

Traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique dans le contexte de cancer



Francis Couturaud
EA3878, GETBO,
IFR148, CIC INSERM 1412
Département de médecine interne et
pneumologie
CHU Cavale Blanche, Brest



Disclosures

Dr. Couturaud reports having received:

- **Industrial**
 - research grant support from Pfizer
 - and fees for board memberships or symposia from Bayer, Astra Zeneka, BMS, Daiichi Sankyo, Boehringer, GSK
 - and having received travel support from Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, Bristol-Myers Squibb, MSD, GSK, Roche, Novartis and Actelion.
- **Foundations, public:**
 - Fondation des maladies rares
 - PHRC nationaux, interrégionaux
 - Fond de dotation Archipel

Facteurs de risque de MTVE au cours du cancer

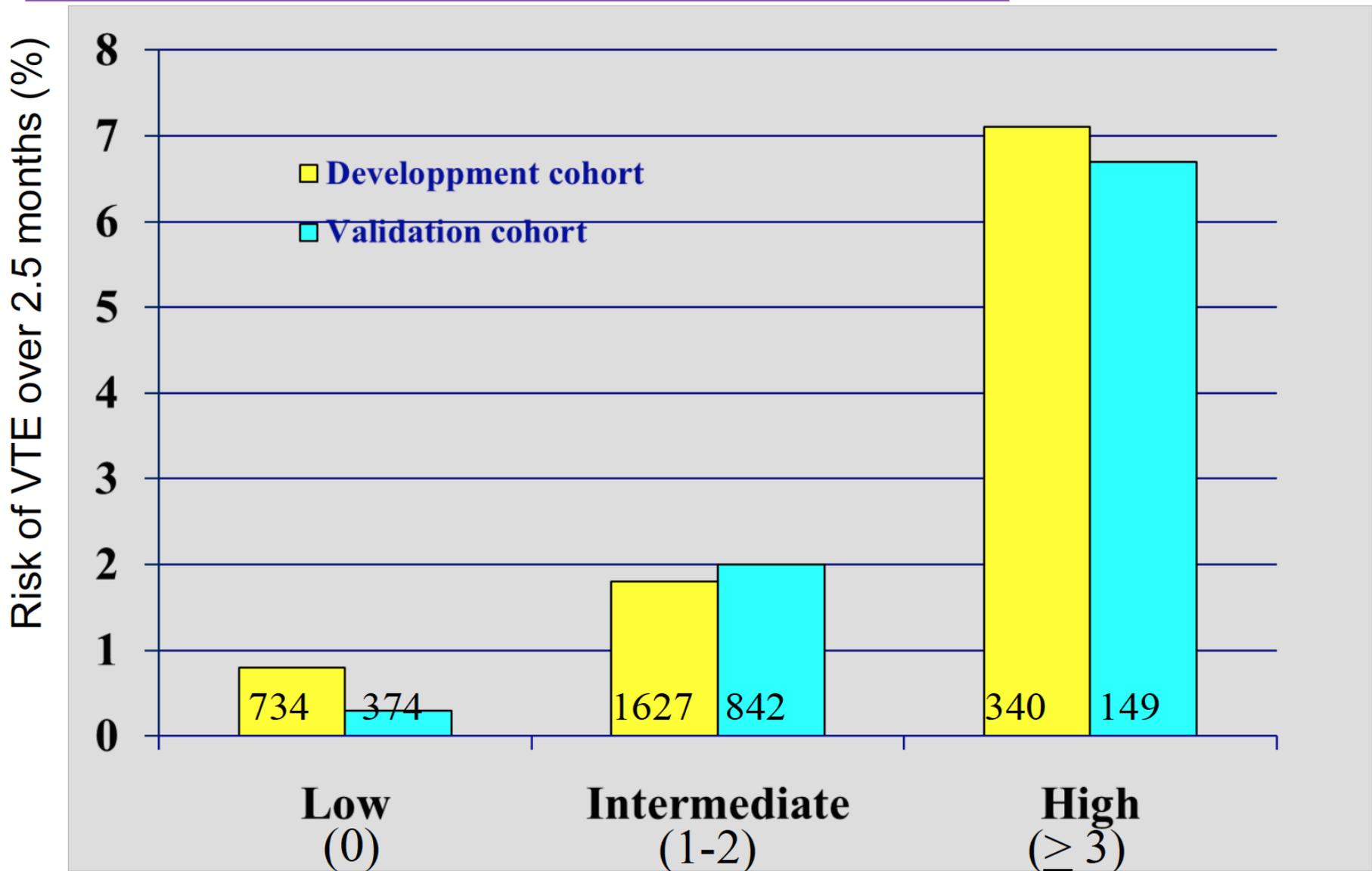
- Type de cancer: pancreas, myelome, poumon, estomac, ovaire
- Histologie: adénocarcinome
- Délais: les premiers mois
- Stade: métastatique
- Chimiothérapie: platine, anthracyclines, IMiDs
- Hormones
- Chirurgie for cancer
- Radiothérapie
- Soins de support: Erythropoéitine, transfusions
- Facteurs de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

Risque de MTEV pendant la chimiothérapie

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

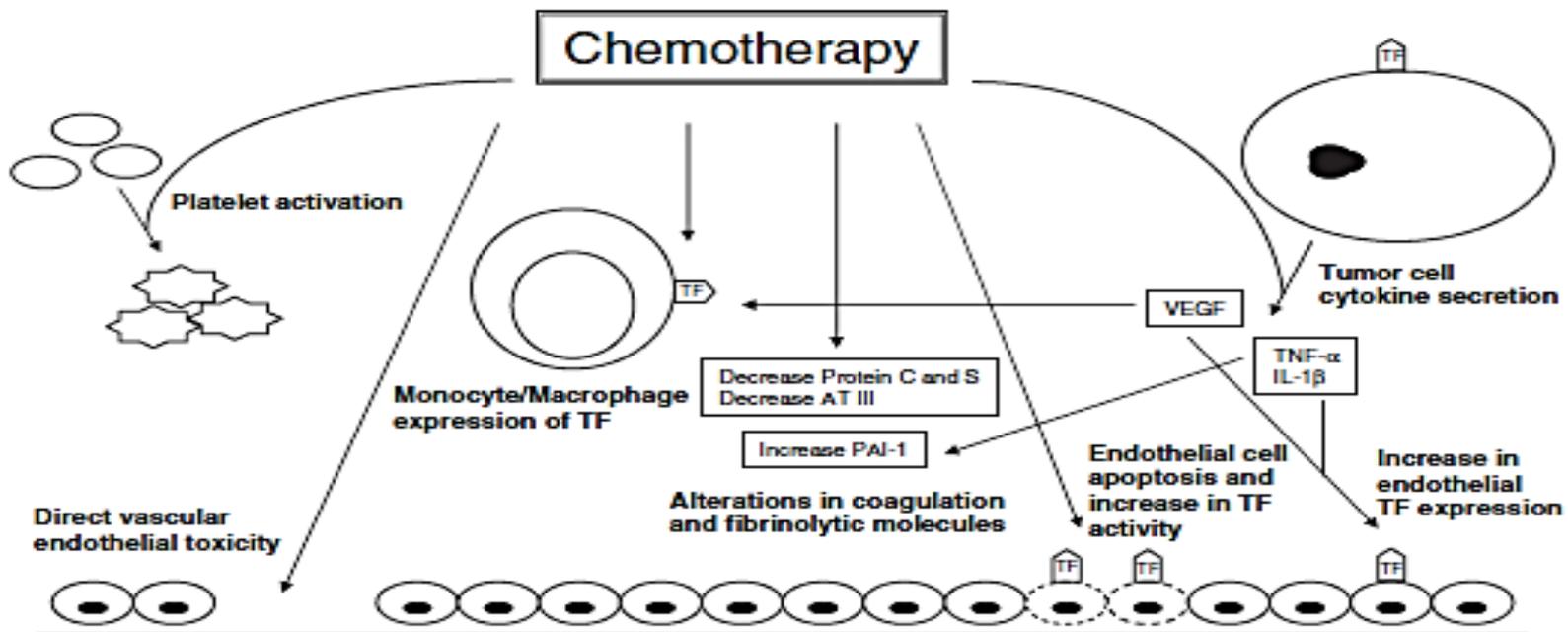
Characteristics	Score
Site of cancer	
Very high risk (pancreas, stomach)	2
High risk (lymphoma, lung, gynecological, genito-urinary)	1
Platelet count > 350,000/mm ³	1
Hemoglobin < 10g/dL	1
Leukocyte count > 11,000/mm ³	1
BMI > 35 kg/m ²	1

Risque de MTEV pendant la chimiothérapie



MTEV et chimiothérapie

- La chimiothérapie = facteur de risque indépendant de MVTE⁽¹⁾ : **OR : 6,5**
- Plusieurs mécanismes expliquent le rôle thrombogène des **chimiothérapies** ⁽³⁾ :



1. Khorana et al. J Thromb Haemost. 2007 Mar;5(3):632-4.

2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Arch Intern Med 2000;160:809-15

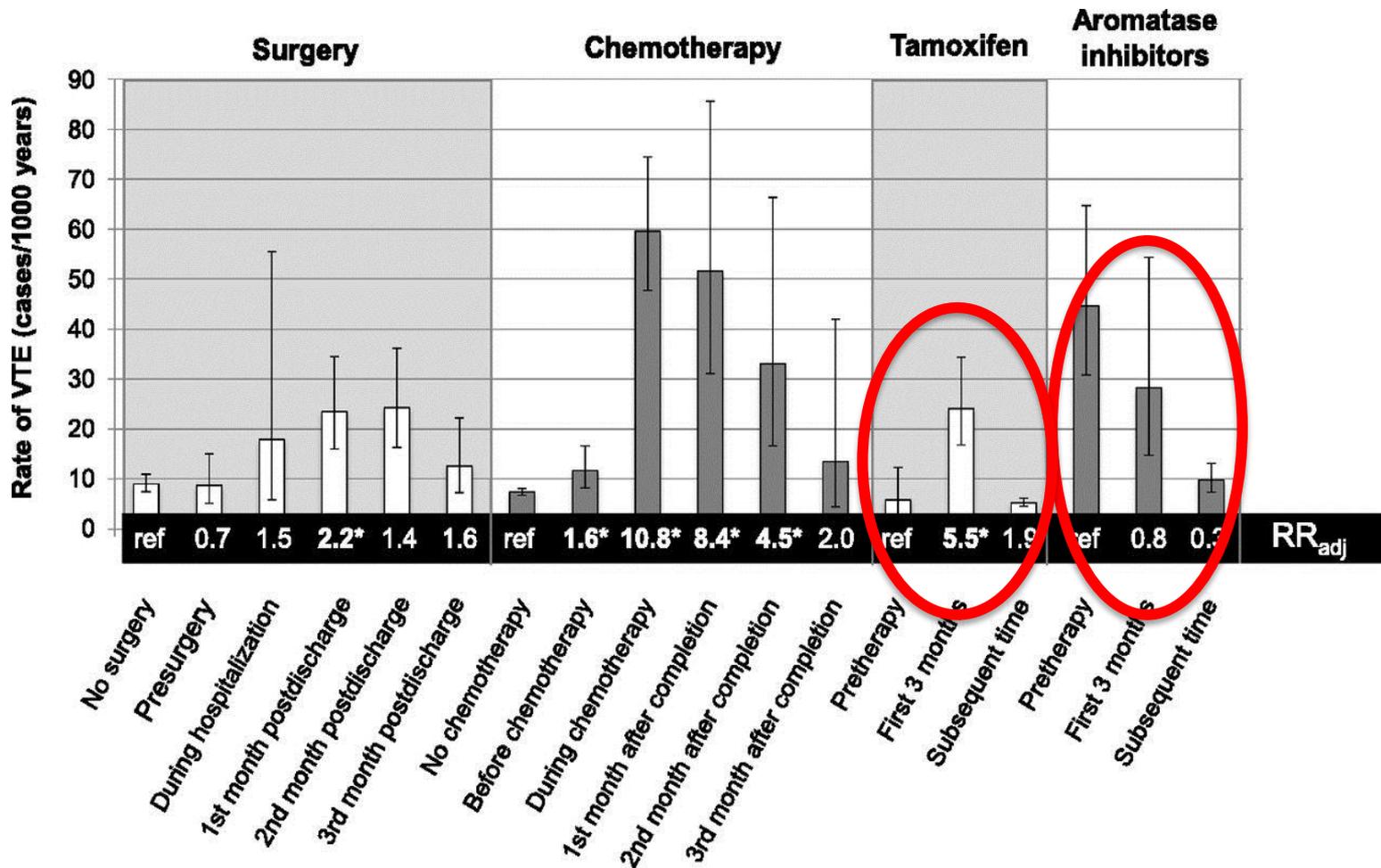
3. Haddad et al. Thromb Res. 2006;118(5):555-68

MTEV et chimiothérapie cytotoxique

PROTOCOLES A BASE DE CISPLATINE	Localisation tumorale	RR MTEV	% MTEV
Protocoles à base de Cisplatine Vs protocoles sans Cisplatine (Méta-analyse)	Oesophage/estomac/poumon/ ORL	1,67⁽¹⁾ p = 0,01	
ECF (epirubicine, cisplatine, 5 FU) vs EOX (epirubicine, oxaliplatine, capécitabine)	Oesophage/estomac (étude REAL-2)		15,1%⁽²⁾ 7,6%⁽²⁾
Cisplatine + Gemcitabine	Vessie, ovaire, poumon		28,4%⁽³⁾
Cisplatine + Irinotecan	Poumon, oesophage		16,9%⁽³⁾
Cisplatine + etoposide	Poumon		12,5%⁽³⁾
Cisplatine + pemetrexed	Poumon		14%⁽³⁾
Cisplatine + paclitaxel IV/IP	Poumon, ovaire		9,1%⁽³⁾
Cisplatine + radiothérapie	Utérus, ORL		9,6%⁽³⁾

1. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al.. J Clin Oncol 2012; 30: 4416–4426.
2. Oppelt et al. Vasc Med. 2015 Apr;20(2):153-61
3. Moore R, Adel N, Riedel E, et al. is. J Clin Oncol 2011; 29: 3466–3473.

MTEV et hormonothérapie ^{(1) (2)}



13 202 patientes avec cancer du sein

Même fréquence de MVTE sous aromatase ou sous tamoxifène

1. Walker et al. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English Health Care data. *Blood*. 2016;127(7): 849-857
2. Paulus, Jessica K., and Aaron S. Rosenberg. "Breast cancer and thrombosis: timing matters." *Blood* 127.7 (2016): 793-794

MTEV et EPO

-Méta-analyse sur 50 essais cliniques internationaux randomisés (11632 patients) ⁽¹⁾ :

- Incidence MTEV = **7,62%**
- Risque relatif che les patients qui reçoivent une EPO: **RR=1.75; (95% IC, 1.49-2.05)**
- Le risque le plus élevé de MTEV chez les patients recevant une EPO était retrouvé chez les patients atteints de cancer de l'utérus et de l'ovaire avec un risque de **2,45 (1,12-5,33)**

MTEV et immunomodulateurs

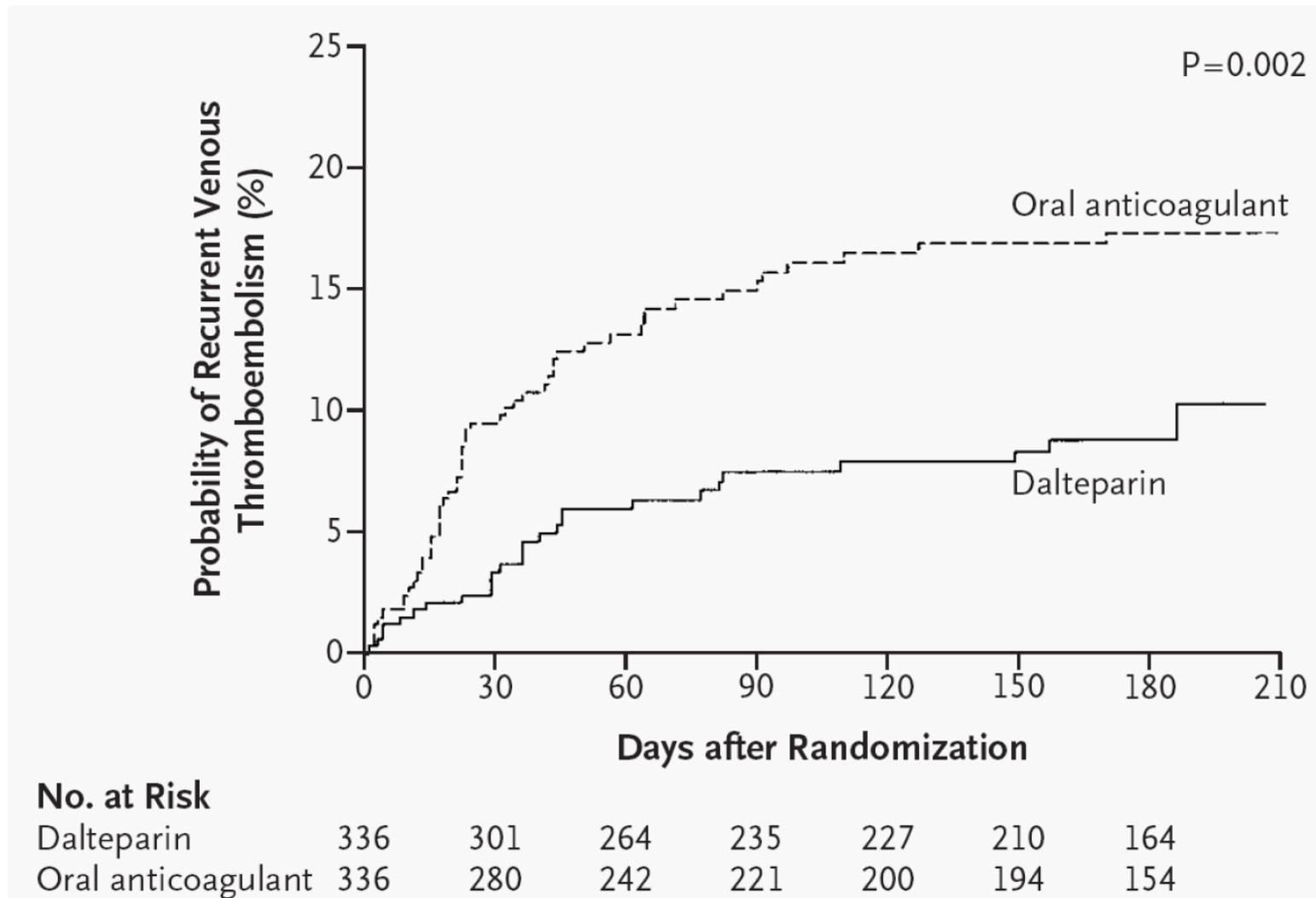
Tableau 1. Incidence des événements thrombotiques dans le MM traité par thalidomide sans prophylaxie thromboembolique.

	Phase	n	% TVP
Thalidomide monothérapie			
Weber <i>et al.</i> [*]	II	28	4
Rajkumar <i>et al.</i> [*]	II	31	3
Schey <i>et al.</i> [‡]	II	69	4
Mileshkin <i>et al.</i> [‡]	II	75	4
Neben <i>et al.</i> [‡]	II	83	4
Barlogie <i>et al.</i> [‡]	II	169	2
Thalidomide en combinaison			
Thalidomide et dexaméthasone			
Rajkumar <i>et al.</i> [*]	III	102	17
Cavo <i>et al.</i> [*]	II	19	26
Anagnostopoulos <i>et al.</i> [‡]	Rétrospective	47	8
Corso <i>et al.</i> [‡]	II	13	8
Osman <i>et al.</i> [‡]	II	45	7
Thalidomide et alkylant			
Facon <i>et al.</i> (Mel) [*]	III	125	12
Palumbo <i>et al.</i> (Mel) [*]	III	65	17
Moehler <i>et al.</i> (Cy) [‡]	II	119	4
Hovenga <i>et al.</i> (Cy) [‡]	II	38	3
Dimopoulos <i>et al.</i> (Cy) [‡]	II	54	4
Garcia-Sanz <i>et al.</i> (Cy) [‡]	II	71	7
Thalidomide et anthracycline			
Schutt <i>et al.</i> (VED) [*]	II	31	26
Zervas <i>et al.</i> (VAD) [*]	II	69	6
Zangari <i>et al.</i> (VAD-DCEP) [*]	III	50	28
Barlogie <i>et al.</i> (DTPACE) [‡]	II	162	34
Urbauer <i>et al.</i> (DCEP) [‡]	II	14	21

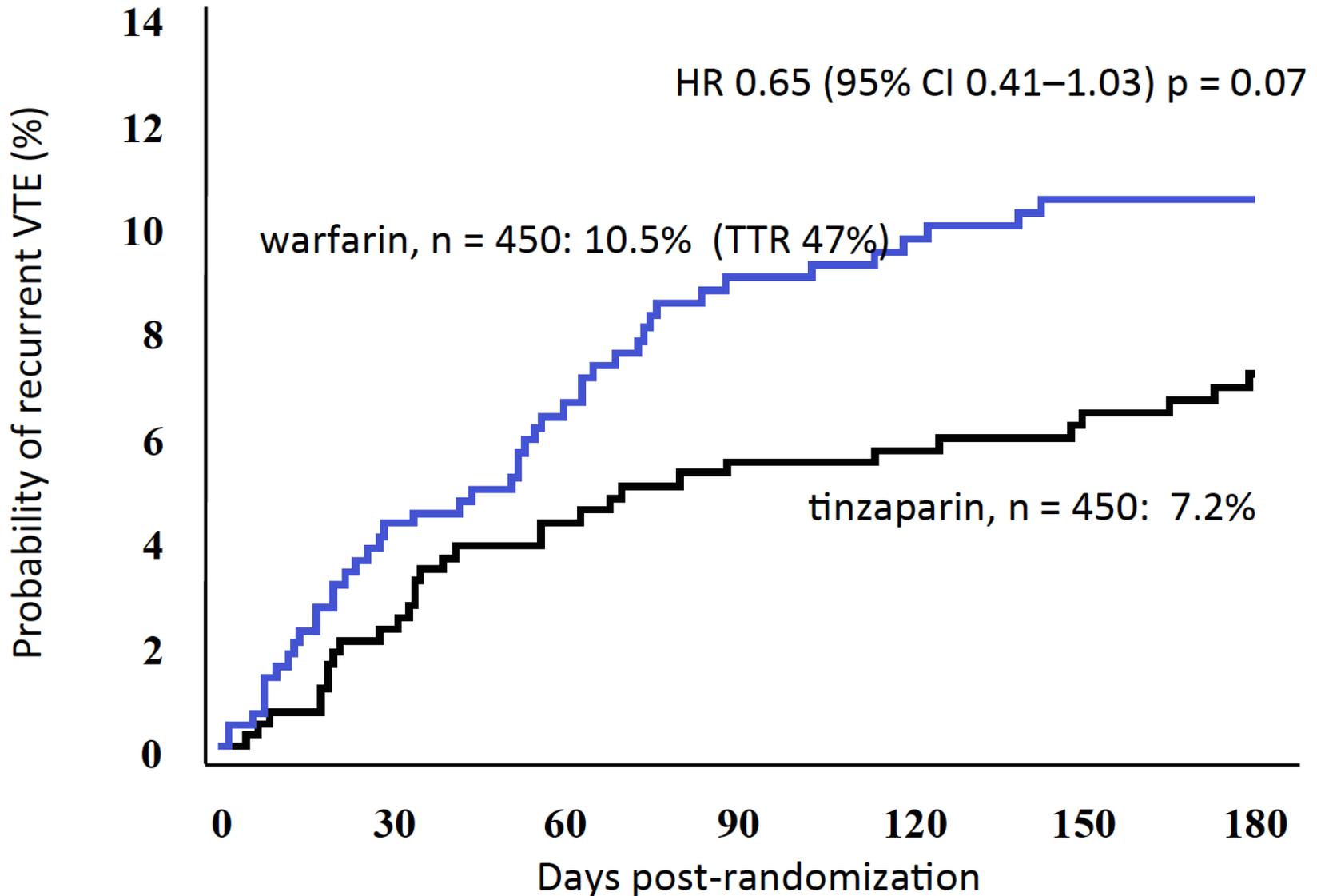
* Diagnostic † Rechute et réfractaire ‡ études de type II ou III

Les 3 à 6 premiers mois de traitement

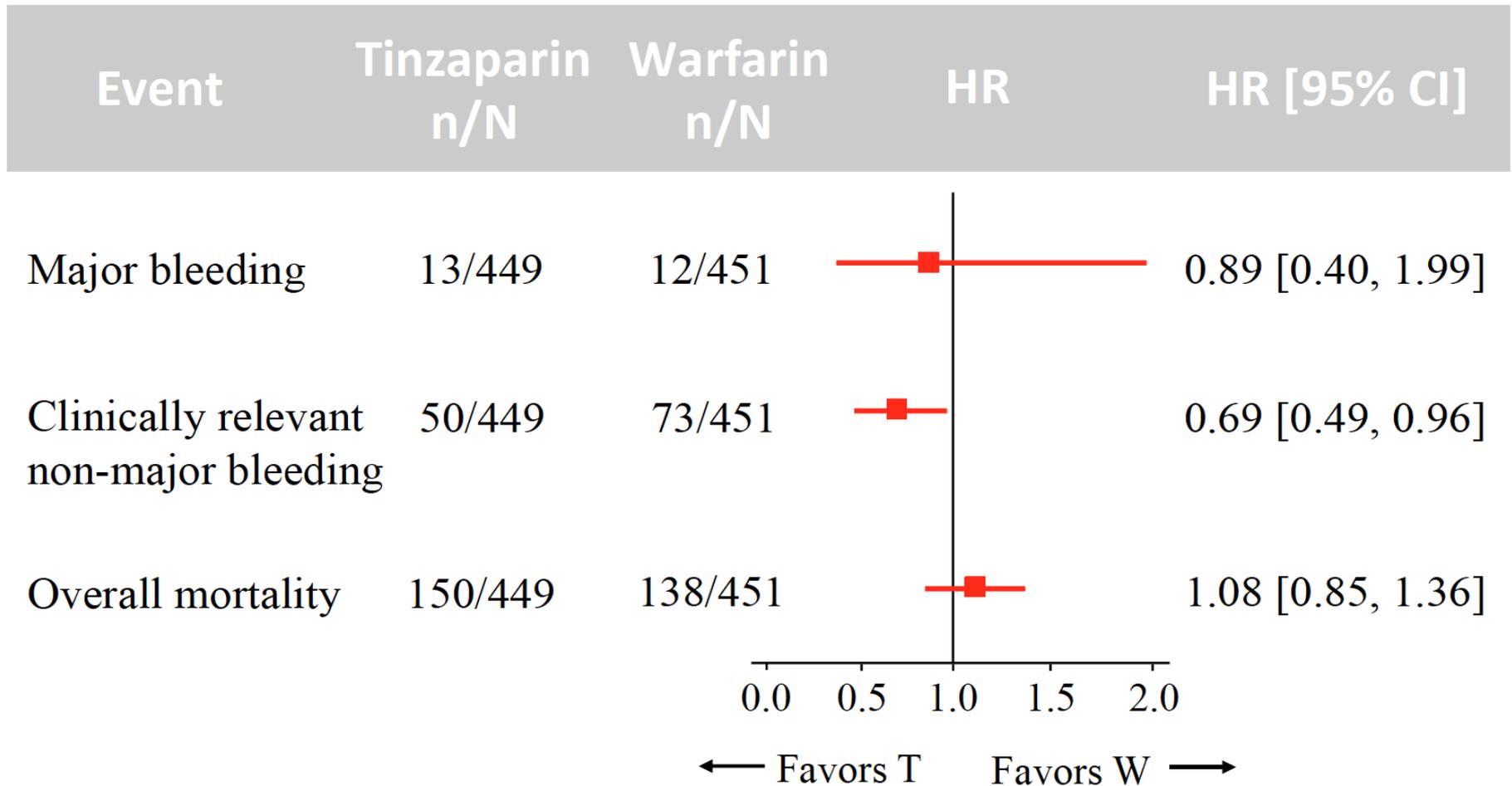
The CLOT Study



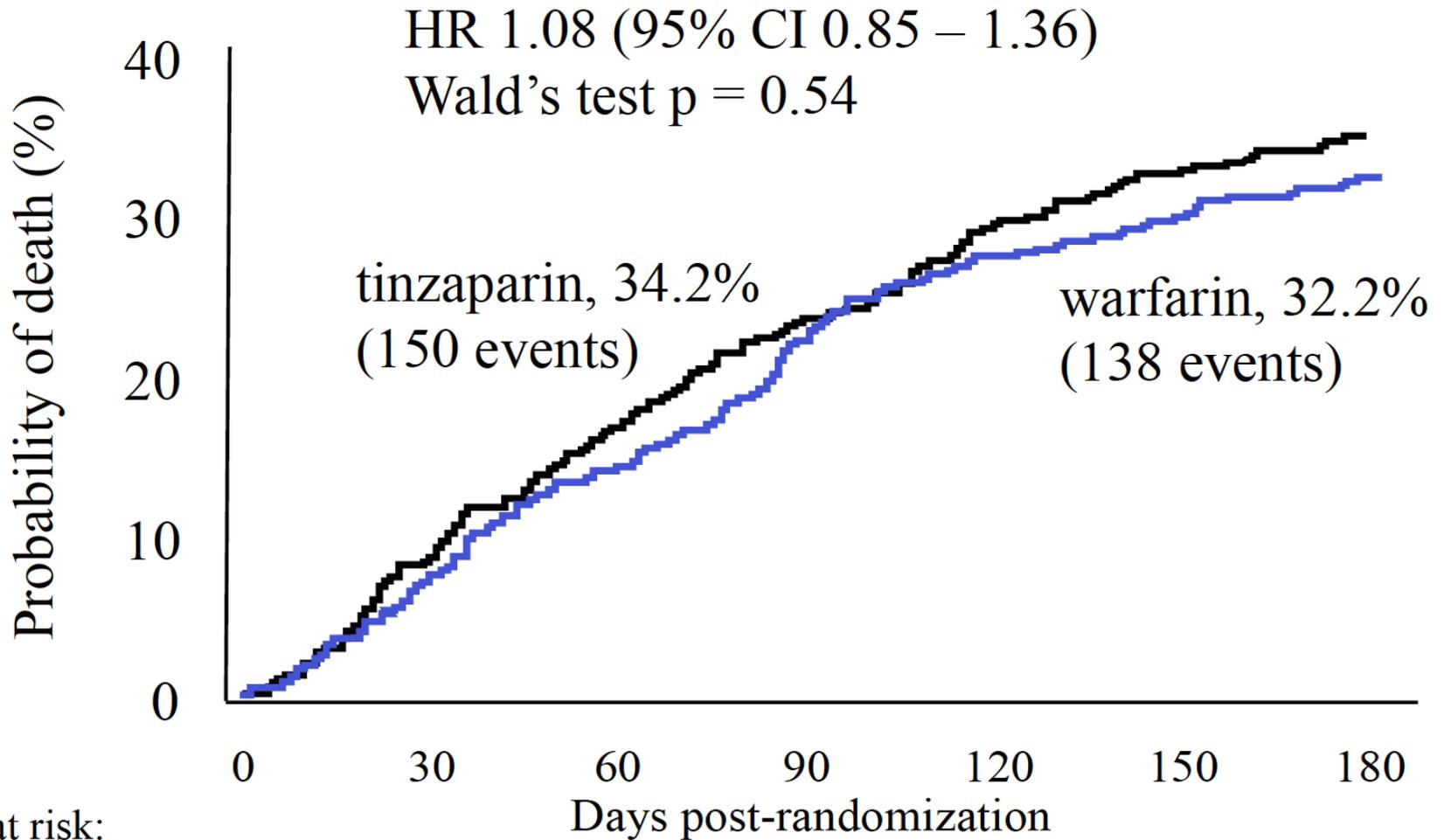
CATCH. Récidives thromboemboliques



CATCH. Sécurité d'emploi



Overall Mortality at Day 180

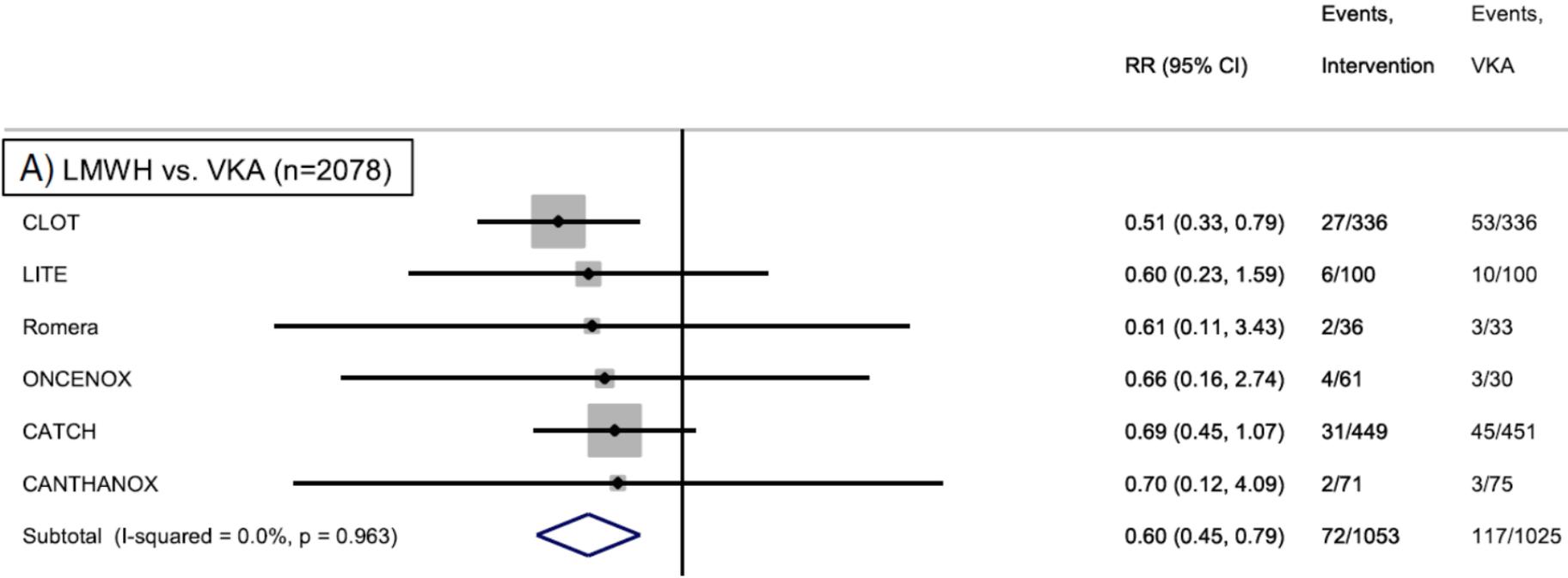


N at risk:

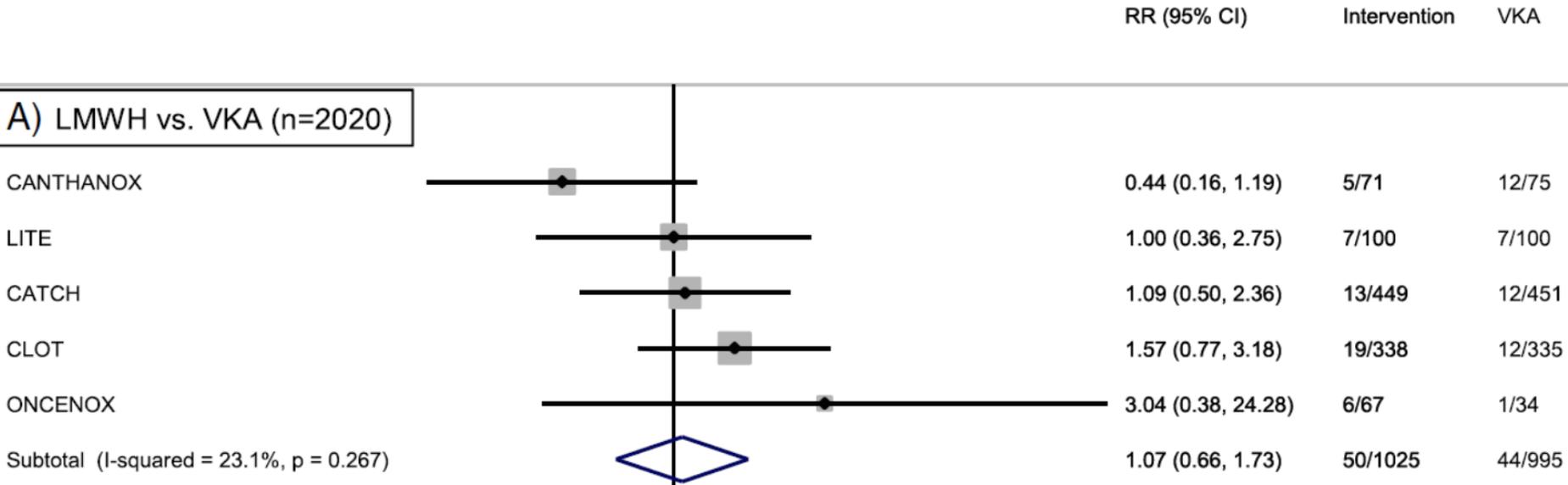
tinzaparin	449	364	302	267
warfarin	451	369	305	272

	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

HBPM vs AVK après CATCH: efficacité



HBPM vs AVK après CATCH: sécurité



AOD MTEV et cancer : méta-analyse

Rec ETE

AOD

23/621

AVK

32/543

5.9 %



RR [CI95%]

0.65 [0.38 ; 1.09]

HBPM AVK

72/1053

117/1025

11.4%



0.60 [0.41 ; 0.79]

0.1

1.0

10

Hgie majeure

AOD

18/612

AVK

22/533

4.1 %



0.72 [0.39 ; 1.35]

HBPM AVK

50/1025

44/995

4.4 %



1.07 [0.66 ; 1.73]

0.1

1.0

10

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

AOD et interactions médicamenteuses

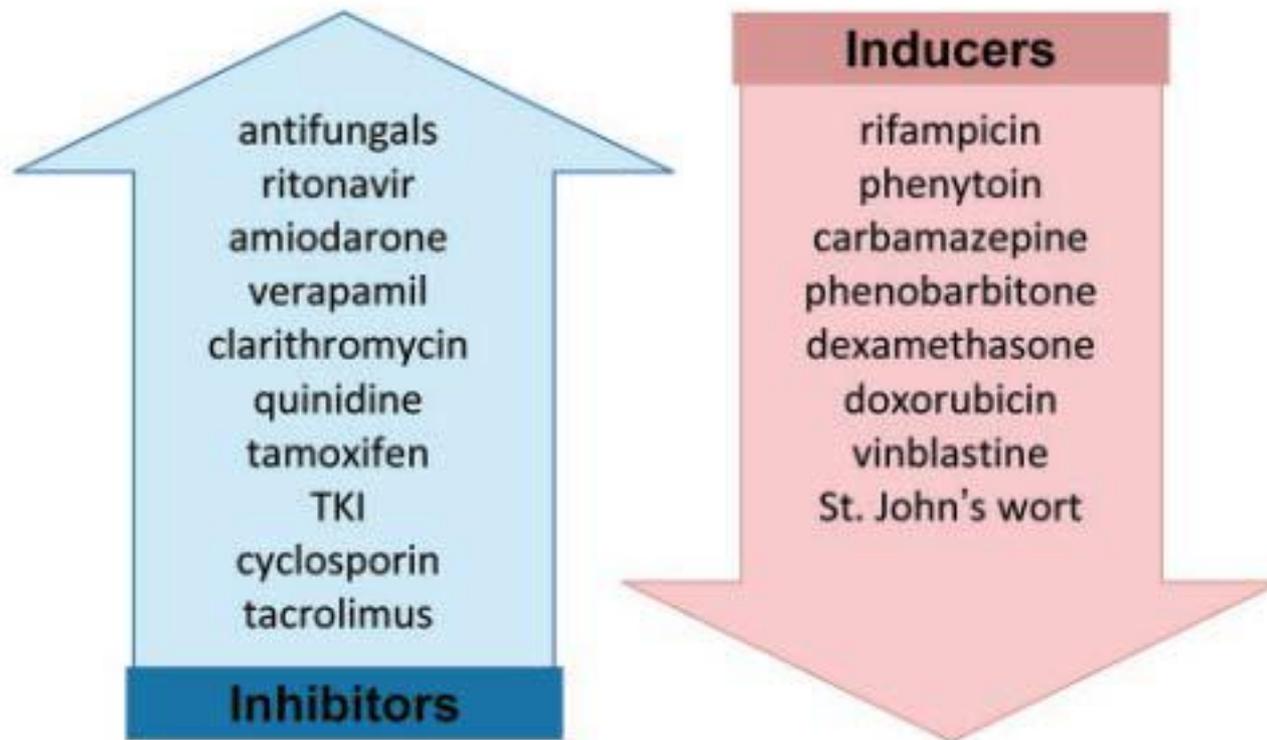
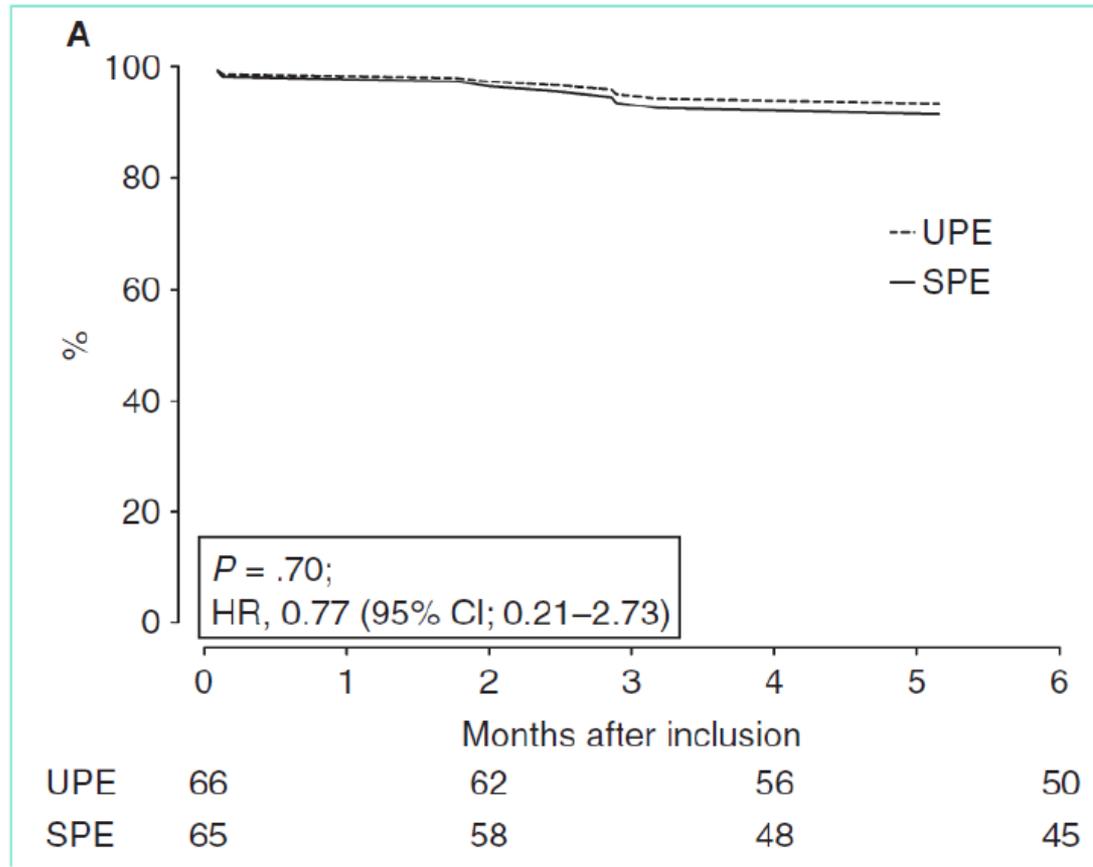


Fig. 1. Effect of Inhibitors and Inducers of P-Glycoprotein or CYP-3A4 Pathways on Plasma Levels of Novel Oral Anticoagulants (NOAC). TKI, tyrosine kinase inhibitor.

EP découverte fortuitement ou non: même pronostic



Sahut d'Izarn M. et al. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2032–8.

Mêmes modalités de traitement que si MVTE symptomatique

SORS 2008

- Le ttt de la MTVE chez le pt cancéreux doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant au moins 3 mois. (HBPM préférées, mais AVK par contre-indiqués)
- En ttt initial (jusqu'à 10 jours), pas de spécificité pour le patient cancéreux et toutes les molécules ayant l'AMM peuvent être utilisées (HBPM, HNF, pentasaccharides, danaparoiide). (Les AOD peuvent aussi être initiés)
- Au-delà des 10 premiers jours, l'utilisation d'HBPM à visée curative doit être maintenue pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum comme validé aux posologies suivantes : (retenir que pendant les 3 à 6 premiers mois de traitement, préférer les HBPM)
 - **Dalteparine (AMM)** 200 UI/Kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/Kg une fois par jour
 - **Tinzaparine** 175 UI/Kg une fois par jour
 - **Enoxaparine** 150 UI/Kg une fois par jour
- Si refus ou impossibilité de ttt pour 3 mois par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais précoce par AVK pour au moins 3 mois, peut être proposée.

SORS 2008

Si I.Rénale sévère : HNF avec relais précoce AVK au moins 3 mois.

Si EP grave (défaillance hémodynamique), les indications et les modalités de la thrombolyse sont les mêmes que chez le patient non cancéreux.

Si CI absolues à un traitement anticoagulant ou de récurrence MTEV sous ttt anticoagulant optimal, la mise en place d'un filtre cave doit être envisagée.

Si le filtre cave est posé pour une récurrence, le traitement anticoagulant doit-être poursuivi.

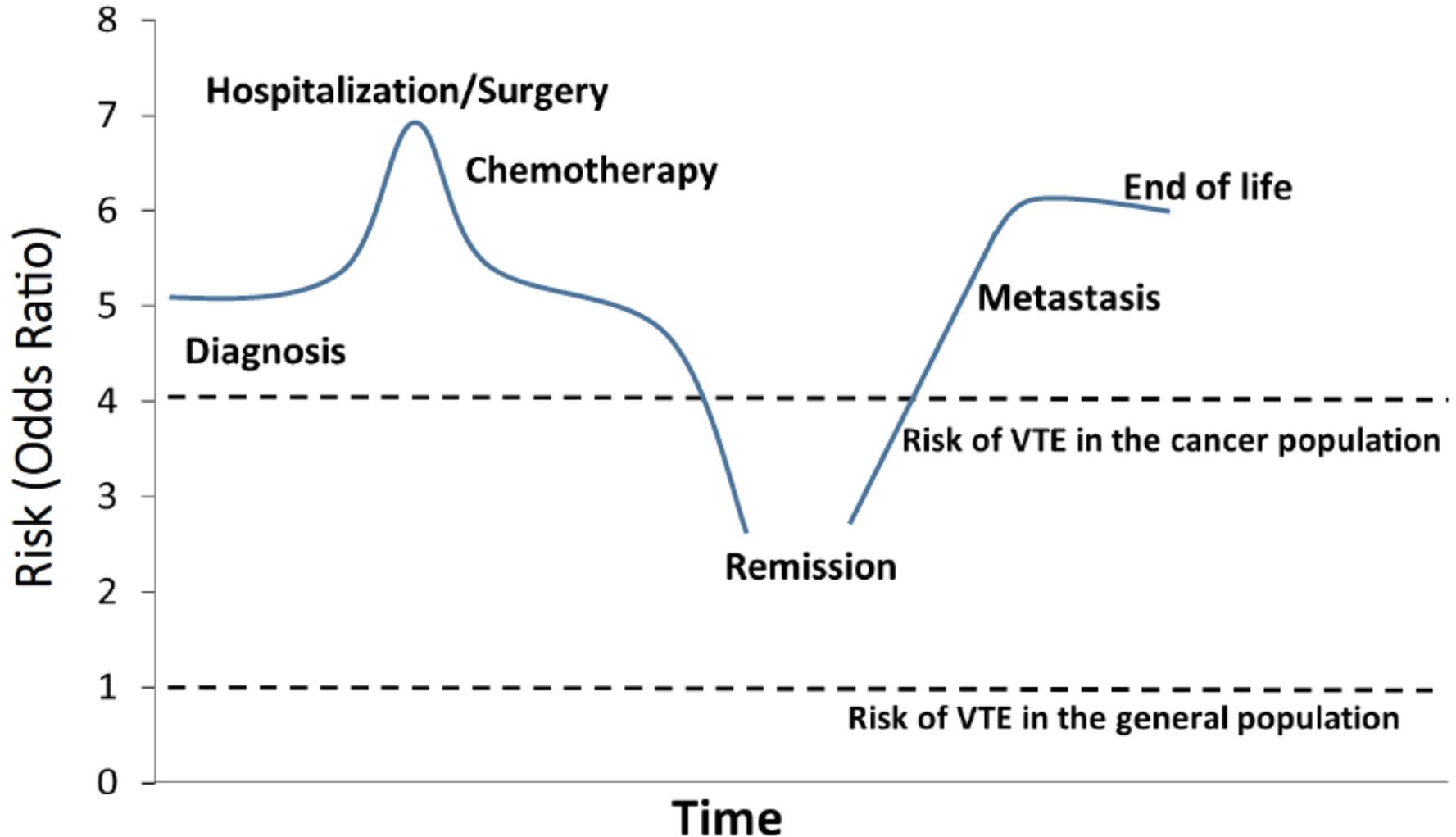
Si le filtre cave est posé pour une contre-indication, quand celle-ci disparaît, le traitement anticoagulant doit être repris.

SORS 2008

Si MTEV chez un pt atteint de tumeur cérébrale, les indications et les modalités du traitement de la MTEV sont les mêmes que chez les autres patients cancéreux avec une autre localisation tumorale.

MTEV (EP ou TVP) ASYMPTOMATIQUE ou DÉCOUVERTE FORTUITE :
les indications et les modalités du traitement de la MTEV sont les mêmes que chez les patients SYMPTOMATIQUES

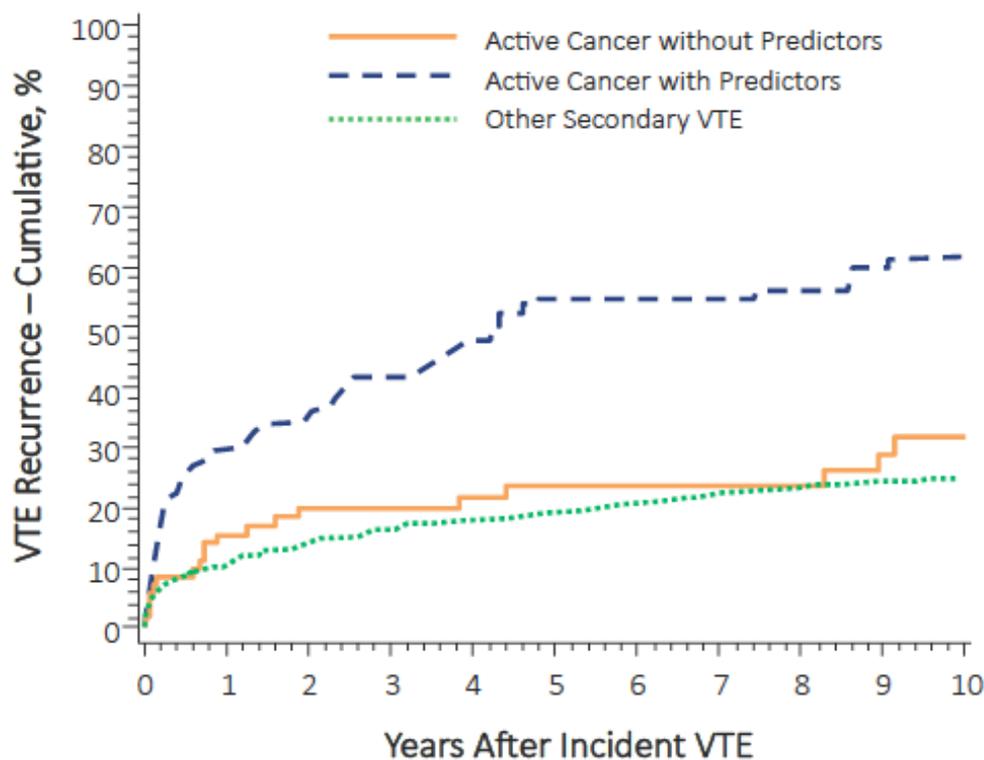
Au delà de 6 mois de traitement



Au delà de 6 mois de traitement

Le risque de récurrence dépend du type de tumeur, stades, mais aussi traitements et comorbidités

Cumulative Incidence of First VTE Recurrence



Multivariate Predictors of VTE Recurrence

Characteristic	HR	95% CI	P-value
Stage IV pancreatic cancer*	6.38	2.69, 15.13	<0.0001
Brain cancer	4.57	2.07, 10.09	0.0002
Myeloproliferative or myelodysplastic disorder	3.49	1.59, 7.68	0.002
Ovarian cancer	3.22	1.57, 6.59	0.001
Stage IV cancer (non pancreas)	2.85	1.74, 4.67	<0.0001
Lung cancer	2.73	1.63, 4.55	0.0001
Neurological disease with leg paresis	2.38	1.14, 4.97	0.02
Cancer stage progression	2.14	1.30, 3.52	0.003
Warfarin therapy	0.43	0.28, 0.66	<0.0001

HR = hazard ratio; VTE = venous thromboembolism

Chee CE *et al. Blood* 2014; 123(25):3972-8.

Au delà de 6 mois de traitement

Poursuite tant que le cancer est actif ou est sous traitement anti-tumoral

Arrêt si :

- cancer en rémission
- arrêt des traitements anticancéreux
- cancer de bon pronostic

Filtres caves ? À éviter

Fondaparinux ? Pas d'étude comparative

Augmenter la dose d'HBPM ?

Si récurrence sous traitement par HBPM (+20% dose initiale)

Si récurrence sous AVK: relai HBPM

Au delà de 6 mois de traitement

“Anticoagulation with LMWH or VKAs beyond the initial 6 months may be considered for select patients with active cancer, such as those with metastatic disease or those receiving chemotherapy”

[evidence: insufficient; strength: informal consensus, weak to moderate]

Lyman, ASCO guidelines, J Clin Oncol 2013; 31: 2189-204

“After 3–6 months, termination or continuation of anticoagulation (LMWH or VKA) should be based on individual evaluation of the benefit-risk ratio, tolerability, patients preference and cancer activity”

[Best clinical practice, in the absence of data]

Farge, ISTH guidelines, J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70.

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

Perspectives

Traitement curatif codifié

- place des HBPM pour les 3 à 6 premiers mois
- durée minimale de traitement de 6 mois
- au delà, durée incertaine

AOD, des essais en cours avec:

- Rivaroxaban
- Apixaban
- Edoxaban