

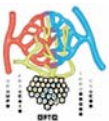
MALADIE THROMBOEMBOLIQUE CHEZ LE CANCEREUX

GFTC

Groupe Francophone Thrombose et Cancer

Hôpital Saint-Louis - France

- **Conflit d'intérêt : aucun**
- **Supports industrie pharmaceutiques :**
 - **Sous couvert contrat DRC**
 - **SANOVI-AVENTIS et GSK (CAVECCAS)**
 - **SERVIER (site web)**
 - **LEO Pharma (GFTC)**

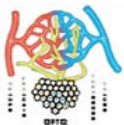
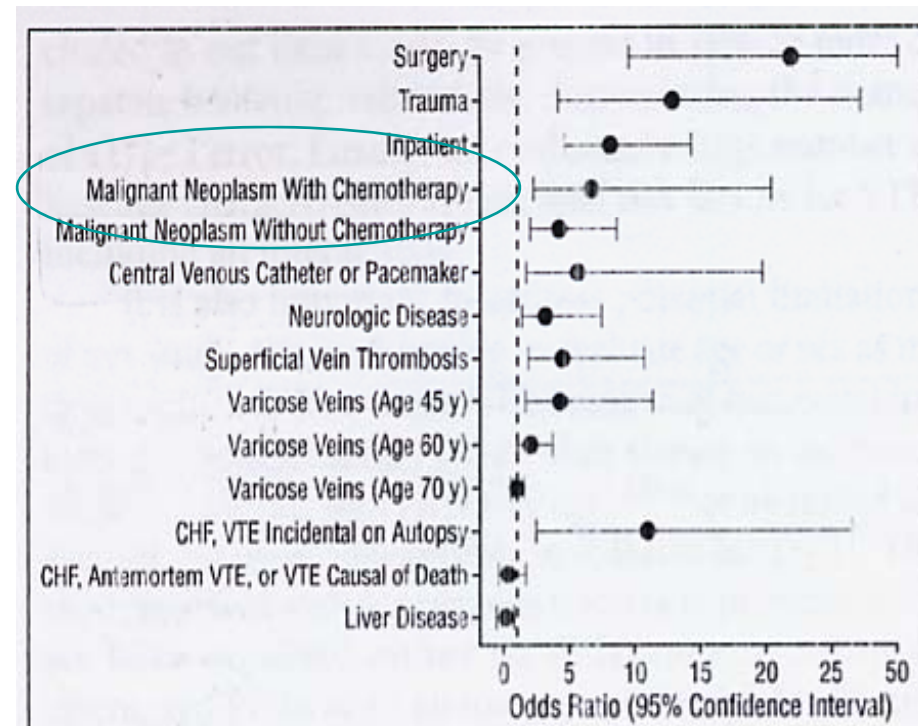


CANCER = FDR INDEPENDANT MTEV

case control study 625 pts Olmsted county
1 épisode MTEV 1975-1990

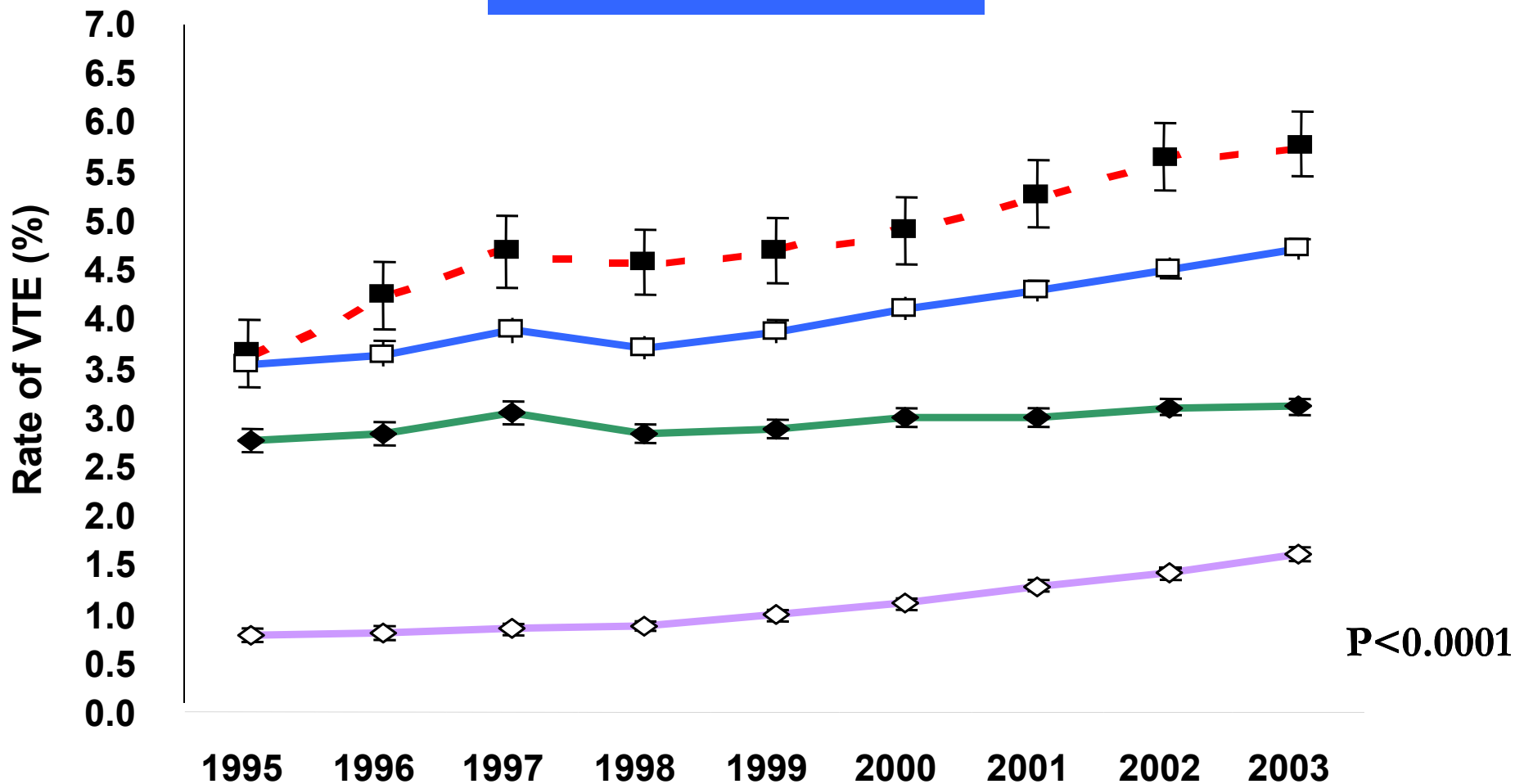
Heit Arch Int Med 2000; 160: 809-815

Risk Factor	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Surgery	21.7	4.9 - 49.9
Trauma	12.7	4.1 - 39.7
Hospital or nursing home confinement	8.0	4.5 - 14.2
Malignant neoplasm with chemotherapy	6.5	2.1 - 20.2
Malignant neoplasm without chemotherapy	4.1	1.9 - 8.5
Central venous catheter or pacemaker	5.6	1.6 - 19.6
Superficial vein thrombosis	4.3	1.8 - 10.6
Neurological disease with extremity paresis	3.0	1.3 - 7.4
Varicose veins at age 45	4.2	1.6 - 11.3
Varicose veins at age 60	1.9	1.0 - 3.6
Varicose veins at age 75	0.9	0.6 - 1.4

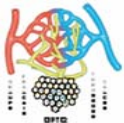


Trends in VTE in hospitalized cancer patients

Khorana AA et al. *Cancer* 2007

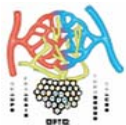
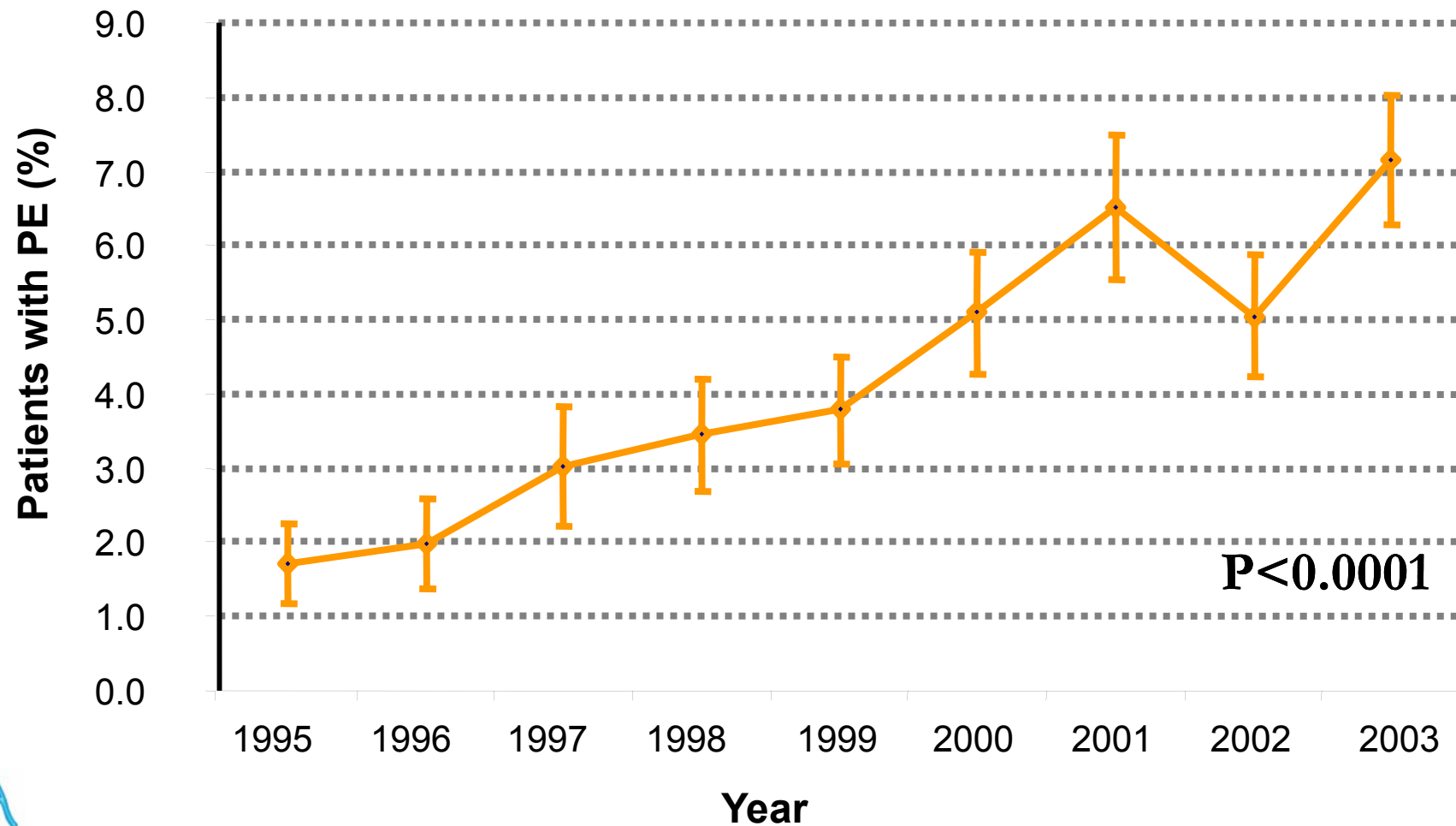


■ - VTE- patients on chemotherapy □ - VTE-all patients ◆ - DVT-all patients
◇ - PE-all patients



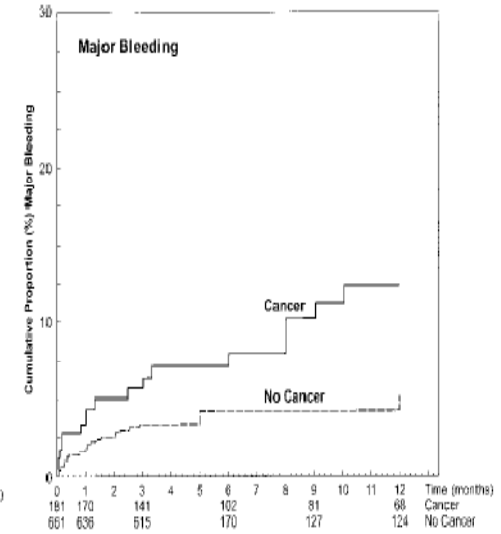
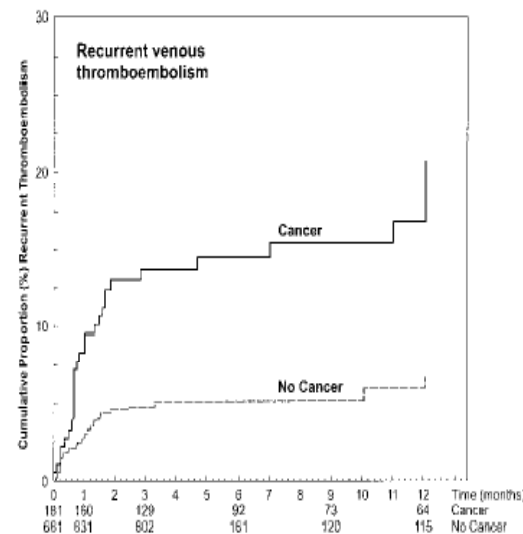
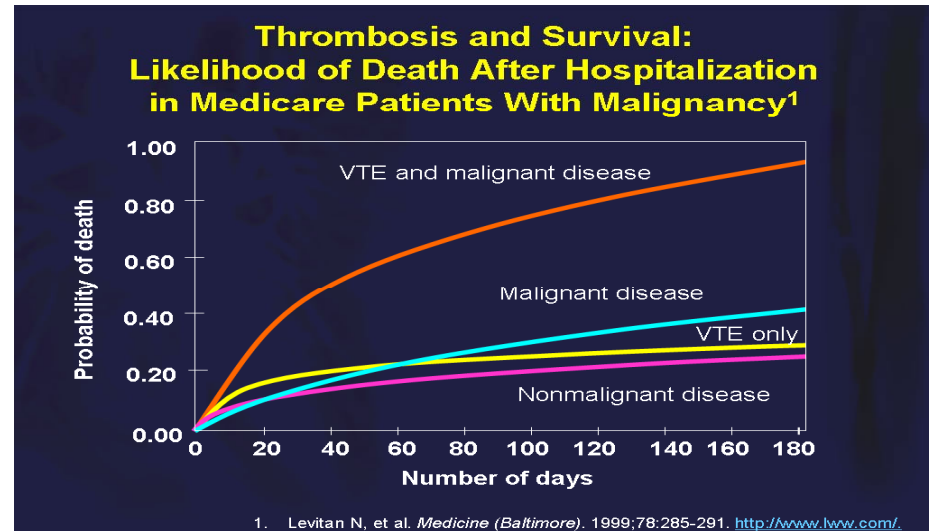
Trends in CT scan associated PE

Khorana AA et al. Cancer 2007

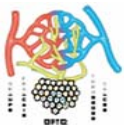


POURQUOI DES RCP SUR LA MTEV CHEZ LE PATIENT CANCEREUX ?

- MTEV FDR de décès independent chez le patient cancéreux
- Traitement MTEV chez le patient cancéreux: ↑ risque hémorragies et récidives
- Hétérogénéité pratiques cliniques
- Pratiques en France dérivées des recommandations Italiennes (2006) et Nord Américaines (2007)
- ↑ MTEV chez le patient cancéreux: ↑ cancers + ↑ KT et chambres implantables



Prandoni Blood 2002 (842 pts VTE, LMWH + warfarin 3 mths)



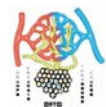
Recommandations nationales pour la pratique clinique « Thrombose et Cancer » www.sor-cancer.fr



- Les SOR : Production de documents d'aide à la décision médicale
- Promoteur : Institut national du cancer depuis le 1^{er} mai 2008
- Partenaires : FNCLCC, La ligue, FHF, FNCHRU, FFCCHG, UNHPC
- Le projet : RPC-SOR « Thrombose et Cancer »
- Collaboration nationale (20 experts)
 - Une coordination scientifique : Pr D. Farge – Dr P. Debourdeau
 - Un groupe de travail multidisciplinaire
 - oncologues médicaux : F. Cajfinger, H. Hocini, M. Pavic
 - internistes : H. Desmurs-Clavel, C. Grange, G. Le Gal, H. Lévesque, I. Mahé
 - spécialistes de pathologie vasculaire : A. Elias, I. Quéré, J-M. Renaudin
 - anesthésistes-réanimateurs : E. Desruennes, M-C. Douard, I. Kriegel
 - biologistes, pharmacologue, pneumologue : I. Elalamy, M-L. Scrobohaci, P. Mismetti, G. Meyer
 - Une méthodologie rigoureuse, gestion de projet : Equipe des SOR

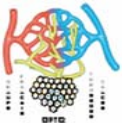


- Partenariat avec des sociétés savantes : SFMV, SNI

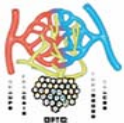
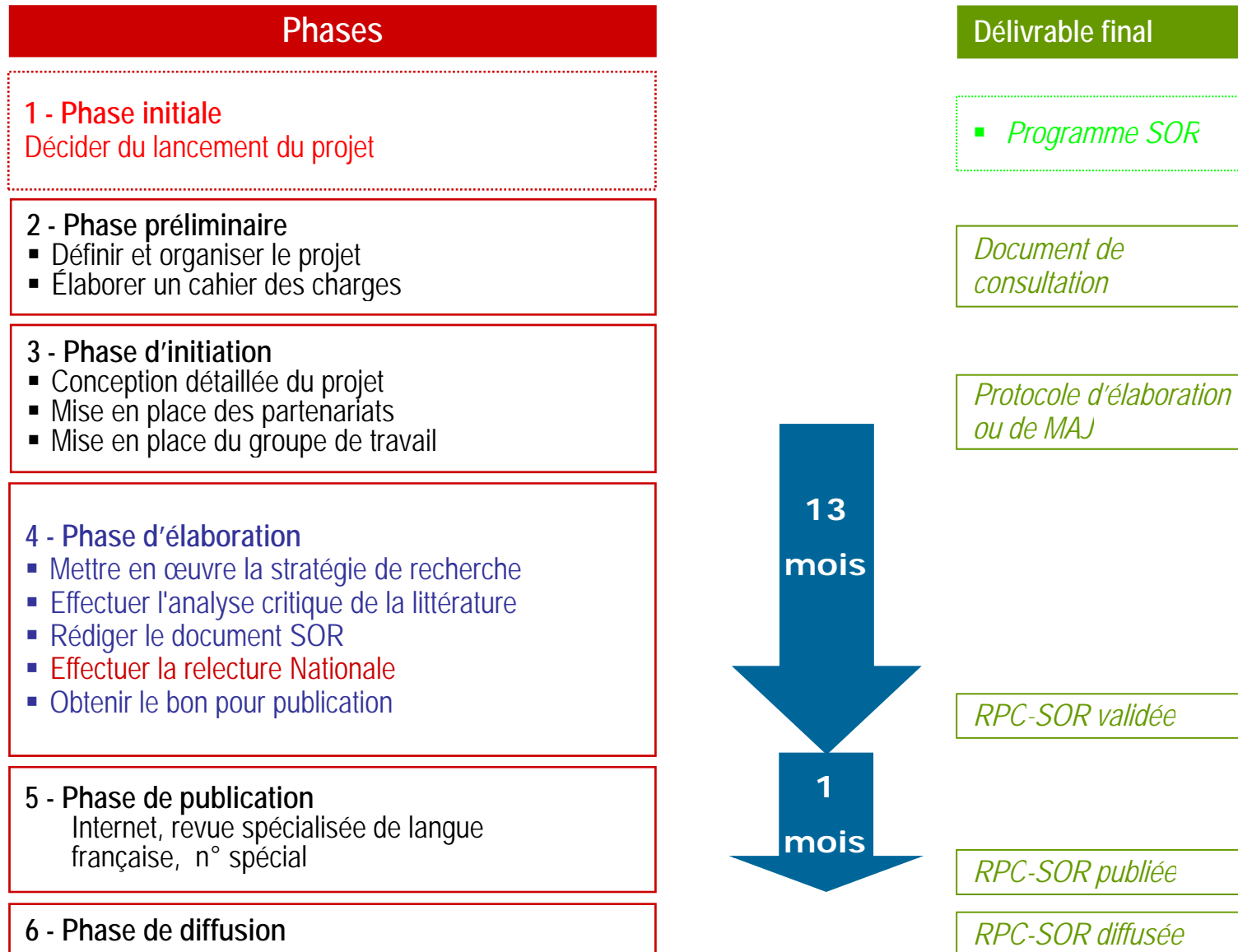


RELECTURE NATIONALE

- 250 relecteurs sollicités
- Taux de réponse = 28 %
- Les contributeurs
 - Représentativité par discipline et par type d'exercice
 - Des *leaders* d'opinion
 - Des utilisateurs
 - Des acteurs des réseaux
- Grille de relecture
- Avis argumentés sont pris en compte et intégrés dans le document final
- Synthèse du résultat de la relecture dans le document

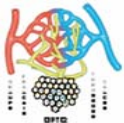


RCP- SOR = UNE METHODE PRECISEMENT DEFINIE



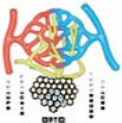
LES NIVEAUX DE PREUVES DES CONCLUSIONS

- Niveau A
Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » **dont les résultats sont cohérents.**
- Niveau B
Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). **Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.**
- Niveau C
Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
- Niveau D
Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas



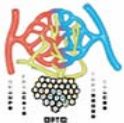
LA GRADATION DES RECOMMANDATIONS

- Standard
 - Attitude clinique reconnue **à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.**
- Options
 - Attitudes cliniques reconnues comme **appropriées par les experts**. Une option peut avoir la préférence des experts. Lorsque cela est appropriée, une des attitudes cliniques proposée peut être d'inclure le patient dans un essai thérapeutique en cours.



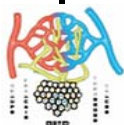
HNF AVEC RELAIS PRECOCE AVK, TRAITEMENT CURATIF DES MTEV

Etudes	3 études rétrospectives + un bras contrôle d'une étude randomisée
Concordance	oui
Conclusion	<p>Etudes rétrospectives: taux de complications élevés avec 25 à 30 % de récurrences et 15 à 30 % d'hémorragies majeures (niveau C).</p> <p><i>Calligaro KD 1991; Chan A 1992; Debourdeau P 1996</i></p> <p>Bras contrôle d'une étude prospective (HNF + AVK): 10 % de récurrences et 7 % de complications hémorragiques majeures à 3 mois sous traitement (niveau B2).</p> <p><i>Hull RD 2006</i></p>



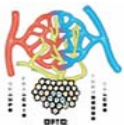
HNF AVEC RELAIS PRECOCE AVK, TRAITEMENT CURATIF DES MTEV

Etudes	8 méta-analyses non spécifiques cancer 7 études spécifiques de la population cancéreuse (3 études randomisées multicentriques qui présentaient un bras contrôle HBPM+AVK + 4 études prospectives)
Concordance	oui
Conclusion	<p>Dans la population générale (non spécifique cancer): HBPM > HNF pour le traitement initial de la MTEV: ↓ événements hémorragiques majeurs et récurrence (5 des 8 méta-analyses) (niveau A).</p> <p>Dans la population « cancer » : ↑ récurrences (2- 16,9 %) et complications hémorragiques majeures (2,7- 16 %) chez pts atteints de cancer par rapport aux patients sans cancer (niveau B2).</p> <p>Bras contrôle études prospectives (HBPM + AVK): 6- 16,9 % récurrences et 2,9- 16 % d'hémorragies majeures sous traitement (niveau B2).</p>



HBPM AU LONG COURS, TRAITEMENT CURATIF DES MTEV

Etudes	4 essais randomisés (HBPM + AVK vs HBPM au long cours), <i>Meyer G CANTHANOX 2002; Lee AY CLOT 2003; Deitcher SR ONCENOX 2006; Hull RD 2006</i> 2 méta-analyses
Concordance	oui
Conclusion	Données de bonne qualité (3/4 essais randomisés) et cohérentes. HBPM au long cours chez pts cancéreux avec MTEV: ↓ 50 % récurrence, sans augmentation du risque hémorragique, ni effet sur mortalité (niveau A).

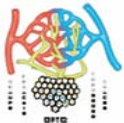


TT CURATIF LONG TERME : HBPM VS AVK CHEZ LE PATIENT CANCEREUX ?

CANTHANOX Meyer et al Arch Intern Med 2002; 162:1729.

146 malades EP ou TVP et cancer évolutif. Randomisation avant J5 coumadine (INR 2-3) ou enoxaparine 1.5 mg/kg , **3 mois. Ouvert.**

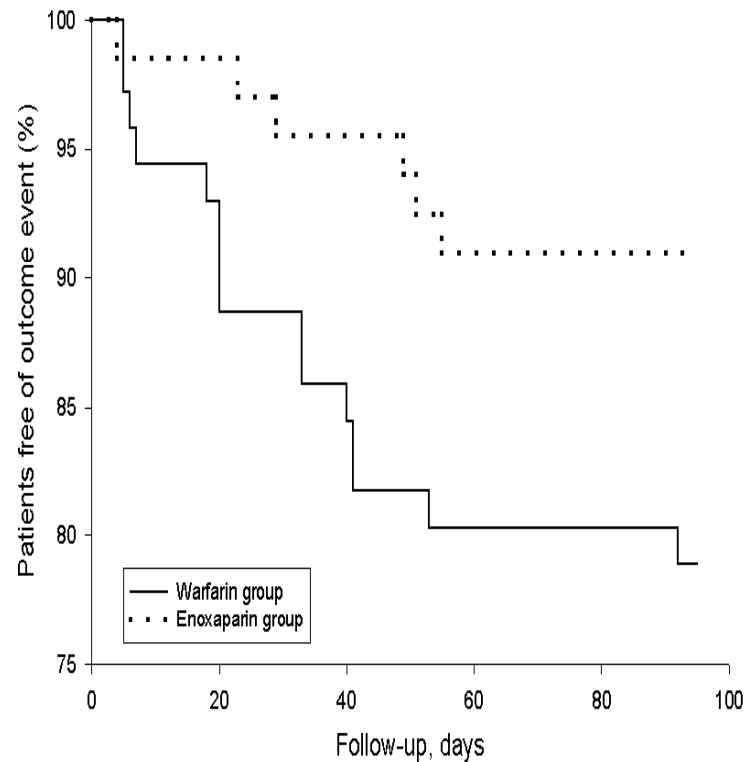
	Warfarine (n = 75)	Enoxaparine (n = 71)	P
Critère principal	15/71 (21%)	7/67 (10%)	0.09
récidive	4/71 (6%)	2/67 (3%)	
hémorragie majeure	12/71 (17%)	5/67 (7%)	
Décès	17/75 (23%)	8/71 (11%)	0.07



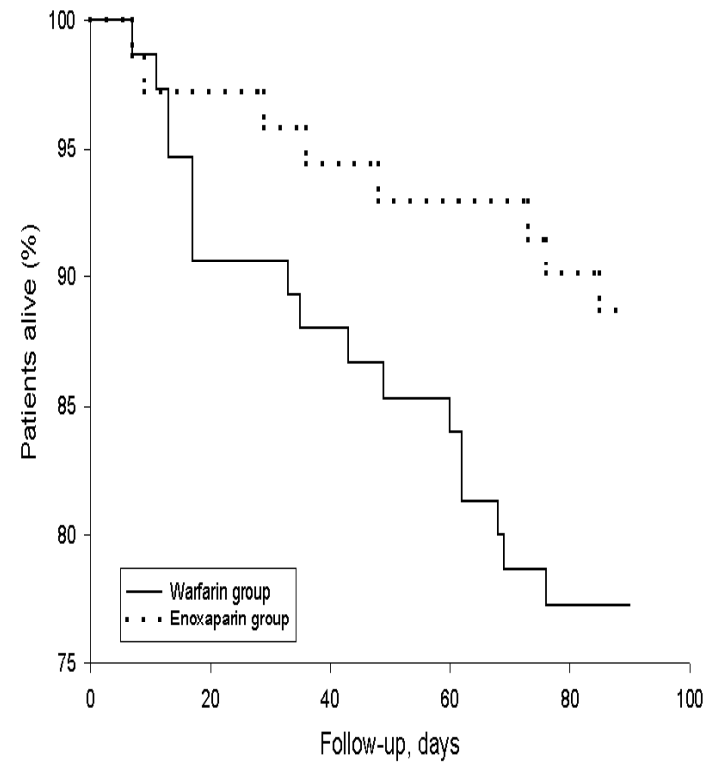
CANTHANOX : n = 146

Meyer et al Arch Intern Med 2002; 162:1729

Recurrent MTEV or major haemorrhage

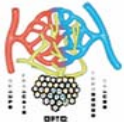


Mortality during TT



Time to event p = 0.038 *

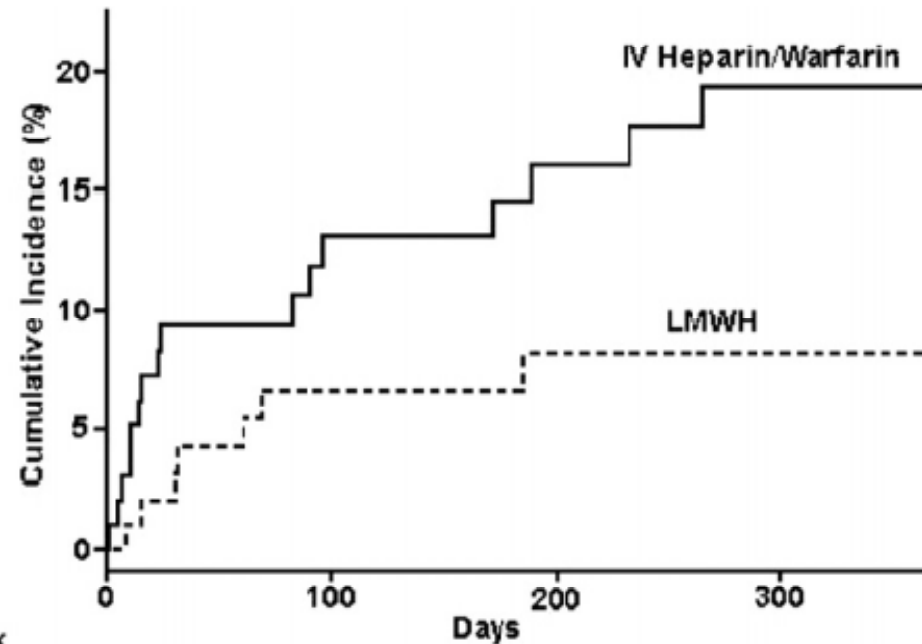
p = 0.07



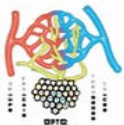
LITE trial : outcome

HULL et al *Am J Med*; 2006: 1066

	Tinzaparin n = 100 n (%)	Usual Care ^a n = 100 n (%)	Difference, (95% CI)	P-Value
New episodes of venous thromboembolism				
At 3 months†	6 (6)	10 (10)	-4.0 (-12.0 to 4.1)	
At 12 months‡§	7 (7)	16 (16)	-9.0 (-21.7 to -0.7)	.044
Bleeding Complications during 3 months treatment interval 				
All	27 (27)	24 (24)	-3.0 (-9.1 to 15.1)	
Major	7 (7)	7 (7)	0.0 (-7.1 to 7.1)	
Minor	20 (20)	17 (17)	3.0 (-7.8 to 13.8)	
Death				
At 3 months	20 (20)	19 (19)	1.0 (-10.2 to 11.9)	
At 12 months	47 (47)	47 (47)	0.0 (-10.2 to 11.9)	
Other findings				
Thrombocytopenia during 3 months treatment interval¶				
Platelet count				
<100 × 10 ⁹ /L	6 (6)	4 (4)		
<150 × 10 ⁹ /L	11 (11)	7 (7)		
Bone fractures at 12 months	3 (3)	5 (5)		

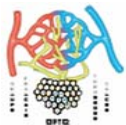
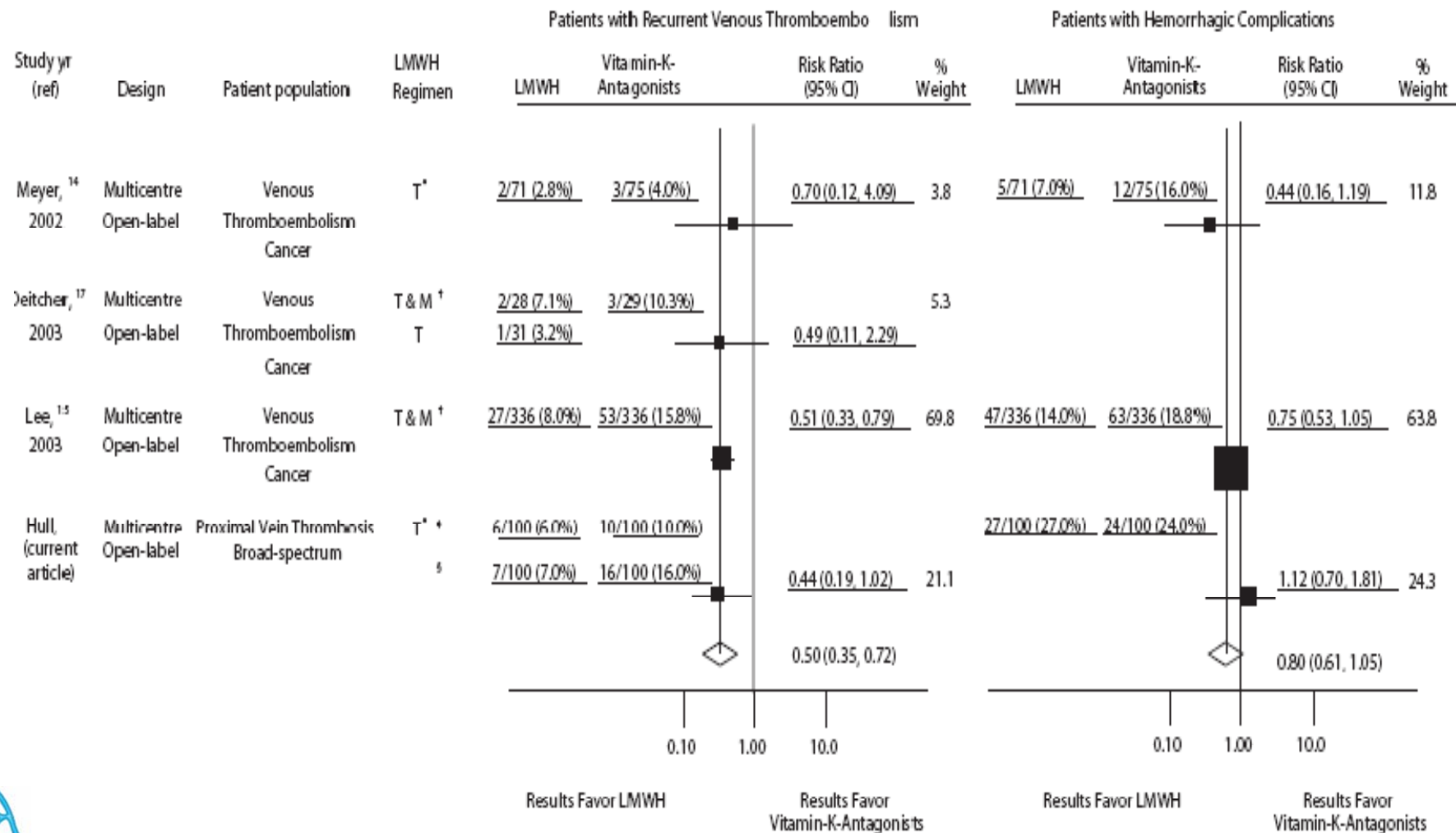


# at risk	0	100	200	300			
IV Hep/ War	100	78	65	56	51	46	44
LMWH	100	80	68	65	57	54	47



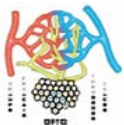
Randomized controlled clinical trials of long term HBPM combined with AVK in cancer patients

HULL et al *Am J Med*; 2006: 1066-1072



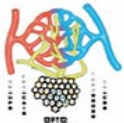
FIBRINOLYTIQUES, TRAITEMENT CURATIF DES MTEV

Etudes	1 analyse <i>a posteriori</i> de 5 essais randomisés (57 patients) <i>Mikkola KM 1997</i>
Concordance	oui
Conclusion	La thrombolyse est possible chez pts cancéreux:6 % de récurrence et 12 % de complications hémorragiques majeures (preuve C).



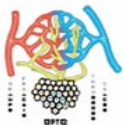
FILTRES CAVES, TRAITEMENT CURATIF DES MTEV

Etudes	10 études rétrospectives
Concordance	oui
Conclusion	<p>Malgré nombreuses limites méthodologiques: résultats globalement cohérents et faisabilité de la mise en place des filtres caves chez les pts cancéreux (niveau C).</p> <p>Mise en place d'un filtre cave: geste invasif, non dénué de risque iatrogène (néphrotoxicité, risque infectieux, thrombose de filtre, migration et perforation) et efficacité non démontrée.</p> <p>Utilisation, même en cas de récurrences sous tt anticoagulant optimal ou en cas de contre-indication, doit être remise en cause en cas de cancer à un stade avancé.</p>



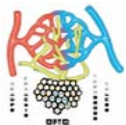
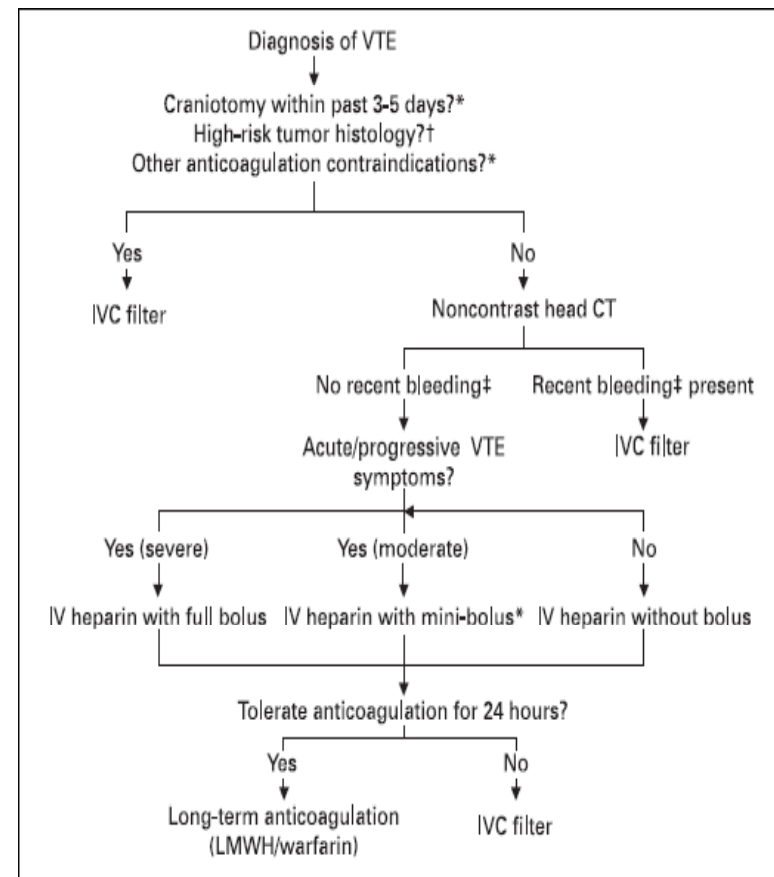
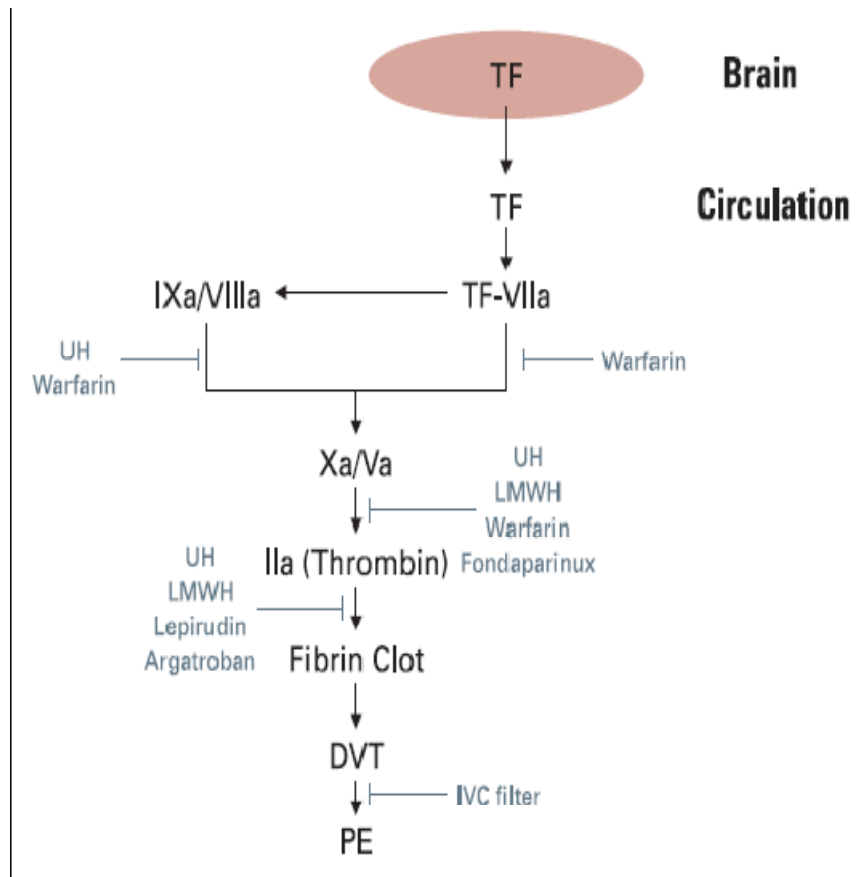
TUMEURS CEREBRALES, TRAITEMENT CURATIF DES MTEV

Etudes	4 études non randomisées <i>Schmidt F 2002; Altschuler E1990; Levin JM1993; Schiff D 1994</i> (1 étude prospective + 3 études rétrospectives)
Concordance	oui
Conclusion	Le tt anticoagulant curatif MTEV chez patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive: récurrences de 0-12 % et hémorragie intracérébrale 0- 7% (niveau C).



Management of Venous Thromboembolism in Patients With Primary and Metastatic Brain Tumors

David E. Gerber, Stuart A. Grossman, and Michael B. Streiff



RECOMMANDATIONS 2008

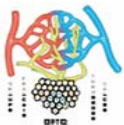
Standards

Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse (hors cathéter) chez les patients atteints d'un cancer

- Utilisation d'HBPM à visée curative pendant au moins 3 mois.
- En traitement initial (jusqu'à 10 jours): pas de spécificité **toutes les molécules ayant l'AMM peuvent être utilisées** (HBPM, HNF, pentasaccharides, danaparoïde).
- Au-delà des dix premiers jours: **utilisation d'HBPM à visée curative pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum, validé aux posologies suivantes :**
 - **Dalteparine 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.**

Hors AMM en France à ce jour pour la durée du traitement.

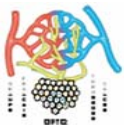
Parmi les 3 formes galéniques utilisées, seule la tinzaparine est disponible en France.



RECOMMANDATIONS 2008

Standards (suite)

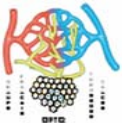
- Insuffisance rénale sévère: utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès J1) par AVK au moins 3 mois.
- EP grave (défaillance hémodynamique): indications et modalités thrombolyse idem au patient non cancéreux.
- Si contre-indications absolues au tt anticoagulant ou récurrence MTEV sous tt optimal:
 envisager mise en place d'un filtre cave. Si le filtre cave est posé pour :
 - une récurrence: poursuivre le traitement anticoagulant
 - une contre-indication, quand celle-ci disparaît, reprendre le tt anticoagulant
- Si patient atteint de tumeur cérébrale: idem aux autres pts cancéreux avec une autre localisation tumorale.



RECOMMANDATIONS 2008

Options

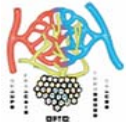
- Si refus ou impossibilité de tt pour 3 mois par HBPM: **HBPM avec relais précoce par AVK pour au moins 3 mois.**
- Entre 3 et 6 mois: **HBPM à visée curative comme entre 0 et 3 mois.**
- Après 6 mois, si 1ere MTEV provoquée par un événement intercurrent et sans maladie cancéreuse en progression ou en cours de traitement: **arrêt anticoagulant.**
- Au-delà de 6 mois, si cancer présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie): **poursuivre le tt anticoagulant : choix HBPM ou selon bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et acceptabilité du traitement.**
- Si une indication de filtre cave: **discuter filtre optionnel.**



VTE incidence in trials of thalidomide or lenalidomide without thromboprophylaxis

Palumbo Leukemia 2008; 22:414

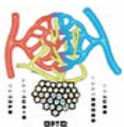
Treatment regimen	Newly diagnosed pts	Relapsed/refractory pts
	<i>VTE incidence (%)</i>	<i>VTE incidence (%)</i>
Thalidomide		
Alone	3–4 ^a	2–4
+ dexamethasone	14–26	2–8
+ melphalan	10–20	11
+ doxorubicin	10–27	58 ^b
+ cyclophosphamide	3 ^b –11	4–8
+ multiagent chemotherapies	16–34	15
Lenalidomide		
Alone	—	0–33
+ dexamethasone	8–75	8–16
+ cyclophosphamide	—	14
+ bortezomib	—	0



All newly diagnosed => prophylaxis recommended
In relapsed pts? those at high risk should receive prophylaxis

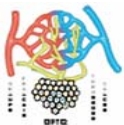
MTEV INCIDENCE: 5- 40% Thalidomide alone \pm chemotherapy
 \uparrow at Diagnosis of Myeloma $>$ relapse, multiple chemotherapy
(EPO)
 \uparrow first mths / yrs, independent of the dose

Regimen	Incidence of VTE (%)	Patients	Reference
Thalidomide 100-800 mg	<2-3	Relapsed or refractory	[17-19]
Thalidomide 200-800 mg	4	Newly diagnosed	[20]
Thalidomide 100-400 mg + dexamethasone *	2-7	Relapsed or refractory	[21,22]
Thalidomide 100-400 mg + dexamethasone **	18-26	Newly diagnosed	[23,24]
Thalidomide + doxorubicin-containing chemotherapy	16	Relapsed	[25]
Thalidomide + doxorubicin-containing chemotherapy **	26-34	Newly diagnosed	[26]
Thalidomide + melphalan and prednisone (no prophylaxis)	11	Advanced disease	[27]
Thalidomide + melphalan and prednisone *** (no prophylaxis)	23-58	Newly diagnosed	[27,28]



RECOMMENDATIONS FOR THROMBOPROPHYLAXIS IN MYELOMA

<i>Actions</i>		<i>Actions</i>	
<i>Individual risk factors</i>		<i>Myeloma-related risk factors</i>	
Obesity ^a	<u>If no risk factor or any one risk factor is present:</u> <u>Aspirin 81–325 mg once daily</u>	Diagnosis	
Previous venous thromboembolism		Hyperviscosity	
Central venous catheter or pacemaker		<i>Myeloma therapy</i>	
<i>Associated disease</i>	<u>If two or more risk factors are present:</u>	High-dose dexamethasone ^b	<u>LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily)</u>
Cardiac disease	LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily)	Doxorubicin	<u>Full-dose warfarin (target INR 2–3)</u>
Chronic renal disease	<u>Full-dose warfarin (target INR 2–3)</u>	Multiagent chemotherapy	
Diabetes			
Acute infection			
Immobilization			
<i>Surgery</i>			
General surgery			
Any anesthesia			
Trauma			
<i>Medications</i>			
Erythropoietin			
Blood clotting disorders			



Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia

Charles L. Bennett; Samuel M. Silver; Benjamin Djulbegovic; et al.

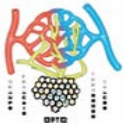
JAMA. 2008;299(8):914-924 (doi:10.1001/jama.299.8.914)

Data Sources A published overview from the Cochrane Collaboration (search dates: January 1, 1985-April 1, 2005) and MEDLINE and EMBASE databases (key words: *clinical trial, erythropoietin, darbepoetin, and oncology*), the public Web site of the US Food and Drug Administration and ESA manufacturers, and safety advisories (search dates: April 1, 2005-January 17, 2008).

Study Selection Phase 3 trials comparing ESAs with placebo or standard of care for the treatment of anemia among patients with cancer.

Data Extraction Mortality rates, VTE rates, and 95% confidence intervals (CIs) were extracted by 3 reviewers from 51 clinical trials with 13 611 patients that included survival information and 38 clinical trials with 8172 patients that included information on VTE.

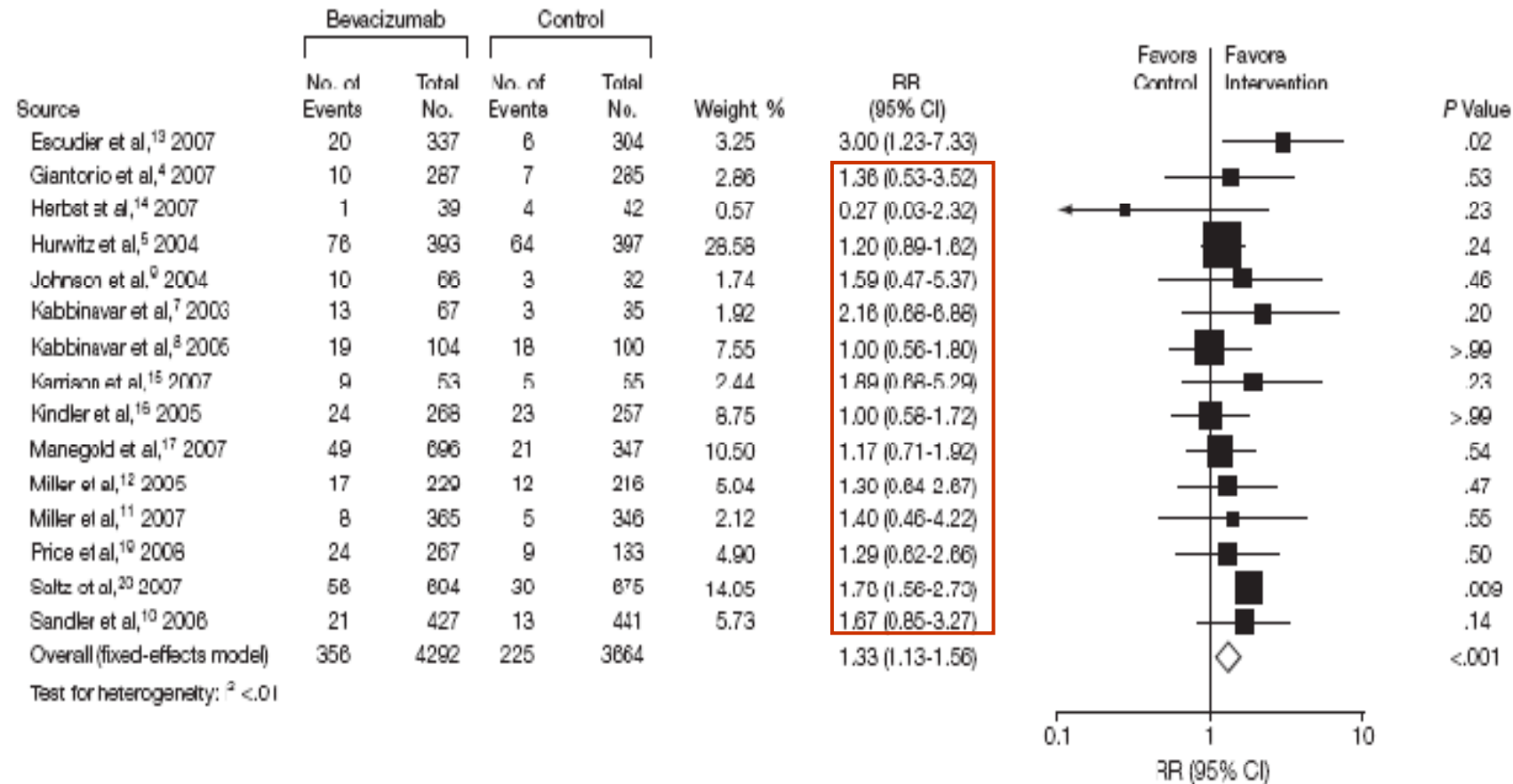
Data Synthesis Patients with cancer who received ESAs had increased VTE risks (334 VTE events among 4610 patients treated with ESA vs 173 VTE events among 3562 control patients; 7.5% vs 4.9%; relative risk, 1.57; 95% CI, 1.31-1.87) and increased mortality risks (hazard ratio, 1.10; 95% CI, 1.01-1.20).



VTE risk: ↑ chemotherapy + Bévacizumab (VEGF-)

7956 pts (15 RCT:6 colorectal, 4 NSCLC, 2 breast,1 pancréas, 1 mésothelioma, 1 kidney)

Figure 2. Relative Risk (RR) of Venous Thromboembolism Associated With Bevacizumab vs Control



The RR of venous thromboembolism (combination of all-grade and high-grade venous thromboembolism if data for all-grade venous thromboembolism were not available) was calculated using a fixed-effects model. The size of the squares is directly proportional to the amount of data in each trial.

