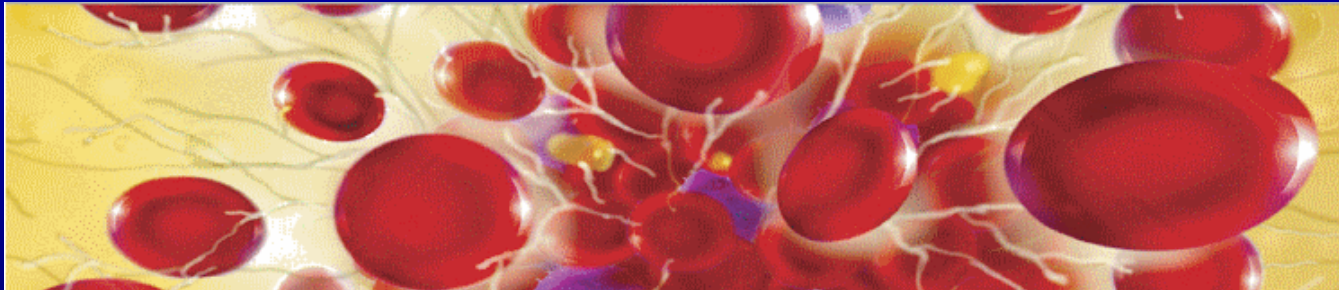
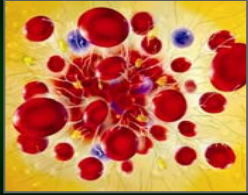


Cancer et thrombose

Thrombose : **traitement et prévention des chez les** **patients porteurs de cancer bronchique**



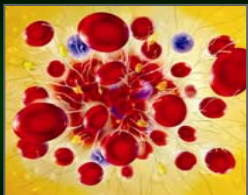
Pr Alessandra BURA-RIVIERE
Service de Médecine Vasculaire
Hôpital Rangueil
Université Paul Sabatier
Toulouse



Cancer et Thrombose

- ▶ **La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une complication majeure du cancer et survient chez 5 à 20% des patients porteurs de cancer.**
- ▶ **Jusqu'à 50% ont une MTEV à l'autopsie.**

Khorana J Thromb Haemost 2007



TVP/EP et cancer: Epidémiologie

Registre Californie

235.249 cancers

TVP/EP:
3.775 (1,6%)

Poumon	822 (21,8%)
Colon-rect.	601 (16,1%)
Prostate	460 (12,2%)
Sein	375 (11,9%)
Pancréas	231 (6,1%)

...

GOLF 2009

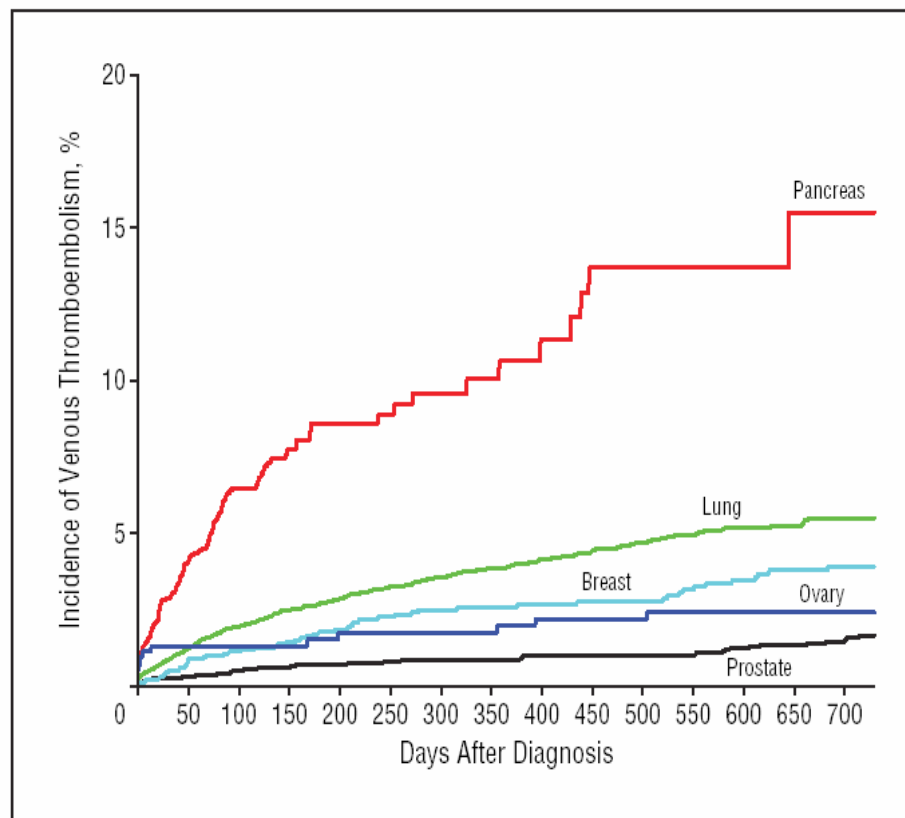
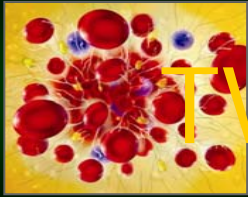


Figure 1. Kaplan-Meier plot of the incidence of venous thromboembolism within 2 years of diagnosis of 5 different types of cancer with metastatic-stage disease at the time of diagnosis.

Chew, Arch Intern Med 2006, 166:458-64



TVP/EP et cancer: Epidémiologie

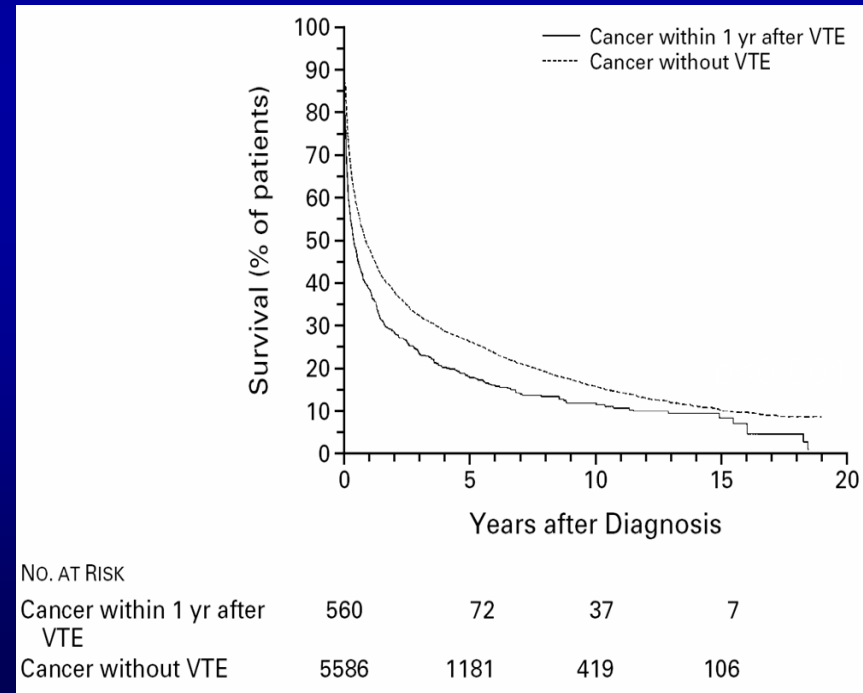
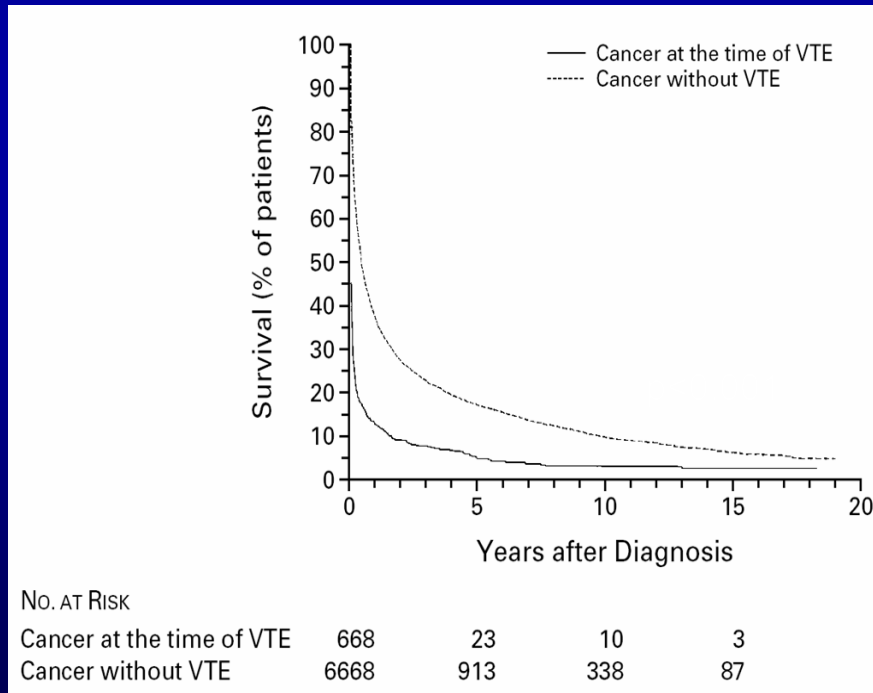
Registre cancers Danemark

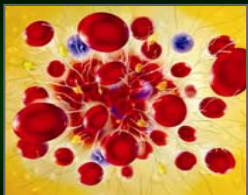
1228 pts TVP/EP

vs

12.254 «contrôles» (cancers sans TVP/EP)

Poumon	16,1%
Prostate	9,0%
Pancréas	8,8%
Colon/rectum	7,6%
...Sein...	...3,9%...

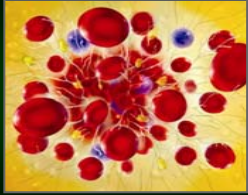




Cancer bronchique et thrombose

Le cancer bronchique est le premier cancer « pourvoyeur » de MTEV en nombre absolu (22 % des MTEV)

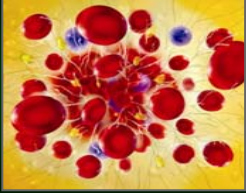
Cancer primitif	Nombre de Pt avec MTEV/ N cas	Incidence MTEV ajustée pour 100pts-année (patients métastatiques)
Poumon	822/45 215 (1,8 %)	5,0
Pancreas	231/ 6712 (3,4 %)	20,0
Colon-rectum	601/ 32 157 (1,9 %)	4,3
Sein	375/ 44 744 (0,8 %)	2,8
Prostate	460/ 50 926 (0,9 %)	0,9



Cancer et Thrombose

- ▶ L'incidence de MTEV augmente chez les patients avec un K : a doublé entre 1980 à 1999 et est **augmentée de 36%** de 1995 à 2002.

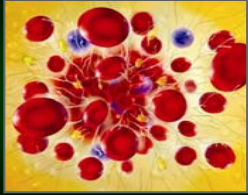
Caine, Neoplasia 2002
Heit Arch Int Med 2002
Khorane, JTH 2007
Stein, Arch Int Med 2006



Conséquences du cancer associé à la MTEV

- ▶ Patient ambulatoire et K : **9% DC** pour thrombose.
- ▶ Patient hospitalisé pour K : mortalité double, indépendamment de la présence de métastases.

Lyman J Clin Oncol 2007



Cancer, Mortalité et Thrombose Epidémiologie et Risque

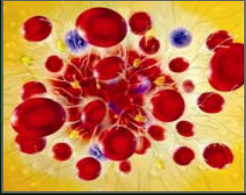
**MTEV 2^e cause de décès chez les
patients avec un cancer^{1,2}**

**Sur 7 patients qui décèdent à
l'hôpital pour un cancer, un décède
d'EP³.**

1. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118: 555–68.

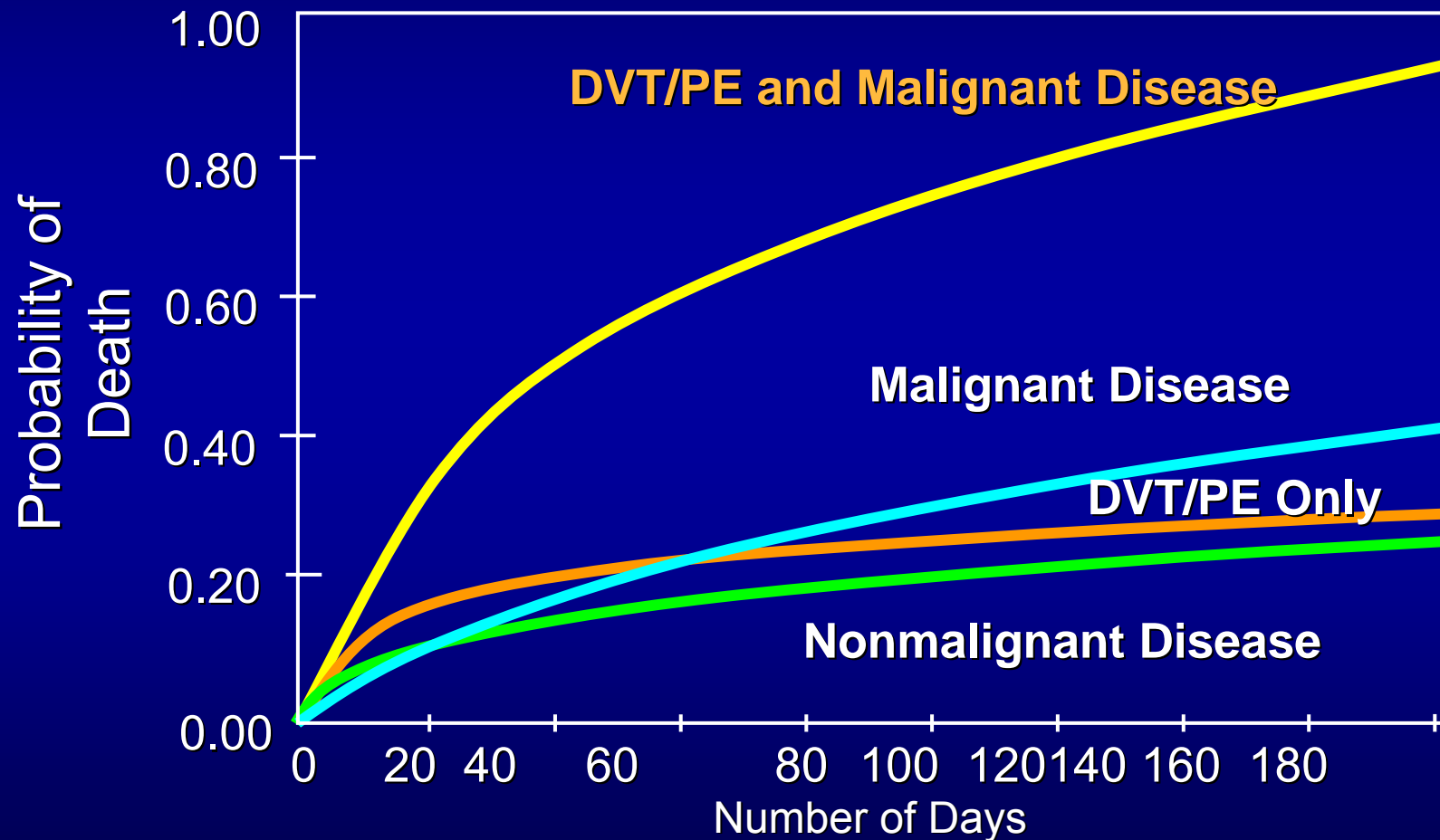
2. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401–10.

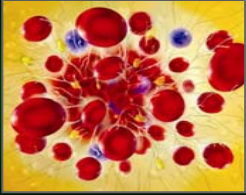
3. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73:



Thrombose et survie

Probabilité de décès après l'Hospitalisation



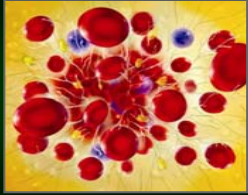


Découverte fortuite sur scanners de surveillance

- ▶ Entre **4,0 et 5,7 %** des scanners thoraciques réalisés pour des raisons autres qu'une suspicion d'EP chez des patients hospitalisés, révèlent une EP.
- ▶ **70 % de ces EP** sont diagnostiquées chez des patients **porteurs de cancers connus**

Storto ML, et al Am J Roentgenol 2005;184:264—7.

Ritchie G et al. Thorax 2007;62:536—40.



Plan de la présentation

- ▶ **Traitement préventif**
 - Médecine
 - Chirurgie
 - Cathéter veineux central
- ▶ **Traitement curatif**



INSTITUT NATIONAL DU CANCER



Société Nationale Française de Médecine Interne, SNFMI



Société Française de Médecine Vasculaire, SFMV

Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez les patients atteints de cancer : recommandations nationales pour la pratique clinique
www.sor-cancer.fr

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

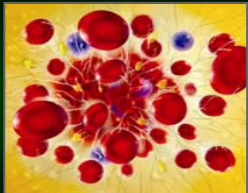
Clive Kearon, Susan R. Kahn, Giancarlo Agnelli, Samuel Goldhaber, Gary E. Raskob and Anthony J. Comerota

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

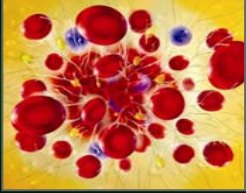
American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer

Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Mark R. Somerfield, Paul Thodiyil, David Trent, and Charles W. Francis



Traitement préventif

- ▶ **En médecine** : prévention chez tous les patients oncologiques par HBPM haut risque pendant l'hospitalisation (Grade A1).
- ▶ Si haut risque d'hémorragie : prophylaxie mécanique.
- ▶ **Chirurgie thoracique** : prophylaxie pré ou post op HBPM, HNF, fondaparinux pendant 7-10jj (si chirurgie >30 minutes)

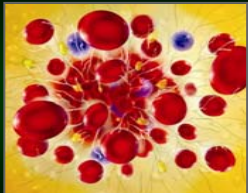


Prophylaxie post-opératoire : quelle durée?

- ▶ **En chirurgie cancérologique digestive et pelvienne un traitement préventif jusqu'à la quatrième semaine postopératoire réduit significativement les événements thromboemboliques veineux (12% vs 4%).**

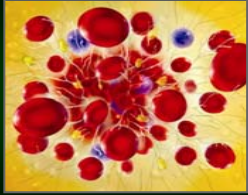
Bergqvist D, et al. N Engl J Med 2002;346:975-80.

Rasmussen MS, et a. J Thromb Haemost 2006;4:2384-90.



Prophylaxie périopératoire

- ▶ La durée de la prophylaxie chirurgie thoracique cancérologique n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique:
l'allongement de la durée de la prévention au-delà de sept à dix jours dans ce contexte ne fait l'objet d'aucune recommandation.
- ▶ Une prophylaxie prolongée peut être envisagée en cas de risque thrombotique très élevé (ATCD MTEV, obésité, cancer résiduel).

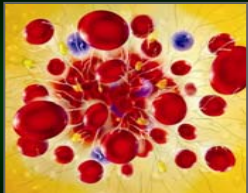


Cathéters veineux centraux

- ▶ **La localisation de l'extrémité distale du cathéter** est le principal facteur de risque de thrombose.
- ▶ Idéale est la jonction veine cave supérieure oreillette droite.
- ▶ 46 % vs 5 % de thromboses échographiques si l'extrémité est située dans le tronc veineux innominé ou le tiers supérieur de la veine cave.

Luciani A et al. Radiology 2001;220:655—60.

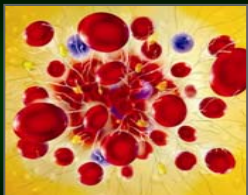
Geerts WH, Chest 2004;126(Suppl. 3):338S—400S.



Prévention systématique

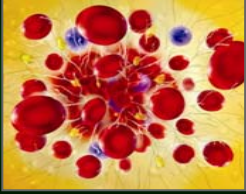
- ▶ En raison de l'incidence désormais très faible (< 5 %) des thromboses symptomatiques en l'absence de prévention

la prévention systématique (par faibles doses d'AVK ou héparines de bas poids moléculaire) n'est pas recommandée

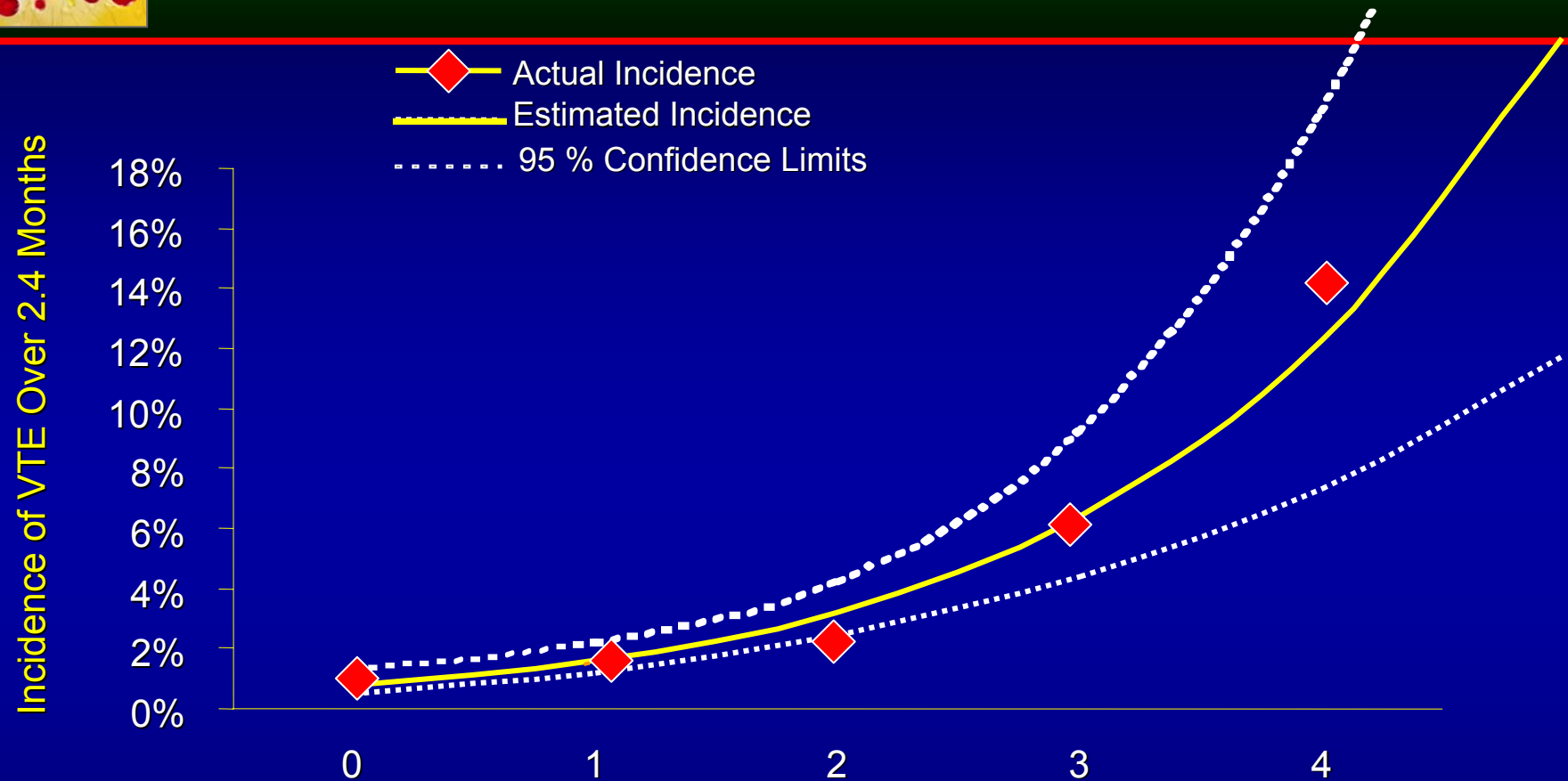


Predictive Model of thrombosis during chemotherapy

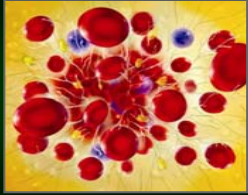
Patient Characteristic	Score
Site of Cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, GU excluding prostate)	1
Platelet count before chemio \geq 350,000/mm³	1
Hgb < 10g/dL or use of ESA	1
Leukocyte count > 11,000/mm³	1
BMI \geq 35	1



Predictive Model

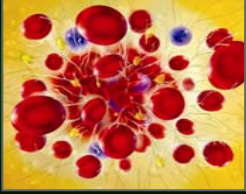


Risk Score	0	1	2	3	4
N	1,352	974	476	160	33
VTE(%) /2.4 mo.s	0.8	1.8	2.7	6.3	13.2



Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire : traitement curatif

En cas de thrombose veineuse proximale/ EP un traitement anticoagulant doit être envisagé **pour tous les patients.**



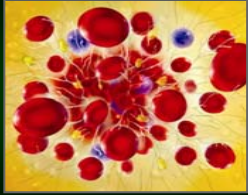
Traitement préconisé

- ▶ **Les héparines de bas poids moléculaire ou le fondaparinux (HBPM) doivent être administrés pendant une durée initiale minimale de 5 jours.**
- ▶ **L'héparine non fractionnée peut être envisagée en cas d'insuffisance rénale grave (clearance créat. <30ml/min).**

Lyman JCO 2007

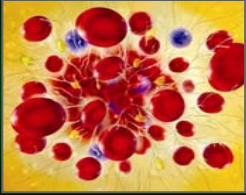
SOR 2008

Kearon, Chest 2008



Cas particuliers

- ▶ **Tumeur cérébrale** : même traitement, si pas de saignement actif
- ▶ Les patients les plus âgés, l'anticoagulation est recommandée, comme pour les autres patients.

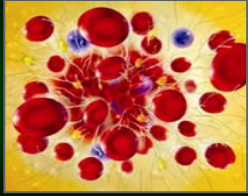


Cas particuliers: Thrombocytopénie <50 000 plaquettes/mmc

Les anticoagulants sont envisageables, mais
avec prise en charge spécialiste

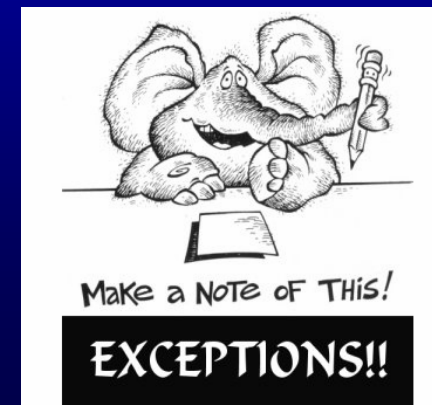
<30 000 (50 000?) envisager filtre cave

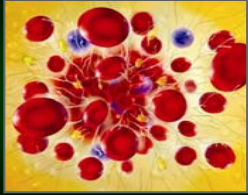
Une thrombocytopénie chez un patients avec un
cancer est plus souvent due à la chimio qu'à
l'héparine et donc réversible.



Filtre cave inférieure

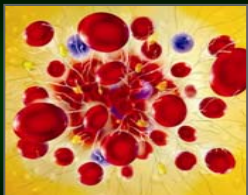
- ▶ L'insertion d'un filtre cave est indiquée seulement en cas
 - de contre-indications aux anticoagulants ou
 - chez les patients avec une MTEV récidivante, malgré un traitement bien conduit par HBPM.





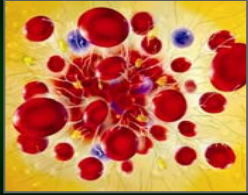
Contre-indications

- ▶ Saignement actif intracrânien, chirurgie à risque hémorragique récente, conte plaquettaire $< 50\,000$ (...?) ou coagulopathie.



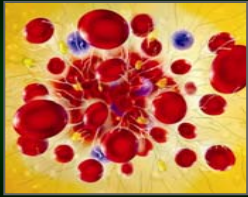
Quelle est la durée du traitement préconisée?





Traitement après la phase aiguë

- ▶ La **monothérapie HBPM** pour 3-6 mois, chez les patients avec un cancer est plus efficace que HBPM+ AVK pour la prévention des récurrences.
- ▶ Les risque hémorragiques, ostéoporotiques sont = à ceux des pts sous héparine+AVK.



ORIGINAL ARTICLE

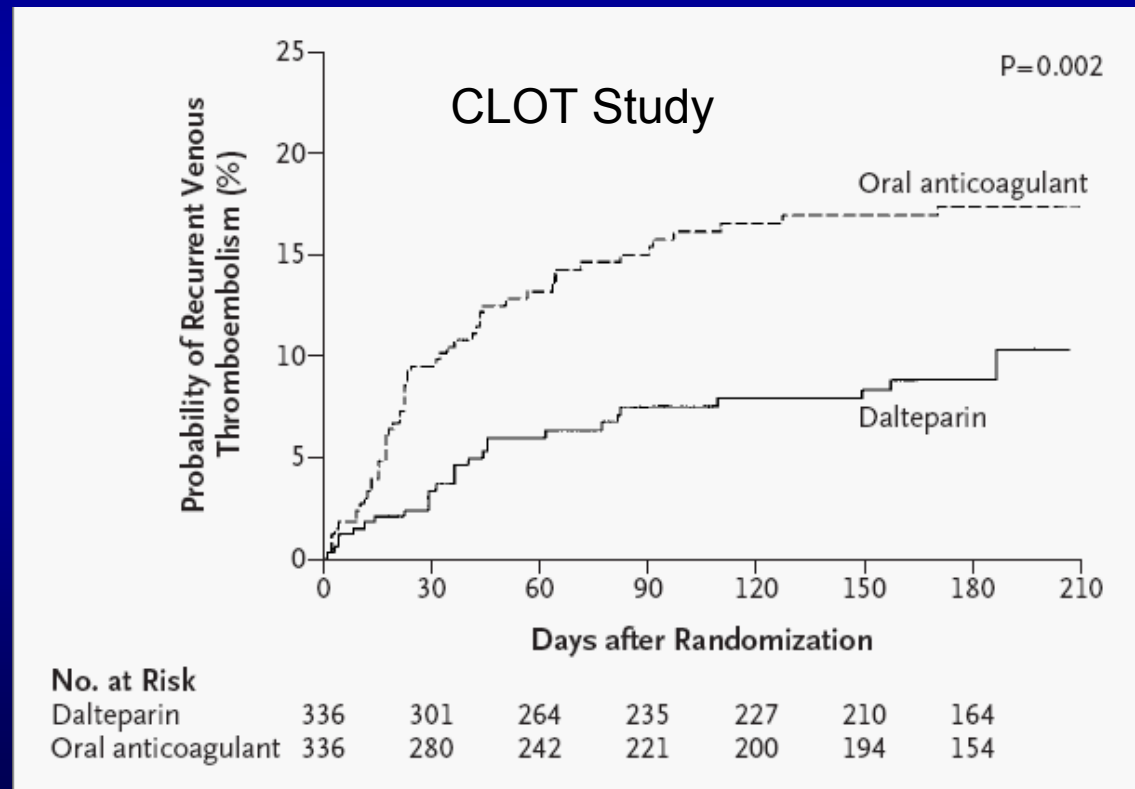
Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Dalteparine
200UI/Kg 5-7 jj puis
AVK pour 6 mois

Dalteparine
200UI/Kg 1 mois
puis 150UI/Kg pour 5
mois

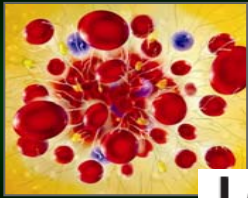
A 6 mois VTE:
9% dalte 53/336
17% AVK 27/336
($p < .002$)

Hem maj 6% dalte
4% AVK (ns)



Réduction RR 46%

Lee et al, 2003



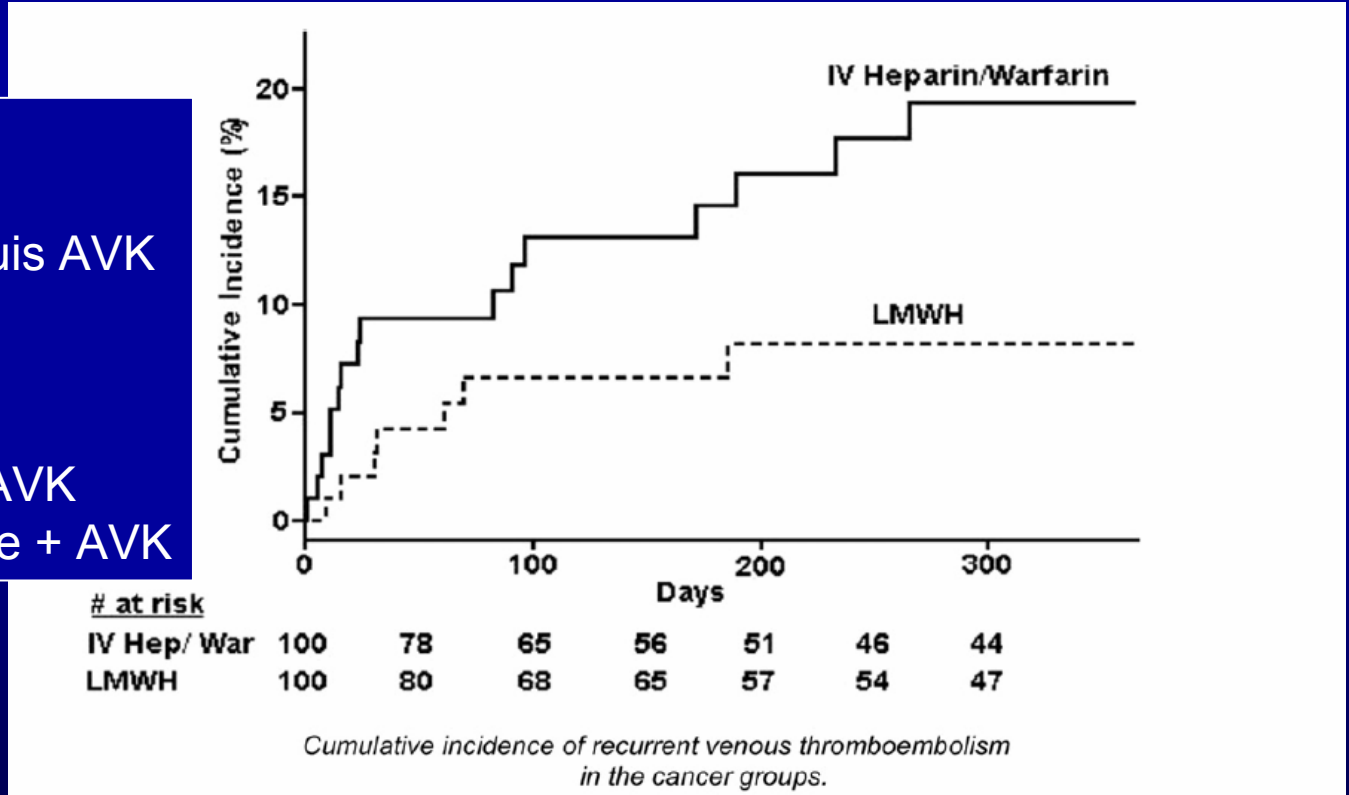
Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer

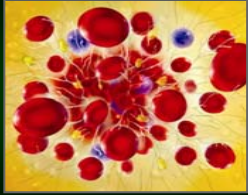
Russell D. Hull, MBBS, MSc,^a Graham F. Pineo, MD,^a Rollin F. Brant, PhD,^b Andrew F. Mah, BSc,^a

LITE study

200 pt TVP prox et K
 Suivi 1 an
 Tinzaparine 3 mois, puis AVK
 HNF 3 mois + AVK

Récidives
 16/100 (16%) HNF + AVK
 7/100 (7%) tinzaparine + AVK





ORIGINAL INVESTIGATION

Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer

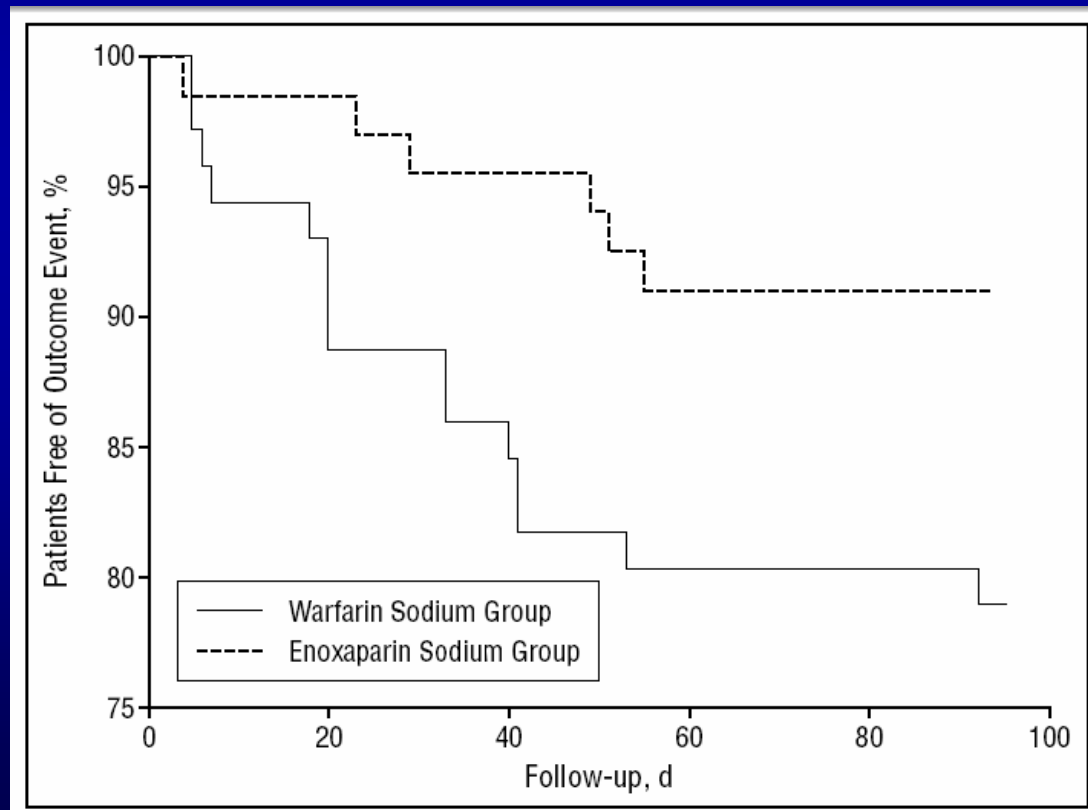
A Randomized Controlled Study

146 pts
Randomisée, contrôlée
End point hemorr maj,
récidive MTEV
Suivi 3 mois

Enoxaparine 1,5 mg/Kg/j
Warfarine

15/71 évaluables (21%)
7/67 évaluables (10,5%)
p=0,09

6 dc hémorragiques AVK
0 enoxa



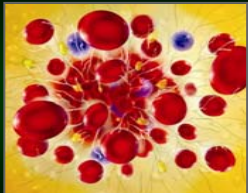


Schéma thérapeutiques validés

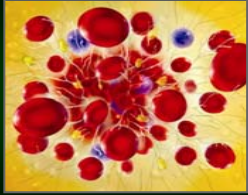
▶ Dalteparine 200 UI/kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/kg

▶ Enoxaparine 1 mg/kg une fois par jour.

▶ Tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour.

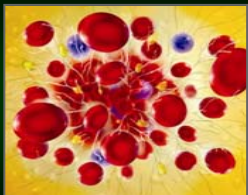
En France seule galénique disponible : tinzaparine.

Ces molécules sont hors AMM en France à ce jour pour la durée du traitement



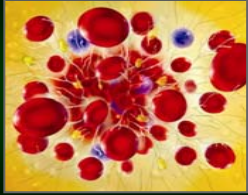
Durée du traitement préconisée

- ▶ **Successivement l'anticoagulation doit être prolongée, au moins jusqu'à la résolution du cancer.**
- ▶ **Par AVK (INR 2-3) ou HBPM**
- ▶ **Le ratio bénéfice/risque du traitement anticoagulant doit être évalué régulièrement**
- ▶ **Envisager INR 1,5-2,0 avec monitoring réduit en fonction des préférences du pt.**



"In patients who are unexpectedly found to have asymptomatic PE, we recommend the same initial and long-term anticoagulation as for comparable patients with symptomatic PE (Grade 1C)".

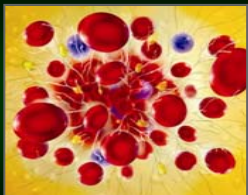
Kearon, Chest 2008



Cancer et Thrombose

Questions-clé

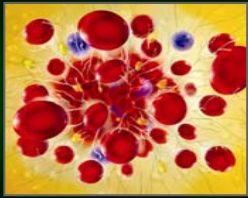
- 1. L'activation de la coagulation influence la croissance du cancer positivement?**
- 2. Pouvons-nous traiter les tumeurs plus efficacement en associant des traitement anticoagulants ?**
- 3. Peut l'anticoagulation altérer la biologie du cancer?**



HBPM et survie après thrombose veineuse

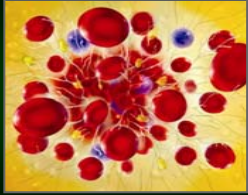
- ▶ Meta analyse, 9 essais.
- ▶ 3581 malades, MTEV; HNF ou HBPM (5 à 10 jours) puis AVK pour 3 mois.
- ▶ 629 malades (18%) avaient un cancer.

	Patients sans cancer			Patients avec cancer		
	HBPM	HNF	Odds ratio	HBPM	HNF	Odds ratio
Décès	39/1481	41/1471	0.94 (0.60-1.47)	46/306	71/323	0.61 (0.40-0.93)



Ongoing studies of long-term LMWH as adjuvant treatment for cancer

- ▶ TILT(tinzaparin for lung cancer therapy): limited NSCLC
- ▶ LUNGENOX: disseminated lung cancer
- ▶ FRAGMATIC: lung cancer
- ▶ ABEL: limited SCLC
- ▶ GASTRANOX: gastric carcinoma
- ▶ IMPACT: advanced lung, prostate, pancreatic carcinomas
- ▶ FOCUS: ovarian carcinoma

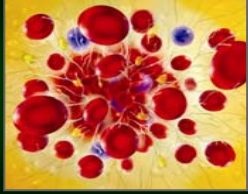


Antithrombotiques Anti-tumoraux ?

7.0.5. For cancer patients, we recommend against the routine use of primary thromboprophylaxis to try to improve survival (Grade 1B).

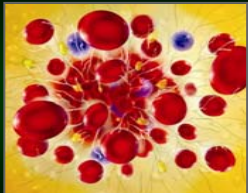
pour le moment ?...

Geerts, ACCP guidelines, Chest 2008, 133;381-4

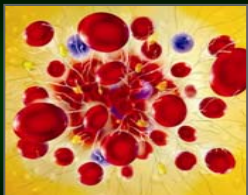


Conclusion

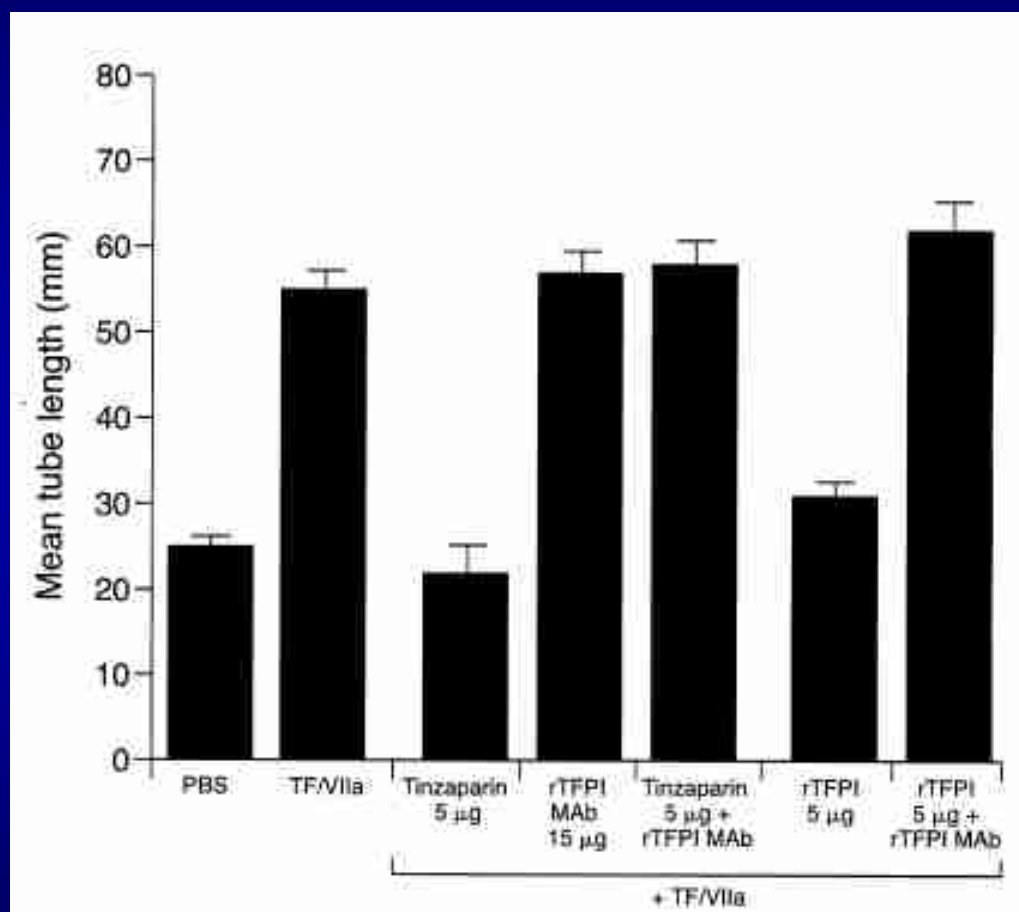
- ▶ La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquente chez des patients avec un cancer.
- ▶ Cette pathologie doit être objectivée et traitée en phase aigue comme dans les autres conditions.
- ▶ Un traitement prolongé est conseillé jusqu'à remission du cancer.
- ▶ Les HBPM sont particulièrement conseillée dans ce contexte.



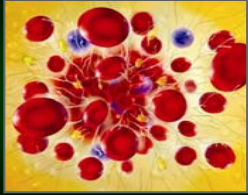
Merci de votre attention !



Tinzaparine et angiogénèse



Effects of tinzaparin and recombinant TFPI in inhibiting TF/fVIIa-induced endothelial cell tube formation in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC).

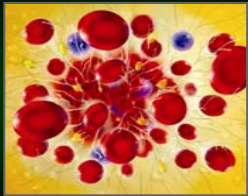


MTEV et Cancer: Epidemiologie

Chez tous le TVP/EP :

Environ 20% des cas surviennent chez des patients K, dont 13% reçoivent une chimio.

- ▶ **Comparés aux patients sans cancer:**
 - Risque plus élevé de récurrence (X3)
 - Risque plus élevé d'hémorragie (X6)
 - Risque plus élevé de décès pour MTEV



Les HBPM inhibent l'adhésion des cellules tumorales (B16F1) aux sélectines

