



Scores prédictifs de la thrombose chez le patient atteint de cancer : intérêt et limites.

Philippe NGUYEN



PIPAME

Réflexion prospective autour des biomarqueurs

- R& D

- Stade d'une maladie
- Mécanismes
- Nouveaux médicaments :
cibles
- Développements pré-cliniques et cliniques de nouveaux traitements
- Indicateurs d'efficacité/toxicité,
bénéfice/risque
- Outil de stratification

- Biologie Médicale

- **Prévention, identifier un risque, une** prédisposition pathologique
- Diagnostiquer
- Orienter le traitement, suivi thérapeutique
- Evolution de la pathologie, **prise en charge**

Surrogate marker : se substitue à un critère clinique

Prévention MTEV chez le patient atteint de cancer

Prophylaxie MTEV	NCCN	ASCO	AIOM	ACCP	SOR-INCA
Médecine	AC jusqu'à sortie	AC	Alitement Complications aiguës	Alitement Complications aiguës	<i>Non mentionné</i>
Chimio ambulatoire	<i>Non mentionné</i>	Pas de prophylaxie	Pas de prophylaxie	Pas de prophylaxie	<i>Non mentionné</i>
Chirurgie	AC	HNF ou HBPM	Prophylaxie Chir majeure et NeuroChir	HNF HBPM Fonda	<i>Non mentionné</i>
Durée Chirurgie	Jusqu'à 4 semaines	Jusqu'à 4 semaines	Jusqu'à 28-35 j	Jusqu'à 28 jours	<i>Non mentionné</i>
Contention mécanique	Oui	Seule si CI aux AC	<i>Non mentionné</i>	<i>Non mentionné</i>	<i>Non mentionné</i>

Recommandations internationales

Pondérer les facteurs de risque

- Site initial du Cancer
 - *Sallah 2002, Khorana 2005, Shah 2010*
- Stade du Cancer
 - *Sallah 2002, Blom 2004, 2005, Kantz 2011*
- Chirurgie
 - *Ay, 2008, 2009, Simanel 2010*
- Chimiothérapie
 - *Blom 2004, Kröger 2006*
- Radiothérapie
 - *Ay, 2009, 2010, Simanek 2010*
- Biomarqueurs
 - Usuels
 - Hémoglobine
 - Plaquettes
 - Leucocytes
 - D-Dimères
 - Non usuels
 - P-sélectine soluble
 - Facteur tissulaire soluble
 - Microparticules
 - Fragments 1.2 de la prothrombine
 - Facteur VIII

Modèle prédictif de la MTEV associée à une chimiothérapie

<u>Caractéristiques du patient</u>	Score
- Site du cancer	
• Très haut risque : estomac, pancréas	2
• Haut risque ; poumon, lymphomes, gynéco, Vessie, testicule	1
- Plaquettes avant chimio > 350 Giga/L	1
- Hémoglobine < 100g/L ou EPO	1
- Leucocytes avant chimio > 11 Giga/L	1
- BMI > 35kg/m ²	1

Khorana, Blood 2008

Modèle prédictif de la MTEV associée à une chimiothérapie

- Méthode

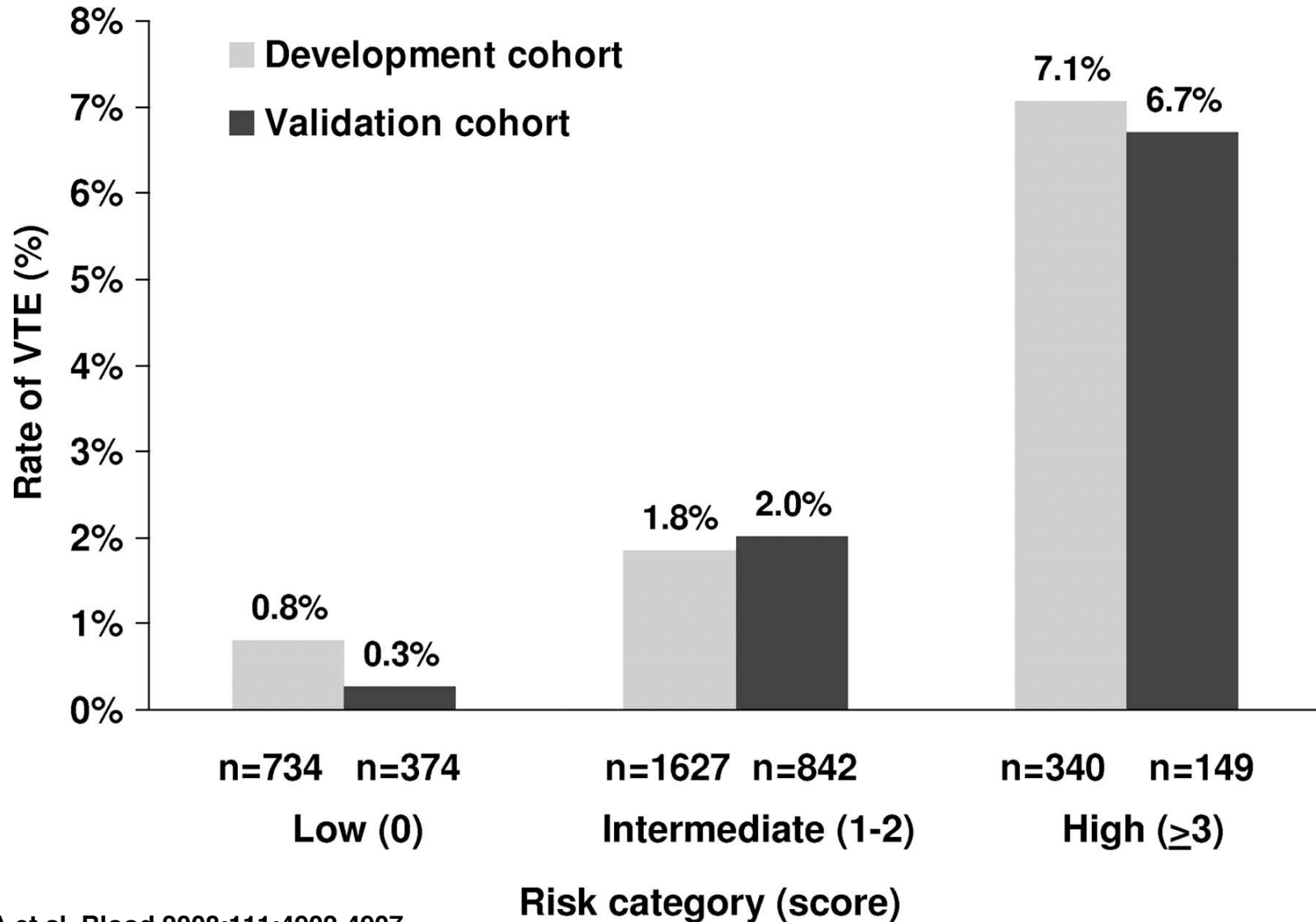
- Patients consécutifs, registre ANC
- Initiation d'une chimiothérapie
- 115 sites d'inclusion
- Suivi de 4 cycles de chimiothérapie
- Histologie de la tumeur
- > 18 ans
- Exclusions : leucémies aiguës, monochimiothérapies, infections..

- Résultats

- 4066 patients (2002-2005)
 - Derivation cohort : n=2701
 - Validation cohort : n = 1365
- MTEV : 2,2 %
 - 1,6 % TVP
 - 0.7 % EP
- 75 % des MTEV au cours des *2 premiers cycles*

Khorana, Blood 2008

Rates of VTE according to scores from the risk model in the derivation and validation cohorts



Modèle prédictif de la MTEV associée à une chimiothérapie

Khorana, Blood 2008

- Identification d'un groupe de patients à haut risque thrombotique
 - 13 % score 3 ou +
 - Risque : 7 %
- Simplicité
- Accessibilité
- *TVP symptomatiques*
- Limites :
 - Inclusion
 - Peu de tumeurs rénales
 - Peu de tumeurs cérébrales
 - Peu de myélomes
 - Peu de patients recevant thalidomide, lenalidomide, bevacizumab
 - Score Adulte
 - *TVP symptomatiques*

Modèle prédictif de la MTEV associée à une chimiothérapie

Khorana, Blood 2008

- Pertinence (physiopathogéniques) des paramètres biologiques ?
 - Valeur de la leucocytose totale ?
 - PNN, monocytes, lymphocytes : biologie et interactions plaquettes/endothélium
 - *Fluctuations +++ dans le temps, démargination stress-corticoïdes*
 - Association du paramètre anémie et des EPO ?
 - Anémie : révélateur d'un risque hémorragique ?
 - Hématocrite et facteur Willebrand
 - Hématocrite et interaction plaquette/endothélium
 - Données plaquettaires quantitatives ?
 - Thrombopathie associée (SMP voire médicaments)

CATS : Vienna Cancer Thrombosis Study

Ay & Pabinger, Blood 2011

- D'après le Score de Khorana
- *Sont inclus dans le groupe à haut risque*
 - Gliomes de haut grade
 - Tumeurs rénales
 - Myélomes
- *"Expanded score"*
 - D-Dimères 1 point
 - P-sélectine soluble 1 point
- D-Dimères :
 - Pertinence physiopathogénique
 - Usuel :
 - VPN > 98 % vis à vis de la maladie thrombo-embolique veineuse (cut off = 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
 - Cut off : 1,44 $\mu\text{g}:\text{mL}$
(Ay, 2009)
- P-sélectine soluble:
 - Pertinence physiopathogénique
 - Non usuel (pas de marquage CE)
 - Cut off 53 ng/mL
(Ay, 2008)

CATS : Vienna Cancer Thrombosis Study

Ay & Pabinger, Blood 2011

- Méthode
 - Cohorte prospective observationnelle
 - Chimiothérapie dans les 3 mois
 - *Aucun patient sous EPO*
 - Radiothérapie
 - Chirurgie dans les 2 semaines
 - Histologie de la tumeur
 - Suivi 2 ANS
- *Comparaison Khorana*
 - *Patients consécutifs, registre ANC*
 - *Initiation d'une chimiothérapie*
 - *115 sites d'inclusion*
 - *Suivi de 4 cycles de chimiothérapie*
 - *Histologie de la tumeur*
 - *> 18 ans*
 - *Exclusions : leucémies aiguës, monochimiothérapies, infections..*

CATS : Vienna Cancer Thrombosis Study

Ay & Pabinger, Blood 2011

- Résultats

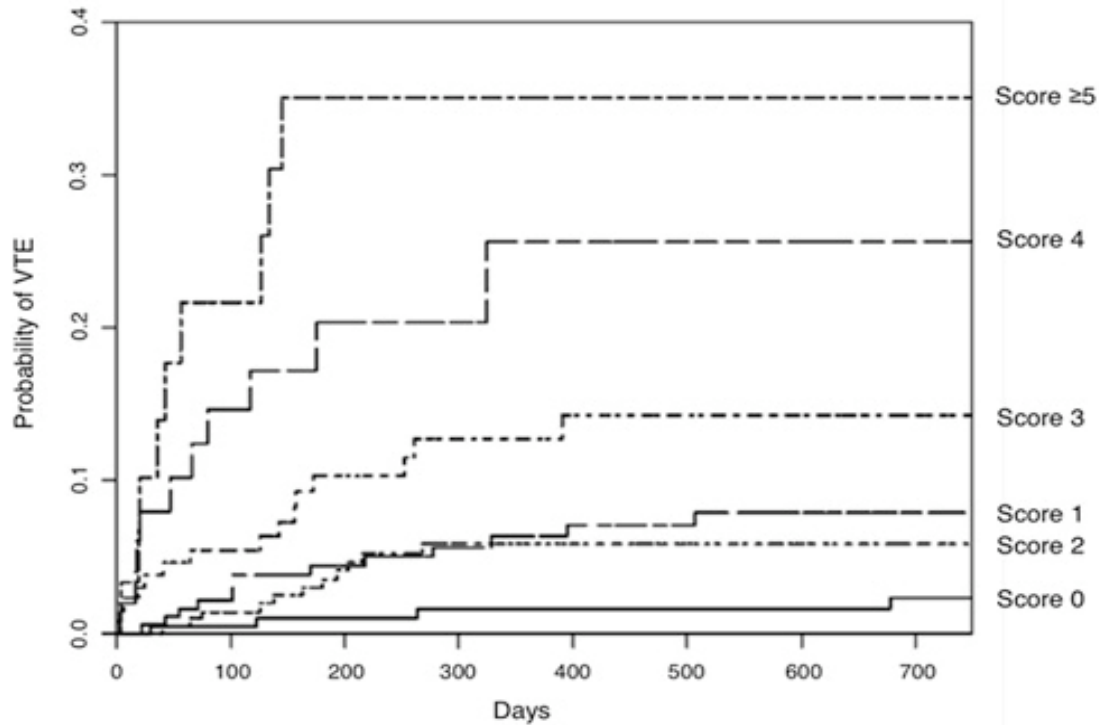
- 819 patients (2003-2008)
- Suivi médian 656 jours
- **MTEV : 7.4 %**
 - 4 EP fatale (6,6 %)
 - 8 EP découverte fortuite

- Comparaison Khorana

- 4066 patients (2002-2005)
 - *Derivation cohort* : n=2701
 - *Validation cohort* : n = 1365
- MTEV : 2,2 %
 - 1,6 % TVP
 - 0.7 % EP
- 75 % des MTEV au cours des 2 premiers cycles

CATS : Vienna Cancer Thrombosis Study

Ay & Pabinger, Blood 2011



Valeur prédictive négative (VPN) :

probabilité de l'absence de MTEV chez les patients identifiés par le score comme à faible risque

-score Khorana = 94.9 %

-score étendu = 94,4 %

Limites des scores ?

- Les 2 scores analysés ne font pas apparaître les notions de:
 - Comorbidités
 - HR = 2 si comorbidités multiples (Alcalay 2006)
 - Antécédents de MTEV
 - HR = 2 si ATCD de MTEV (Kröger, 2006)
 - Antécédents familiaux de MTEV
 - FV Leiden : risque x 6 (Mandala 2004)
 - Mutation prothrombine x 4 (Blom 2004)

Limites des scores ?

Les 2 scores analysés considèrent la chimiothérapie comme une entité

- Anthracyclines
 - Association à l'**hormonothérapie** (sein)
 - Toxicité endothéliale, système PC
- Cisplatine :
 - Toxicité endothéliale
 - Traitement combiné + bléomycine
 - Radiothérapie
 - Risque d'AVC
- L-Asparaginase
 - AT, PC-PS
 - Thromboses de l'enfant
- 5-Fluorouracile
 - Toxicité endothéliale
 - Association cisplatine
- Bléomycine
 - Toxicité endothéliale
 - Associations : vincristine, anthracyclines
- BCNU
 - Association radiothérapie, busulfan
- Associations :
 - **Corticothérapie**
 - **Lénalidomide**

Limites des scores ?

- Les 2 études citées ne mentionnent pas la notion de **cathéter veineux central**
 - Risque indépendant de MTEV
 - O.R = 6.5 (Heit, 2000)
- **Radiothérapie ?**
 - L'ajustement selon ce paramètre ne modifie pas les valeurs calculées (Ay)
 - Toxicité vasculaire dans certains modèles (certaines situations)
 - Elevation des Fragments 1.2 de la prothrombine au décours de la radiothérapie (Lincz, 2009)

Conclusions

- Des scores sont proposés
 - Utilisant des biomarqueurs
- Comment les intégrer dans la pratique médicale ?
 - Pour quels patients le score est-il utile ?
 - Avec quel objectif ?
 - Éviter la prévention médicamenteuse (VPN)
 - Mettre en place des mesures particulières (suivi, prévention..) (spécificité, VPP)
- Quelles conséquences en terme de **prévention** de la MTEV ?
- **Comment valider les pratiques ?**