

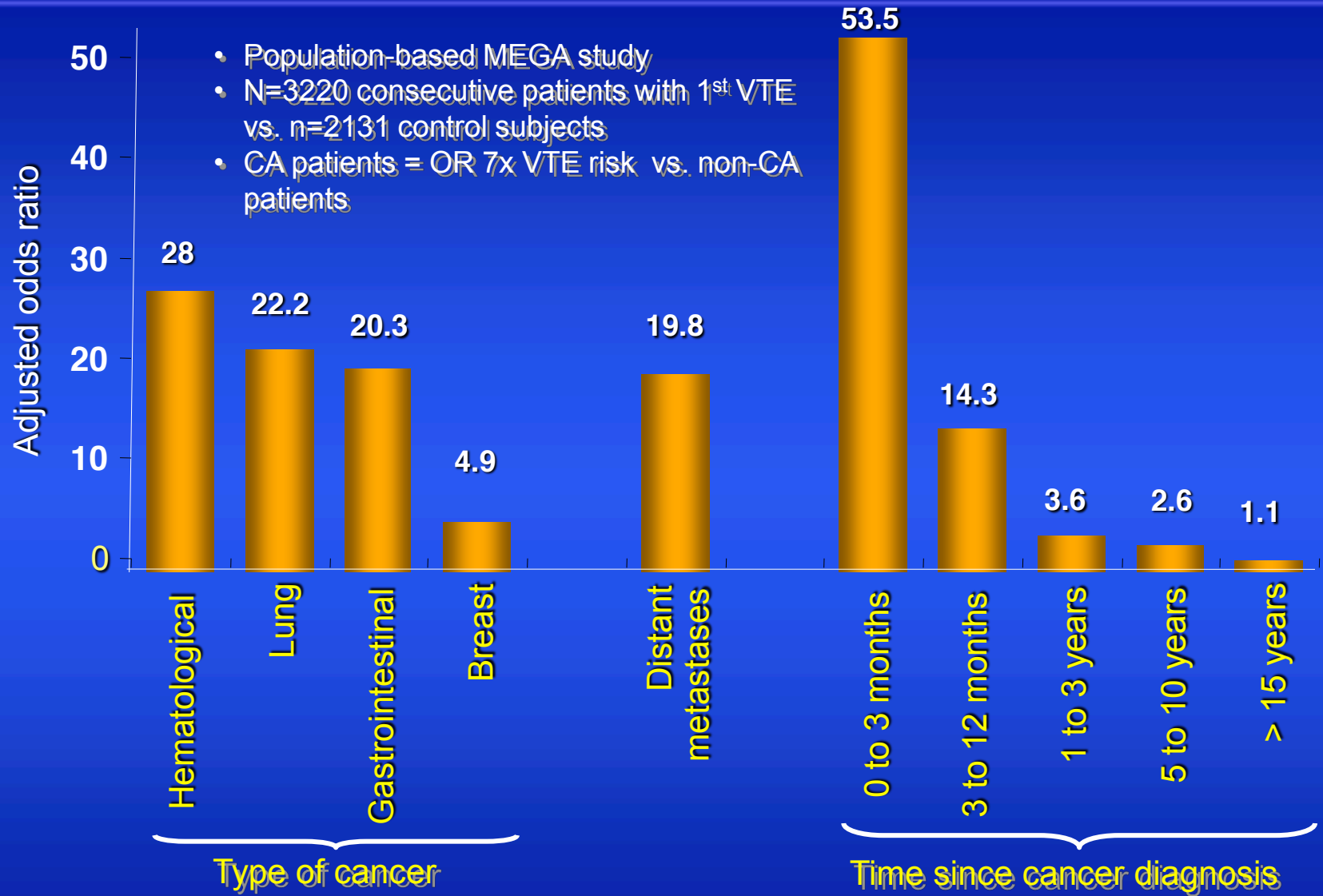


# CANCER DU SEIN : HORMONOTHERAPIE ET RISQUE THROMBOTIQUE



**I. ELALAMY**  
**Service d'Hématologie Biologique**  
**HOPITAL TENON – ER2 UPMC PARIS**  
**GFTC**

# Cancer et Risque Thromboembolique Veineux



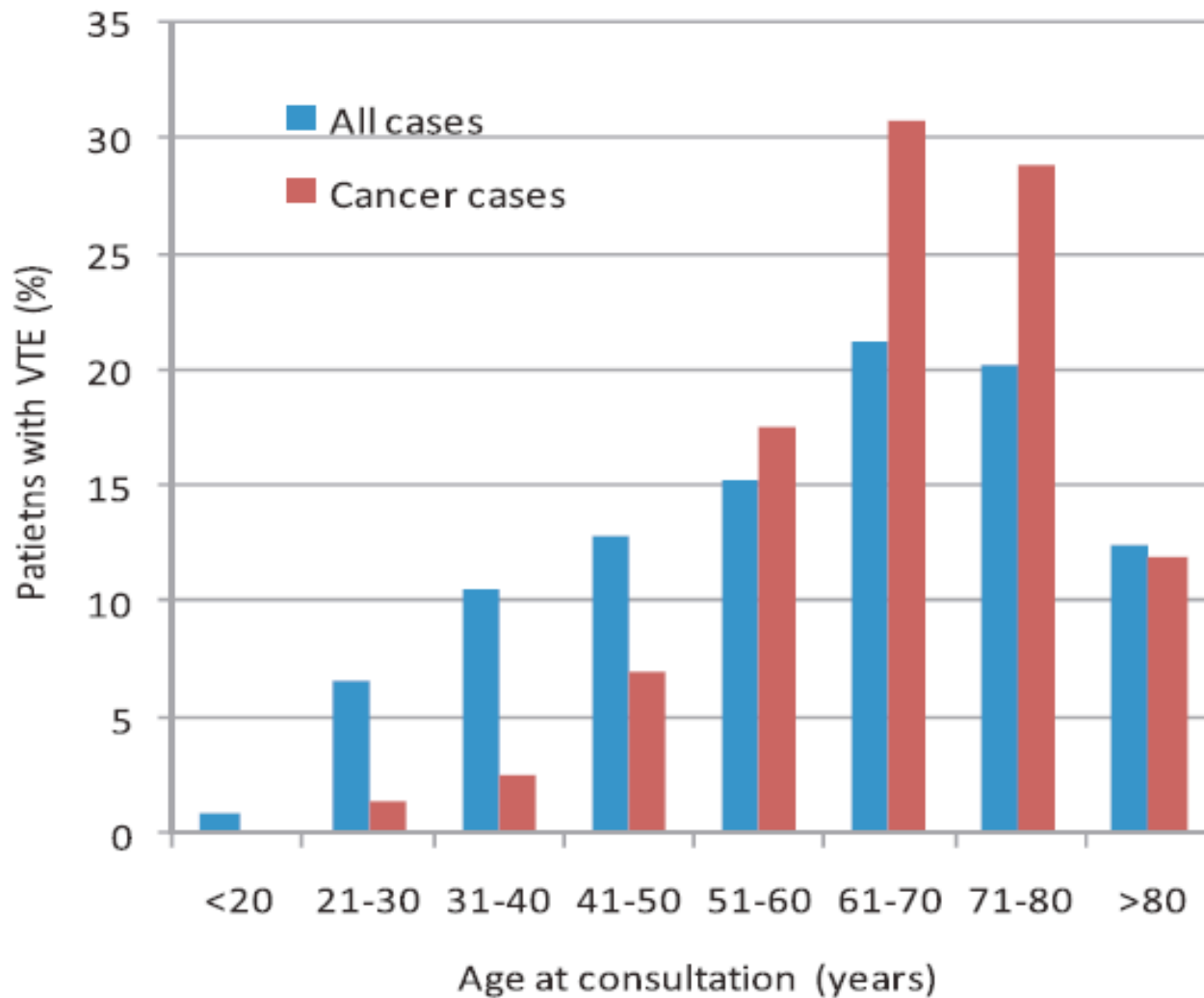
## Site du Cancer et risque MTEV

Cancer type	OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
Pancreas	9.65	5.51–16.91	16.75	5.22–53.71
Head/neck	8.24	5.06–13.42	7.54	3.60–15.78
CNS	7.19	2.98–17.34	5.34	1.56–18.33
Upper GI	6.41	3.99–10.31	4.02	2.19–7.38
Endocrine	4.93	1.79–13.57	10.01	1.28–78.20
Lung	4.17	3.26–5.32	3.87	2.73–5.49
Colorectal	4.01	3.23–4.97	4.04	2.94–5.55
Multiple sites	3.46	2.67–4.48	3.05	2.14–4.35
Myeloma	3.33	2.07–5.37	3.01	1.52–5.95
Bone/sarcoma	3.30	2.09–5.22	1.90	1.11–3.27
Gynaecologic	3.05	2.38–3.91	3.74	2.56–5.47
Urology	2.78	2.06–3.73	2.72	1.80–4.12
<b>Breast</b>	<b>2.52</b>	<b>2.11–3.01</b>	<b>2.94</b>	<b>2.27–3.82</b>
Prostate	1.94	1.57–2.39	1.48	1.14–1.92
Lymphoma	1.92	1.32–2.78	2.00	1.19–3.39
Leukemia	1.84	1.09–3.10	1.77	0.90–3.50
Non-melanoma	0.89	0.42–1.87	1.00	0.40–2.52
Melanoma	0.74	0.32–1.69	0.78	0.29–2.09
Other	3.44	2.62–4.53	3.79	2.51–5.71
Unspecified	1.55	1.21–1.97	2.03	1.44–2.86

Paneesha et al,  
Thromb Haemost 2010

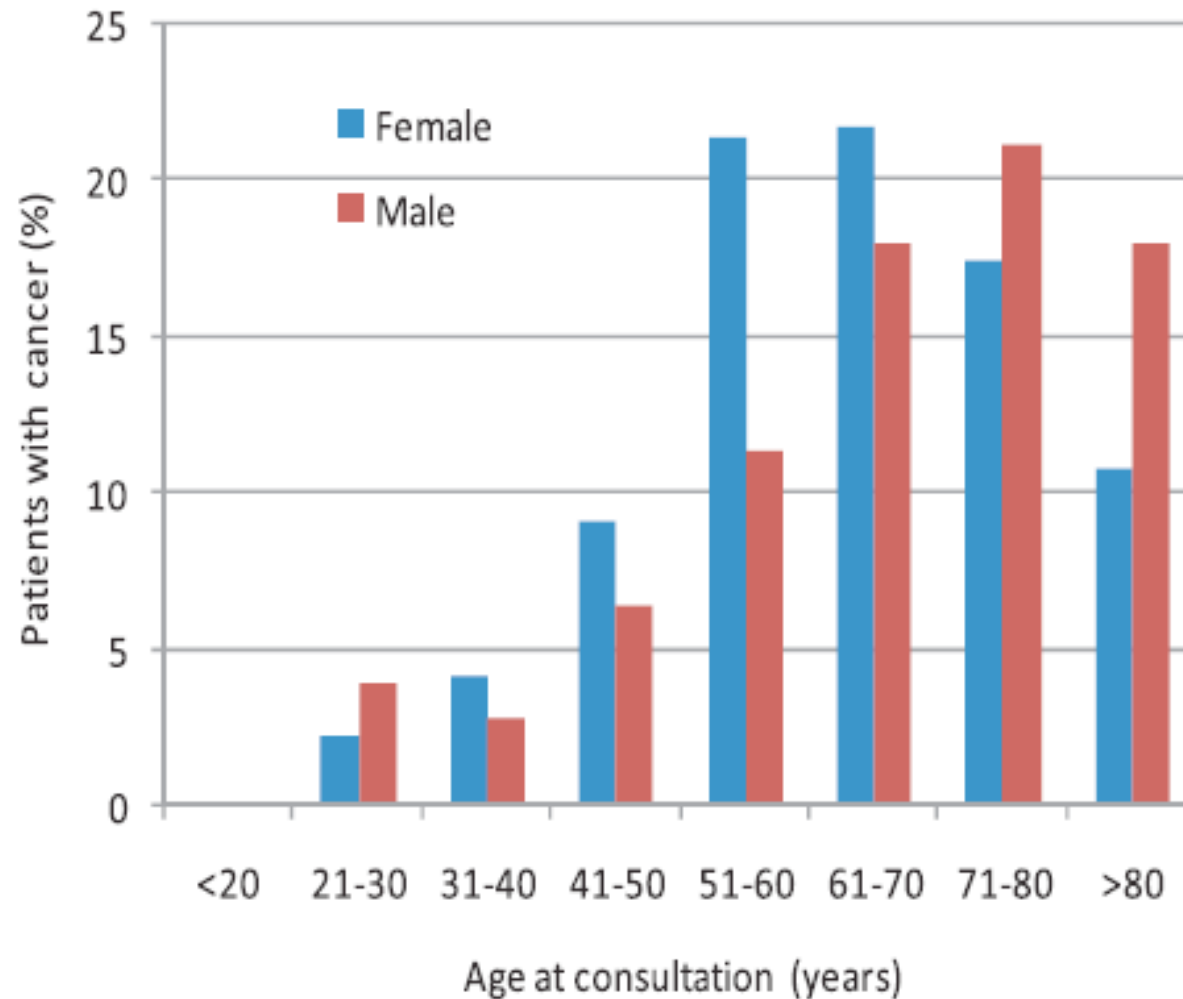
# Cancer et MTEV chez patients non hospitalisés

## Age de survenue

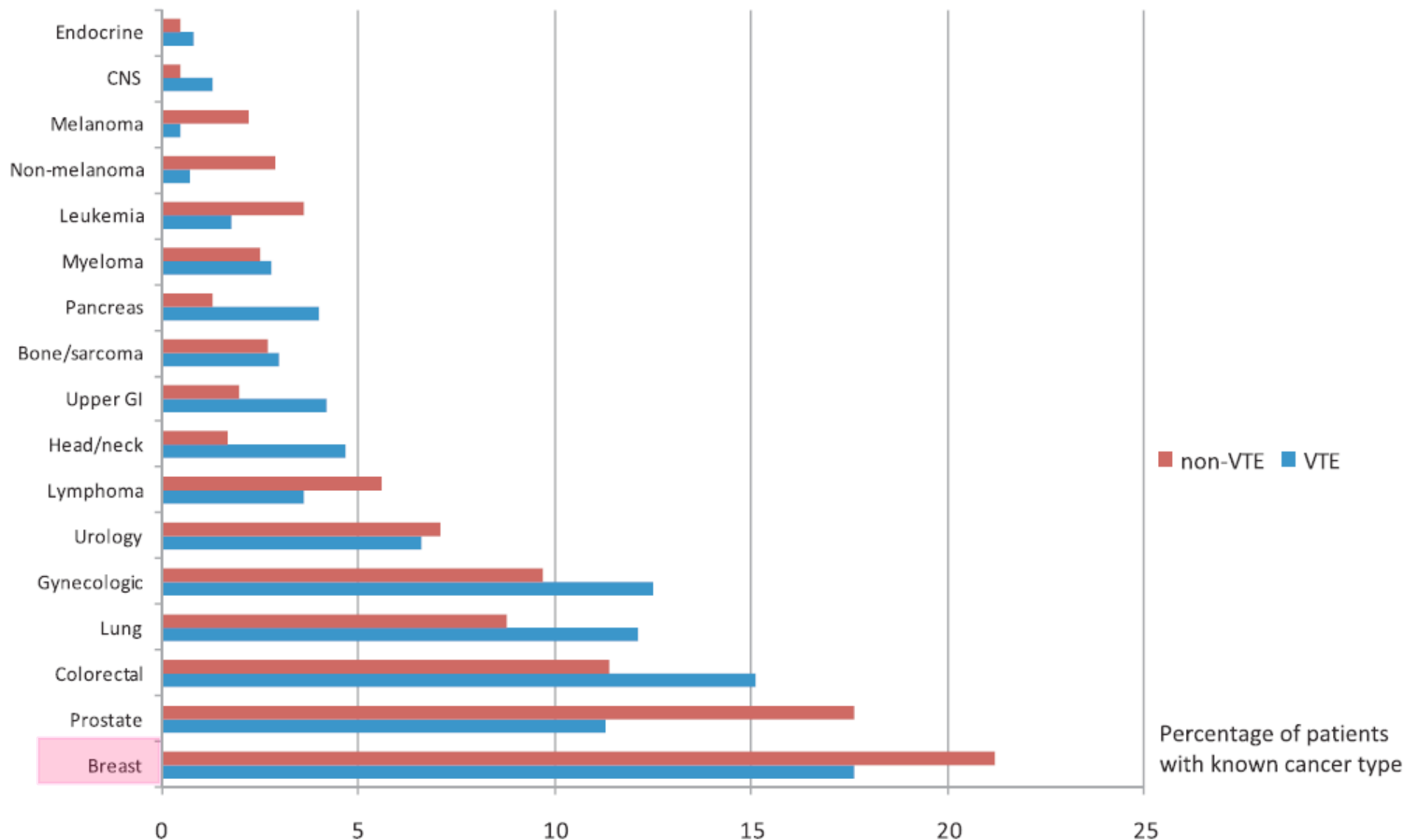


# Cancer et MTEV chez patients non hospitalisés

## Sexe



# Cancer et MTEV chez patients non hospitalisés



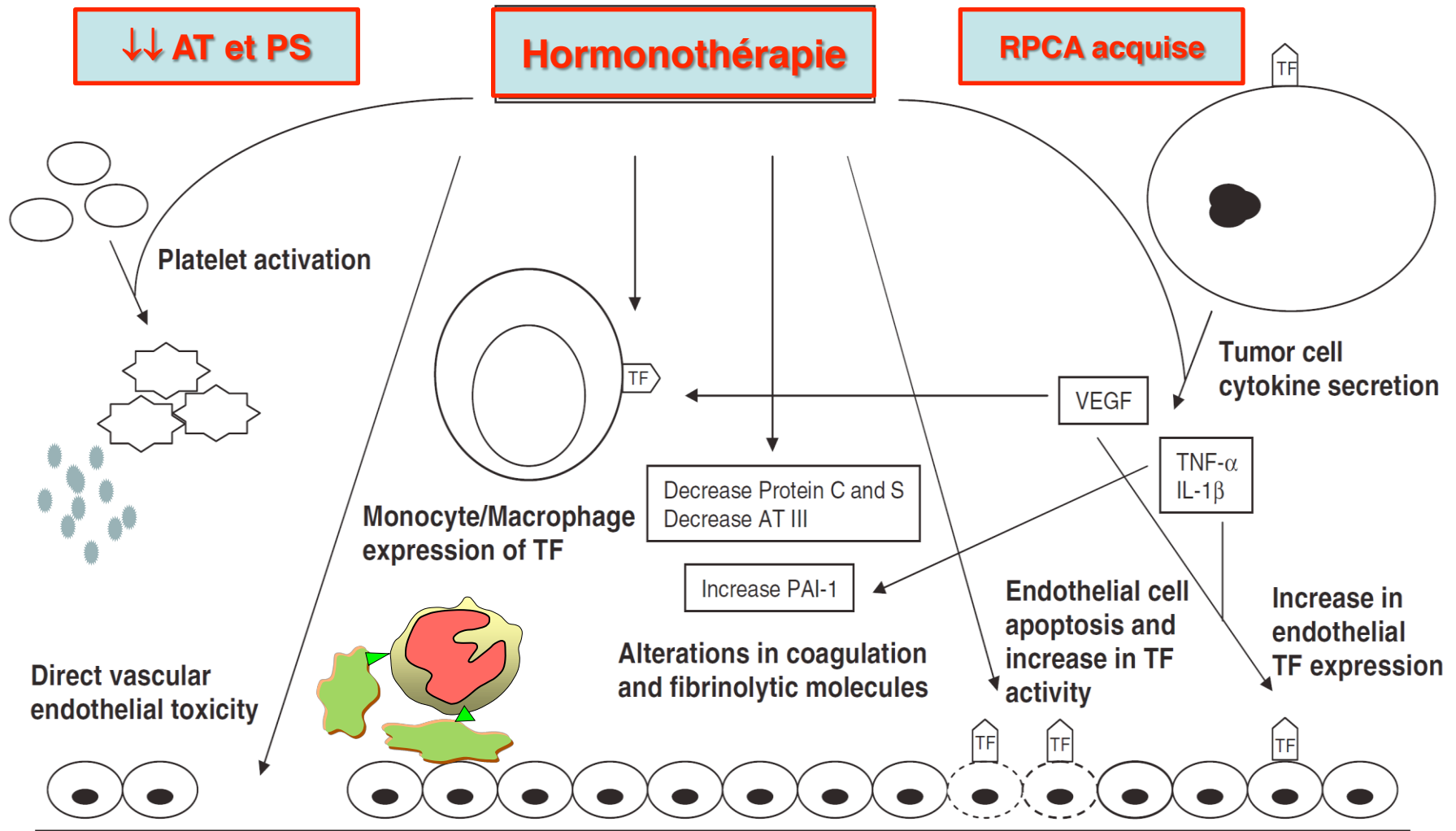
# VTE in CANCER: OVERALL INCIDENCE

California Registry Cancer : 528,693 cancer pts (1993 to 1995)

Type	No.	VTE Cases Observed	VTE Cases Expected	SIR	95% CI
<b>Total</b>	<b>528 693</b>	<b>596</b>	<b>443.0</b>	1.3	1.2-1.5*
Prostate	104 532	84	89.7	0.9	0.7-1.2
Lung	92 359	151	86.0	1.8	1.5-2.1*
Breast	96 570	60	71.4	0.8	0.6-1.1
Colon	68 109	75	65.5	1.1	0.9-1.4
Melanoma	22 721	8	13.9	0.6	0.2-1.1
Bladder	23 174	20	21.9	0.9	0.6-1.4
Non-Hodgkin lymphoma	18 874	37	13.6	2.7	1.9-3.7*
Uterine	18 238	18	15.4	1.2	0.7-1.8
Pancreatic	13 731	34	13.3	2.6	1.8-3.6*
Stomach	12 776	18	10.1	1.8	1.1-2.8*
Ovarian	12 051	27	9.5	2.8	1.9-4.1*
Renal cell	11 255	20	8.0	2.5	1.5-3.9*
Brain	8 567	4	5.3	0.8	0.2-1.9
Esophageal	6 185	7	5.4	1.3	0.5-2.7
Liver	6 486	5	3.6	1.4	0.5-3.2
Chronic lymphocytic anemia	4 934	7	4.9	1.4	0.6-2.9
Acute myelogenous leukemia	4 838	16	3.8	4.2	2.4-6.8*
Chronic granulocytic leukemia	2 228	3	1.5	2.0	0.4-5.8
Acute lymphocytic anemia	1 065	2	0.5	4.0	0.5-14

**Standardized International Ratio (SIR) adjusted for age, race, sex incidence rates during the year immediately preceding the diagnosis of cancer**

# Chimiothérapies et effet prothrombotique



# Cancer du Sein et Tamoxifène

---

● Etude STAR P2 :  
chez 1000 patientes avec un risque élevé de récurrence  
(4% à 5 ans)

<input type="checkbox"/> Tamoxifène prévient	20 cancers mammaires invasifs
	20 cancers mammaires non invasifs
provoque	3,3 accidents thromboemboliques
	2,25 cancers de l'endomètre
<input type="checkbox"/> Raloxifène prévient	15 cancers mammaires invasifs
	16 cancers mammaires non invasifs
provoque	2,47 accidents thromboemboliques
	aucun cancer de l'endomètre.

# Cancer du Sein, Tamoxifène et Thrombose

- Incidence de thrombose veineuse 0.9% => RR x 2
- Mécanisme œstrogène-dépendant?

Tamoxifène vs Placebo  PM: post-ménopause	R Marsden N=2494 30-70 ans PM 34%	NSABP-1 N=13388 >35 ans PM 61%	Italian NT N=5408 35-70 ans PM ND	IBIS-1 N=7140 35-70 ans PM 50%
Prévention Cancer	26 vs 31	51 vs 107	27 vs 37	44 vs 62
ETE Veineux	6 vs 7	40 vs 19	10 vs 9	26 vs 13
Décès de toute cause	12 vs 13	--	8 vs 17	15 vs 7

**FVL et/ou G20210A FII  
FDR de MTEV?**

**Non**

**Non**

*Ganz et al Menopause 2008*

# Cancer du sein et Tamoxifène

## Facteurs de Risque de MTEV

### Fonction du Temps

Danish Breast Cancer Cooperative Group; n=16 289

	Tamoxifen No. (Risk)	No Tamoxifen No. (Risk)	Risk Ratio (95% CI)	No. Needed to Treat 1/ RD
<b>DVT/PE</b>				
Year 1	34 (0.41)	8 (0.10)	4.2 (1.9-9.0)	319
Year 2	37 (0.45)	10 (0.12)	3.6 (1.8-7.3)	307
Year 3	18 (0.22)	9 (0.11)	2.0 (0.88-4.4)	935
Year 4	15 (0.18)	12 (0.15)	1.2 (0.57-2.6)	3005
Year 5	6 (0.07)	4 (0.05)	1.5 (0.41-5.2)	4303
Years 1-5	97 (1.2)	40 (0.50)	2.4 (1.6-3.4)	147

# Cancer du sein et Tamoxifène

## Facteurs de Risque de MTEV

### Fonction de l'Age

	>50		≤50	
	Tamoxifen	No Tamoxifen	Tamoxifen	No Tamoxifen
<b>Years 1-2</b>				
Cases	62	16	3	2
No.	7071	5825	1161	2232
Risk	8.8	2.7	2.6	0.90
Risk difference	6.0		1.7	
Interaction contrast	4.3			
<b>Years 3-5</b>				
Cases	31	19	4	4
N	5783	5340	994	2112
Risk	5.4	3.6	4.0	1.9
Risk difference	1.8		2.1	
Interaction contrast	-0.33			

# Cancer du sein et Tamoxifène

## Facteurs de Risque de MTEV

Variable	OR (95% CI)	P†
Factor V Leiden mutation		
Yes vs no	4.73 (2.10 to 10.68)	<.001
Prior history of clot		
Yes vs no	3.05 (1.18 to 7.87)	.021
Family history of clot		
Yes vs no	2.06 (1.04 to 4.11)	.040
Unknown vs no	1.34 (0.67 to 2.66)	.411
Smoking status		
Yes vs no	2.97 (1.34 to 6.56)	.007
Unknown vs no	0.37 (0.07 to 1.87)	.230

Etude Cas-Contrôle , n=124 avec MTEV sous ttt adjuvant par Tamoxifène

Garber et al, J Natl Cancer Inst 2010



**SAVOIR**

**Recommandations pour la pratique clinique :  
Standards, Options et Recommandations 2008  
pour la prise en charge de la MTEV  
chez les patients atteints de cancer**

**[www.sor-cancer.fr](http://www.sor-cancer.fr)**



# RECOMMENDATIONS ANTITHROMBOTIQUES

Management Phase	Dosage
<b>Prophylaxis</b> (duration: until ambulatory or D/C) UFH Dalteparin Enoxaparin Fondaparinux Tinzaparin	5000 U SC q 8 hr 5000 U SC daily 40 mg SC daily 2.5 mg SC daily 4500 U SC or 75 U/kg SC daily
<b>Treatment: initial</b> (5-7 days for minimum) UFH Dalteparin Enoxaparin Fondaparinux  Tinzaparin	80 U/kg IV push then 18 U/kg/hr 100 U/kg SC q 12 hr; 200 U/kg SC daily 1 mg/kg SC q 12 hr; 1.5 mg/kg SC daily < 50 kg: 2.5-5 mg SC daily; 50-100 kg: 5-7.5 mg SC daily > 100 kg: 7.5-10 mg SC daily 175 U/kg SC daily
<b>Treatment: long term</b> (3-6 mo for DVT, 6-12 mo for PE) Dalteparin (preferred in advanced or metastatic cancer) Warfarin	200 U/kg SC daily X 1 mo → 150 U/kg SC daily 5-10 mg PO daily

## ***2. SHOULD AMBULATORY PATIENTS WITH CANCER RECEIVE ANTICOAGULATION FOR VTE PROPHYLAXIS DURING SYSTEMIC CHEMOTHERAPY?***

### ***Recommendations***

---

Recommendations in this setting may change in the near future with the availability of a validated **thrombosis risk assessment tool for ambulatory patients receiving chemotherapy** that should facilitate the execution of randomized trials of VTE prophylaxis in higher-risk patients.<sup>35</sup> The panels are also likely to consider the results of a large, randomized clinical trial presented in abstract form recently that demonstrated a benefit for thromboprophylaxis in this setting.<sup>34</sup>

***Khorana AA, Streiff MB, Farge D, Mandala M, Debourdeau P, Cajfinger F, Marty M, Falanga A, Lyman GH. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Cancer: A Consensus Statement of Major Guidelines Panels and Call to Action. J Clin Oncol. 2009***

# CHOIX THERAPEUTIQUE MIEUX CIBLE?

## Facteurs liés à la patiente

Âge > 65 ans

ATCD de MTEV :

Nbre,  
Type (TVS, TVP)  
Idiopathique  
Contexte hormonal

IMC > 29

Comorbidités :

varices, Diabète, infection  
insuffisance cardiaque  
congestive, BPCO, diabète,  
infarctus du myocarde, AVC,

## Facteurs liés au cancer

Classification TNM

Agressivité histologique

Moment du diagnostic  
et de l'initiation du  
traitement  
(0-3 mois +++)

## Facteurs liés au traitement

Chirurgie

Chimiothérapie (Cisplatine,  
5Fluorouracile)

Transfusion, EPO

Bevacizumab, autres AAG

Tamoxifène

Facteurs biologiques = Biomarqueurs?

NFS plaquettes, CRP, Facteur Tissulaire ou TGT, DDimères, CD62 soluble...

# **THROMBOSE ET CANCER : CONSEQUENCES**

---

***Une stratification de ces FDR et l'établissement d'un score sont de plus en plus souvent proposés.***

***Leur évaluation sera prise en compte dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire;***

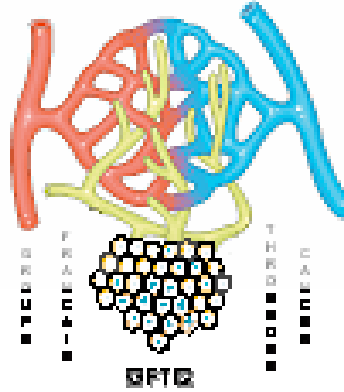
***RCP « Thrombose et Cancer » = Profiling***

Nice  St Paul de Vence 2011

RPC



Cancers du sein  
Soins de support



# 4<sup>e</sup> édition des Recommandations pour la Pratique Clinique de Nice-St Paul de Vence

## Risque thromboembolique et prise en charge du cancer du sein

***groupe de travail:***

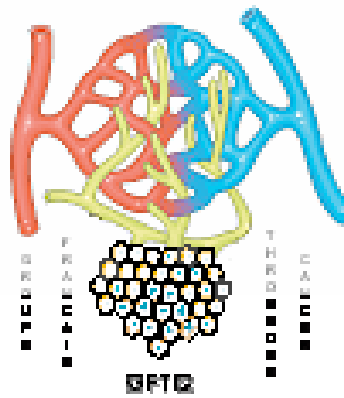
***I. Elalamy, L Drouet, F Cajfinger, P. Debourdeau, D. Farge-Bancel***

---

***19-22 janvier 2011 - Nice***

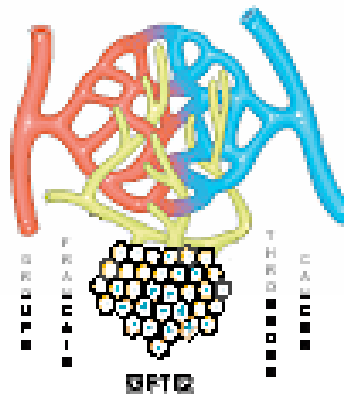
Nice  St Paul de Vence 2011

RPC



Cancers du sein  
Soins de support

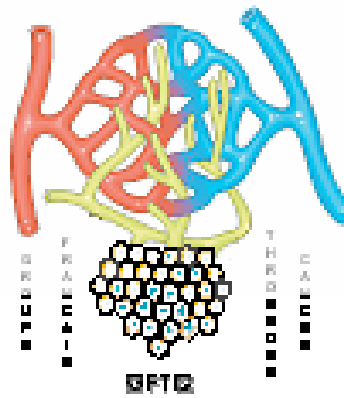
**1. La prophylaxie antithrombotique n'est pas systématique au cours du cancer du sein même lors de la mise en place d'un cathéter central ou dans le contexte chirurgical d'exérèse ou de reconstruction mammaire.**



## Cancers du sein Soins de support

**2. Le risque thrombotique individuel repose sur les facteurs liés à la patiente, liés au cancer et à son traitement.**

**Le « risque clinique prime sur le risque biologique » : la recherche systématique de thrombophilie génétique n'est pas recommandée en l'absence de clinique évocatrice.**



## Cancers du sein Soins de support

**3. Le bénéfice carcinologique des thérapeutiques réputées thrombogènes (tamoxifène, bevacizumab...) l'emporte sur le risque thrombotique. Il est recommandé de ne pas renoncer au bénéfice carcinologique attendu et d'adapter la prévention antithrombotique à associer.**

**Les situations ou conduites thérapeutiques thrombogènes chez les patientes à risque vasculaire accru doivent être discutées individuellement en RCP « Thrombose Cancer »**