



SSVQ - NÉOPLASIE ET SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

NORMAND BLAIS, MD, MSC

HÉMATOLOGUE ET ONCOLOGUE MÉDICAL

CHUM

14 OCTOBRE 2016

CONFLITS D'INTÉRÊTS POUR CETTE PRÉSENTATION

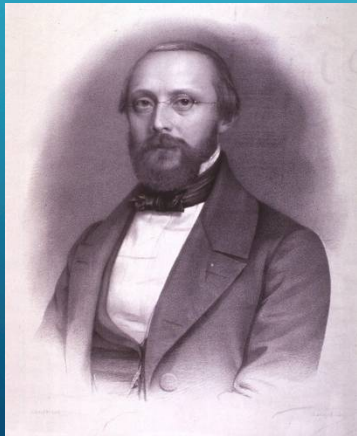
- **Aucun.**

THROMBOSES CÉRÉBRALES – QUAND CHERCHER UN CANCER

- **Mon plan**

- **Différencier les causes de thrombose cérébrales veineuses et artérielles**
- **Proposer une évaluation du diagnostic différentiel selon le type de thrombose**
- **Décrire et expliquer le bilan d'investigation proposé en fonction des études randomisées récentes.**

LA TRIADE DE VIRCHOW: LE CANCER COMME CAUSE MAJEURE



Rudolph Virchow

Stase veineuse

Compression vasculaire par la tumeur

Immobilisation

Hypotension

Insulte vasculaire

Infiltration néoplasique

Cathéters centraux

Chirurgie

Chimiothérapie

Hypercoagulabilité

Procoagulants tumoraux

Cytokines

Altérations endothéliales

Microparticules et exposition phosphatidylserine

RELATION INTIME ENTRE LA THROMBOSE ET LE CANCER

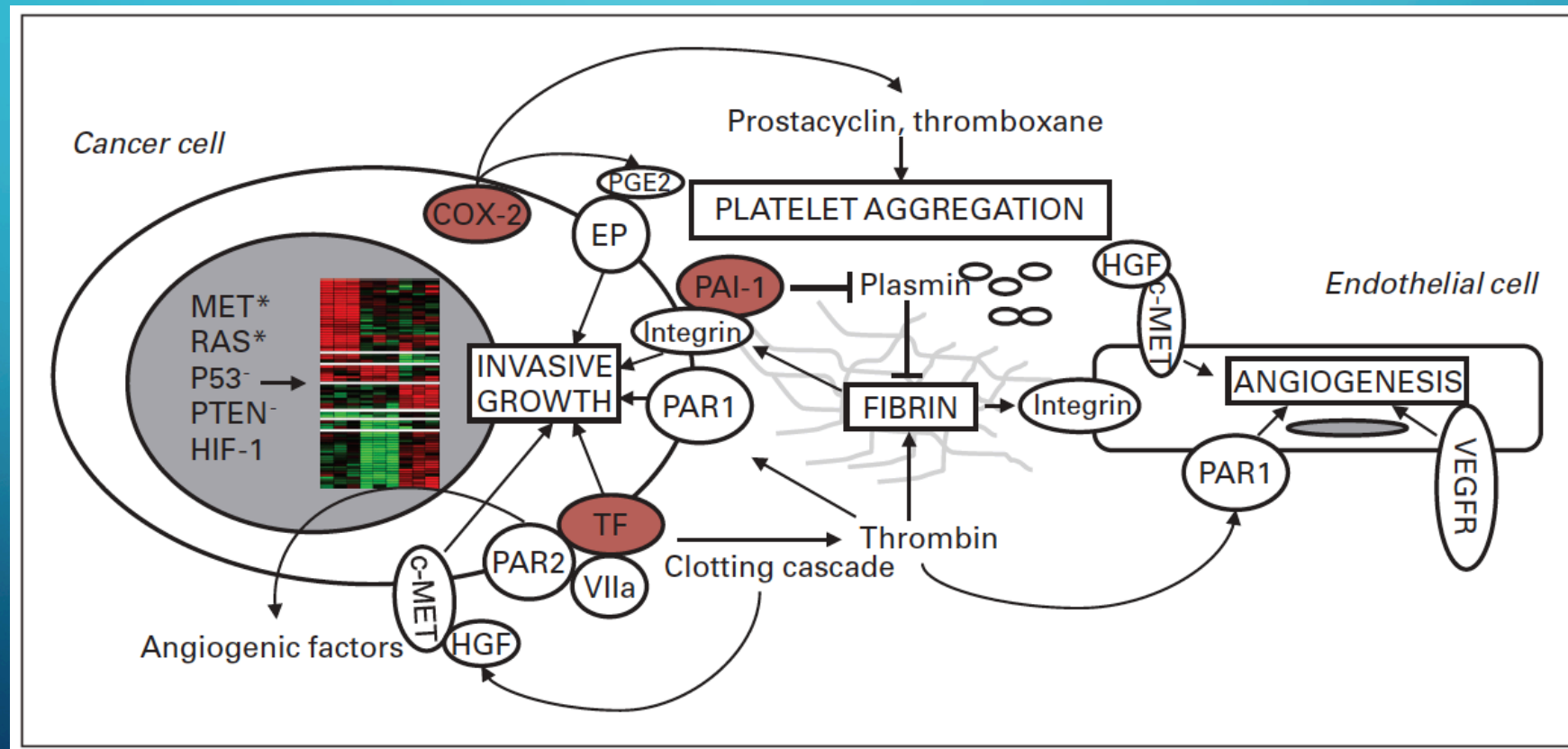


- Association connue depuis plus de 100 ans
- Trouvailles post-mortem de thrombose / dépôts fibrineux autour des tumeurs³
- Prévalence de MTEV de 4%-20% chez les patients avec cancer⁴
- ~ 10% des patients avec MTEV idiopathique seront diagnostiqués avec un cancer dans l'année suivant la thrombose^{1,2}

1. Carrier M, et al. *Ann Intern Med.* 2008;149(5):323-333.
2. Prandoni P, Piccoli A. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(5):362-365.
3. Boccaccio C, Comoglio PM. *Cancer Res.* 2005;65(19):8579-8582.
4. Lyman GH, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490-5505.

LA THROMBOPHILIE, QU'EST-CE QUE C'EST?

- Pathophysiologie thrombose et cancer





1- THROMBOSE ARTÉRIELLE ET CANCER

Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients

Yasufumi Gon¹, Shuhei Okazaki¹, Yasukazu Terasaki¹, Tsutomu Sasaki¹, Toshiki Yoshimine², Manabu Sakaguchi¹ & Hideki Mochizuki¹

Revue de 1191 pts avec AVC :
145 (12%) ont un cancer

Table 3. Variables independently associated with the presence of active cancer in cryptogenic stroke mechanisms (multivariate analysis).

Patient characteristics	OR	95% CI	P Value
Age	0.67 ¹	0.37–1.19	0.18
Women	0.77	0.23–2.05	0.52
Atherosclerotic risk factors, <i>n</i>	0.73 ²	0.46–1.14	0.17
Plasma D-dimer level, $\mu\text{g/mL}$	6.30 ¹	2.94–15.69	<0.001
CONUT score	1.18 ²	0.96–1.47	0.11
Multiple vascular lesions	6.40	2.35–18.35	<0.001

*Annals of Clinical and Translational
Neurology* 2016; 3(4): 280–287

Table 1. Index stroke mechanisms with active cancer patients.

Specific mechanisms	<i>n</i> (%) ¹
Cryptogenic	68 (47)
Large artery atherosclerosis	23 (16)
Atrial fibrillation	21 (14)
Small vessel occlusion	7 (5)
Nonbacterial endocarditis	6 (4)
Catheter induced embolism	4 (3)
Branch atheromatous disease	3 (2)
Infective endocarditis	3 (2)
Disseminated intravascular coagulation	2 (1)
Cardiomyopathy	2 (1)
Myocardial infarction	1 (1)
Aortagenic embolism	1 (1)
Arterial dissection	1 (1)
Cerebral venous thrombosis	1 (1)
Anti-phospholipid antibody syndrome	1 (1)
Air embolism	1 (1)

Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients

Yasufumi Gon¹, Shuhei Okazaki¹, Yasukazu Terasaki¹, Tsutomu Sasaki¹, Toshiki Yoshimine², Manabu Sakaguchi¹ & Hideki Mochizuki¹

Revue de 1191 pts avec AVC :
145 (12%) ont un cancer

Table 3. Variables independently associated with the presence of active cancer in cryptogenic stroke mechanisms (multivariate analysis).

Patient characteristics	OR	95% CI	P Value
Age	0.67 ¹	0.37–1.19	0.18
Women	0.77	0.23–2.05	0.52
Atherosclerotic risk factors, <i>n</i>	0.73 ²	0.46–1.14	0.17
Plasma D-dimer level, $\mu\text{g/mL}$	6.30 ¹	2.94–15.69	<0.001
CONUT score	1.18 ²	0.96–1.47	0.11
Multiple vascular lesions	6.40	2.35–18.35	<0.001

*Annals of Clinical and Translational
Neurology* 2016; 3(4): 280–287

Table 1

Specific) ¹
Cryptog	(47)
Large ar	(6)
Atrial fib	(4)
Small ve	(5)
Nonbact	(4)
Catheter	(8)
Branch a	(2)
Infective	(2)
Dissemin	()
Cardiom	()
Myocard	()
Aortage	()
Arterial	()
Cerebra	()
Anti-ph	()
Air emb	()

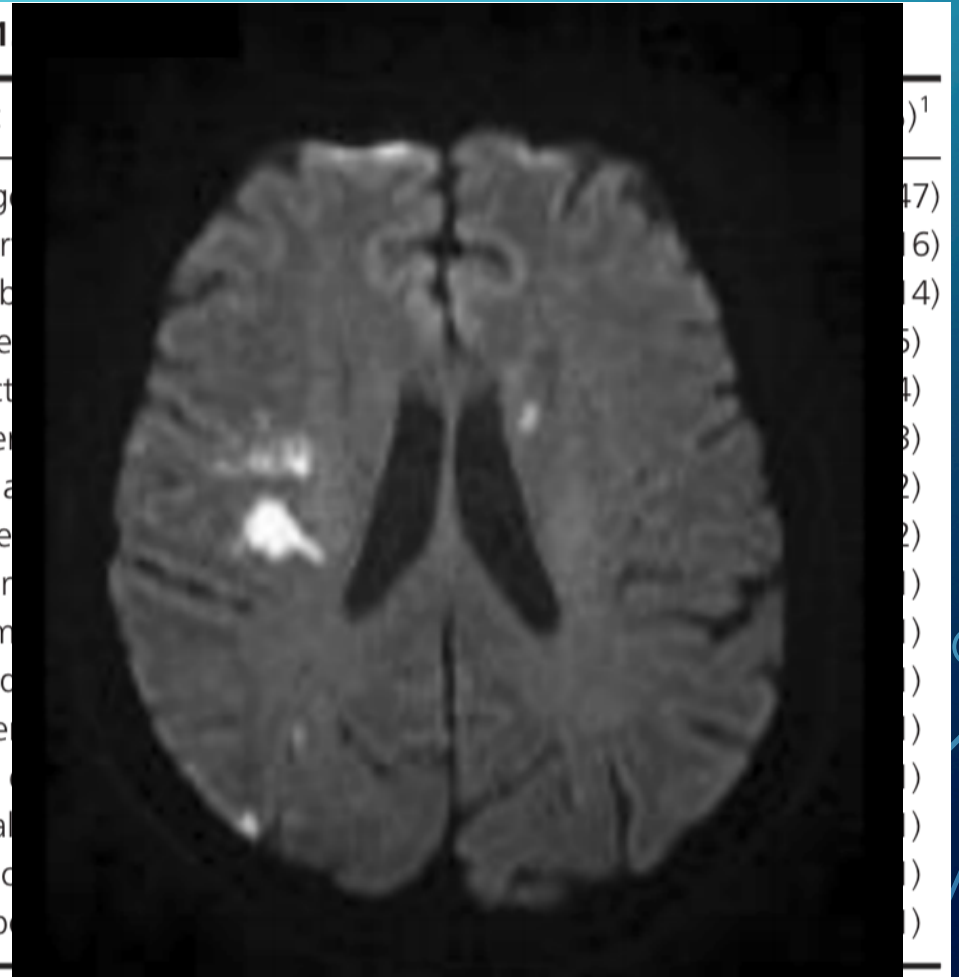
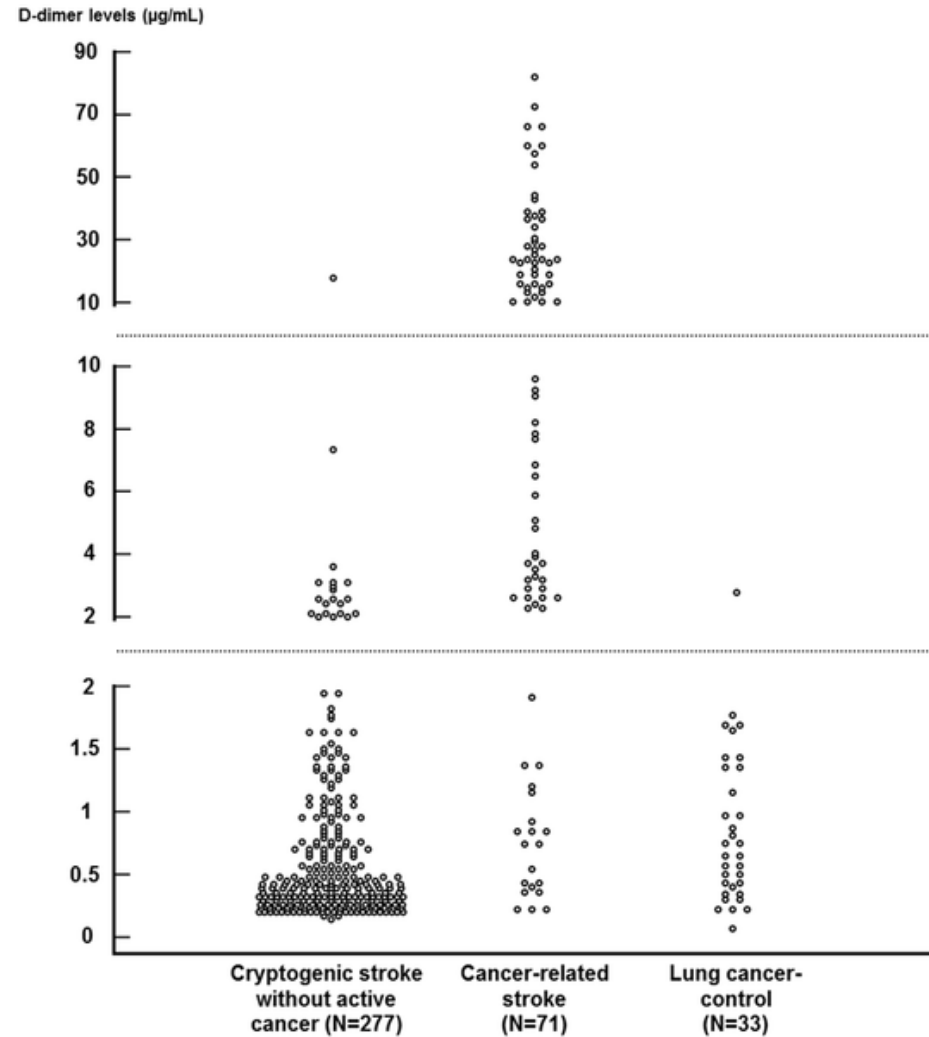
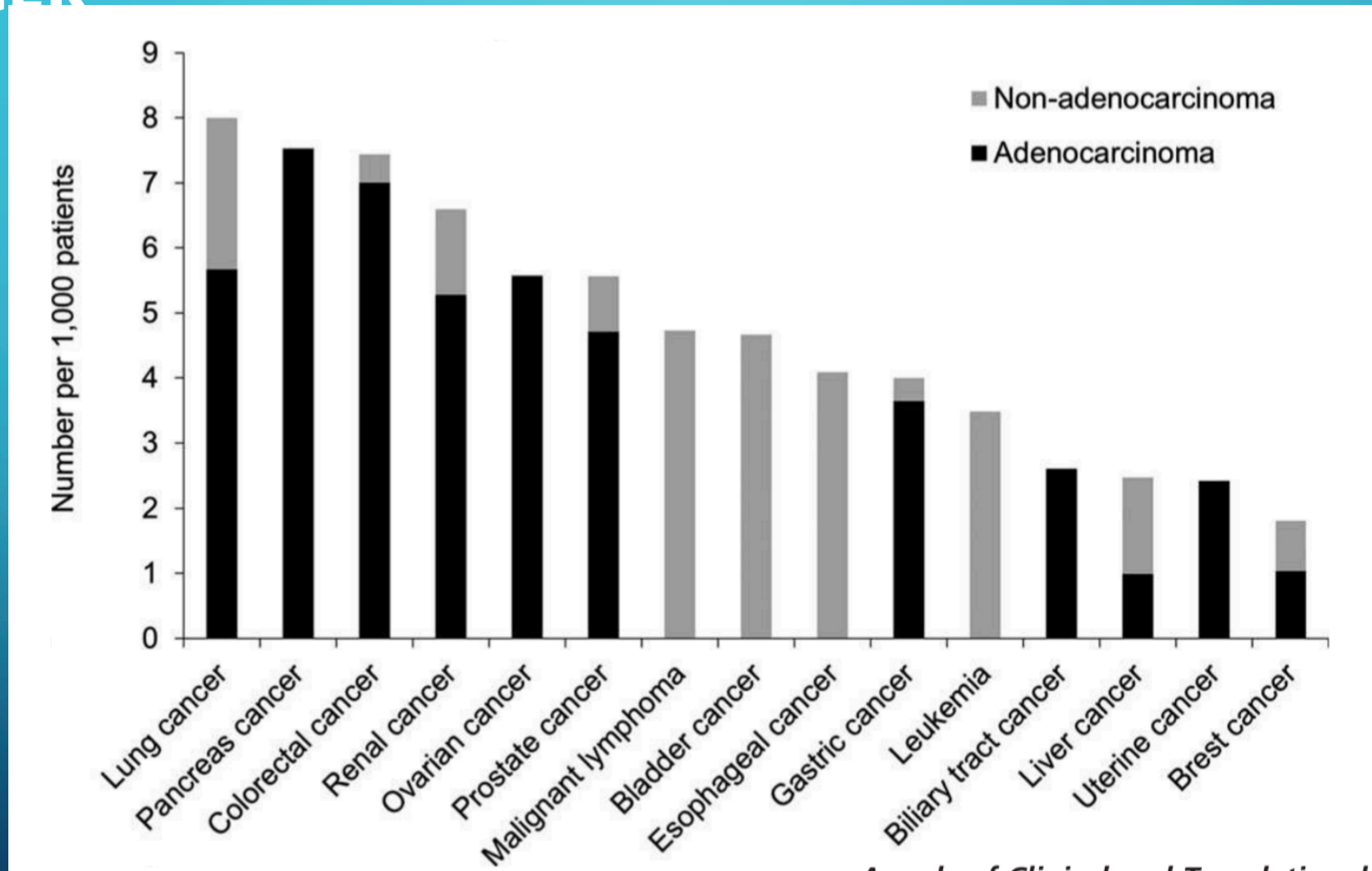


Figure 2. Distribution of plasma D-dimer levels in patients with cancer-related stroke (N = 71), cryptogenic stroke without active cancer (N = 277), and active lung cancer without a history of stroke (N = 33).



Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, et al. (2012) Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke. PLoS ONE 7(9): e44959. doi:10.1371/journal.pone.0044959

PRÉVALENCE D'AVC ISCHÉMIQUE PAR TYPE DE CANCER



*Annals of Clinical and Translational
Neurology* 2016; 3(4): 280–287

NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES

- **SMP – ECLAP (Landolfi et al, Blood 2007)**
 - 2/3 des accidents thrombotiques a/n du cerveau (surtout artériel)
 - 14 évènements / 1000 pt-année



2 – THROMBOSE VEINEUSE CÉRÉBRALE ET CANCER

THROMBOSES VEINEUSES CÉRÉBRALES

- **Associations**

- **Contraceptifs oraux**
- **Grossesse/Post-partum**
- **Thrombophilie héréditaire**
- **Leucémies aiguës (LLA pédiatrique)**
 - **Relation avec L-asparaginase**
- **Néoplasies myéloprolifératives (rare)**

A multicenter prospective study of risk factors and treatment of unusual site thrombosis☆

Kim Ma ^{a,*}, Phillip Wells ^b, Charlotte Guzman ^c, David Anderson ^d, Mark Blostein ^a, Andrew Hirsch ^e, Alejandro Lazo-Langner ^f, Michael J. Kovacs ^g, Marc Rodger ^b, Vicky Tagalakis ^h, Susan R. Kahn ^{h,*}

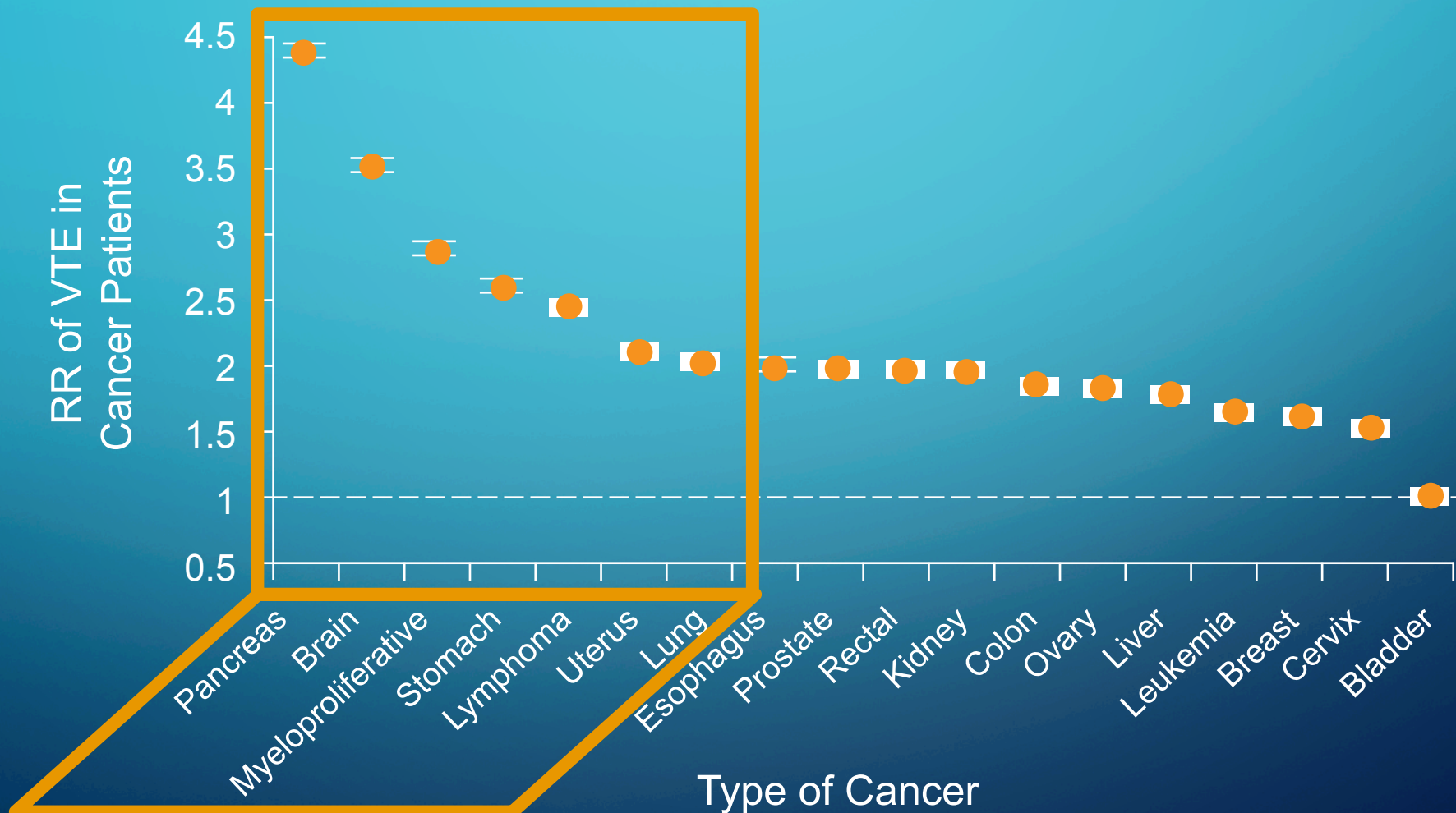
Site of USDVT	Splanchnic ^a	Cerebral	Jugular
Cases	97 (64)	33 (22)	14 (9)
Age, years (mean ± SD)	55.1 ± 14.9	43.8 ± 14.3	57.7 ± 12.2
Sex			
Male	50 (52)	15 (46)	9 (64)
Female	47 (49)	18 (54)	5 (36)
Symptomatic USDVT			
Yes	66 (68)	31 (94)	11 (79)
No	31 (32)	2 (6)	3 (21)
Risk factors for USDVT			
Active malignancy ^b	28 (29)	1 (3)	6 (43)
Major surgery ^c	25 (26)	1 (3)	5 (36)
Immobility ^d	15 (15)	3 (9)	6 (43)
Central venous catheter	5 (5)	0 (0)	9 (64)
Recent hospitalization ^e	49 (51)	5 (15)	6 (43)
Inflammatory disease ^f	38 (39)	6 (18)	6 (43)
Estrogen exposure	7 (7)	8 (24)	1 (7)
Prior history of VTE	14 (14)	2 (6)	3 (21)
Family history of VTE	15 (165)	7 (21)	2 (14)
Known thrombophilia	1 (1)	2 (6)	0 (0)

ASSOCIATION NMP ET THROMBOSE VEINEUSE CNS??

- **Passimonti et al. (JTH 2012): 6,6%**
 - 10/152 pts avec mutation Jak2 V617F
 - 6/10 non diagnostiqués au moment de la thrombose
- **De Stefano et al. (JTH 2007): 4,8%**
 - 3/45 pts Jak2 +
- **Dentali et al. (Thromb Res 2014): 3,8% - données de Passimonti et De Stefano**
 - 27/706 (9 avant, 4 pendant et 14 après)
 - De 2143 pts avec NMP, seulement 0,4% ont développés TV-CNS

RR DE MTEV SELON LE TYPE DE CANCER

Le RR de MTEV ds différents cancer varie de 1.02-4.34 vs. pts sans cancer



The background is a gradient of blue, transitioning from a lighter shade at the top to a darker shade at the bottom. In the four corners, there are decorative white line-art elements that resemble circuit traces or a network diagram, with lines connecting to small circles.

3 – INVESTIGATION LORS D'UNE THROMBOSE IDIOPATHIQUE

LES ÉTUDES CLINIQUES PROSPECTIVES

- **SOMIT**
- **Trousseau**
- **SOME**
- **D'acquapendente**
- **MVPET**

SOMIT - É.T.E. IDIOPATHIQUE ET BILAN LIMITÉ (-)

• Randomisation suivi vs

- Echo et CT abd/pelvis
- OGD ou RBDC
- Colono ou sigmoïde
- LBDC
- Hemocult
- Cytologie d'expectoration
- CEA, alpha-FP, CA-125
- Mammographie – PAP
- PSA – Echo transabdominal de la prostate

• Arrêt précoce de l'étude à 200 pts

- Recrutement difficile (5/40 centres prévus)
- 10% cancers à la fin de la période d'observation.
- Cancers de stade moins avancés dans le bras dépistage intensif (p=0.047)
- Délai diagnostic 1 mois vs 11.6 ms (p<0.001)
- Diminution de la mortalité par cancer à 2 ans de 1.9% (n.s.)

• Examen le plus performant: CT abd-pelvis

Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted?

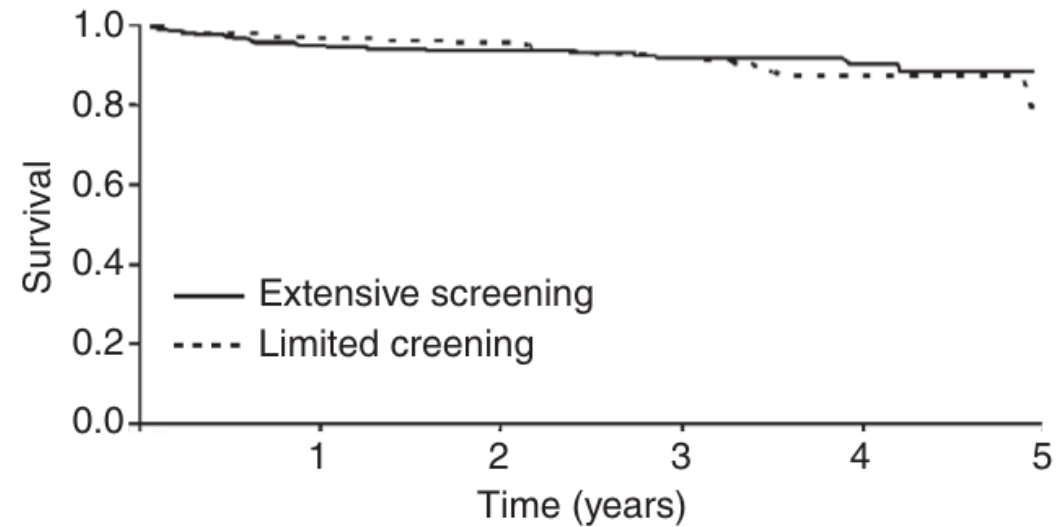
F. F. VAN DOORMAAL,* W. TERPSTRA,‡ R. VAN DER GRIEND,§ M. H. PRINS,¶ M. R. NIJZIEL,** M. A. VAN DE REE,§ H. R. BÜLLER,* J. C. DUTILH,†† A. TEN CATE-HOEK,¶ S. M. VAN DEN HEILIGENBERG,‡‡ J. VAN DER MEER§§† and J. M. OTTEN¶¶*

ÉTUDE TROUSSEAU – COHORTE CONTRÔLÉE

- **Standard vs:**
 - Mammographie
 - CT thorax-abd-pelvis
- **630 pts (288 std – 342 extensif)**
 - Cancers dépistés 2,4% vs 3,5%
 - Examens complémentaires requis chez 30% des patients (groupe extensif) et 20% (groupe limité)
 - Cancers au suivi (31 mois med)
 - 5,3% vs 3,7% (n.s.)
 - Mortalité globale
 - 8,3% vs 7,6% (n.s.)
- **Bénéfice du CT abd-pelvis incertain...**

Extensive screening	
Potentially curable	3 colon, mamma (2),
Non-curable < 1 year	3 esophagus, gastric, lung

ÉTUDE TROUSSEAU – SURVIE GLOBALE



Ext. scr	342	295	218	142	63	4
centre	342	342	342	342	342	342
Lim. scr	288	254	187	122	69	6
centre	288	288	288	288	288	288

Fig. 3. Kaplan–Meier curve of survival in the extensive and limited cancer screening groups.

Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism



Marc Carrier, M.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Sudeep Shivakumar, M.D., Vicky Tagalakakis, M.D., Ryan Zarychanski, M.D., Susan Solymoss, M.D., Nathalie Routhier, M.D., James Douketis, M.D., Kim Danovitch, C.C.R.P., Agnes Y. Lee, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., Philip S. Wells, M.D., Daniel J. Corsi, Ph.D., Timothy Ramsay, Ph.D., Doug Coyle, Ph.D., Isabelle Chagnon, M.D., Zahra Kassam, M.D., Hardy Tao, M.D., and Marc A. Rodger, M.D., for the SOME Investigators*

SOME – RANDOMISÉE (1ÈRE MTEV IDIOPATHIQUE)

- **Limité**
 - FSC, RX POUMON, Mammo, PAP, PSA
- **Extensif**
 - Limité +
 - OGD
 - Colono virtuelle
 - CT foie biphasique avec pancréatographie / avec vessie distendue
- **854 pts (médiane âge 54 ans)**
 - 33 diagnostics de cancer (3,9%)
 - 3,2% limité vs 4,5% extensif @ 1 an
 - 4/14 cancers au suivi (limité)
 - 5/19 cancers au suivi (extensif)
 - Pas de différence de délai du diagnostic du cancer ds les deux bras.
 - Mortalité globale: 1,4% vs 1,2%

SOME – CANCERS DÉTECTÉS

Table 2. Occult Cancer Tumor Types.

Tumor Type	Limited Occult-Cancer Screening (N = 14)	Limited Occult-Cancer Screening plus CT (N = 19)
	<i>no. of tumors/total no. (%)</i>	
During screening period		
Acute leukemia	0/10	0/14
Gynecologic	3/10 (30)	0/14
Skin: melanoma	1/10 (10)	0/14
Colorectal	0/10	3/14 (21)
Prostate	2/10 (20)	0/14
Pancreatic	2/10 (20)	0/14
Cholangiocarcinoma	1/10 (10)	2/14 (14)
Lymphoma	1/10 (10)	3/14 (21)
Breast	0/10	2/14 (14)
Urologic	0/10	3/14 (21)
Unknown primary	0/10	1/14 (7)
During follow-up period		
Acute leukemia	1/4 (25)	1/5 (20)
Gynecologic	1/4 (25)	1/5 (20)
Skin: melanoma	0/4	1/5 (20)
Colorectal	1/4 (25)	1/5 (20)
Prostate	0/4	1/5 (20)
Pancreatic	1/4 (25)	0/5

D'ACQUAPENDENTE – PICCIOLI ET AL.

- **N=195 (pts plus âgés que CARRIER et al - SOME) – méd 69 ans**
 - Découverte avec mesures limitées : 8%
 - Découverte avec mesures limitées + CT T-AP: 10%
 - Au suivi, découverte de cancer dans 2% de chaque groupe.

Limited screening with versus without ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial

Philippe Robin, Pierre-Yves Le Roux, Benjamin Planquette, Sandrine Accassat, Pierre-Marie Roy, Francis Couturaud, Nadia Ghazzar, Nathalie Prevot-Bitot, Olivier Couturier, Aurélien Delluc, Olivier Sanchez, Bernard Tardy, Grégoire Le Gal, Pierre-Yves Salaun, for the MVTEP study group*

	^{18}F -FDG PET/CT (n=197)	Limited screening (n=197)
Complete blood count	191/197 (97%)	197/197 (100%)
Liver function test	165/197 (84%)	171/197 (87%)
Erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein	131/197 (66%)	140/197 (71%)
Chest radiograph	122/197 (62%)	123/197 (62%)
Pap smear in women	18/92 (20%)	23/95 (24%)
Prostate-specific antigen in men (older than 50 years)	57/78 (73%)	48/72 (67%)
Mammography in women (older than 50 years)	30/67 (45%)	40/75 (53%)
^{18}F -FDG PET/CT	173/197 (88%)	0/0

Data are n/N (%). ^{18}F -FDG= ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

Table 2: Compliance with allocated screening strategy

ÉTUDE MVPET

FRÉQUENCE DE CANCERS :

5,6% VS 2%
(INCIDENCE PLUS FAIBLE QUE PRÉVU)

CANCERS AU SUIVI :

0,5% VS 4,7%

FAIBLESSE DE L'ÉTUDE:

PAS EXCLUS < 50 ANS, TVP
RÉCIDIVANTE, FDR OESTROGÈNES

3 FAUX + PAR CAS DÉPISTÉ

	Age (years)	Sex	Stage	Screening group
Initial screening				
Polycythaemia	38	Male	Early	¹⁸ F-FDG PET/CT
Testicle	55	Male	Early	¹⁸F-FDG PET/CT
Pancreas	65	Male	Early	¹⁸F-FDG PET/CT
HNSCC (uvula)	70	Male	Early	¹⁸F-FDG PET/CT
Prostate	76	Male	Early	¹⁸ F-FDG PET/CT
Prostate	80	Male	Early	¹⁸ F-FDG PET/CT
Prostate	87	Male	Early	¹⁸ F-FDG PET/CT
Lymphoma	59	Male	Advanced	¹⁸ F-FDG PET/CT
Lung	58	Male	Advanced	¹⁸ F-FDG PET/CT
Colon	75	Male	Advanced	¹⁸ F-FDG PET/CT
Ovary and uterus	92	Female	Advanced	¹⁸ F-FDG PET/CT
Prostate	59	Male	Early	Limited
Liver	77	Male	Early	Limited
Colon	65	Male	Advanced	Limited
Endometrium	66	Female	Advanced	Limited
Follow-up				
Colon	80	Male	Advanced	¹⁸ F-FDG PET/CT
Bladder	57	Male	Early	Limited
Kidney	60	Female	Early	Limited
Lymphoma	71	Male	Early	Limited
Polycythaemia	90	Female	Early	Limited
Pancreas	56	Female	Advanced	Limited
Lung	59	Male	Advanced	Limited
Lung	70	Female	Advanced	Limited
Uterus and breast	83	Female	Advanced	Limited
Prostate	92	Male	Advanced	Limited

¹⁸F-FDG=¹⁸F-fluorodeoxyglucose. HNSCC=head and neck squamous-cell carcinoma.

Table 3: Occult malignancy diagnosed initially and during follow-up

QUAND SUSPECTER UNE CAUSE HÉMATOLOGIQUE?

• SMP

- PV: Érythrocytose, Thrombocytose, Leucocytos - mutation Jak2 > 90%
- TE: Thrombocytose – mutations Jak2/Calr/Mut exon 20 Jak2/MPL
- LMC: mutation bcr/abl

• PNH

- Anémie hémolytique – cytopénies – anémie ferriprive – sphérocytes au frottis, réticulocytes .
- Recherche de PNH – inclus mesure du CD55, CD59 et FLAER sur GR/GB

• AHMA

- Hémolyse essentiellement – schistocytes au frottis, réticulocytes, LDH

• CIVD chronique (+/- endocardite marantique)

- Rarement altération du TP/Tca, hypofibrinogénémie, augmentation D-dimères

The background is a gradient of blue shades, from a lighter cyan at the top to a darker blue at the bottom. In the four corners, there are white line-art graphics resembling circuit traces or neural network connections, with small circles at the end of the lines.

4 – TRAITEMENT DES THROMBOSES

THROMBOSE ET CANCER - TRAITEMENT

- **Pas de traitement spécifique basée sur l'évidence**
- **En général, préférence des HBPM par extension de l'évidence dans la MTEV associée au cancer.**
- **Même traitement pour les complications artérielles et veineuses?**
- **Rôle de l'aspirine et des AOD incertain. A considérer selon cause sous-jacente si le cancer semble peu impliqué et cause sous-jacente connue. (e.g. MVAS, FA)**

CONCLUSION

- **Fréquence de cancer plus élevée après une thrombose veineuse (artérielle?) idiopathique. Jusque 10% d'incidence.**
- **Études de dépistage du cancer ne supporte pas un dépistage extensif de routine**
- **Recommandations :**
 - **FSC, bilan CIVD (fibrinogène et D-dimères), biochimie hépatique/lipase/PhAlc,/LDH**
 - **RX Poumon**
 - **Dépistage adapté pour l'âge : Colonoscopie, Mammographie, PAP, APS**
 - **CT thorax à considérer si 55-74 ans et tabagisme > 30 pq-année (cessé < 15 ans)**
 - **CT abd-pelvis à considérer si symptômes ou anomalie bilan**
 - **Attention si anomalies de la FSC**