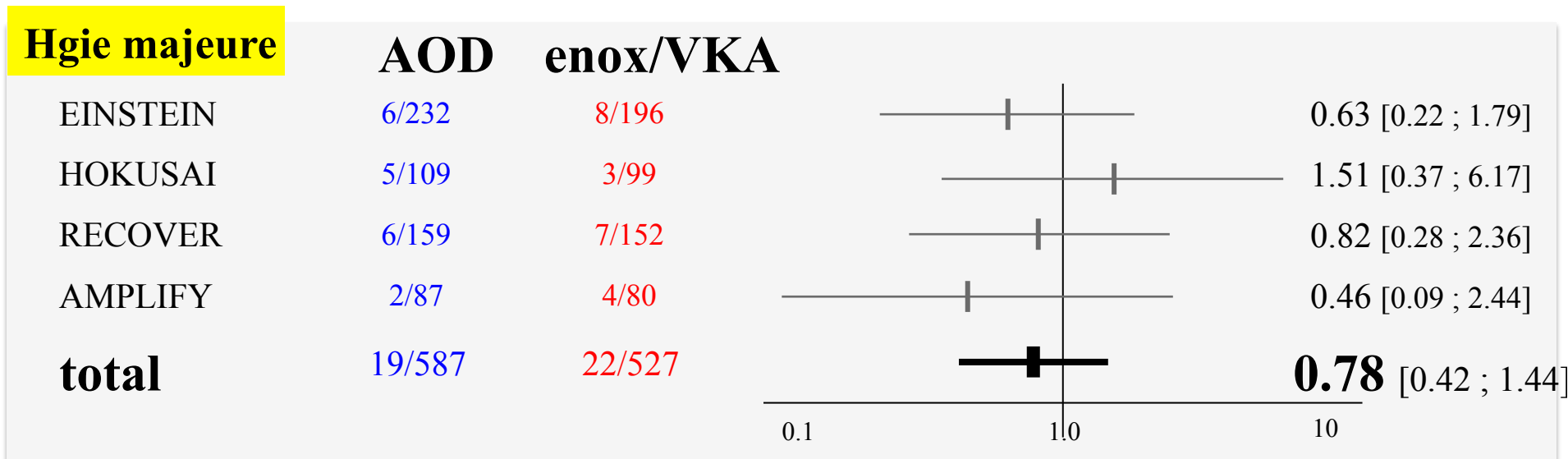
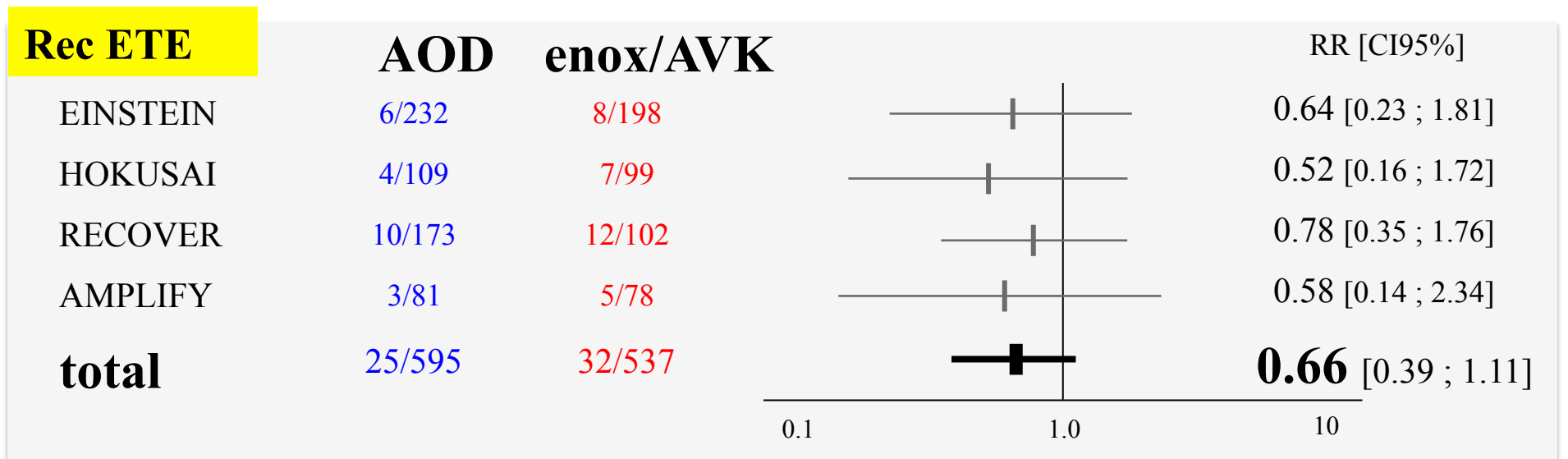
Embolie pulmonaire découverte fortuitement



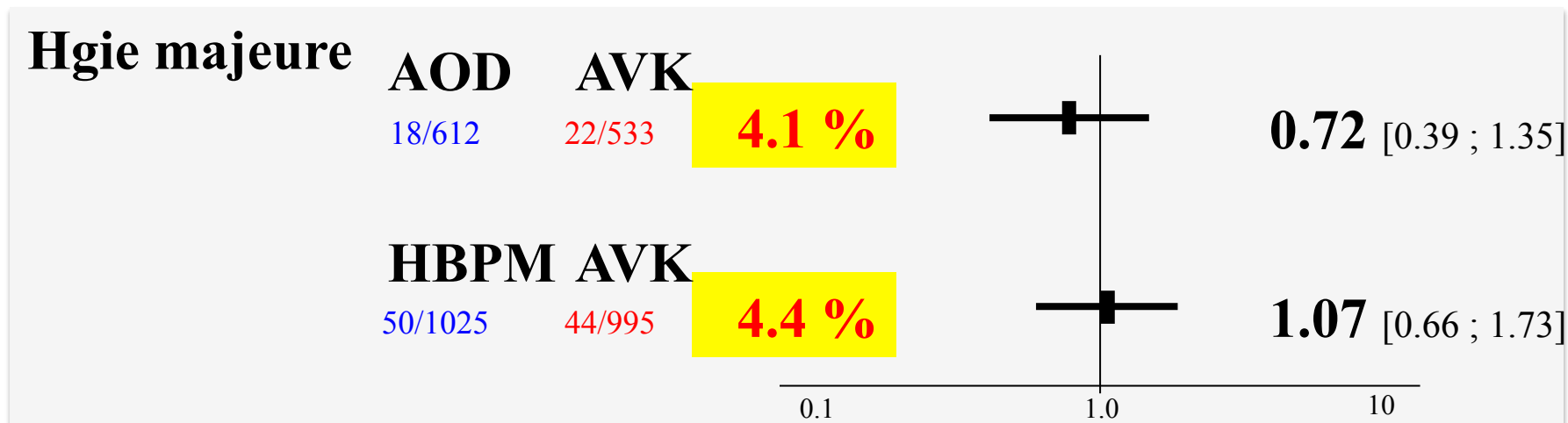
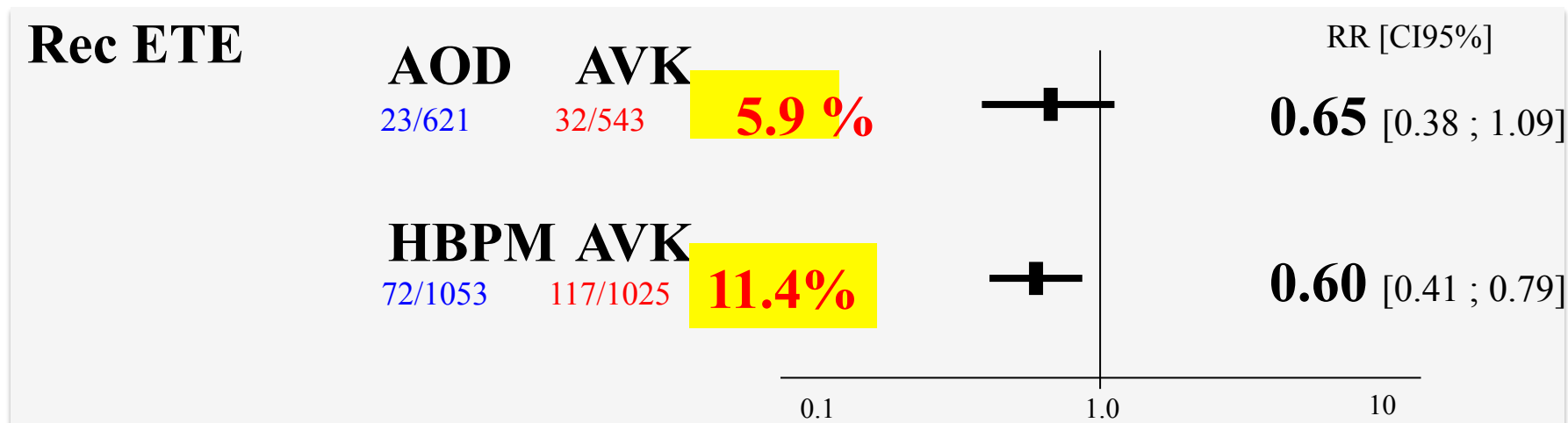
EP découverte fortuitement ou non: même pronostic



AOD MTEV et cancer : méta-analyse



AOD MTEV et cancer : méta-analyse



EINSTEIN, CLOT et CATCH: patients

	Einstein (n = 655)	CLOT (n = 672)	CATCH (n = 900)
Recurrent or metastatic cancer	22%	67.3%	54.7%
Anticancer treatment	13%*	77.7%**	42.4%***
% INR 2-3	57%-59%	46%	47%

*: chemotherapy,

**: all anticancer treatments,

***: systemic treatment (chemo or targeted therapy or hormonal treatment)

Lee A. et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153

Prins M H. et al. *Lancet Haematol.* 2014; 1: e37-46

Lee A. et al. *JAMA* 2015; 314: 677-86

Conclusion

- Diagnostic: rien de spécifique, augmenter la vigilance
- Prévention: approche tous cancers avancés ou cancer par cancer, durée, posologie?
- Traitement: HBPM reste la référence, AOD en cours d'évaluation
- Durée du traitement: tant que la maladie est active

