



# 84<sup>èmes</sup> Journées de l'APHO

29 et 30 mars 2018

Brest, Les ateliers des Capucins

“L'APHO, EN TOUTE TROMBE...  
OSE : CAP SUR LE CAILLOT !”

## Thrombose et cancer

Pr Patrick Jégo  
Médecine Interne  
CHU de Rennes

# Déclarations Liens d'intérêts

Alliance BMS/Pfizer

Bayer HealthCare

Boehringer Ingelheim France

Léo



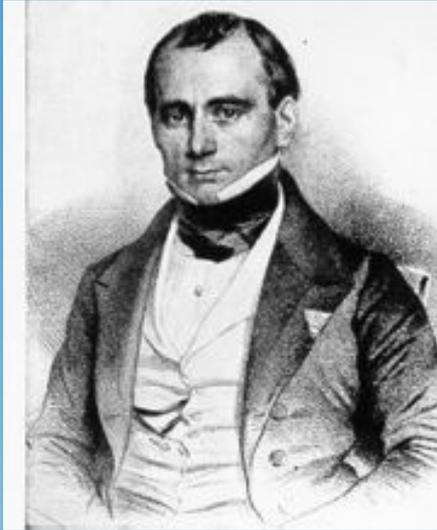
*« Je suis perdu, une phlébite qui vient de se déclarer cette nuit ne me laisse plus aucun doute sur la nature de mon mal »*

1er janvier 1867

Armand Trousseau



**« Il faut rendre à César , ce qui appartient à César ! »**



Jean Baptiste Bouillaud  
1796 - 1881 / **1823**



Armand Trousseau  
1801 - 1867 / 1865

Trousseau A. Phlegmasia alba dolens ; in Clinique médicale de l'Hotel- Dieu de Paris. Paris, Bailliere 1865; 3: 654-712.  
Bouillaud JB, Arch Gen Med 1823 Illtyd James T, Matheson NM. Thrombophlebitis in cancer. Practitioner 1935; 134: 683-4.

# Suivi de cohorte de la population danoise entre 1977 et 1992 :

registre national des patients  
registre danois du cancer

15348 cas de TVP  
11305 cas d'EP

TVP : 1737 cancers contre 1372 attendus  
EP :

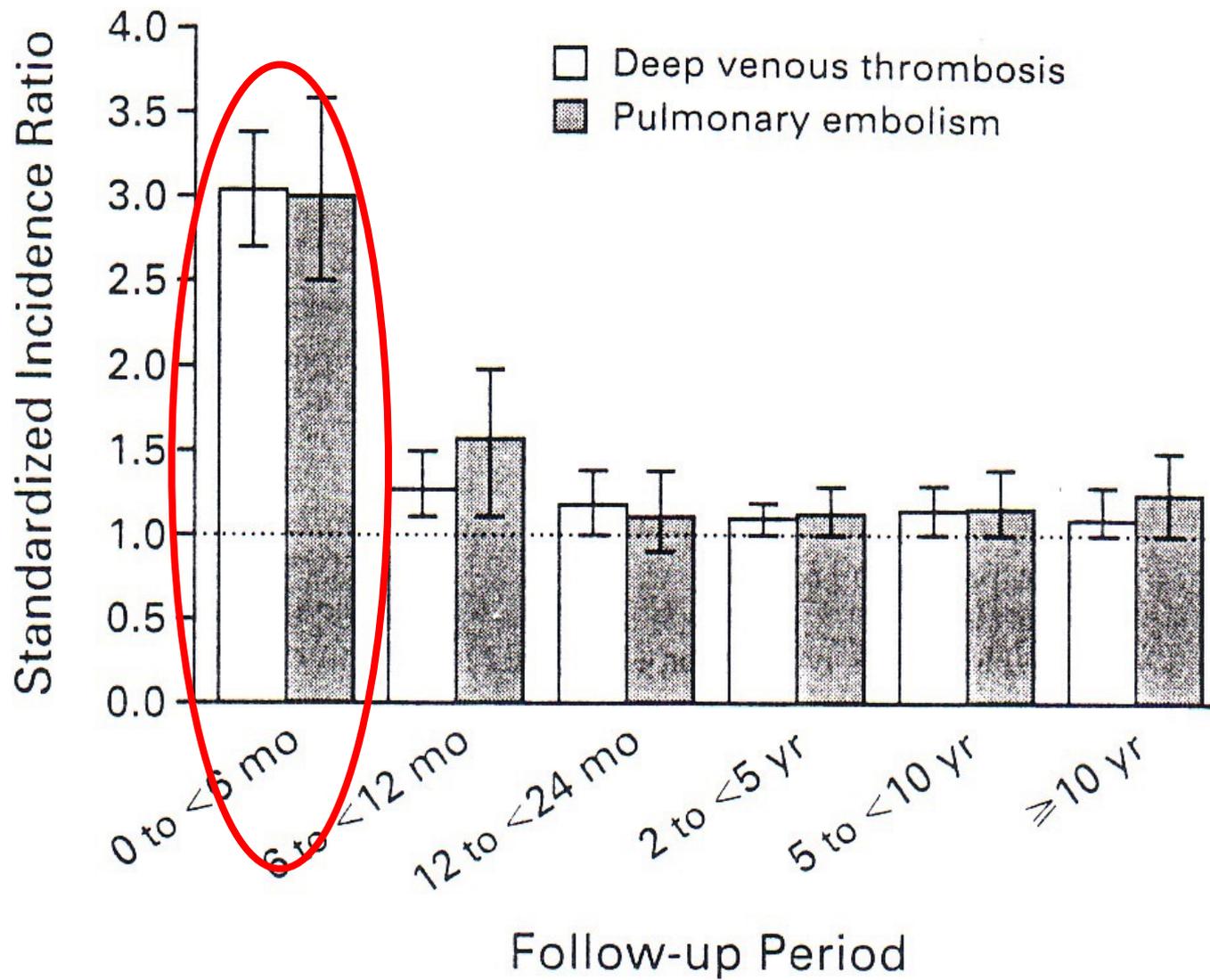
**OR : 1,3** IC 95 [1,21 - 1,33]  
**OR : 1,3** IC 95 [1,22 - 1,41]

Pancréas, ovaire, foie (CHC) et le cerveau

OR = 3,6 avant 60 ans, OR = 2,2 entre 60 en 74 ans, OR = 1,8 après 75 ans

Sorensen, New Eng J Med 1998 Apr 23; 338(17) : 1169-1973





# Suivi de cohorte de la population suédoise entre 1965 et 1983 :

registre national des patients ambulatoires  
registre suédois du cancer

61998 patients ont présenté un événement thromboembolique (1989)

## Au moment du diagnostic ou dans la première année qui a suivi :

2509 cancers diagnostiqués	<b>OR : 4,4</b>	IC 95 [4,2 – 4,6]
Maladie de Vaquez	<b>OR : 12,9</b>	IC 95 [8,6 – 18,7]

Pancréas, ovaire, foie (CHC), cerveau et Hodgkin : **OR > 5**  
Patients âgés < 65 ans : **OR : 6,7**

## Dans les années suivantes : 6081 cancers diagnostiqués soit un OR 1,3

Baron JA, Lancet 1998 Apr 11; 351(9109) : 1077-80



# Etude prospective portant sur 260 patients ayant une TVP prouvée

5 cancers découverts au moment du bilan initial (3,3 %)

250 patients suivis pendant 2 ans

105 patients ayant une TVP secondaire (chirurgie, ...)

145 patients ayant une TVP dite idiopathique

## Diagnostic de cancer au moment de la thrombose veineuse :

0 % dans le groupe « secondaire », 3,3 % dans le groupe « idiopathique »

## Diagnostic de cancer au cours du suivi :

TVP secondaires : 2 patients sur 105 (1,9 %)

TVP idiopathiques : 11 patients sur 145 (7,6) soit un **OR à 2,3**

Prandoni, New Eng J Med 1992 Oct 15; 327(16) : 1128-33

Etude prospective portant sur 260 patients ayant une TVP prouvée

145 patients ayant une TVP dite idiopathique

110 patients n'ont fait qu'un seul épisode  
35 patients ont récidivé

6 cancers chez ces 35 patients (17,1 %)

**Thromboses récidivantes / thromboses secondaires : OR : 9,8 p = 0,008**

**Thromboses récidivantes / thromboses idiopathiques isolées : OR : 4,3 p = 0,043**

Prandoni, New Eng J Med 1992 Oct 15; 327(16) : 1128-33

# Cancer et maladie veineuse thromboembolique

## Face à un événement thromboembolique :

Faut-il rechercher un cancer ?  
Selon quelle stratégie ?

## Chez un patient ayant une néoplasie et une MVTE :

Quel traitement curatif proposer ?  
Pour quelle durée ?

## Faut-il un traitement préventif ?

Prévention de la MVTE  
Action « anti-cancéreuse des HBPM »

# Face à un événement thromboembolique :

Faut-il rechercher un cancer ?  
Selon quelle stratégie ?

**LA PRISE EN CHARGE INITIALE**

**L'ENQUETE ETIOLOGIQUE**

**LE TRAITEMENT**

# DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DE LA MVTE

**Absolue nécessité**

# ETIOLOGIE INCONNUE

60 %

- **Indispensable dans le raisonnement médical**
- **Adaptée au malade et à son environnement**
- **Ne signifie pas hospitalisation**
- **Ne signifie pas bilan exhaustif**

# DEFICIT EN INHIBITEURS DE LA COAGULATION

MALADIE DE SYSTEME

NEOPLASIE



**Sujet > 50 ans**

**Sujet < 50 ans**

DIAGNOSTIC

**Interrogatoire +++**

**Examen clinique complet +++**

**Examens complémentaires ciblés +**

## Tous les cancers

**Il n'est pas démontré qu'un bilan exhaustif à la recherche d'un cancer améliore le pronostic**

# Dépistage du cancer lors de la MVTE non provoquée

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S et al; **SOME Investigators**  
Screening for Occult Cancer in Unprovoked Thromboembolism  
N Engl J Med 2015; 373(8) : 697-704

Essai canadien randomisé multicentrique en ouvert

« Le dépistage initial systématique du cancer par imagerie après une MVTE idiopathique permet-il de réduire le taux de cancers détectés au cours du suivi »

862 patients ayant une TVP proximale ou une EP

Dépistage limité :

interrogatoire, examen clinique, Rx pulm, NFS, BH, créat

homme > 40 ans : TR et PSA

femme > 40 ans : mammographie

femme entre 18 et 70 ans : frottis cervico-vaginal

Groupe interventionnel :

scanner abdomino-pelvien injecté avec endoscopies virtuelles

A un an :     taux de cancer dépisté = 3,9 %  
                  3,2 % (dépistage limité) et 4,5 % (groupe interventionnel)     p = 0,28

Dépistage précoce :             84 % contre 81 %   p = 1.0

Délai diagnostique :            4 mois versus 4,2 mois

Stade précoce :                 0,71 % versus 0,23 %

Décès :                            **1,2 % versus 1,4 %**

Décès lié au cancer :           **0,9 % versus 1,4 %**

**Il faut 91 patients scannés pour diagnostiquer un cancer supplémentaire précoce**  
**Il faut 450 à 500 scanners pour engendrer une tumeur radio-induite**

[Lancet Oncol](#). 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

**Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial.**

[Robin P](#)<sup>1</sup>, [Le Roux PY](#)<sup>1</sup>, [Planquette B](#)<sup>2</sup>, [Accassat S](#)<sup>3</sup>, [Roy PM](#)<sup>4</sup>, [Couturaud F](#)<sup>5</sup>, [Ghazzar N](#)<sup>6</sup>, [Prevot-Bitot N](#)<sup>7</sup>, [Couturier O](#)<sup>8</sup>, [Delluc A](#)<sup>5</sup>, [Sanchez O](#)<sup>2</sup>, [Tardy B](#)<sup>9</sup>, [Le Gal G](#)<sup>10</sup>, [Salaun PY](#)<sup>11</sup>; [MVTEP study group](#)

## INTERPRETATION:

A strategy including limited screening and a (18)F-FDG PET/CT was not associated with a significantly higher rate of cancer diagnosis after unprovoked venous thromboembolism. The risk of subsequent cancer diagnosis was, however, lower in patients who had negative initial screening that included (18)F-FDG PET/CT than in patients who had negative initial limited screening. Whether or not (18)F-FDG PET/CT might be useful in a more selected population of patients with a high risk of cancer remains to be determined.

# La MVTE est un marqueur diagnostique de cancer

## Rechercher le cancer occulte

surtout si entre 50 et 65 ans  
surtout si TVP idiopathique, récidivante, bilatérale  
surtout dans les six premiers mois  
surtout si récidive sous AVK

Pancréas, ovaires, foie, cerveau, ...

Maladie de Vaquez et/ou Thrombocytémie essentielle

Devant une TVP idiopathique :

Examen clinique dont TR et TV

Radiographie pulmonaire

Hémogramme, ferritine, bilan hépatique

**Suivi régulier les 6 premiers mois (clinique et NFS)**

Mise à jour du suivi habituel de la population générale

Compléter par un scanner 4 étages si :

point d'appel clinique  
bilatérale

récurrente (sous ttt)

# NE PAS RATER UN SYNDROME MYELOPROLIFERATIF

**Maladie de Vaquez  
Thrombocytémie Essentielle**

**Prurit aquagénique  
Erythermalgie**

**Splénomégalie**

**Hémogramme : avant, au moment et après**

**Piège : Hypertension Portale (hypersplénisme)**

**Chez un patient ayant une néoplasie et une MVTE :**

Quel traitement curatif proposer ?  
Pour quelle durée ?

# Récidives et Hémorragies chez les patients ayant un cancer et une MVTE traitée par anticoagulants

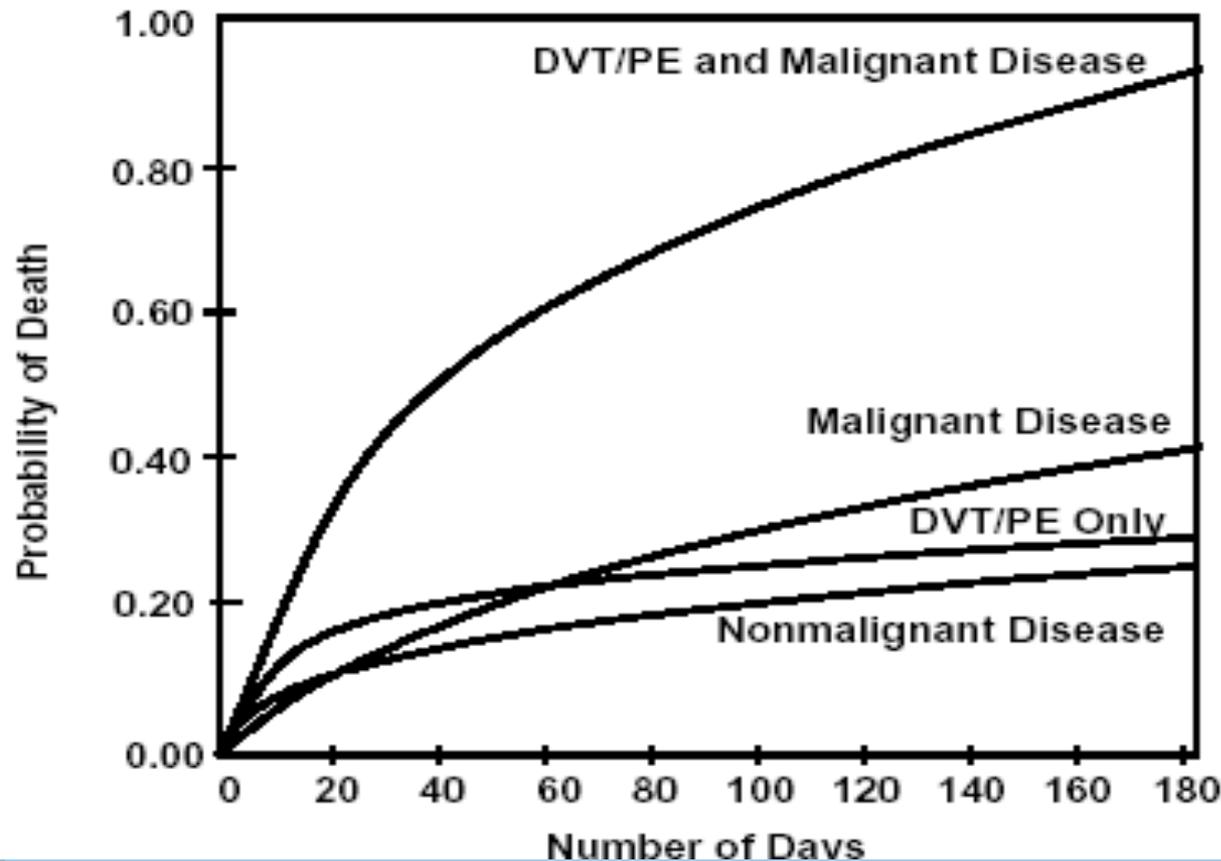
Etude prospective

842 patients avec une MVTE dont 181 patients ayant un cancer connu

	Patients without cancer N = 661	Patients with cancer N = 181	Hazard ratio
Recurrent VTE (%)	6.8 (3.9-9.7)	20.7 (15.6-25.8)	3.2 (1.9-5.4)
Major bleeding (%)	4.9 (2.5-7.4)	12.4 (6.5-18.2)	2.2 (1.2-4.1)

Prandoni et al. Blood 2002; 100: 3484-8

# Cancer, MTEV , Risque de décès



- data from Medicare discharges
- over 8 million pts 1988-1990
- cumulative probability of death w/in 183 days
- RRR of death 3 fold higher in pts with VTE and Cancer
- nonmalignant: CVA, CAD, DM, CHF, COPD, pneumonia, nephrotic syndrome

# CLOT Trial

Etude multicentrique, randomisée, ouverte

676 patients ayant un cancer et une TVP proximale et/ou une EP

Dalteparine : 200 UI/kg/j pendant un mois puis 150 U/kg/j pendant 5 mois  
Dalteparine puis relais AVK (warfarine)

80 événements thromboemboliques symptomatiques dans le suivi

27 dans le groupe dalteparine

53 dans le groupe warfarine

**Risque cumulatif de récurrences : 17 % (warfarine) à 9 % (dalteparine)**

**Diminution du risque de récurrences de 52 % (p = 0,002)**

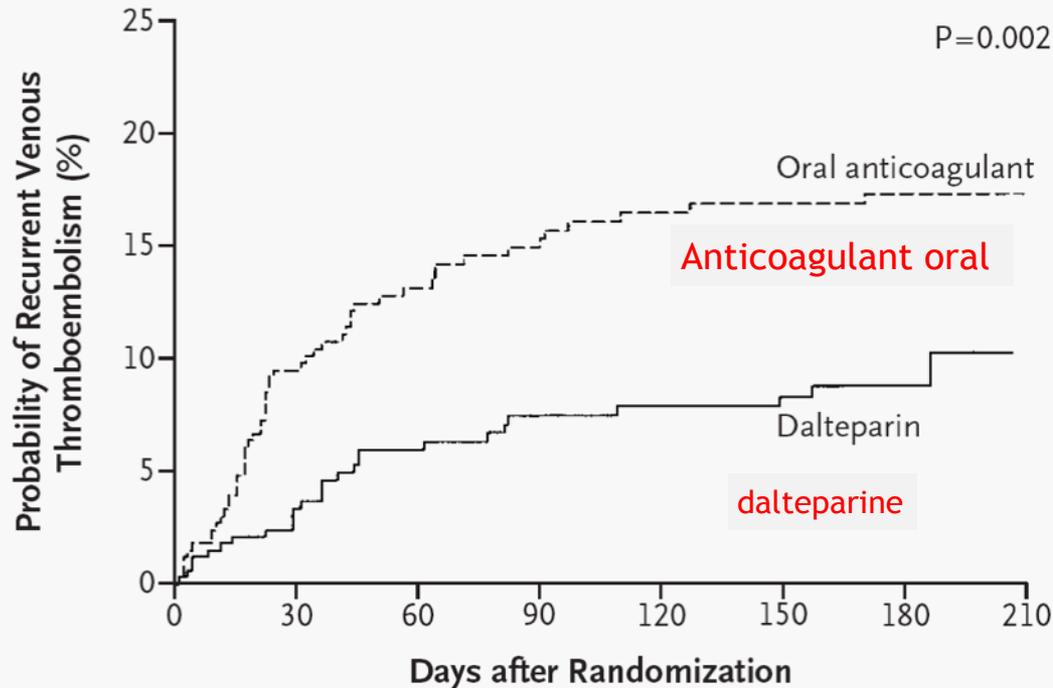
**13 patients à traiter pour prévenir une thrombose veineuse**

**Aucune différence en terme de complications hémorragiques**

**39 % de décès dans chaque groupe (évolutivité du cancer dans 90 %)**

Lee AY. NEJM 2003 ; 349 : 146-53

# Récidive ETE



17.4 %

8.8 %

## No. at Risk

Dalteparin	336	301	264	235	227	210	164
Oral anticoagulant	336	280	242	221	200	194	154

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

## 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*

LMWH is the preferred approach for the initial 5 to 10 days of anticoagulant treatment of the cancer patient with established VTE.

LMWH given for at least 6 months is also the preferred approach for long-term anticoagulant therapy.

After 6 months, indefinite anticoagulant therapy should be considered for selected patients with active cancer, such as those with metastatic disease and those receiving chemotherapy.

*Lyman et al. J Clin Oncol 2007; 25*

# S O R

Standards,  
Options &  
Recommandations



Standards, Options : Recommandations 2008

Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer

Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer

Date de validation : février 2008



RPC-SOR « Thromboses et cancer »  
© FNCLCC, 2008.



84<sup>èmes</sup> Journées de l'APHO  
28 et 29 mars 2010  
Brest, Les ateliers des Capucins

« L'APHO EN TOUTE PROMISE  
OISE - CAP SUR LE CALLOSI »

Le traitement de la MTEV  
chez le patient atteint de cancer  
doit reposer sur l'utilisation d'HBPM  
à visée curative  
pendant au moins 3 mois.

Lors de la période initiale (jusqu'à 10 jours),  
il n'y a pas de spécificité  
et toutes les molécules ayant l'AMM sont  
utilisables chez un patient ayant un cancer

(HBPM, HNF, pentasaccharides, danaparoïde).

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, ...

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

CHEST Guideline

CHEST (2016)

**TVP proximale ou EP : Traitement anticoagulant > pas de ttt**

**Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban > AVK**

**Si pas AOD, AVK > HBPM**

**Si cancer : HPBM > AVK et AOD**

**Après 3 mois : maintenir le même traitement**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## ANNEXE

### COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux

*Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.*

### ► Cas des patients ayant un cancer

Pour le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés, notamment HBPM à dose curative, HNF, fondaparinux. Au-delà des 10 premiers jours, des recommandations françaises et internationales préconisent de poursuivre le traitement par HBPM à dose curative pendant une durée optimale de 6 mois, ou à défaut 3 mois minimum. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM dans le traitement prolongé de la MTEV symptomatique et la prévention de ses récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

La Commission n'est pas favorable à l'utilisation des différents AOD chez ces patients, car peu représentés dans les études.

### *Rivaroxaban (XARELTO)*

Depuis le dernier avis de réévaluation de 2014, les principales modifications de RCP apportées ont concerné les rubriques :

- Précaution d'emploi et mise en gardes et effets indésirables: ajout du risque de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique.
- Propriétés pharmacodynamiques : ajout des résultats des études XALIA (indication TVP et EP) et XANTUIS (indication FANV).

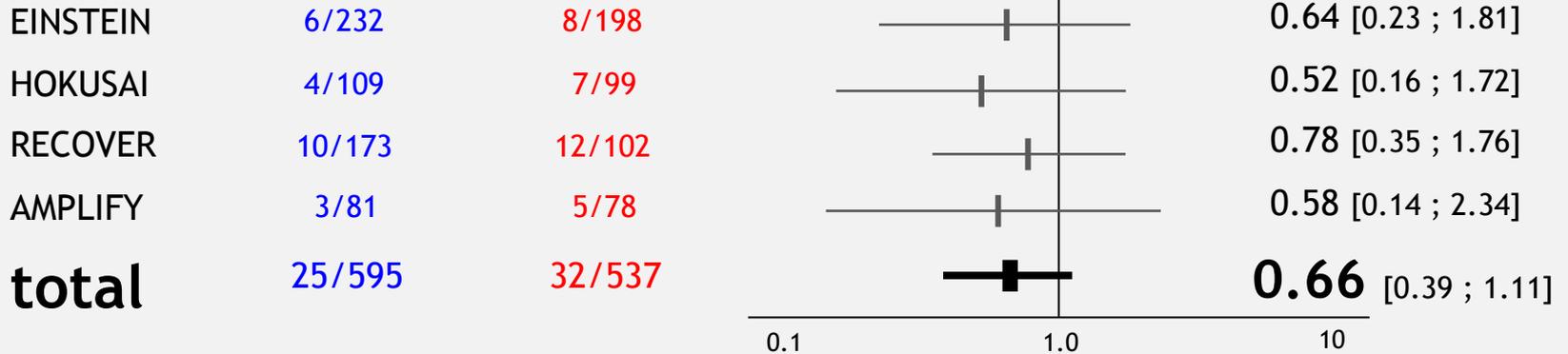
Il est à noter qu'après examen des données cliniques chez les patients cancéreux dans les indications traitement de la TVP et de l'EP, le CHMP n'a pas souhaité l'ajout d'une précaution d'emploi de XARELTO dans cette population, à la différence des autres AOD. Cette décision a été prise considérant l'effectif des patients ayant un cancer évolutif au regard de l'effectif total des études et la diversité des patients (différentes formes et sévérités des cancers). Selon le CHMP, la décision du traitement par rivaroxaban chez le patient cancéreux est laissée à la discrétion du médecin traitant (décision CHMP du 26 mars 2015).

# AOD et METV si cancer : méta-analyse

## Rec ETE

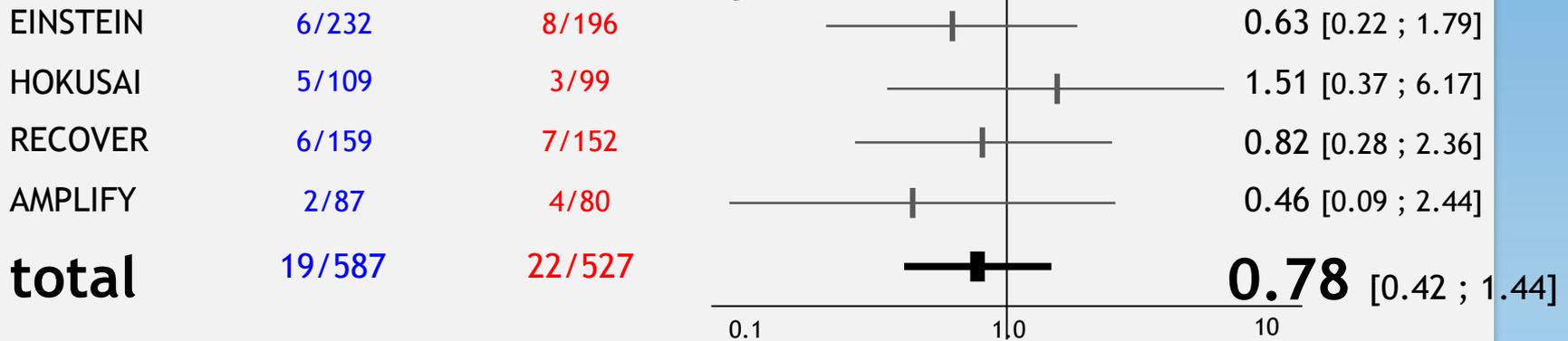
### AOD HBPM 5-10 j / AVK

RR [CI95%]



## Hgie majeure

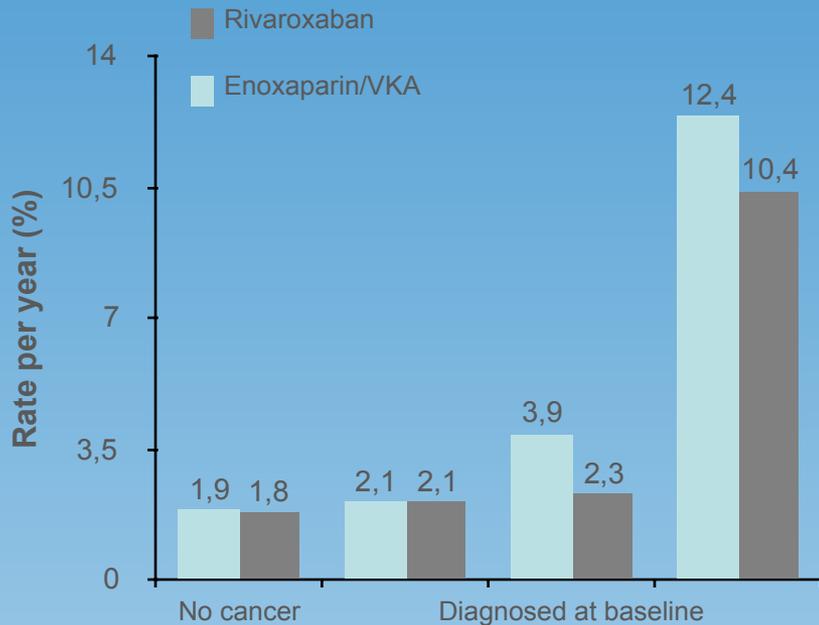
### AOD HBPM 5-10 j / VKA



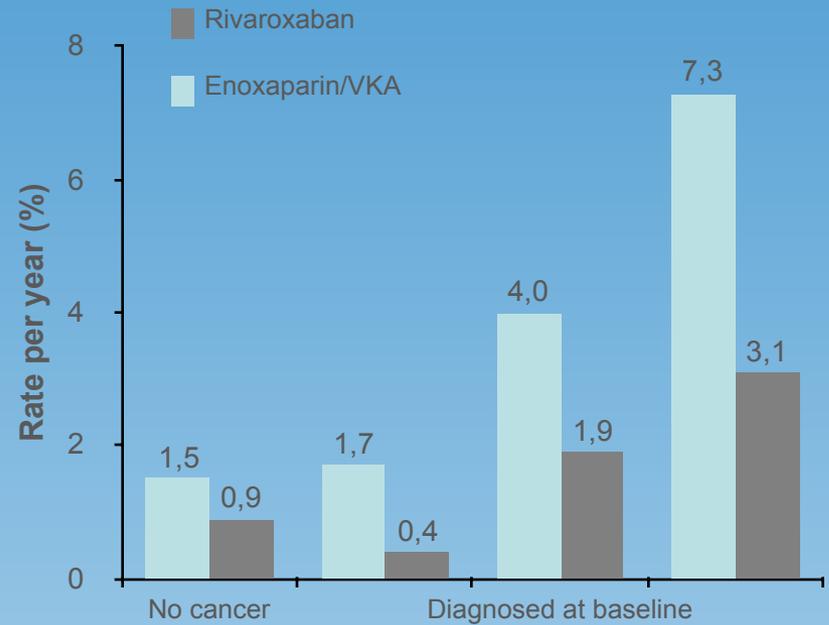
Carrier M et al. *Thromb Res* 2014;134:1214-9.

# EINSTEIN DVT/PE: Outcomes by Cancer Status

## Recurrent VTE (ITT population)



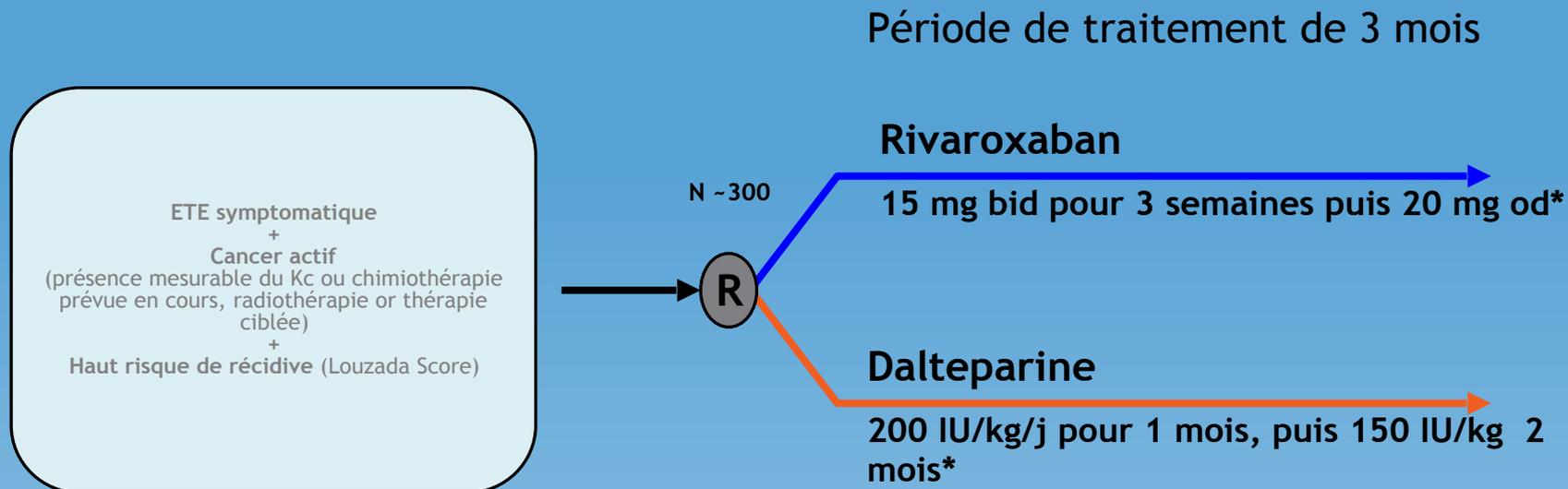
## Major bleeding (safety population)



**Active cancer**  
(At baseline or diagnosed during study)

**Active cancer**  
(At baseline or diagnosed during study)

# Etude pilote CASTA-DIVA : plan d'expérience



Prospective, multicentre, **R**andomised, **O**pen-label, pilot non-inferiority trial with **B**linded **E**valuation of end-points (**PROBE**)

\*Dose réduite si thrombopénie dans les 2 bras

# Select-d : Patients Baseline Characteristics

select-D

## Baseline characteristics

	Rivaroxaban (n=203)	Dalteparin (n=203)
Age, years, median (range)	67 (22–87)	67 (34–87)
Gender male, %	54	48
Metastatic cancer, %	59	59
ECOG performance status, %		
0 or 1	72	76
2	26	21
Qualifying VTE, %		
Symptomatic VTE	46	48
Incidental PE	54	52

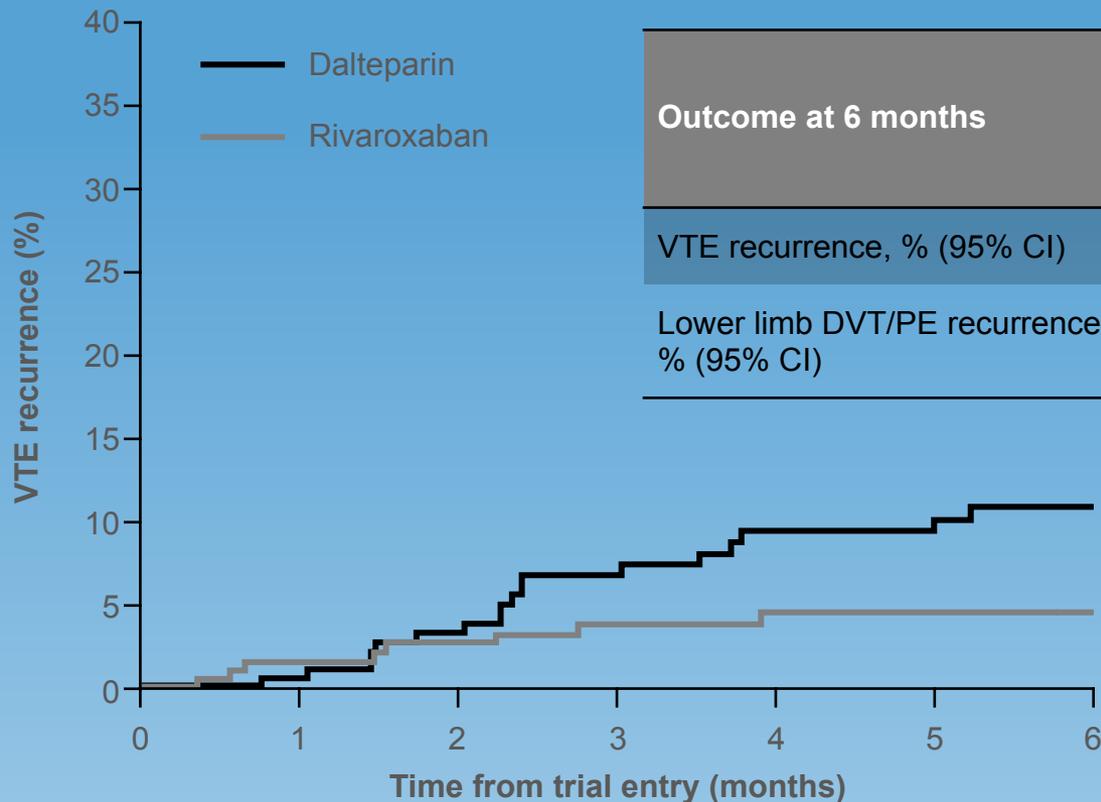
## Primary tumour type

Tumour type, %	Rivaroxaban (n=203)	Dalteparin (n=203)
Colorectal	27	23
Lung	11	12
Breast	9	10
Ovarian	5	9
Pancreatic	9	5
Lymphoma	5	6
Oesophageal/ gastro-oesophageal	5	9
Prostate	6	3
Bladder	5	2
Other	18	21



# Select-d Primary Outcome:

Lower Incidence of VTE Recurrence Events with Rivaroxaban Versus Dalteparin



## Number at risk

Dalteparin	203	171	139	115
Rivaroxaban	203	174	149	134

# Traitement préventif et cancer



---

# Recommandations nationales et internationales

INCA – ANSM

ASCO

ISTH

# Prophylaxie primaire de la MTEV chez les patients atteints de cancer durant la chimiothérapie

- ✓ **Pas de prophylaxie recommandée en routine par les sociétés savantes (ASCO et ISTH) pour les patients cancéreux sous chimiothérapie**
- ✓ **Cependant, depuis 2013, les recommandations de l'ASCO et de l'ISTH préconisent une prophylaxie primaire dans certains cas**

Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013;31:2189–2204.

Farge et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70.

# Prophylaxie primaire de la MTEV chez les patients atteints de tumeur solide



American Society of Clinical Oncology

**«Du fait du petit nombre d'essais randomisés contrôlés, les cliniciens devront considérer au cas par cas la possibilité d'une thromboprophylaxie chez les patients atteints de tumeurs solides et recevant une chimiothérapie.**

**Le traitement prophylactique devra être accompagné d'une discussion avec le patient concernant le rapport bénéfice/risque d'un tel traitement ainsi que le dosage et la durée du traitement . »**

**→ Notion de patients « highly selected » = patients à risque**

**→ Intérêt d'avoir un score pour quantifier le risque**

Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013;31:2189–2204.



# Prophylaxie primaire de la MTEV chez les patients atteints de tumeur solide

**ISTh** International Society on  
Thrombosis and Haemostasis

- *« Une prophylaxie primaire des événements thromboemboliques peut être indiquée chez les patients atteints de cancer du pancréas, localement avancé ou métastatique, traité par chimiothérapie et ayant un risque hémorragique bas. »*

**Grade 1B**

- *« Une prophylaxie primaire des événements thromboemboliques peut être indiquée chez les patients atteints de cancer du poumon, localement avancé ou métastatique, traité par chimiothérapie et ayant un risque hémorragique bas. »*

**Grade 2B**

Farge et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70.



# Prophylaxie primaire de la MTEV chez les patients atteints de myélome

**«Les patients atteints de myélome multiple et recevant un traitement à base de thalidomide ou lenalidomide avec chimiothérapie et/ou dexaméthasone : prévention de la MTEV recommandée**

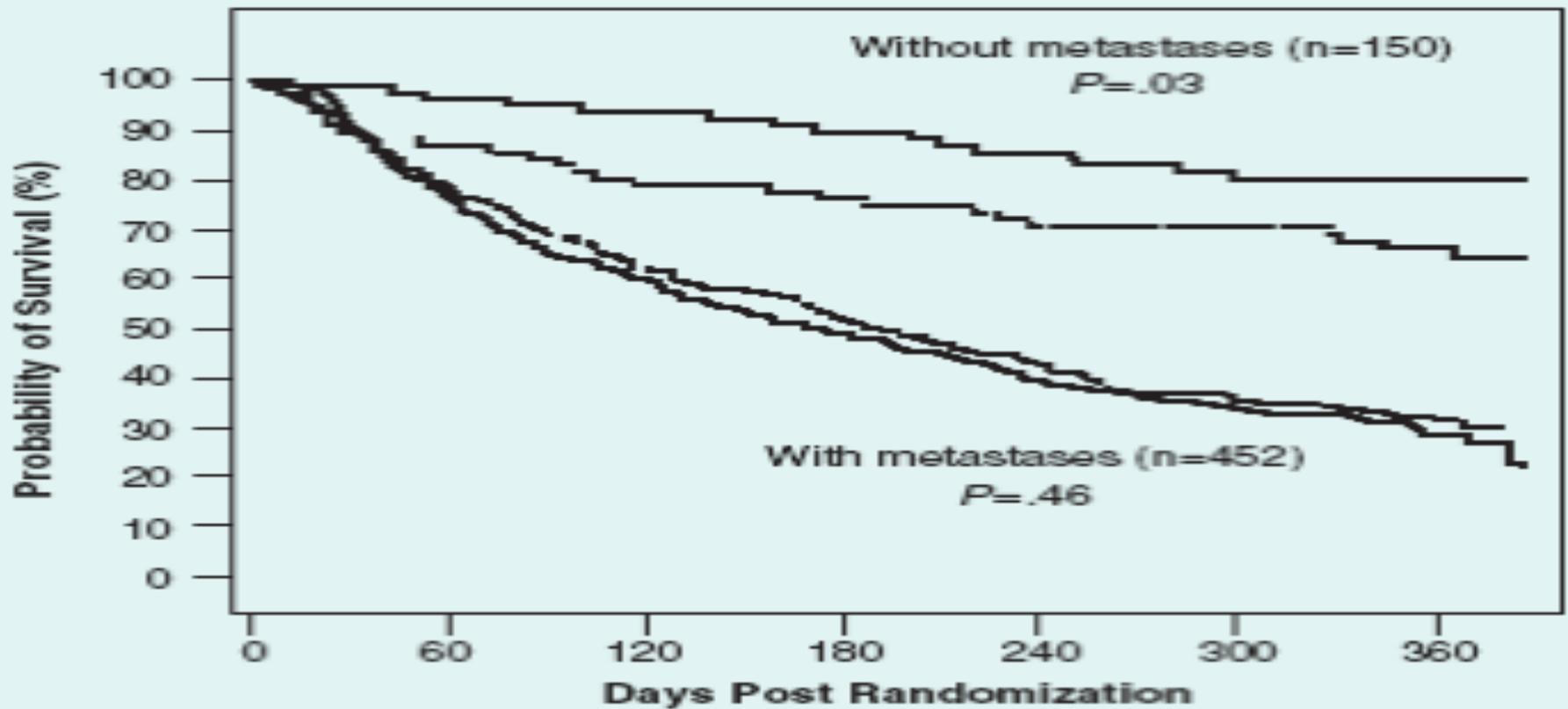
- par aspirine ou HBPM pour les patients à faible risque et
- par HBPM pour les patients à risque plus élevé

*Lyman GH,. J Clin Oncol 2013;31:2189–2204  
Frere C, Farge D. Thromb Hemost 2016.*

- **Apixaban 2,5 mgx2, Storrar N, ASH 2017**



# Traitement « anti-cancéreux ? »



Number of patients at risk:

Without metastases:

dalteparin	75	72	70	67	64	59	51
------------	----	----	----	----	----	----	----

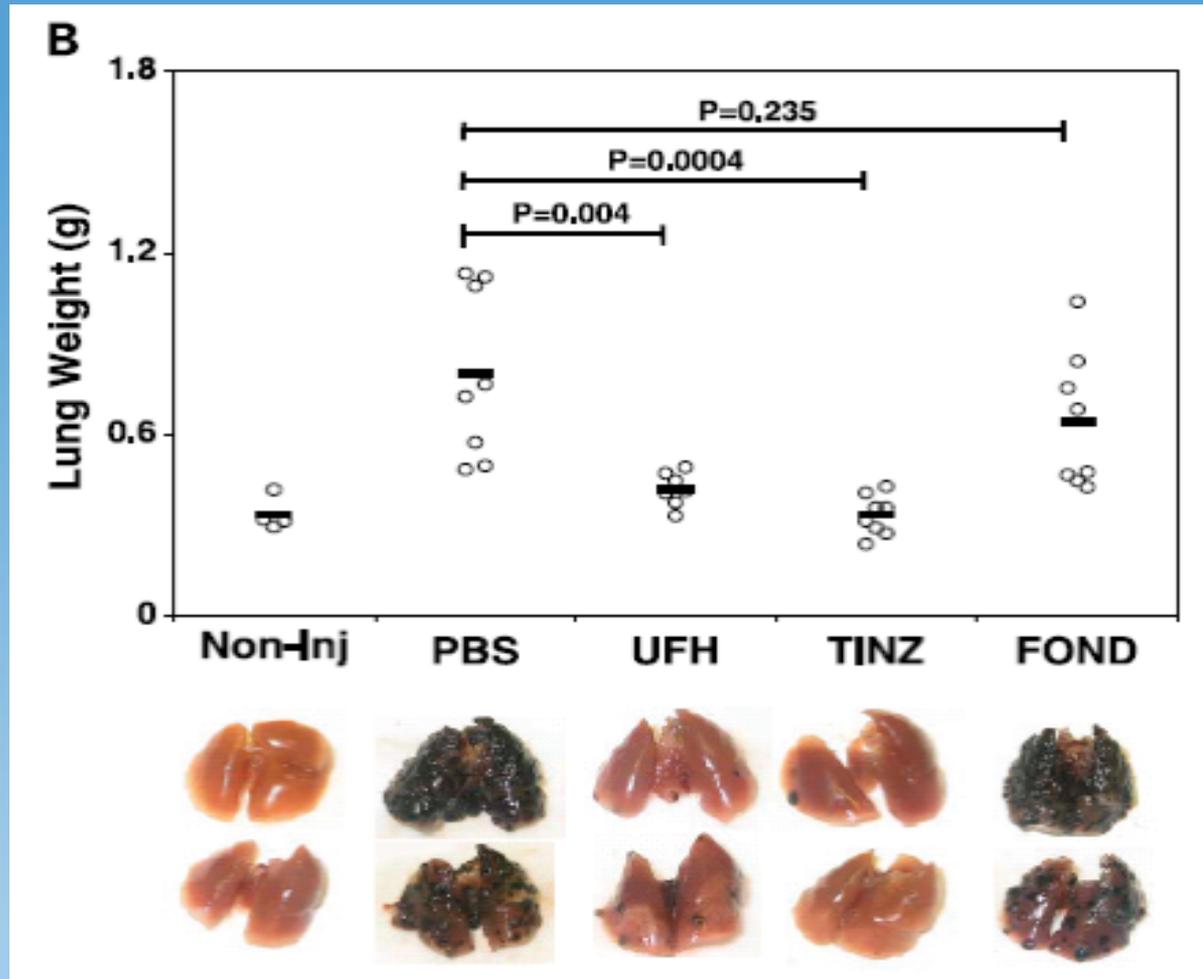
OAC	75	65	58	56	50	50	44
-----	----	----	----	----	----	----	----

With metastases:

dalteparin	221	167	132	107	87	74	51
------------	-----	-----	-----	-----	----	----	----

OAC	231	178	139	116	97	78	64
-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----

# LMWH reduce the number of experimental metastases



Stevenson. Clin cancer res 2005

# TILT: Tinzaparin In Lung Tumors

## Rational

Lung cancer is the most common cancer worldwide

1.2 million incident cases annually

34 000 deaths each year in the UK; 27 000 in France

Overall survival < 10% at 5 years

Mortality remains high even in localized disease

# Objective and design

To evaluate the effect of Tinzaparin administered after surgery on the global survival of patients with completely resected non-small-cell-lung cancer of stage I, II or IIIA.

Prospective, multicentric, randomized, open-label trial

# Treatments

Reference : surgical resection with or without adjuvant chemotherapy according to local practice in each center

Experimental : tinzaparin, administered in addition to reference therapy, subcutaneously, od, at a dose of de 100 UI/kg, started before 8 weeks after surgery and given for 12 weeks.

# MERCI DE VOTRE ATTENTION

