

Nouvelles perspectives de la thrombose associée au cancer

Normand Blais, MD, MSc
Hématologue et Oncologue médical
Directeur, Programme d'oncologie thoracique
Directeur, Laboratoires d'hémostase thrombose
Centre intégré de cancérologie du CHUM
Webinar SSVQ

Résumé de ma présentation

- Épidémiologie et étiologie de la thrombose chez les patients avec un cancer
- Facteurs de risque et biomarqueurs associés à la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez les patients atteints de cancer
- Considérations pour la thromboprophylaxie primaire dans un contexte hospitalier (chirurgical et médical) et ambulatoire.
- Traitement et prévention de la MTEV récidivante chez les patients atteints de cancer

La triade de Virchow

Le modèle parfait du cancer

Stase veineuse

Compression vasculaire par la tumeur

Repos au lit prolongé

Hypotension

Lésion vasculaire

Infiltration directe

Cathéters centraux

Dommages endothéliaux

Chirurgie

Chimiothérapie

Hypercoagulabilité

Procoagulants tumoraux

Cytokines

Dysfonction endothéliale

Interactions cellulaires



Rudolph Virchow

Adapted from Joist JH. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16:151-157.

La relation intime entre le cancer et la thrombose



- Relation documentée depuis >100 ans^{1,2}
- Découverte pathologique fréquente de caillots lors d'autopsies avec déposition fibrinoïde péri-tumorale³
- Incidence de MTEV chez 4%-20% des patients avec cancer⁴
- 10% des patients avec MTEV idiopathique auront un diagnostic de cancer dans l'année subséquente^{1,2}

1. Carrier M, et al. *Ann Intern Med.* 2008;149(5):323-333.
2. Prandoni P, Piccioli 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.

Facteurs de risque CLASSIQUES de la MTEV

Facteur de risque	OR
Chirurgie récente avec hospitalisation	21.72
Trauma	12.69
Hospitalisation sans chirurgie	7.98
Néoplasie avec chimiothérapie	6.53
Cathéter central ou cardiostimulateur	5.55
Thrombosis superficielle antérieure	4.32
Néoplasie sans chimiothérapie	4.05
Désordre neurologique avec parésie d'un membre	3.04
Hépatopathie sévère	0.10

Facteurs de risque particuliers des patients atteints de cancer

Reliés au patient^{1,2}

- Age
- Sexe féminin
- Race Noire
- Comorbidités
- MTEV antérieure

Reliés au cancer^{1,2}

- Site du primaire
- Histologie du primaire
- Stade avancé
- Intervalle depuis le diagnostic

Reliés au traitement^{1,2}

- Chirurgie récente
- Hospitalisation
- Chimiothérapie
- Thérapie hormonale
- Agents anti-angiogéniques
- Anticorps anti-EGFR
- Dérivés de l'érythropoïétine

1. Khorana AA, et al. *Thromb Res.* 2007;120(Suppl 2):S41-50.

2. Lyman GH, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490-5505.

Maladie métastatique et risque de MTEV

Les patients avec des tumeurs solides métastatiques ont 20 fois plus de risque de MTEV chez ceux sans métastases

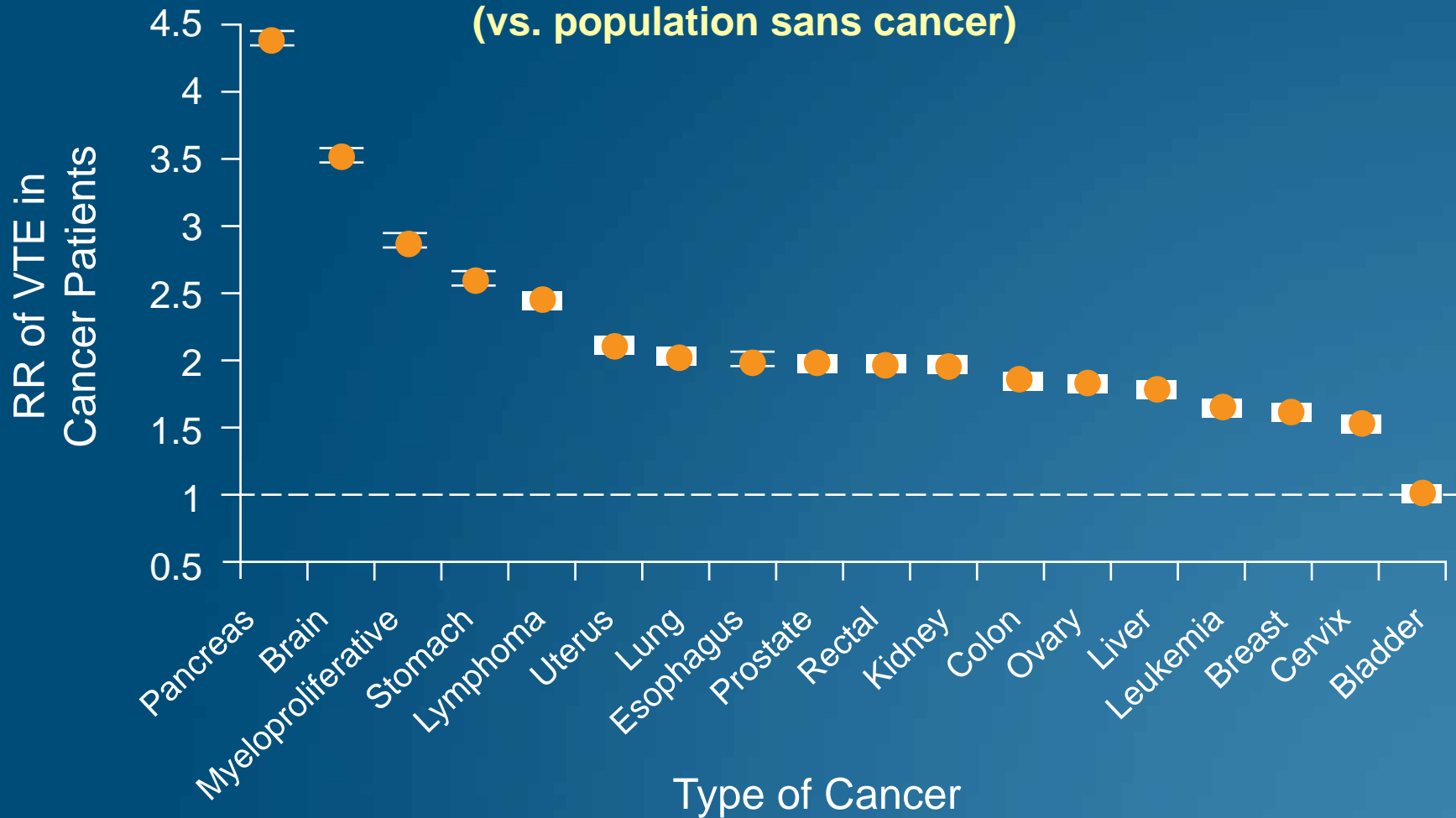
Cancer	Distant Metastases	Adjusted OR (95% CI)* n=3050	Adjusted OR (95% CI)** n=2088
No	No	1.0	-
Yes	No	3.9 (2.5 – 6.0)	1.0
Yes	Yes	58.0 (9.7 – 346.7)	19.8 (2.6 – 149.1)

*Adjusted for age and sex, control group is patients with no malignancy

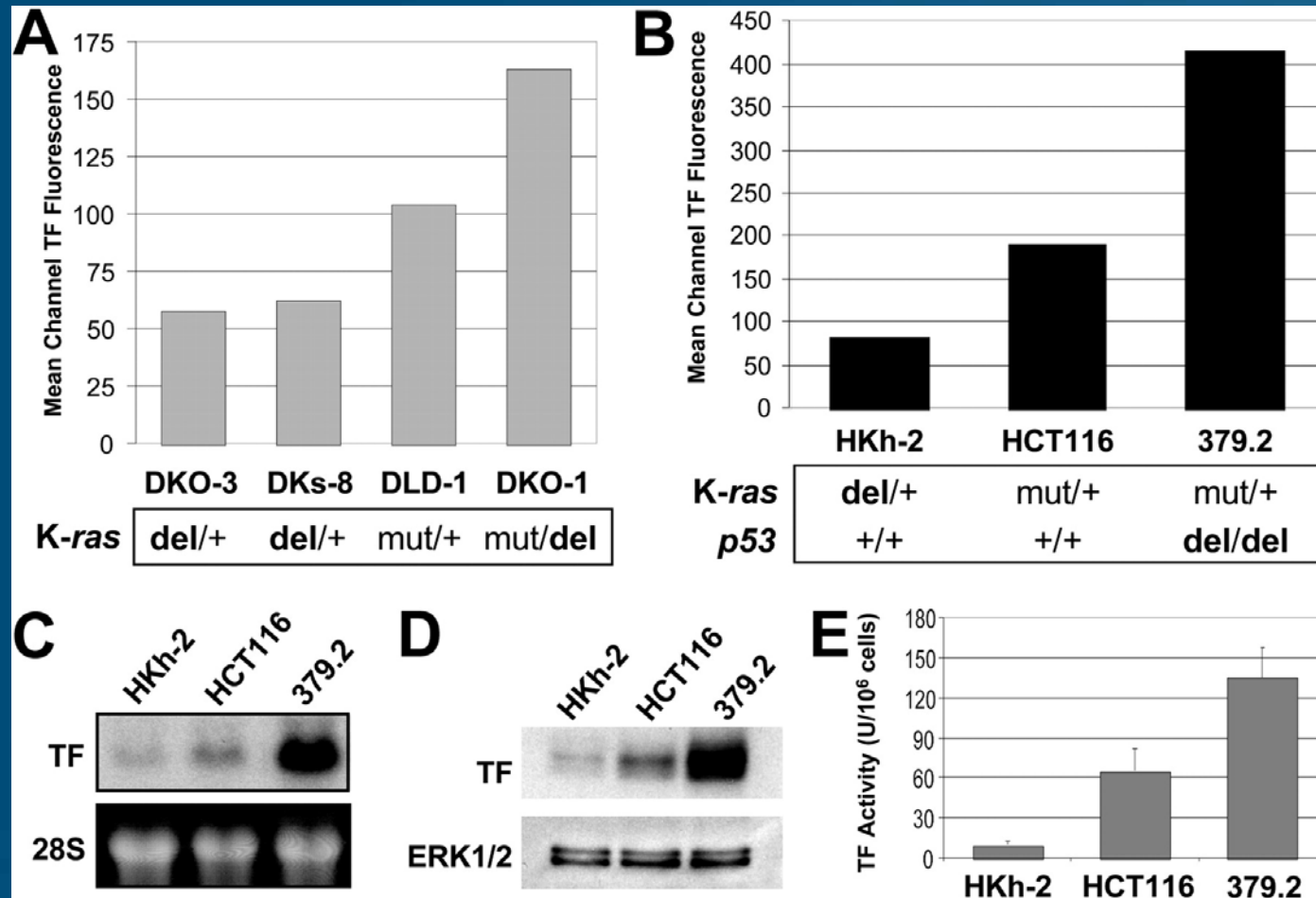
**Adjusted for age and sex, control group is patients with malignancy, but without distant metastases

Risque de MTEV selon le site primaire du cancer

RR de MTEV augmente de 1.02-4.34 selon le site du primaire
(vs. population sans cancer)



L'expression du FACTEUR TISSULAIRE dans les cellules cancéreuses varie selon leurs mutations

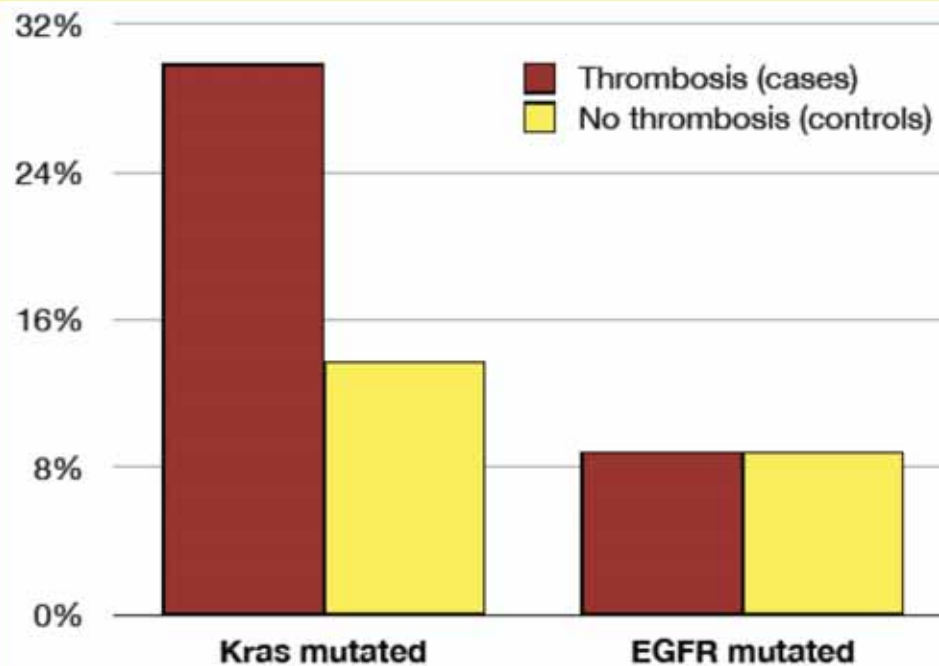


Génotype du cancer et risque de thrombose

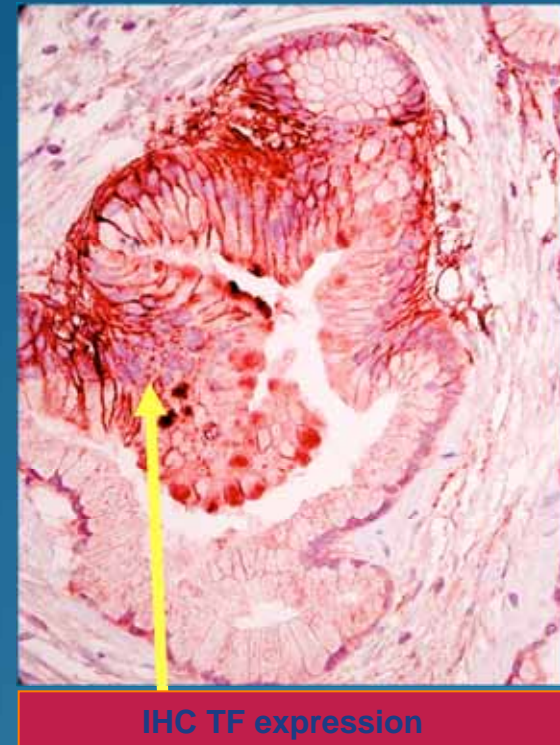
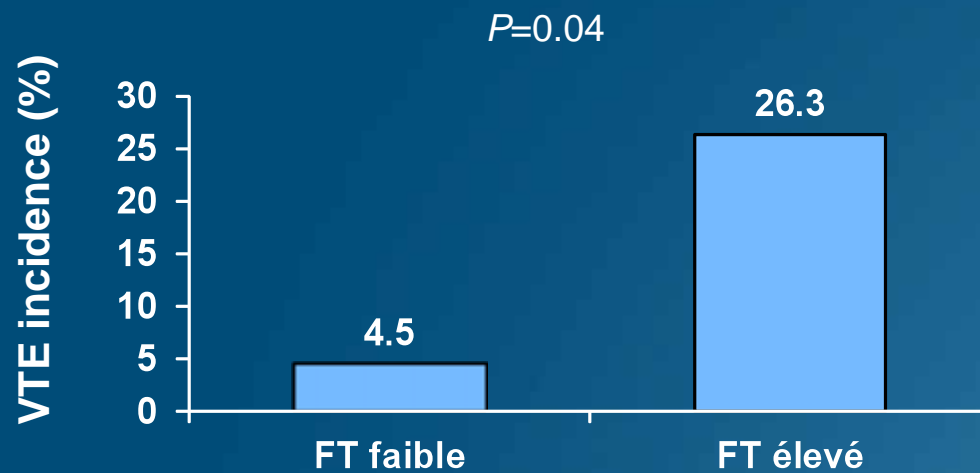
Association de la mutation K-ras et MTEV dans le cancer du poumon

Table 2: Association of mutation status with lung cancer associated thrombosis

		Cases n=57 (%)	Controls n=102 (%)	OR
Kras (codon 12 or 13)	Non-mutated	70.2	86.3	2.67 <i>p=0.014</i>
	Mutated	29.8	13.7	
EGFR (exon 19 or 21)	Non-mutated	91.2	91.2	0.99 <i>p=0.99</i>
	Mutated	8.8	8.8	

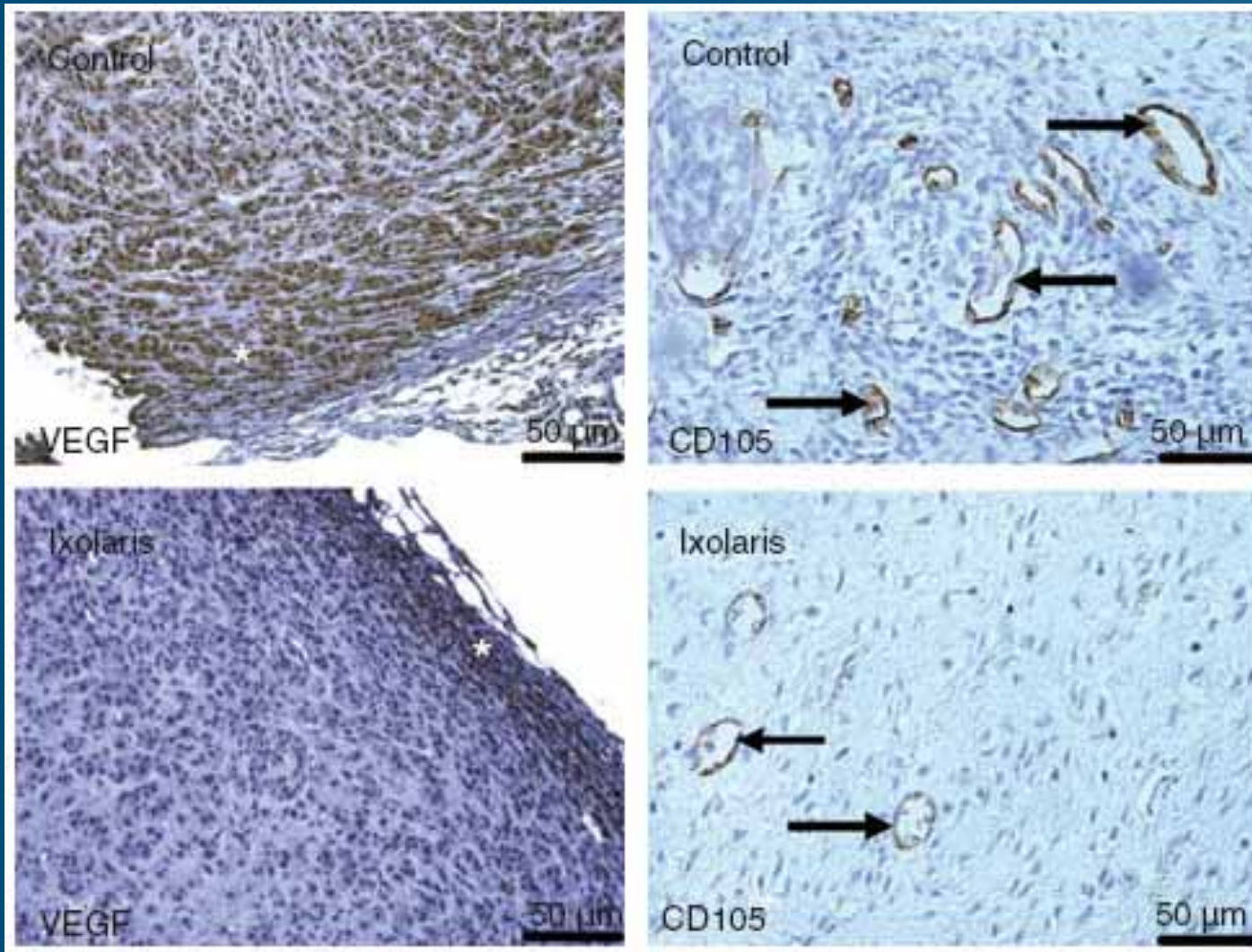


L'expression du facteur tissulaire et l'incidence de MTEV dans le cancer du pancréas

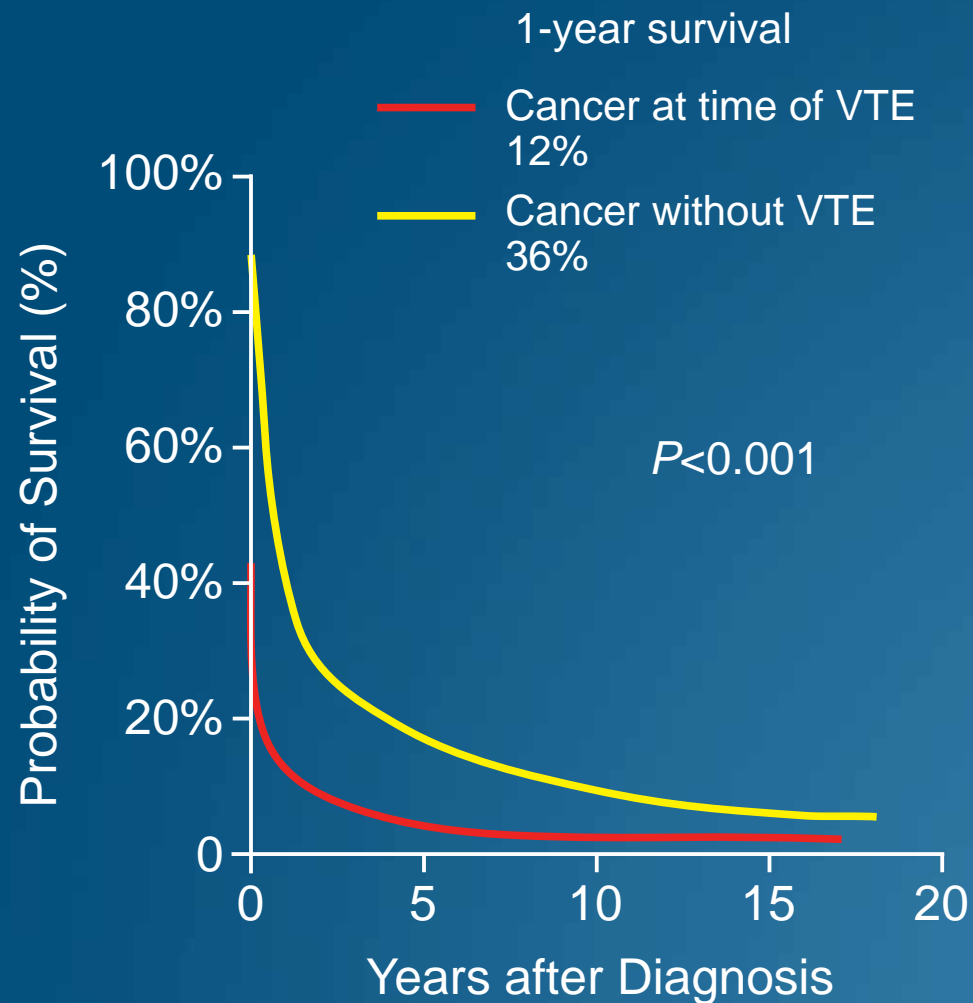


- Retrospective analysis, N=250
- No expression of TF in normal tissues

Ixolaris, a tissue factor inhibitor, blocks primary tumor growth and angiogenesis in a glioblastoma model



Le pronostic du cancer est influencé par la MTEV



Choix antithrombotiques pour les patients atteints de cancer

- **Pharmacologiques (Prophylaxie & Traitement)**
 - Héparine non fractionnée (HNF)
 - HBPMs
 - Antagonistes de la vitamine K (ie, warfarine)
 - Pentasaccharide (ie, fondaparinux)
 - Nouveaux anticoagulants oraux (NOAC)
 - Inhibiteurs anti-Xa – rivaroxaban, apixaban
 - Inhibiteurs anti-IIa – dabigatran
- **Non-pharmacologiques (Prophylaxie)**
 - Compression pneumatique intermittente
 - Bas compressifs

Thromboprophylaxie du patient chirurgical

Un survol

Studies examined:

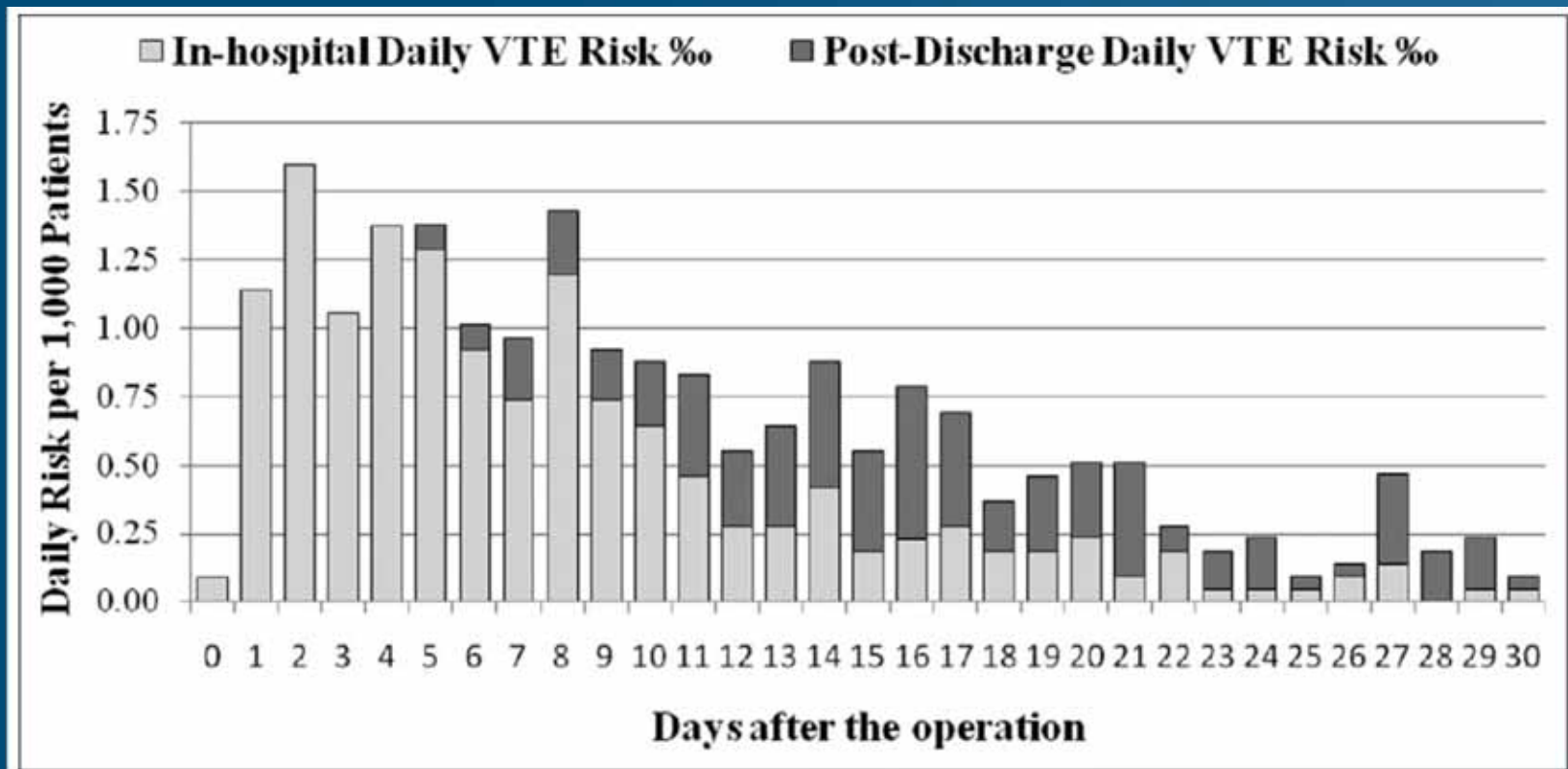
- LMWH vs. UFH in abdominal or pelvic surgery for cancer (mostly colorectal)
- Treatment Regimens: LMWH qd vs. UFH tid for 7–10 days postoperatively
- Outcomes: DVT on venography at day 7–10 and/or VTE

Study	N	Design	Regimens	Primary Outcome	Major Bleeding
ENOXACAN ¹	631*	Double-blind	Enoxaparin vs. UFH	E: 14.7% <i>P=NS</i> UFH: 18.2%	E: 4.1% <i>P=NS</i> UFH: 2.9%
Canadian Colorectal DVT Prophylaxis ²	936	Double-blind	Enoxaparin vs. UFH	E: 13.9% <i>P=NS</i> UFH: 16.9%	E: 2.7% <i>P=NS</i> UFH: 1.5%
Petrov et al. ³	256	Double-blind	Enoxaparin vs. UFH	VTE: E: 3.1% <i>P=NS</i> UFH: 4.0%	ND
Fricker et al. ⁴	80	Open label	Dalteparin vs. UFH	Pulmonary Embolism D: 0/40 <i>P=NS</i> UFH: 2/40	Severe bleed D: 2/40 <i>P=NS</i> UFH: 1/40

Table adapted from Carrier M, Lee AY. *Nat Clin Pract Oncol.* 2009;6(2):74-84.

1. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg.* 1997;84(8):1099-1103.; 2. McLeod RS, et al. *Ann Surg.* 2001;233(3):438-444.; 3. Petrov M, et al. *J Thromb Haemost.* 2007;5(Suppl 1):Abstract P-T-668.; 4. Fricker JP, et al. *Eur J Clin Invest.* 1988;18(6):561-567.

Profil temporel des évènements thromboemboliques après résection d'un cancer colorectal

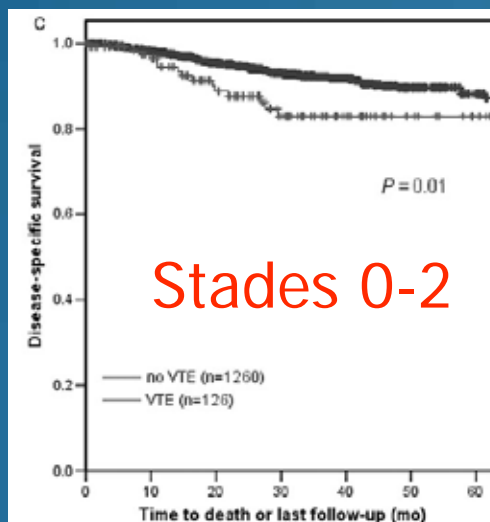
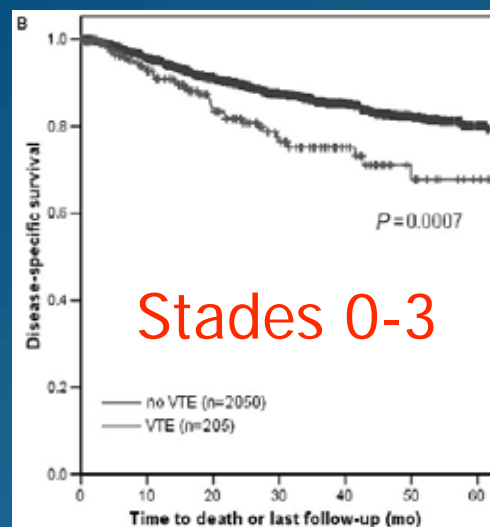


Implications pronostiques de la MTEV post-opératoire

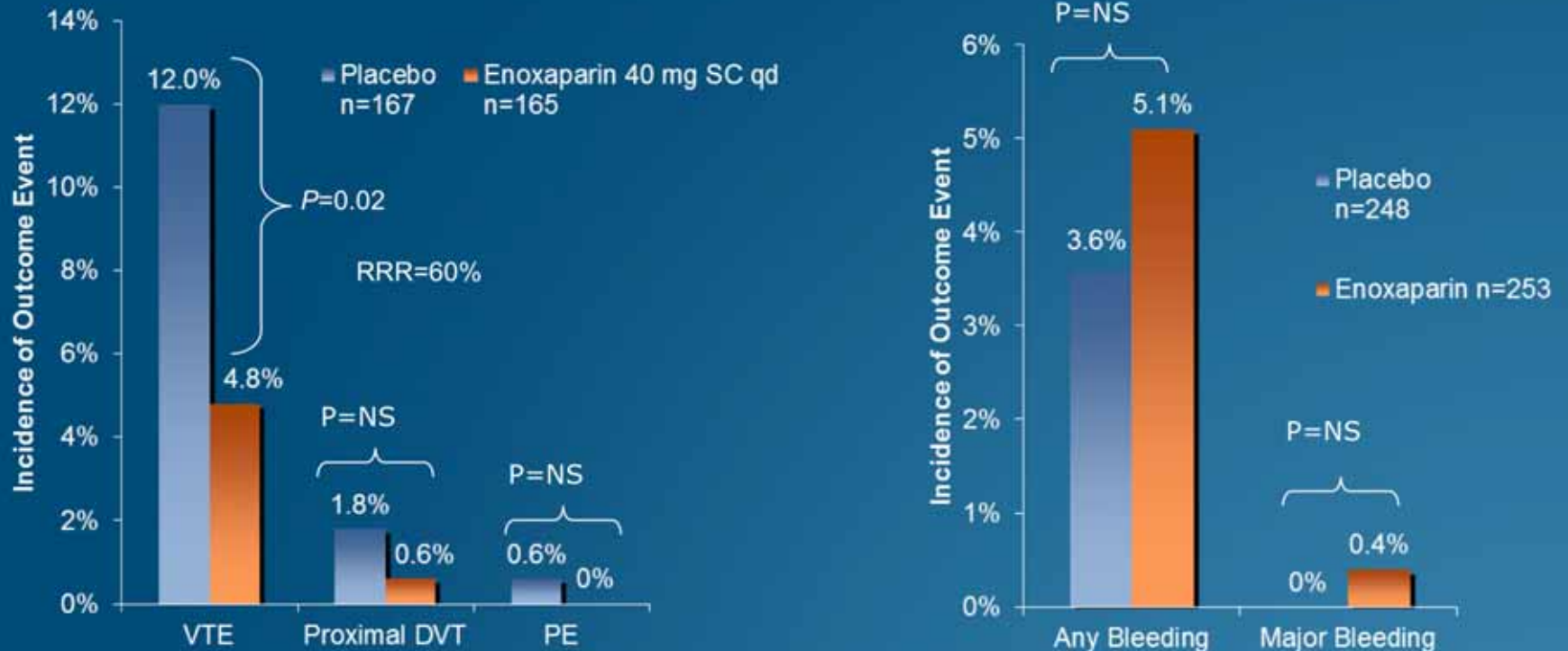
Étude cas-contrôle du MSKCC

TABLE 2. Patient Demographic and Clinical Characteristics of Matched Cohort by Postoperative VTE

Demographics	VTE	No VTE
No. patients	205	2050
Age at surgery, yrs		
Mean (SD)	63 (11.5)	62 (11.3)
Range	27–92	17–91
Gender M:F	112:93	1120:930
VTE type, n (%)		
Pulmonary embolism	123 (60.0)	0
Deep vein thrombosis	82 (40.0)	0
Cancer type, n (%)		
Genitourinary		
Prostate	34 (16.6)	340 (16.6)
Bladder (including ureter)	30 (14.6)	300 (14.6)
Renal	10 (4.9)	100 (4.9)
Other (male genitalia)	5 (2.4)	50 (2.4)
Gynecologic		
Ovary	28 (13.7)	280 (13.7)
Uterine	19 (9.3)	190 (9.3)
Other (female genitalia, cervix)	8 (2.9)	80 (3.9)
Upper Gastrointestinal (esophagus, stomach)	21 (10.2)	210 (10.2)
Thoracic-Lung	25 (12.2)	250 (12.2)
Colorectal	13 (6.3)	130 (6.3)
Hepatobiliary		
Liver	2 (1.0)	20 (1.0)
Pancreas	6 (2.9)	60 (2.9)
Gallbladder/Extrahepatic	4 (2.0)	40 (2.0)



Thromboprophylaxie prolongée dans la chirurgie oncolgique: L'étude ENOXACAN II



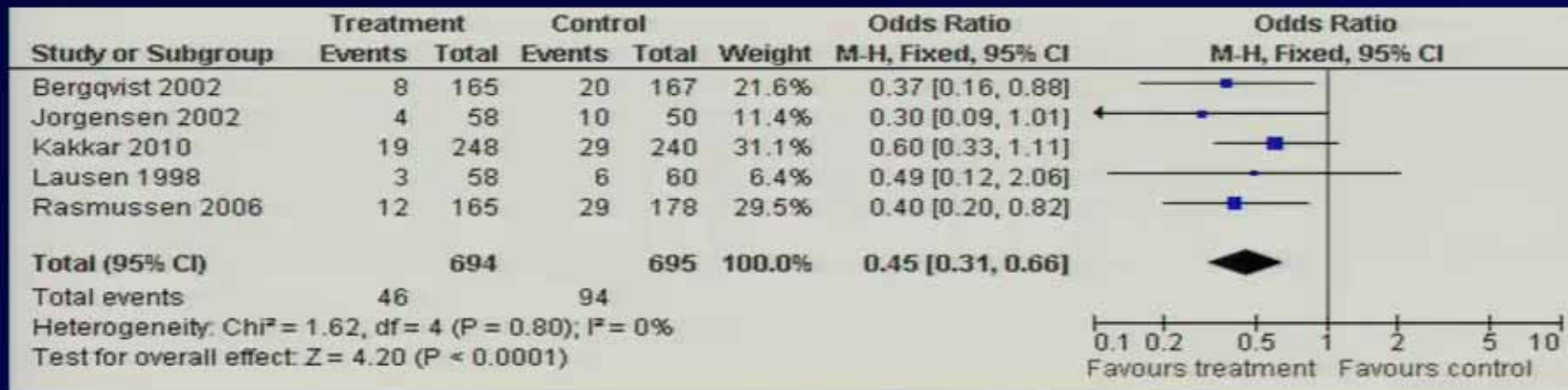
NNT=14

Suivi de 3 mois

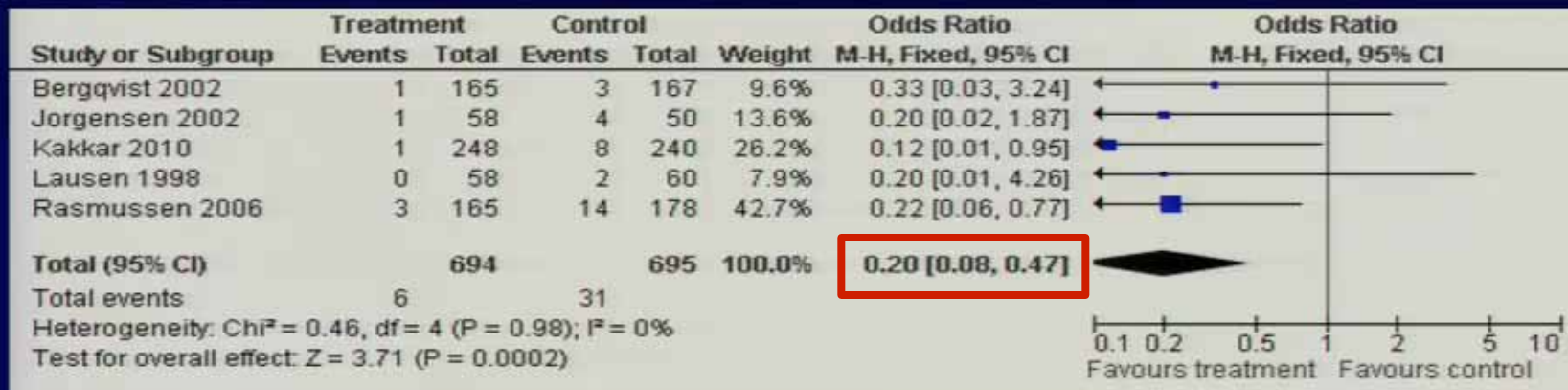
Différence persistente de MTEV (13.8% placebo vs. 5.5% enoxaparin)

Extended thromboprophylaxis after cancer surgery

All VTE



Proximal DVT



A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery

The @RISTOS Project

TABLE 3. Prognostic Risk Factors for VTE: Multivariable Logistic Regression Analysis

Variable	Effect	No. of Patients VTE/Non-VTE	OR	95% CI
Age class	≥60 versus <60 yr	≥60 yr: 42/1.516 <60 yr: 8/807	2.6	1.2–5.7
Previous VTE	Yes versus no	Yes: 5/36 No: 45/2.287	6.0	2.1–16.8
Anesthesia	≥2:00 versus <2:00 hr	≥2:00 hr: 48/1.762 <2:00 hr: 2/561	4.5	1.1–19.0
Staging	Advanced versus not advanced	Advanced: 38/1.078 Not advanced: 12/1.245	2.7	1.4–5.2
Bed rest	≥4 versus <4 days	≥4 days: 25/346 <4 days: 25/1.977	4.4	2.5–7.8

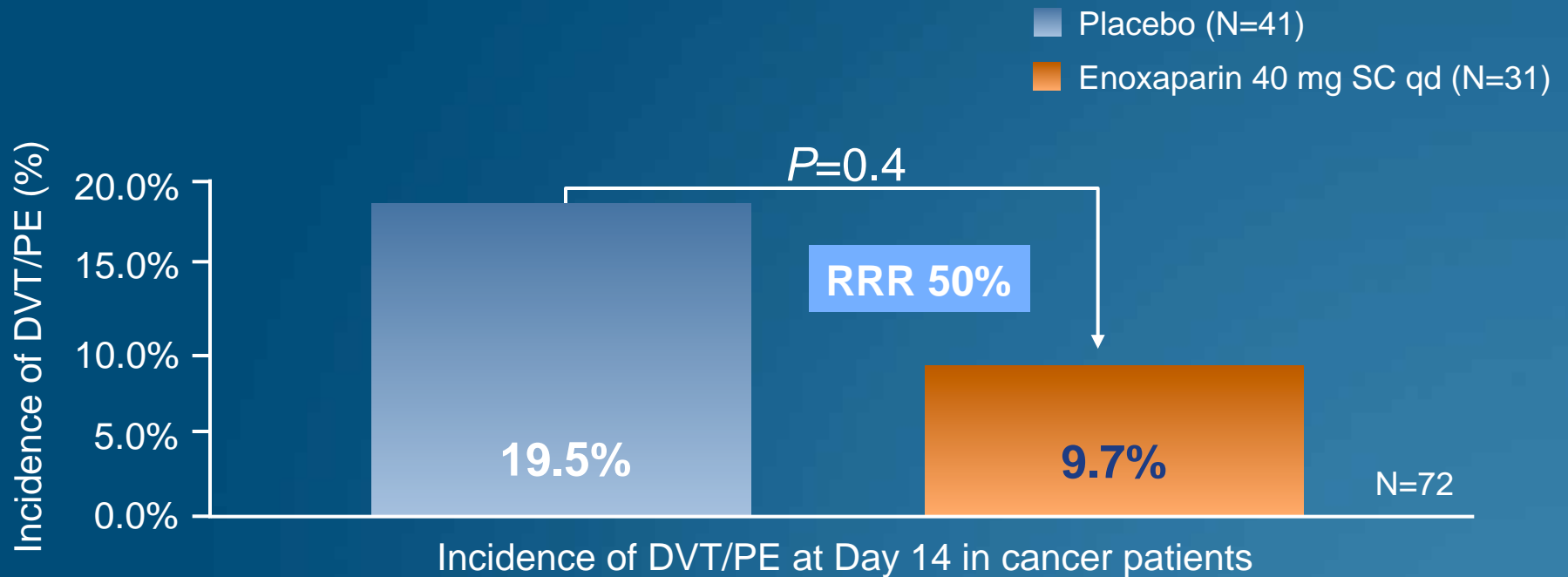
Recommandations de thromboprophylaxie du patient nécessitant une chirurgie pour cancer

	ASCO ¹	NCCN ²	ESMO ³	ACCP ⁴	TIGC ⁵
Prophylaxie initiale	Prophylaxis with either low-dose UFH or LMWH is recommended for cancer patients undergoing laparotomy, laparoscopy, or thoracotomy lasting >30 minutes	Prophylactic anticoagulation is recommended with LMWH, UFH, or fondaparinux	Prophylactic anticoagulation with s.c. LMWH for patients undergoing elective major abdominal or pelvic surgery	LMWH, UFH for moderate/high VTE-risk patients who are not at risk of major bleeding	Cancer patients undergoing surgery should receive LMWH prophylaxis while in hospital
Prophylaxie étendue	LMWH for up to 4 wks may be considered after major abdominal / pelvic surgery in patients with residual malignant disease, obesity, and a previous history of VTE	Out of hospital primary VTE prophylaxis is recommended for up to 4 wks post-operatively particularly for high risk abdominal or pelvic surgery	Consider continuing LMWH up to 1 month after major abdominal or pelvic surgery	Extended prophylaxis (4 wks) with LMWH is recommended for high-VTE-risk patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer who are not at high risk for major bleeding (Grade 1B)	Patients with additional risk factors may benefit from extended prophylaxis until 1 month after surgery

1. Lyman GH, et al. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-5505.; 2. National Comprehensive Cancer Network. 2011. Available at: www.nccn.org; 3. Mandalà M, et al. *Ann Oncol*. 2011;20(Suppl 6):vi85-92.; 4. Gould MK, et al. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e227S-77S.; 5. The Thrombosis Interest Group of Canada.

Prophylaxie des hospitalisations médicales

Sous-analyse de MEDENOX (patients avec cancer)



Recommandations de thromboprophylaxie pour les patients avec cancer, hospitalisés

ASCO ¹	NCCN ²	ESMO ³	ACCP ⁴	TIGC ⁵
Prophylactic anticoagulation for all hospitalized cancer patients in the absence of contraindication		Prophylactic anticoagulation in immobilized hospitalized cancer patients with acute medical illness	Prophylactic anticoagulation for at risk patients with an acute medical illness (Grade 1B) For critically ill patients (Grade 2C)	Cancer patients who are hospitalized for medical reasons and who are immobile should receive prophylaxis according to guidelines appropriate for hospitalized medical patients

1. Lyman GH, et al. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-5505.
2. National Comprehensive Cancer Network. 2011. Available at: www.nccn.org
3. Mandalà M, et al. *Ann Oncol*. 2011;20(Suppl 6):vi85-92..
4. Kahn SR, et al. *Chest*. 2012 ;141(2 Suppl):e195S-226S.
5. The Thrombosis Interest Group of Canada. 2007. Available at: www.tigc.org

Le patient ambulatoire

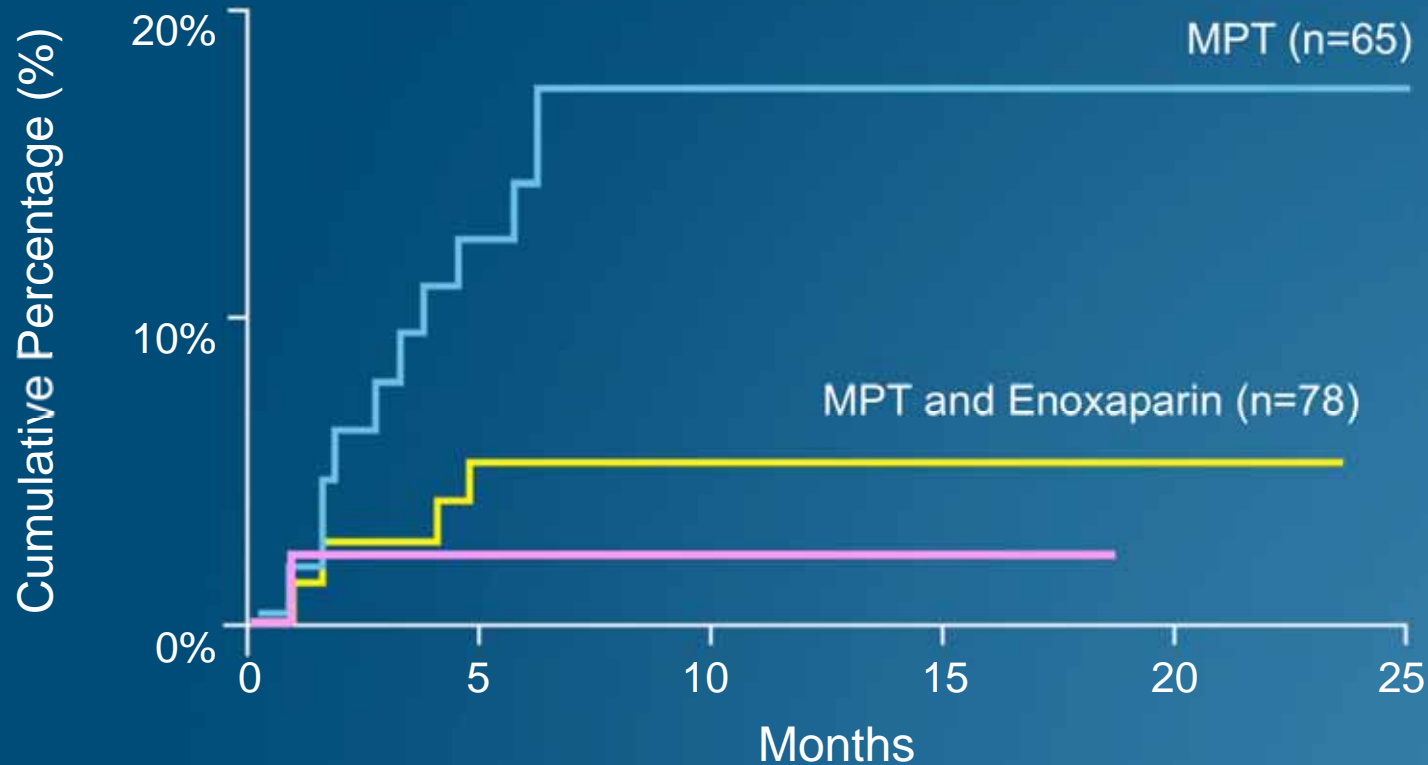
Facteurs de risque

Traitement	VTE Incidence (%)
Chimiothérapie	9.6
Inhibiteurs de l'angiogénèse	
Protocoles à base de thalidomide	3-22
Thalidomide seul	3.4
Thalidomide + dexaméthasone	14.8
Thalidomide + chimiothérapie	22.0
Lenalidomide + dexaméthasone (haute dose)	26
Lenalidomide + dexaméthasone (faible dose)	12
Bevacizumab	11.9
Hormonothérapie	
Inhibiteurs de l'aromatase	1.0-1.6
Tamoxifène	2.4-3.5
Erythropoïétine	7.5

Thromboprophylaxie dans le myélome

Protocoles à base de thalidomide

- Retrospective analysis

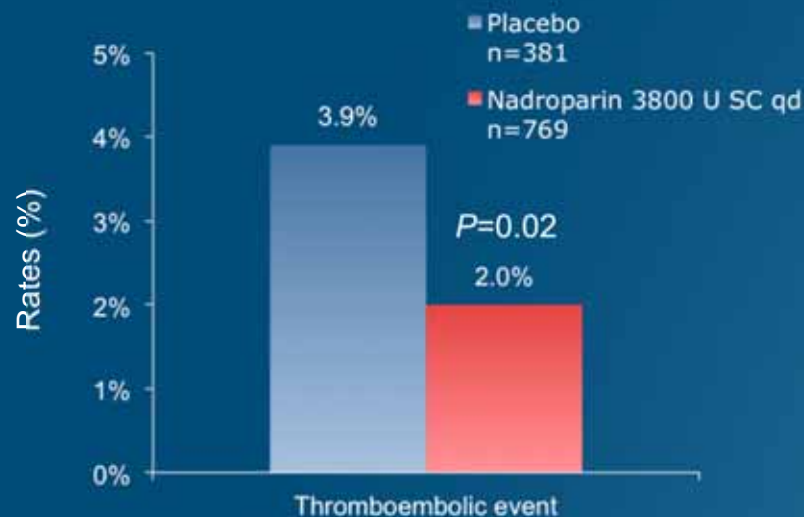


Thromboprophylaxie en chimiothérapie ambulatoire

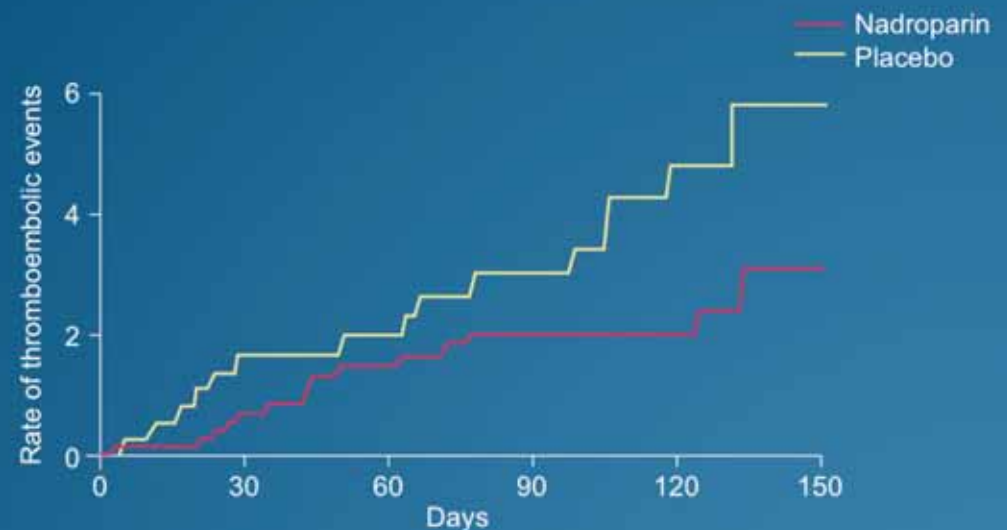
L'étude PROTECT

- Étude randomisée, à double-aveugle
- Durée du traitement: **durée de la chimiothérapie** (maximum 4 mois)
- Objectif principal: Incidence d'ÉTE artériels et veineux

Rate of Thromboembolic Events



Cumulative Hazard of Thromboembolic Events by Treatment

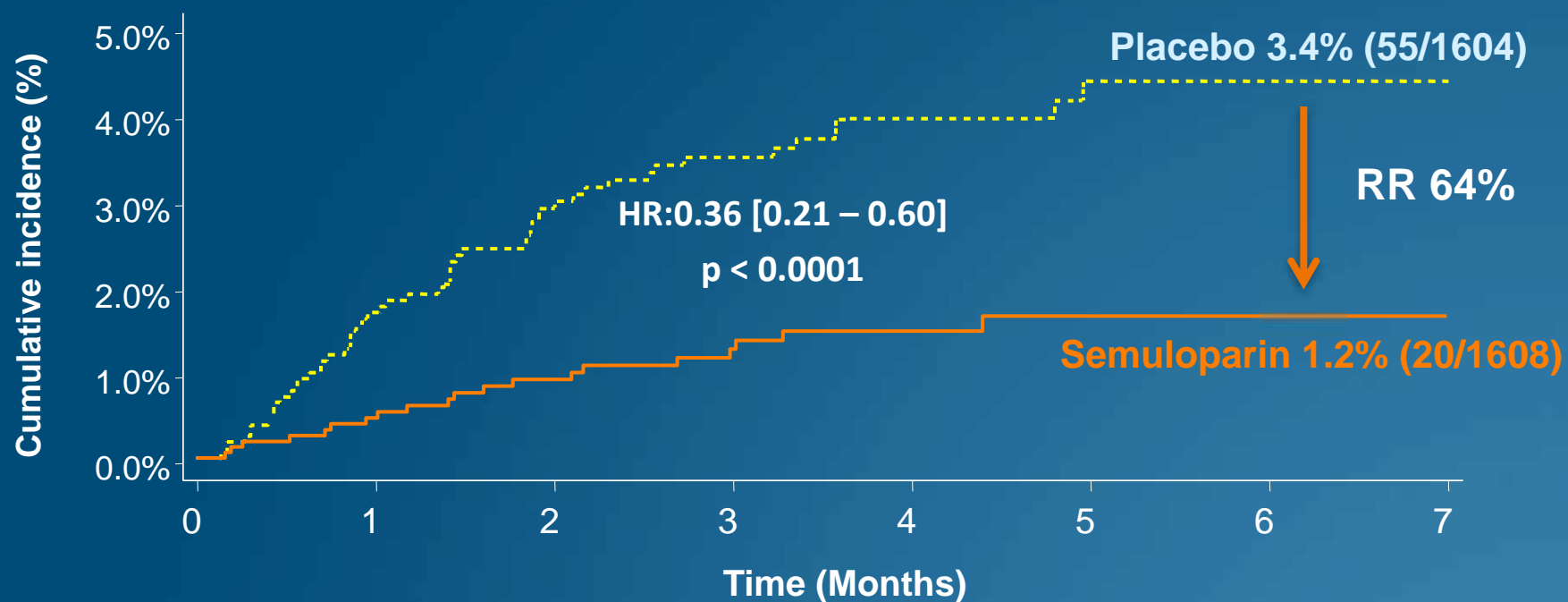


- 5/769 (0.7%) patients in the nadroparin group and 0/381 patients in the placebo group had a major bleeding event ($P=0.18$)
- The incidence of minor bleeding was 7.4% (57/769) with Nadroparin and 7.9% (30/381) with placebo

Thromboprophylaxie avec Semuloparin

L'étude SAVE-ONCO

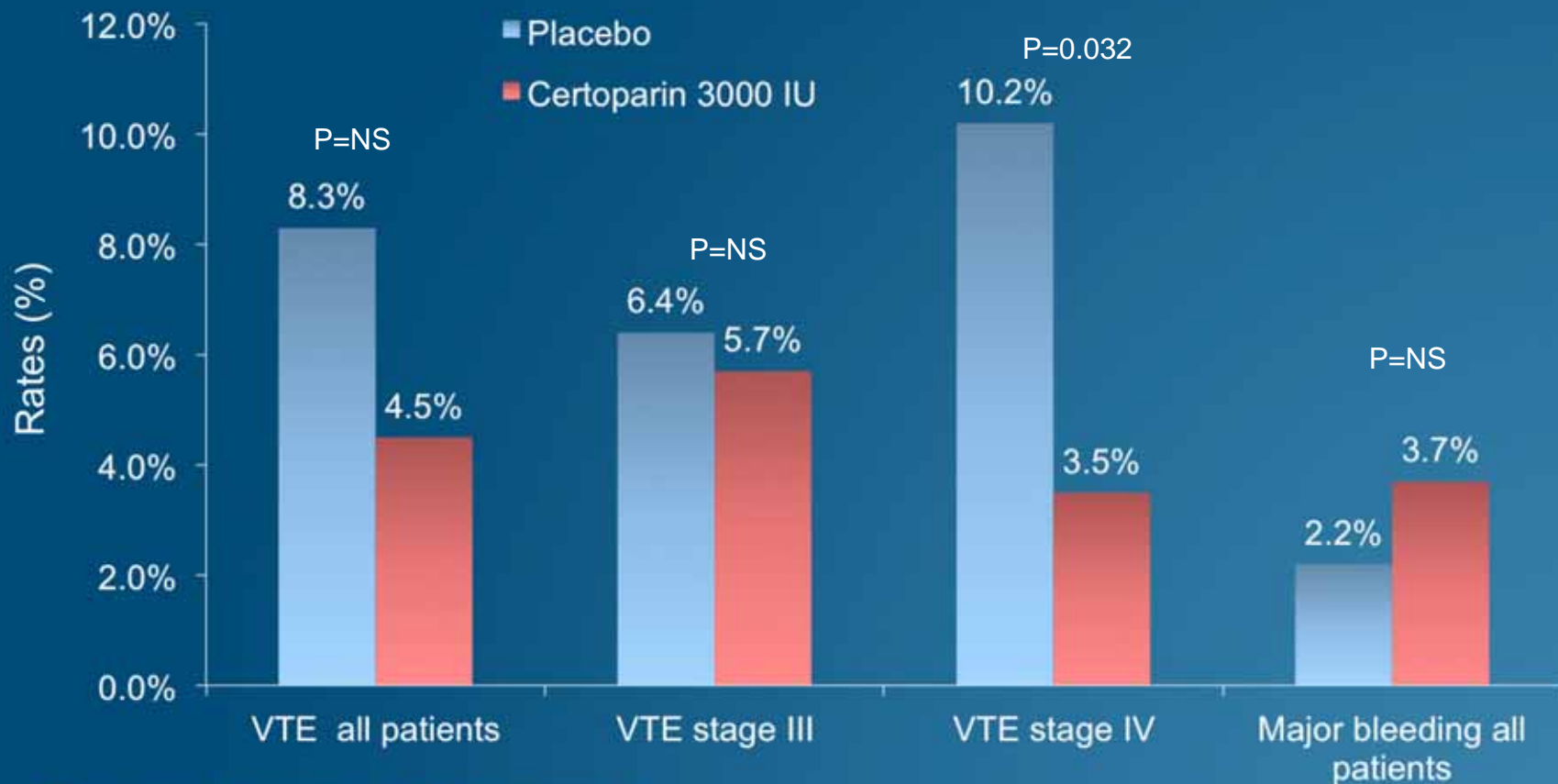
Composite of symptomatic DVT and any PE



Number at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Placebo	1604	1375	1212	985	689	403	201	92	
Semuloparin	1608	1410	1227	986	681	384	197	77	

Thromboprophylaxie ambulatoire dans la chimiothérapie associée au cancer du poumon

- Double-blind, randomized, controlled study (N=547)
- Duration of therapy: 6 months

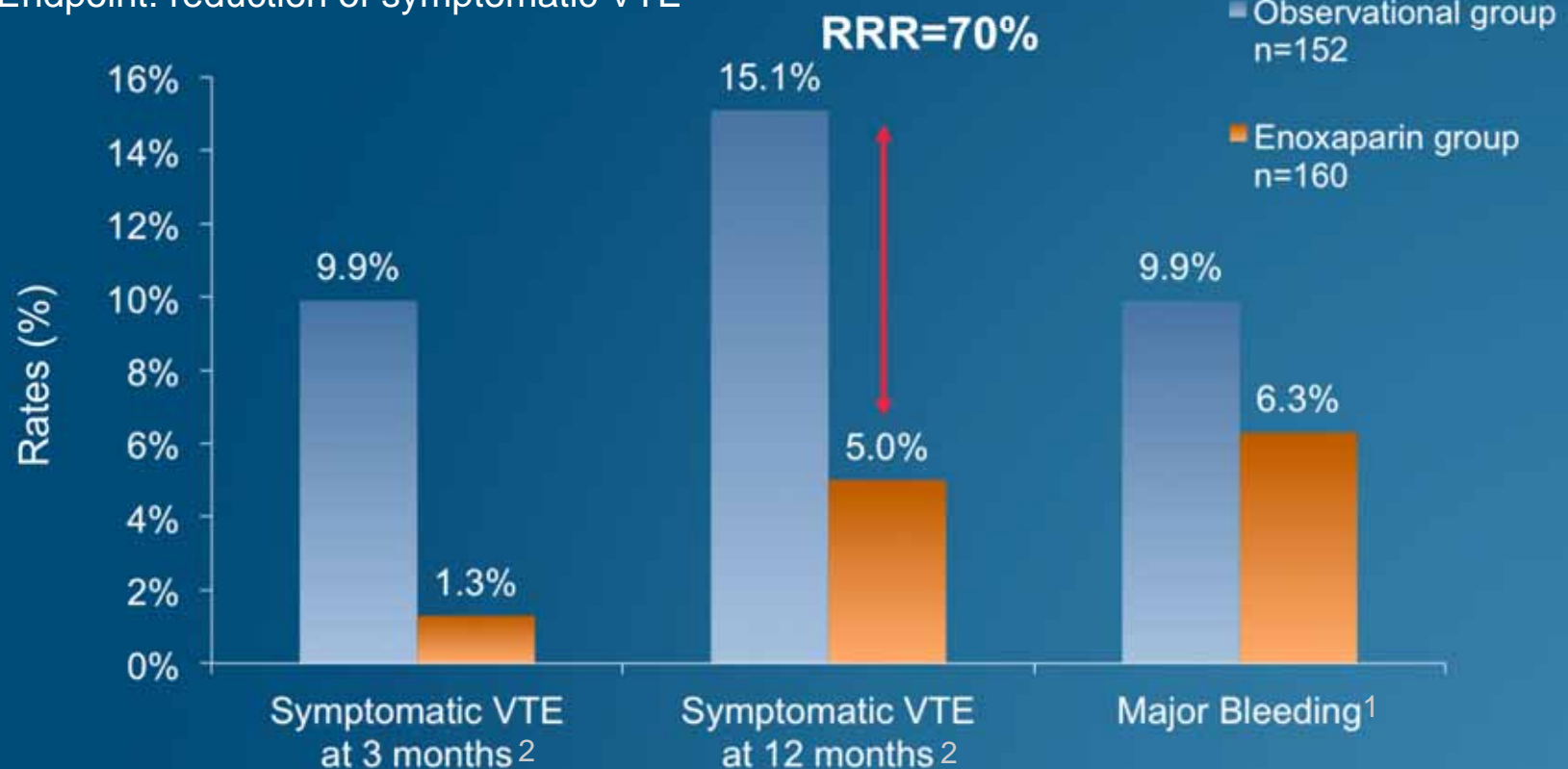


*Thrombosis = symptomatic and asymptomatic

Thromboprophylaxie ambulatoire dans le cancer du pancréas

L'étude CONKO 004

- Open, prospective, randomized, multicentre study in pancreatic cancer patients
- Dosing: Enoxaparin qd (1 mg/kg SC qd for 12 weeks, then changed to 40 mg SC qd)
Was given in parallel to palliative systemic chemotherapy
- Endpoint: reduction of symptomatic VTE



1. Riess H, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27(188):LBA4506.
2. Riess H, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(suppl):abstr 4033.

Biomarqueurs prédictifs de thrombose associée au cancer chez le patient en chimiothérapie

- Décompte plaquettaire pré-traitement^{1,2}
- Hémoglobine et décompte leucocytaire²
- D-dimère³
- Fragment prothrombine (F) 1 + 2³
- Expression facteur tissulaire (FT)⁴
- P-sélectine soluble (sP-selectin)⁵
- Niveaux élevés facteur VIII⁶

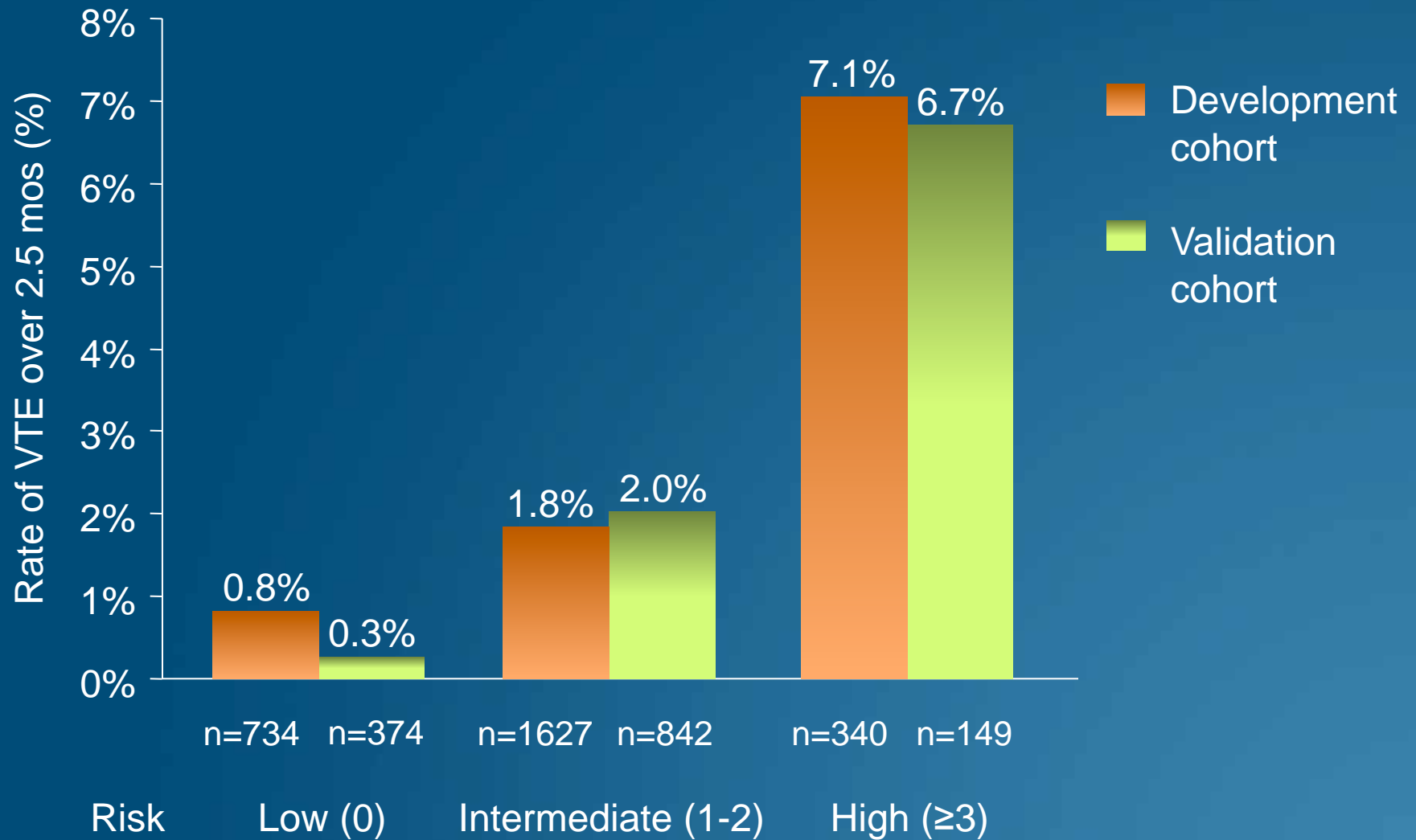
1. Simanek R, et al. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):114-120.
2. Khorana AA, et al. *Cancer.* 2005;104(12):2822-2829.
3. Ay C, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-4129.
4. Khorana AA, et al. *Clin Cancer Res.* 2007;13(10):2870-2875.
5. Ay C, et al. *Blood.* 2008;112(7):2703-2708.
6. Vormittag R, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12):2176-2781.

Modèle de prédiction de Khorana

chimiothérapie ambulatoire

Critère	Pointage
Site du cancer	
Très haut risque (estomac, pancréas)	2
Haut risque (poumon, lymphome, gynéco., génitourinaire excluant prostate)	1
Plaquettes pré-chimiothérapie $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$	1
Hémoglobine $< 10\ \text{g/dL}$ ou prise d'ÉPO	1
Leucocytes pré-chimiothérapie $> 11\ 000/\text{mm}^3$	1
IMC $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1

Validation du modèle de Khorana



Thromboprophylaxie des thromboses associées aux cathéters centraux: Études randomisées

Study	Drug	n	CRT (%)
Karthaus M et al. ^{1*}	Dalteparin, 5000 IU SC qd	285	11 (3.7)
	Placebo	140	5 (3.4) <small>P=0.88</small>
Couban S et al. ^{2*}	Warfarin, 1 mg qd	130	6 (4.6)
	Placebo	125	5 (4.0) <small>P=NS</small>
Verso M et al. ^{3†}	Enoxaparin, 40 mg SC qd	155	22 (14.1)
	Placebo	155	28 (18.0) <small>P=0.35</small>

CRT: CVC-related thrombosis

*Symptomatic events

†Routine venography at 6 weeks

1. Karthaus M, et al. *Ann Oncol.* 2006;17(2):289-296.
2. Couban S, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4063-4069.
3. Verso M, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4057-4062.

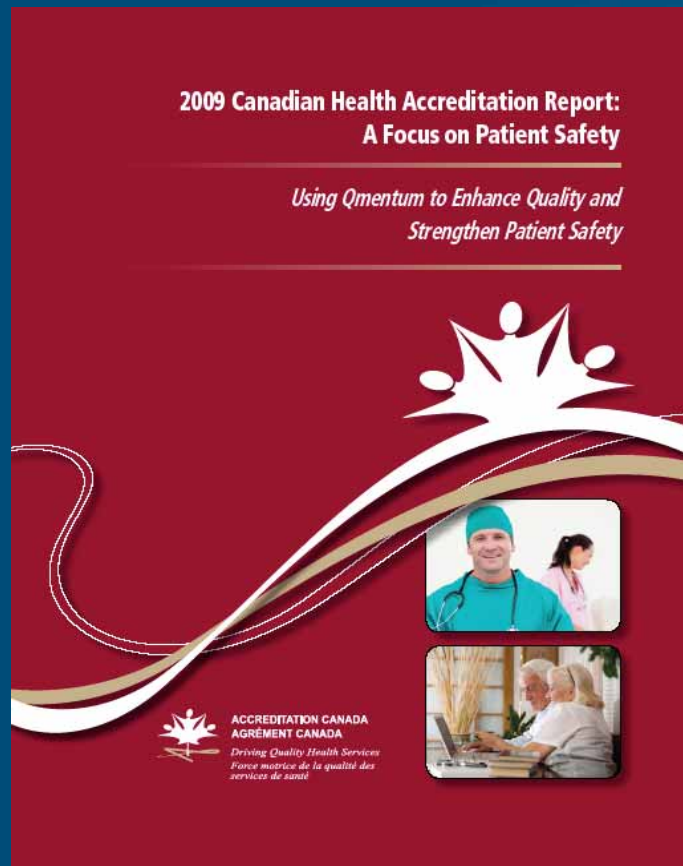
Recommandations de thromboprophylaxie pour la population traitée par chimiothérapie

ASCO ¹	NCCN ²	ESMO ³	ACCP ⁴	TIGC ⁵
LMWH or adjusted-dose warfarin for patients with multiple myeloma receiving thalidomide or lenalidomide plus chemotherapy or dexamethasone	Prophylaxis with LMWH or warfarin is recommended for patients receiving highly thrombotic angiogenic therapy or myeloma patients with ≥ 2 myeloma risk factors	LMWH, aspirin or adjusted-dose warfarin should be considered in myeloma patients receiving thalidomide plus dexamethasone or thalidomide plus chemotherapy	Prophylactic dose of LMWH or UFH is recommended in outpatients with solid tumors who have additional risk factors for VTE previous venous thrombosis, immobilization, hormonal therapy, angiogenesis inhibitors, thalidomide, and lenalidomide and who are at low risk of bleeding,	No specific recommendation

Currently guidelines do not recommend routine prophylaxis in outpatients with cancer and indwelling central venous catheters.

1. Lyman GH, et al. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-5505.
2. National Comprehensive Cancer Network. 2011. Available at: www.nccn.org
3. Mandalà M, et al. *Ann Oncol*. 2011;20(Suppl 6):vi85-92..
4. Kahn SR, et al. *Chest*. 2012 ;141(2 Suppl):e195S-226S.
5. The Thrombosis Interest Group of Canada. 2007. Available at: www.tigc.org

Programme hospitalier



- **Priorité du ministère de la santé**
- **Responsabilité de l'administration de l'hôpital**
- **Effectif depuis Janvier 2011**

TRAITEMENT DE LA THROMBOSE

Inconvénients du coumadin

- **Coumadin plutôt compliqué chez les patients avec cancer**
 - Réponse anticoagulante imprévisible¹
 - Changements fréquents de dose¹
 - Accès veineux précieux et pauvre¹
 - Effet sur la qualité de vie¹
 - Récidive de MTEV et saignement plus fréquent qu'avec HBPMs¹
 - Difficulté de gestion des actes invasifs²

1. Zacharski et al. *The Oncologist* 2005;10:72-79

2. Warkentin et al. *Can J Anaesth.* 2002;49(6):S11-S25

Le coumadin fait moins bien chez le patient cancéreux

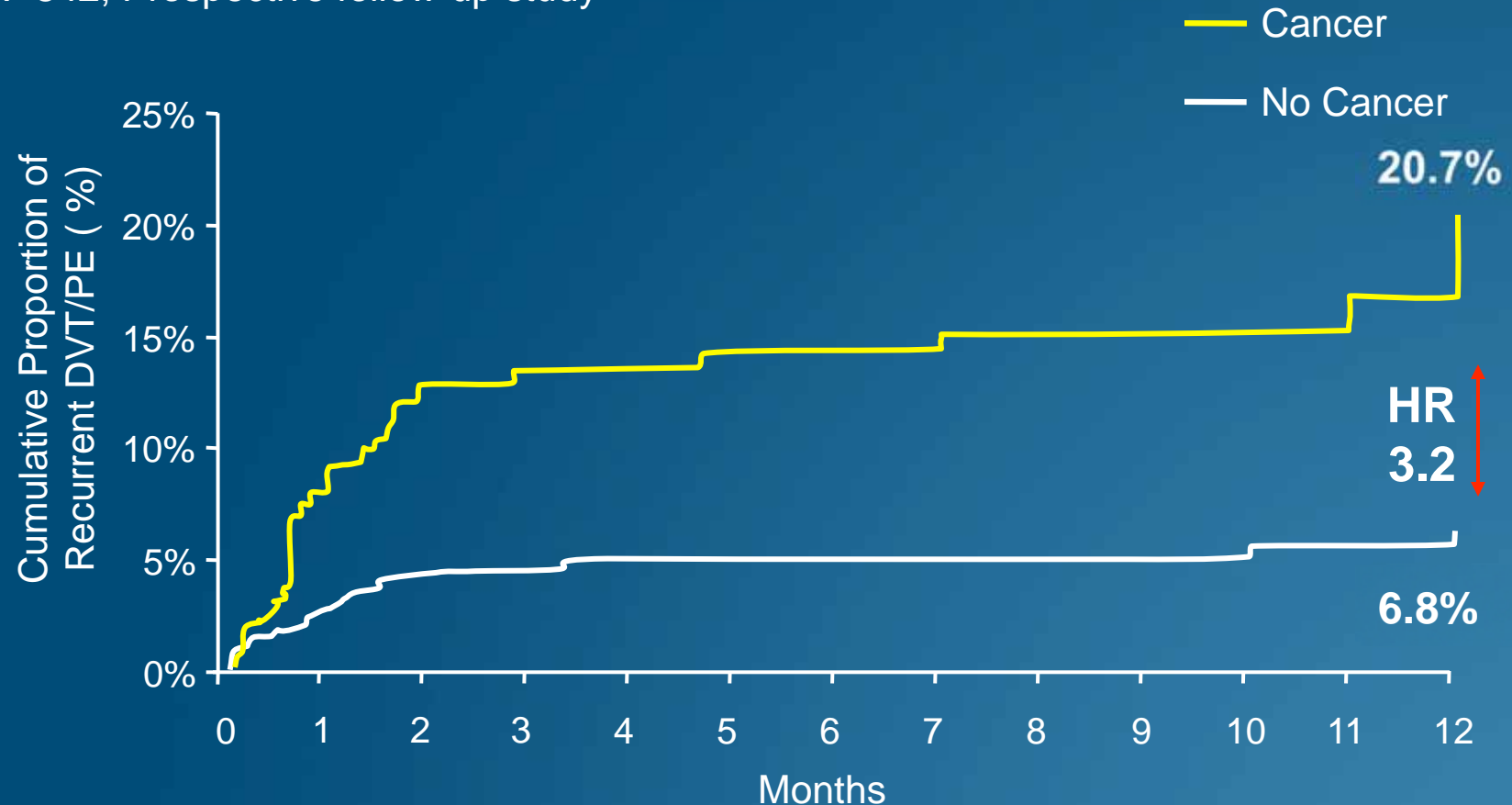
- Résultats provenant d'études randomisées:

INR range	Récidive de MTEV		Saignement majeur	
	Cancer*	No Cancer*	Cancer*	No Cancer*
≤ 2.0	54.0	15.9	30.6	0.0
2.1 to 3.0	18.9	7.2	11.2	0.8
> 3.0	18.4	6.4	0.0	6.3
overall	27	9	13.3	2.1

*No. of events per 100 patients-years

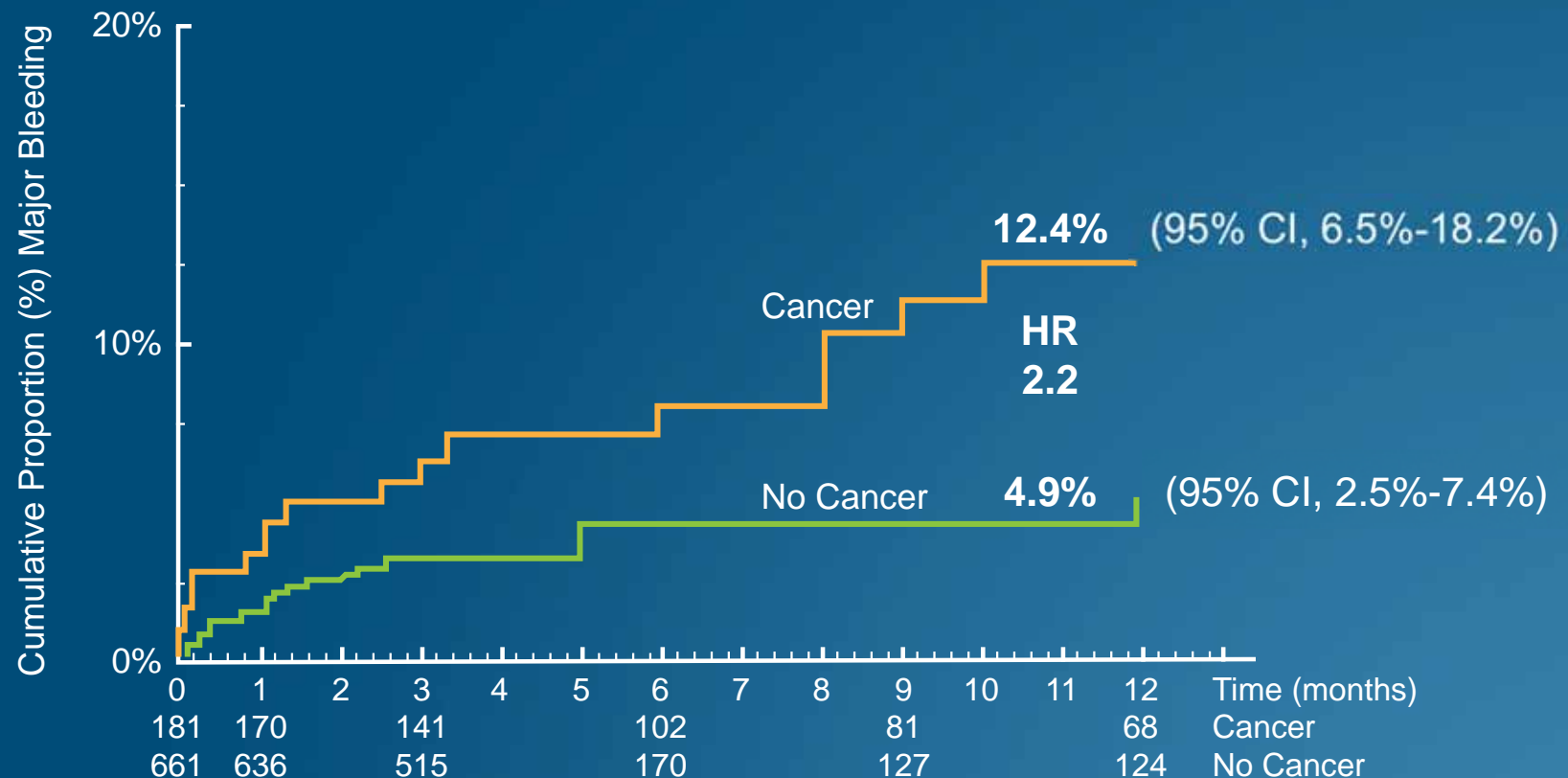
Le patient avec cancer récidive plus souvent malgré un traitement

- N=842, Prospective follow-up study



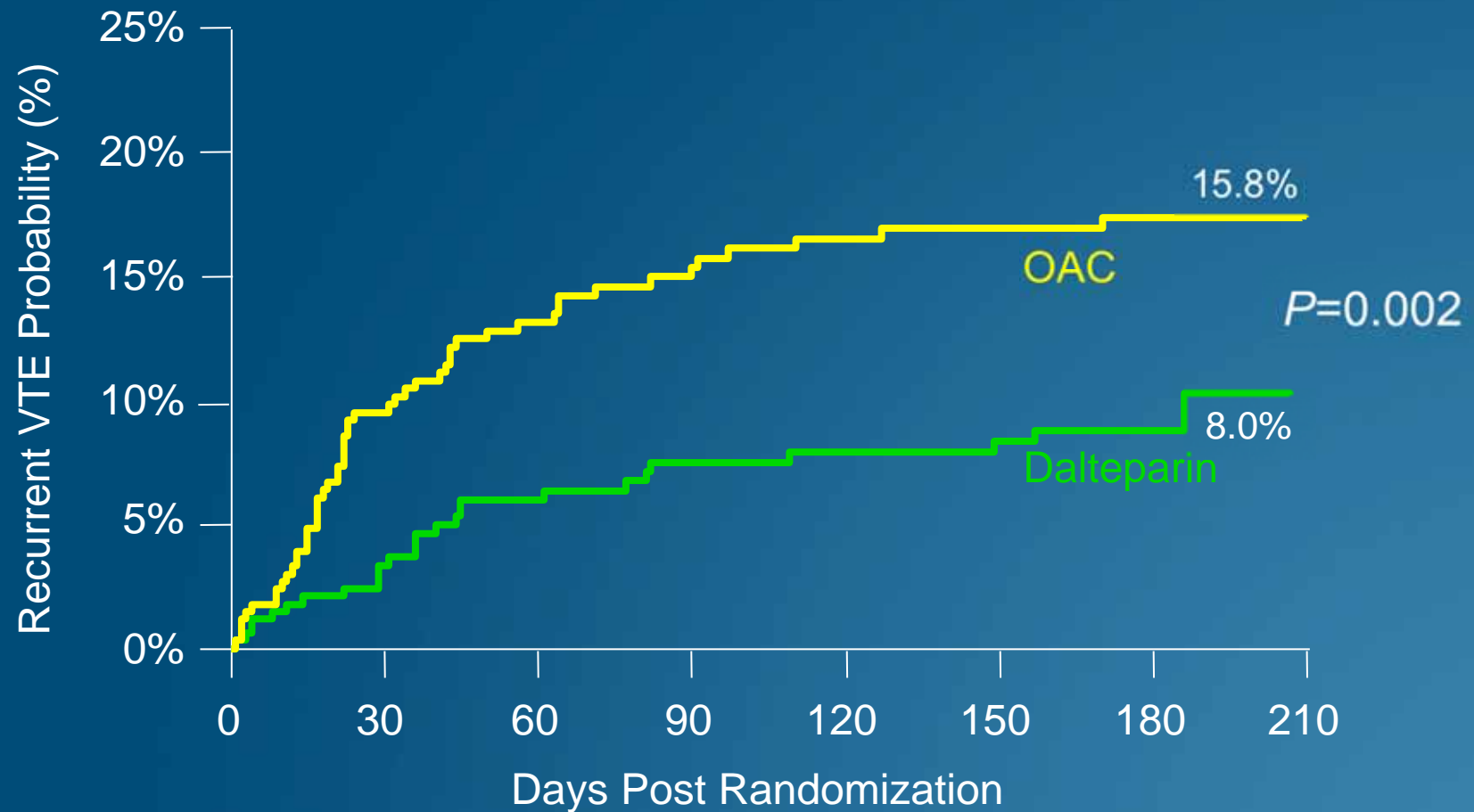
Les patients avec cancers saignent davantage sous anticoagulants

- N=842, 12-month cumulative incidence of major bleeding



Risk factors for bleeding include: renal impairment, age, concomitant use of drugs that interfere with homeostasis, recent surgery, thrombocytopenia, and organ or vascular invasion by tumor.

L'étude CLOT: avantage des HBPM...



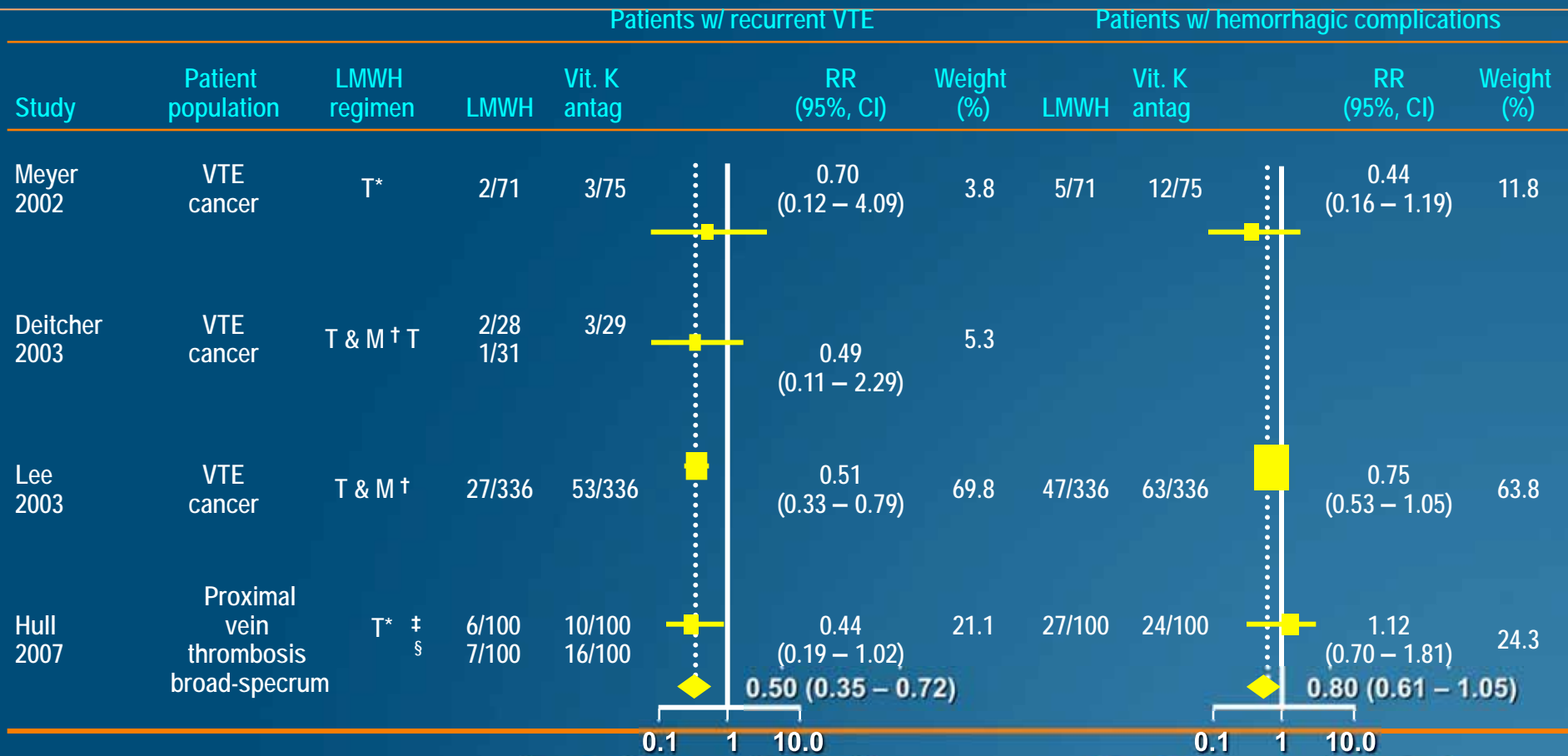
Traitement de la MTEV: études randomisées

Study	Design	Length of Therapy (Months)	N	Recurrent VTE (%)	Major Bleeding (%)	Deaths* (%)
CANTHENOX (Meyer, 2002)	E (1.5 mg/kg qd) OAC	3	67	3	7	11
			71	4 <i>P=NS</i>	16 <i>P=0.09</i>	23 <i>P=0.07</i>
CLOT (Lee, 2003)	D (150 IU/kg qd) OAC	6	336	8	6	39
			336	16 <i>P=0.002</i>	4 <i>P=0.27</i>	41 <i>P=0.53</i>
LITE (Hull, 2006)	T (175 IU/kg qd) OAC	3	100	6	7	20
			100	10 <i>P=NS</i>	7 <i>P=NS</i>	19 <i>P=NS</i>
ONCENOX (Deitcher, 2006)	E (1.0 mg/kg qd) E (1.5 mg/kg qd) OAC	6	31	3	7	23
			36	3	11	42
			34	7 <i>P=NS</i>	3 <i>P=NS</i>	32 <i>P=NS</i>

*as per the follow up period in each study

1. Meyer G, et al. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1729-1735.
2. Lee AY, et al. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-153.
3. Hull RD, et al. *Am J Med.* 2006;119(12):1062-1072.
4. Deitcher SR, et al. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):389-396.

Effet bénéfique sur le risque de récurrence et les saignements



* Treatment duration 3 months

† Treatment duration 6 months

Follow-up: ‡ 3 months; § 12 months

T = treatment dose;

P = prophylactic dose; M = reduced maintenance dose

Hull R, et al. *Am J Med.* 2007;119:1062-1072.

Nouveau fléau: la MTEV « fortuite »

- Incidental VTE – not so rare

Table 1: Incidence of venous thromboembolic events according to the type of malignancy. Data are reported as frequency (percentage). CT, computed tomography; VTE, venous thromboembolism.

Type of malignancy	Patients	Incidental VTE	Symptomatic VTE	Overall VTE
Breast	764 (40)	5 (0.6)	7 (0.9)	12 (1.6)
Colorectal cancer	492 (26)	21 (4.3)	13 (2.6)	34 (6.9)
Lung	205 (11)	14 (6.8)	5 (2.4)	19 (9.3)
Genitourinary	95 (5)	5 (5.3)	2 (2.1)	7 (7.4)
Upper gastrointestinal	87 (4)	2 (2.3)	5 (5.7)	7 (8.0)
Pancreas, liver	68 (3)	3 (4.4)	3 (4.4)	6 (8.8)
Ovary	58 (3)	3 (5.2)	0 (0)	3 (5.2)
Prostate	56 (3)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (7.1)
Gynaecological	40 (2)	6 (15)	2 (5.0)	8 (20.0)
Others	56 (3)	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Total	1921 (100)	62 (3.2)	39 (2.0)	101 (5.3)

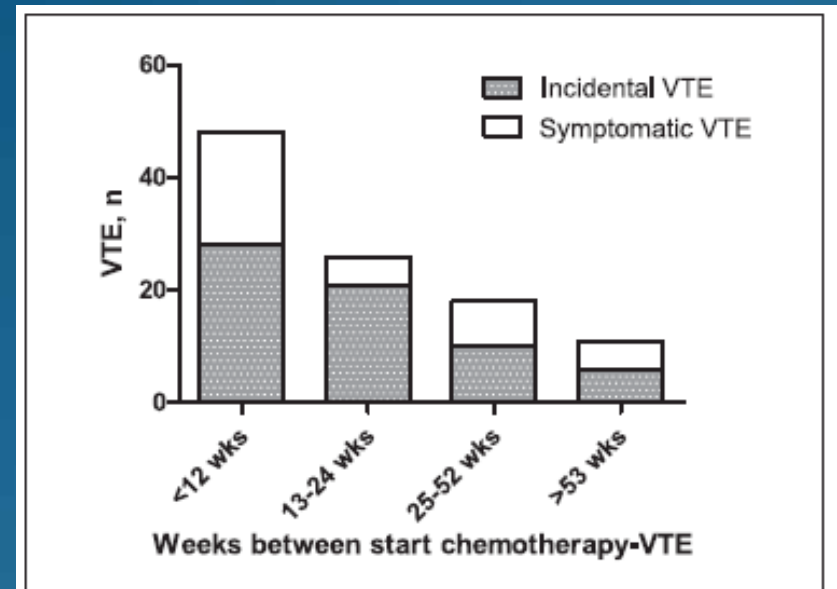


Figure 1: Incidence of venous thromboembolic events in relation to the start of chemotherapy.

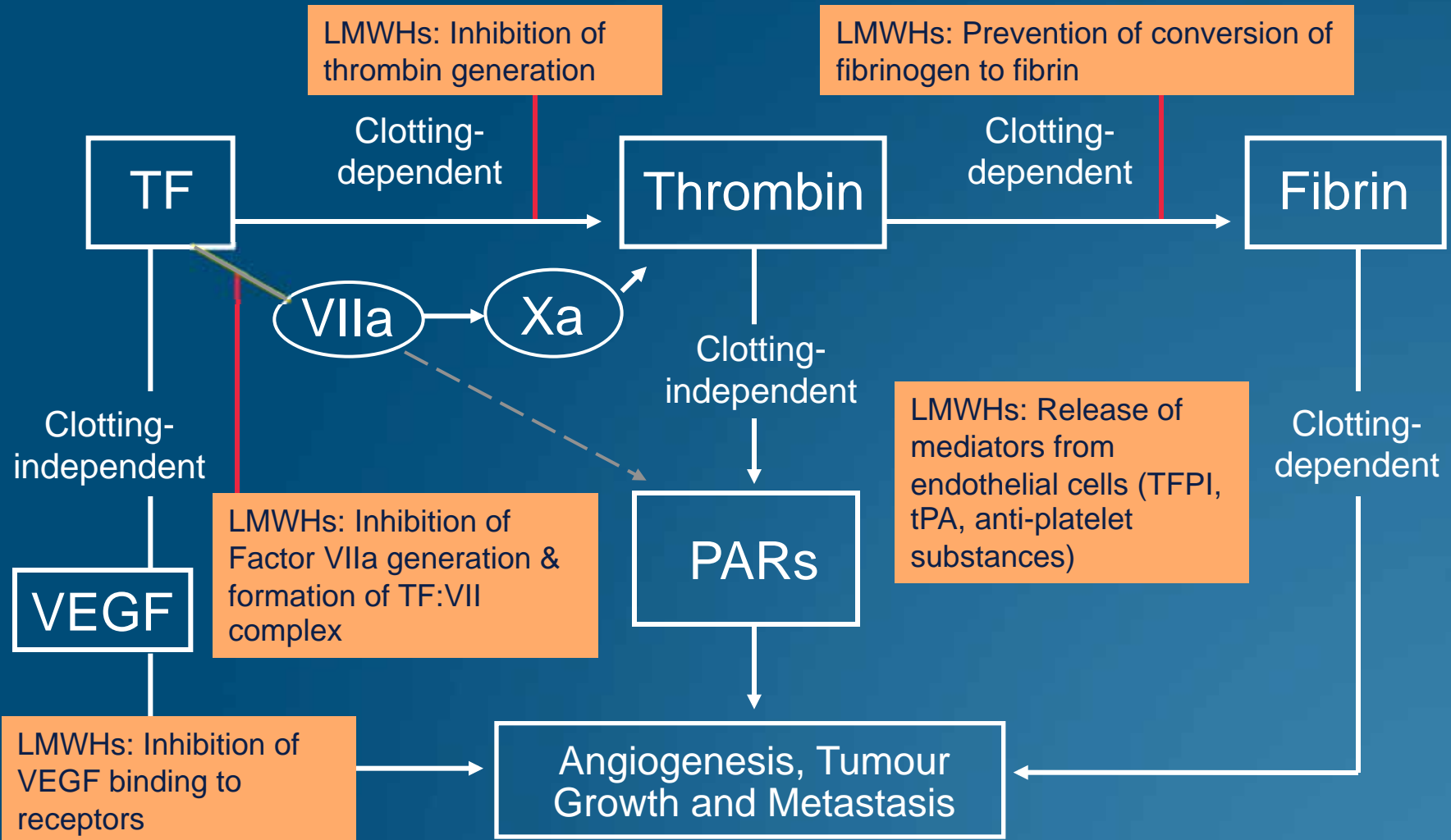
Recommandations du traitement et de la prophylaxie secondaire de la thrombose en oncologie

	ASCO ¹	NCCN ²	ESMO ³	ACCP ^{4*}	TIGC ⁵
Initial Treatment	LMWH is the preferred option for initial 5-10 days	LMWH, UFH, or fondaparinux according to patient profile and clinical situation LMWH preferred option	LMWH; monitor LMWH if creatinine clearance <25-30 mL	For patients with cancer LMWH is therapy of choice	Monotherapy with LMWH should be considered as first-line therapy for acute treatment and secondary prevention of VTE
Secondary Prophylaxis	LMWH for >6 months is preferred; VKAs are acceptable when LMWH is contraindicated; Indefinite thromboprophylaxis in patients with active cancer	LMWH preferred; Patients with DVT at least 3-6 months Patients with PE at least 6-12 months Patients with active cancer and persistent risk factors indefinitely	LMWH for at least 6 months	Extended therapy (>3 months) is suggested. LMWH is preferred over VKA	

Part of the table adapted from Khorana AA, *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4919-4926.

1. Lyman GH, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490-5505.; 2. National Comprehensive Cancer Network. 2011. Available at: www.nccn.org;
3. Mandalà M, et al. *Ann Oncol.* 2011;20(Suppl 6):vi85-92.; 4. Kearon C, et al. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S. 5. The Thrombosis Interest Group of Canada. 2007. Available at: www.tigc.org.

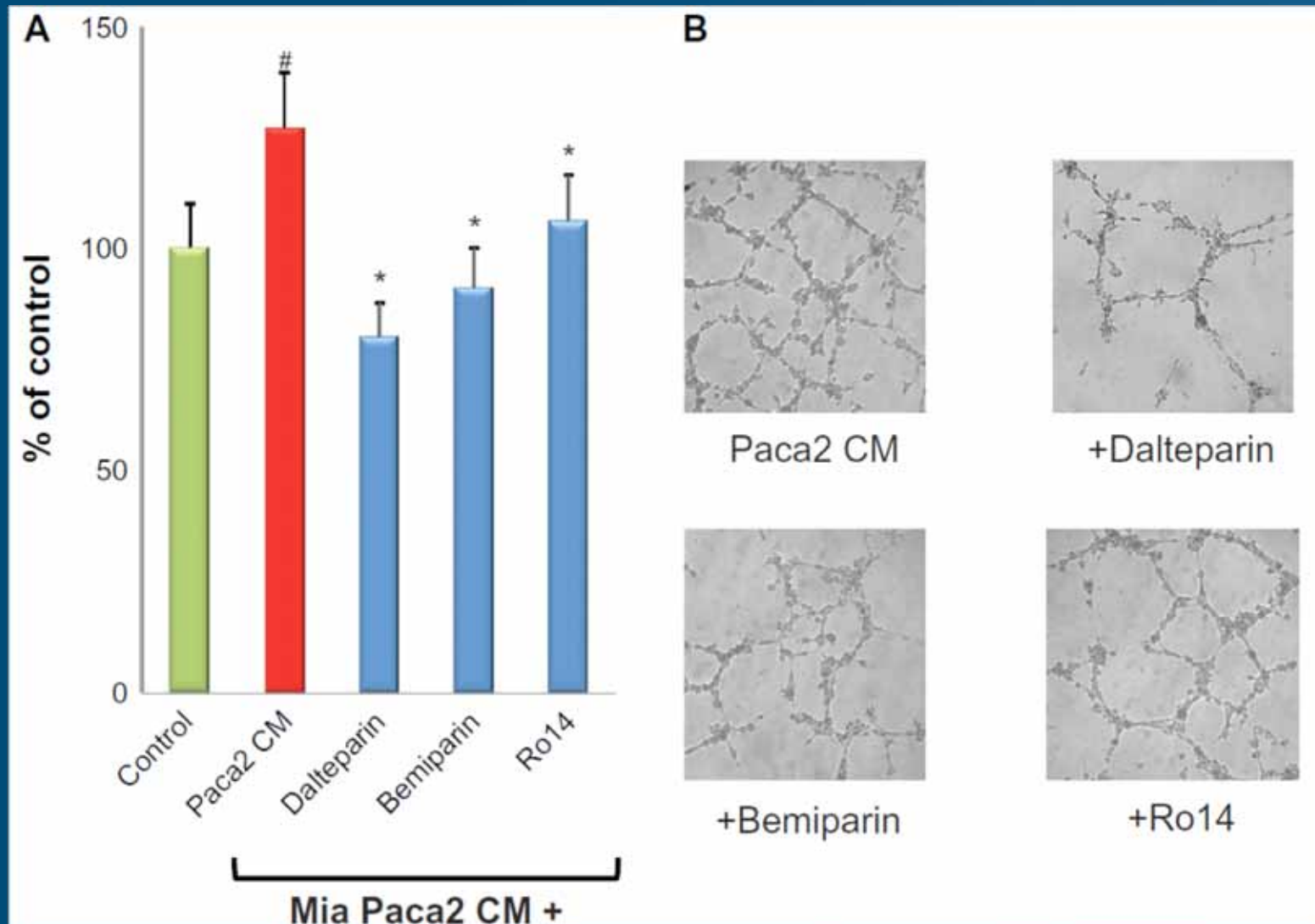
HBPMs, la coagulation et la biologie tumorale



1. Norrby K. APMIS. 2006;114(2):79-102.
2. Fernandez PM, et al. Sem Hem Thromb. 2004;30(1):31-44.
3. Ruf, W. J Thromb Haemost. 2007;5(8):1584-1587.
4. Gerotziapas GT, et al. Thromb Res. 1996;15;81(4):491-496.

Inhibition de l'angiogénèse par les HBPMs

Culture cellulaire endothéliale avec médium de cellules pancréatiques humaines



HBPMs et survie globale... intéressant mais encore controversé

	Therapy	Median Survival, Months			
		Overall Population		Good Prognosis Population	
FAMOUS¹ (2002)	Dalteparin Placebo	10.80 9.14	<i>P</i> =0.19	43.5 24.3	<i>P</i> =0.03
SCLC study² (2003)	Dalteparin Placebo	13.0 8.0	<i>P</i> =0.012	16.0 10.0	<i>P</i> =0.007
MALT³ (2003)	Nadroparin Placebo	8.0 6.6	(HR=0.75) <i>P</i> =0.021	15.4 9.4	(HR=0.64) <i>P</i> =0.01
		1-year Survival, %			
CLOT⁴ (2003)	Dalteparin OAC	59 59	(HR=1.1) <i>P</i> =NS	80 64	(HR=0.5) <i>P</i> =0.03

1. Kakkar AK, et al. J Clin Oncol. 2004;22(10):1944-1948.
2. Altinbas M, et al. J Thromb Haemost. 2004;2(8):1266-1271.
3. Klerk CP, et al. J Clin Oncol. 2005;23(10):2130-2135.
4. Lee AY, et al. J Clin Oncol. 2005;23(10):2123-2129.

Conclusions

- Relation intime entre le cancer et la MTEV
 - Les patients atteints de cancer ont un risque accru de MTEV
 - Les patients avec MTEV idiopathique ont un risque accru de cancer
 - Le pronostic du cancer est affecté par la survenue d'une thrombose
- Émergence d'un modèle pour la stratification du risque de thrombose chez la clientèle ambulatoire (le score de Khorana)
- Les HBPMs se sont taillées une place de choix dans la prévention et le traitement de la thrombose associée au cancer

Sommaire des recommandations

- Thromboprophylaxie primaire chez la majorité des patients hospitalisés avec cancer
 - Considérer une couverture élargie (jusqu'à 4 sem) pour la chirurgie oncologique abdominale ou pelvienne
- Émergence de la thromboprophylaxie en externe
 - Le score de Khorana utile pour stratifier
- Thérapie: HBPMs pour AU MOINS 3 – 6 mois