



Thrombose et cancer

Marc Carrier

thinkOttawaMedicine.ca
DEPARTMENT OF MEDICINE



Ottawa Hospital
Research Institute
Institut de recherche
de l'Hôpital d'Ottawa



uOttawa

Faculté de médecine
Faculty of Medicine

Divulgence de conflits d'intérêts potentiels
Société des sciences vasculaires du Québec (SSVQ)
15^e congrès annuel -
SSVQ 2015 : vasculaire de la tête aux pieds!
21 novembre 2015

Dr Marc Carrier, Conférencier

TYPE D'AFFILIATION	COMPAGNIE	PRÉRIODES (S)
Fond de recherche	BMS et LEO Pharma	2013 – 2015
Honoraires (présentations)	Pfizer, Bayer, Sanofi	2013 - 2015

Objectifs

- Évaluer la pertinence de la recherche d'un cancer en présence de TEV
- Reconnaître les facteurs de risques de la TEV chez les patients souffrant de cancer
- Traiter les événements thromboemboliques reliés au cancer selon les plus récentes lignes directrices et analyser les données avec les NACOs.

**Évaluer la pertinence de la
recherche d'un cancer en présence
de TEV**

Prévalence des cancers occultes détectés chez les patients avec MTVE

Baseline	Period Prevalence
Overall	4.1 (95% CI: 3.6-4.6)
Provoked	1.9 (95% CI: 1.3-2.5)
Unprovoked	6.1 (95% CI: 5.0-7.1)
After 12 months	
Overall	6.3 (95% CI: 5.6-6.9)
Provoked	2.6 (95% CI: 1.6-3.6)
Unprovoked	10.0 (95% CI: 8.6-11.3)

9,516 patients avec MTVE = **3,286 idiopathiques**; 3,297 provoquées; 2,933 non-définies

Faut-il rechercher les cancers ?

Pourquoi?

- Détection précoce
 - Cancer curable
 - ↑ survie
 - ↓ morbidité
- Traitement par HBPM
 - ↓ risque de récurrence
 - ↑ survie chez les patients sans métastase

Pourquoi pas?

- Anxiété
- Procédures invasives non justifiées
- Pronostic des cancers avec MVTE
- Coûts

Types de dépistages

- Dépistage limité:
 - Histoire, examen physique, tests sanguins et cliché pulmonaire
- Dépistage extensif:
 - Dépistage limité et:
 - Tomographie abdominale/pelvienne
 - Echographie abdomen/pelvis
 - Marqueurs tumoraux (PSA, CEA, CA-125)

Proportion de cancers occultes détectés par un dépistage limité ou extensif

Diagnostic modality	Limited screening	Extensive screening
CT abdomen/pelvis	49.4 (95% CI: 40.2-58.5)	69.7 (95% CI: 61.1-77.8)
US abdomen/pelvis	54.2 (95% CI: 45.5-65.9)	63.5 (95% CI: 54.9-72.1)
Tumor marker CEA	66.7 (95% CI: 28.9-100)	83.7 (95% CI: 53.8-100)
Tumor marker PSA	51.0 (95% CI: 40.0-62.0)	60.6 (95% CI: 49.6-71.7)

Incertitudes sur le dépistages des cancers occultes

- Est-ce qu'un dépistage extensif améliore la survie ou diminue la morbidité?
 - Biais "lead time"
 - Biais de spectre
- Radiation
 - Tomographie abdominale/pelvienne
 - =234 clichés pulmonaires ou 34 mammographies
- Découvertes fortuites ou "faux-positifs"

Recommandations

ACCP

- Pas de recommandations spécifiques sur le dépistage de cancers occultes.

NICE

- Dépistage limité pour tous les patients
- Tomographie abdominale/pelvienne chez les patients de plus de 40 ans

Étude SOME:

Screening for Occult Malignancy in patients with unprovoked venous thromboEmbolism

Carrier M et al. N Engl J Med 2015; 373:697-704

Objectif

- Déterminer l'efficacité d'une stratégie de dépistage extensif de cancers occultes utilisant une tomographie abdominale/pelvienne "comprehensive" chez les patients avec une MTVE idiopathique.

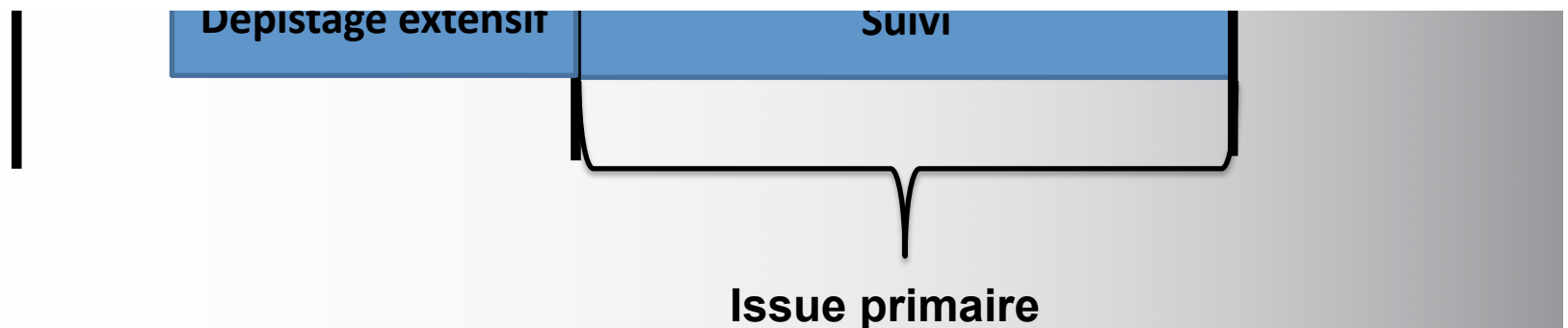
Méthode

Dépistage extensif:

Dépistage limité + tomographie abdominal incluant une gastroscopie et colonoscopie virtuelles; tomographie biphasique du foie; pancreatogramme parenchymal; et une

Issue primaire:

Cancer manqué par le dépistage et diagnostiqué lors du suivi



Issues secondaires

- Issues secondaires:
 - Nombre total de cancers occultes diagnostiqués
 - Nombre de cancers précoces (T_{1-2} , N_0 , M_0)
 - Mortalité associée au cancer
 - Mortalité globale
 - Le temps au diagnostic du cancer
 - MVTE récidivante

Taille de l'échantillon

- 10% des patients avec une MVTE idiopathique seront diagnostiqués avec un cancer
 - 6% des cancers occultes sont diagnostiqués par le dépistage
 - 4% des cancers sont manqués et diagnostiqués

De 4% à 1% de cancers manqués pendant le suivi

relative de 75% (réduction absolue de 5%) du nombre de cancers manqués par le dépistage et diagnostiqués lors du suivi de 12 mois

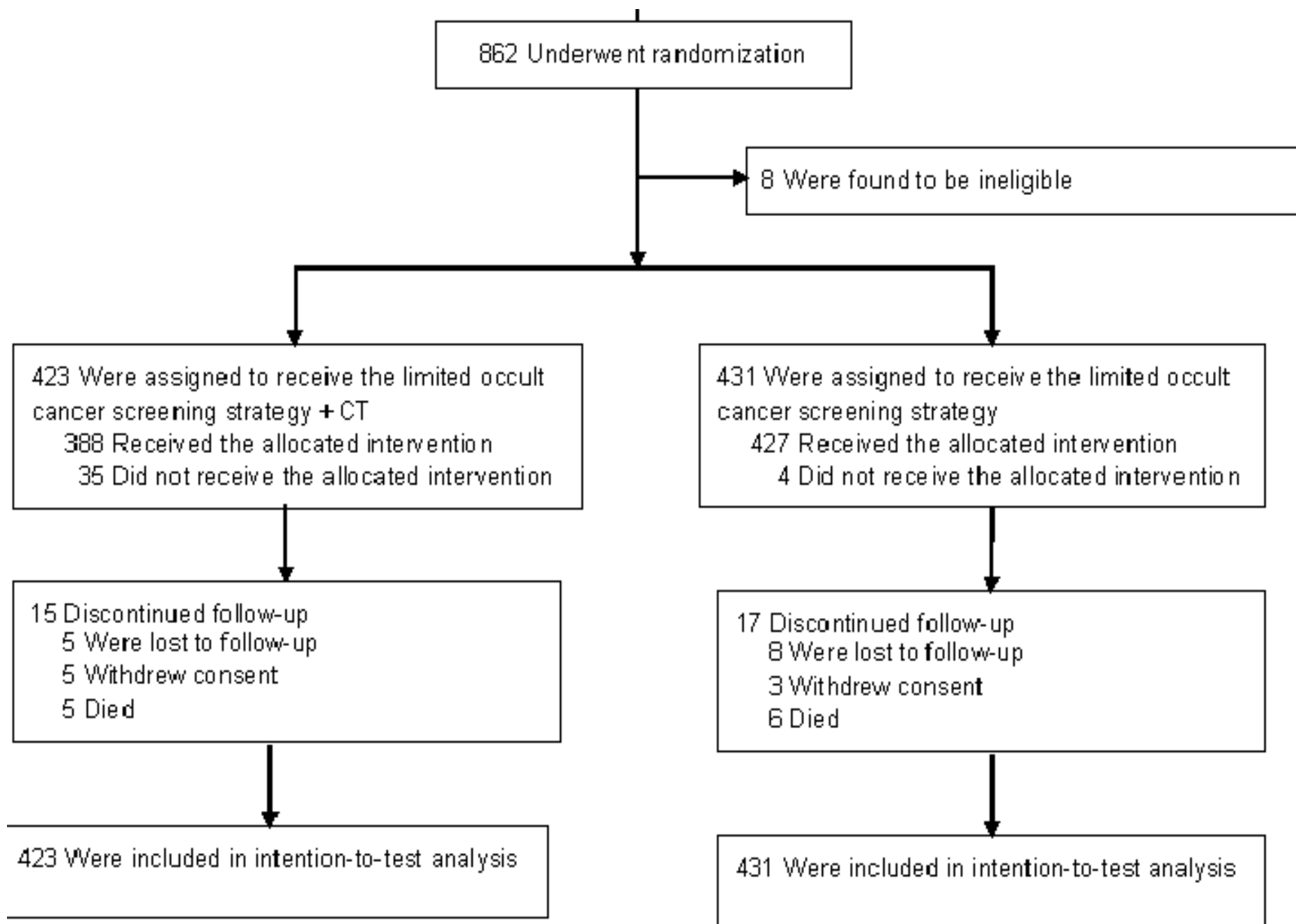


Tableau 1. Caractéristiques démographiques

	Limited screening (N=431)	Limited screening plus CT (N=423)
Characteristics	N (%)	N (%)
Age - Years (mean (SD))	53.7 (13.8)	53.4 (14.2)
Gender – Male	277 (64.3)	299 (70.7)
Race - Caucasian	395 (91.7)	397 (93.9)
Weight -kg (mean (SD))	89.8 (18.3)	90.4 (17.7)
Past Medical History		
Hypertension	86 (20.0)	101 (23.9%)
Myocardial infraction	13 (3.0)	9 (2.1)
Stroke	5 (1.2)	6 (1.4)
Congestive heart failure	2 (0.5)	0
Diabetes	17 (3.9)	22 (5.2)
Previous cancer	20 (4.6)	30 (7.1)
Prior provoked VTE	29 (6.7)	18 (4.3)
Current smoker	69 (16.0)	63 (14.9)
Past smoker	140 (32.5)	144 (34.0)

Tableau 1. Caractéristiques démographiques

	Limited screening (N=431)	Limited screening plus CT (N=423)
Venous Thromboembolism	N (%)	N (%)
Deep vein thrombosis	289 (67.1)	287 (67.9)
Pulmonary embolism	142 (32.9)	136 (32.1)
Deep vein thrombosis and pulmonary embolism	52 (12.1)	53 (12.5)
Medications		
Oral contraceptive pill	29 (6.7)	19 (4.5)
Exogenous estrogen	8 (1.9)	11 (2.6)
Antiplatelet agent	21 (4.9)	19 (4.5)

Carrier M et al. N Engl J Med 2015; 373:697-704

Résultats

- 33 patients (3.9%; 95% CI: 2.8 to 5.4) ont été diagnostiqués avec un cancer entre la randomisation et la fin du suivi (12 mois)
 - Dépistage limité: 14 (3.2%; 95% CI: 1.9 to 5.4)
 - Dépistage extensif: 19 (4.5%; 95% CI: 2.9 to 6.9)
 - $p=0.28$

Carrier M et al. N Engl J Med 2015; 373:697-704

Issue primaire

Figure 2. Kaplan Meier survival curve for time to missed occult cancer diagnosis in limited screening and limited screening plus CT groups

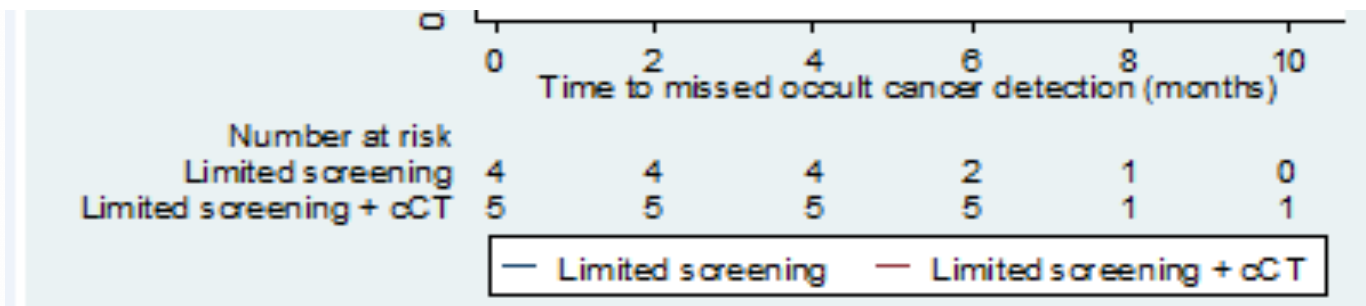
Dépistage extensif: 5 (5/423; **1.18%**; 95% CI: 0.51-2.74)



Différence absolue:

0.25% (95% CI: -1.1% to +1.6%)

Dépistage limité: 4 (4/431; **0.93%**; 95% CI: 0.36-2.36)



Issues secondaires

- Pas de différences entre les taux de cancers précoces diagnostiqués (T_{1-2} , N_0 , M_0)
 - 0.23% vs. 0.71%; $p=0.37$
- Pas de différences dans la mortalité globale
 - 1.4% vs. 1.2%; $p>0.99$
- Pas de différences dans la mortalité associée au cancer
 - 1.4% vs. 0.95%; $p=0.75$

Issues secondaires

- Pas de différences dans le temps au diagnostic de cancer
 - moyenne 4.2 vs. 4.0 mois; $p=0.88$
- Pas de différences dans les taux de MVTE récidivantes
 - 3.3% vs. 3.4%; $p>0.99$

Limites

- Essai ouvert
- Il est possible qu'un dépistage utilisant d'autres modalités (tomographie du thorax, TEP, etc.) serait plus efficace

Conclusions

- La prévalence de cancers occultes est faible chez les patients avec une MVTE idiopathique
- L'utilisation de la tomographie abdominale/pelvienne "comprehensive" n'est pas recommandées

Traiter les événements thromboemboliques reliés au cancer selon les plus récentes lignes directrices et analyser les données avec les NACOs.

Incidence

- Incidence annuelle de la MVTE dans la population est de 117 par 100,000 individus
 - Un cancer augmente le risque de MVTE de 4.1x
 - La chimiothérapie augmente le risque de 6.5x
- Donc l'incidence annuelle de la MVTE chez les patients atteints d'un cancer est de 1 par 200 patients

MVTE = ↑ Mortalité

- MVTE est la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints d'un cancer
- Taux annuel de mortalité est de 448 par 100,000 patients
 - **Augmentation de 47x comparativement à la population générale**

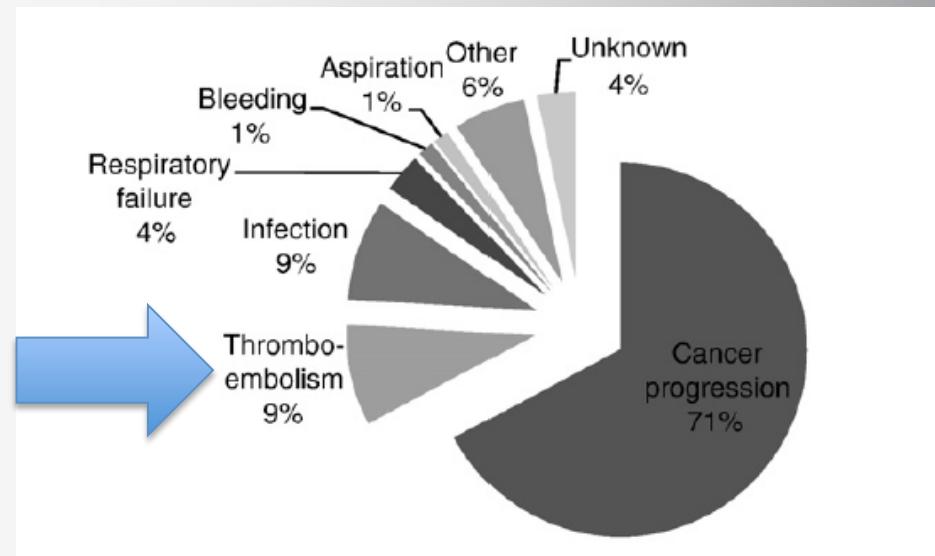


Figure from Khorana AA et al. Thromb Res 2010;e-pub.

Traitement de la MVTE aigue chez les patients atteints d'un cancer

- HBPMs sont recommandées

Table 1. Consensus guidelines on treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism in patients with cancer

	ACCP 2012 ²¹	NCCN 2011 ¹³	ASCO 2013 ¹⁴
Initial/acute treatment	Not addressed in cancer patients.	LMWH Dalteparin 200 U/kg OD Enoxaparin 1 mg/kg BID Tinzaparin 175 U/kg OD Fondaparinux 5 mg (<50 kg), 7.5 mg (50-100 kg), or 10 mg (>100 kg) OD APTT-adjusted UFH infusion	LMWH is preferred for initial 5-10 d of treatment in patients with a CrCl >30 mL/min.
Long-term treatment	LMWH preferred to VKA [2B].* In patients not treated with LMWH, VKA therapy is preferred to dabigatran or rivaroxaban [2C].* Patients receiving extended therapy should continue with the same agent used for the first 3 mo of treatment [2C].*	LMWH is preferred for first 6 mo as monotherapy without warfarin in patients with proximal DVT or PE and metastatic or advanced cancer. Warfarin 2.5-5 mg every day initially with subsequent dosing based on INR value targeted at 2-3.	LMWH is preferred for long-term therapy. VKAs (target INR, 2-3) are acceptable for long-term therapy if LMWH is not available.
Duration of treatment	Extended anticoagulant therapy is preferred to 3 mo of treatment [2B].*	Minimum 3 mo. Indefinite anticoagulant if active cancer or persistent risk factors.	At least 6 mo duration. Extended anticoagulation with LMWH or VKA may be considered beyond 6 mo for patients with metastatic disease or patients who are receiving chemotherapy.

Traitement de la MVTE aigue chez les patients atteints d'un cancer

Table 5 Characteristics of the studies of long-term anticoagulation for the prevention of recurrent venous thromboembolic events in cancer patients.

Study	Design	Number of patients	Intervention (I); control (C)	Outcome measured	Primary outcome, n (%)	Significance
Meyer <i>et al.</i> (2002) ⁶⁴	Open label RCT	146	I: Enoxaparin 1.5 mg/kg for 3 months C: Enoxaparin 1.5 mg/kg for 4 days plus warfarin	Composite: recurrent VTE or major bleeding episode	I: 7/71 (9.9) C: 15/75 (20.0)	No significant difference at 3 months
Lee <i>et al.</i> (2003) ⁶²	Open label RCT	676	I: Dalteparin 200 U/kg for 1 month then 75–80% for a total of 6 months C: Dalteparin 200 U/kg for 5 days plus warfarin	Symptomatic, recurrent VTE	I: 27/338 (8.0) C: 53/338 (15.7)	Significant decrease in cumulative risk of VTE recurrence favoring LMWH
Deitcher <i>et al.</i> ^a (2006) ⁶⁵	Open label pilot RCT	91	Enoxaparin 1.0 mg/kg every 12 h for 5 days, then: I ¹ : enoxaparin 1.0 mg/kg OD I ² : enoxaparin 1.5 mg/kg OD C: warfarin	Recurrent VTE or symptomatic extension	I ¹ : 1/29 (3.4) I ² : 1/32 (3.1) C: 2/30 (6.7)	No significant difference in safety profile
Hull <i>et al.</i> (2006) ⁶³	Open-label RCT	200	I: Tinzaparin 175 U/kg for 3 months C: UFH plus warfarin	Recurrent VTE at 3-month and 12-month follow-up	I: 6/100 (6.0%) at 3 months; 7/100 (7.0%) at 12 months C: 10/100 (10.0%) at 3 months; 16/100 (16.0%) at 12 months	Significant decrease in cumulative risk of recurrence at 12 months

^aThree-arm study: I¹, first intervention; I², second intervention; C, control. Abbreviations: LMWH, low-molecular-weight-heparin; n, number of patients; OD, once-daily; RCT, randomized controlled trial; U, units; UFH, unfractionated heparin; VTE, venous thromboembolic event.

Essai CATCH

Design:

Essai randomisé comparant la tinzaparine et la warfarine chez les patients atteints d'un cancer (n=900)

Issues primaires:

1. TVP symptomatique et fortuite; EP fatale, symptomatique et fortuite

Warfarine: 10.0% vs tinzaparine 6.9%

HR: 0.65: 95% CI: 0.41 to 1.03; p=0.07

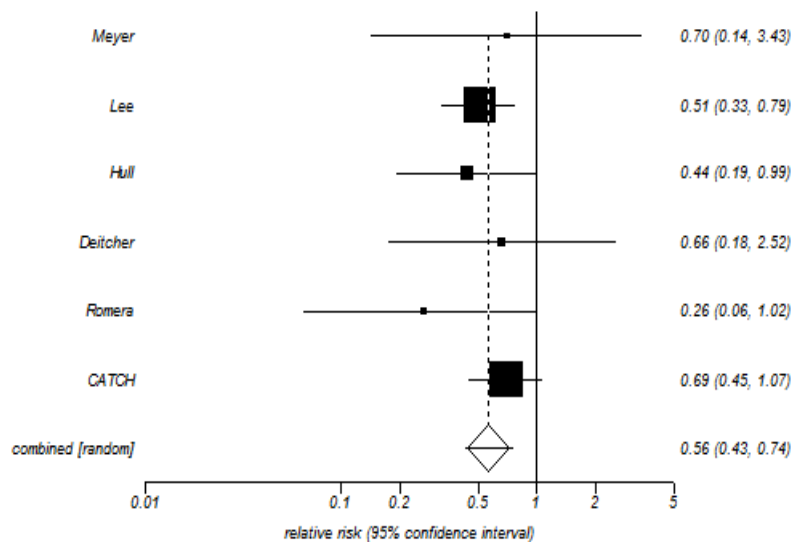
2. Hémorragies majeures

Warfarine 2.7% vs tinzaparine 2.9%; p=NS

Efficacité et innocuité des HBPMs

MVTE récidivantes

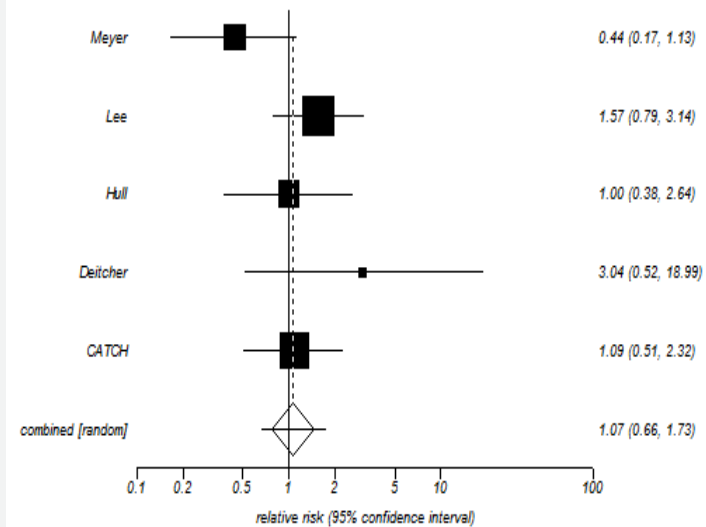
Relative risk meta-analysis plot (random effects)



MVTE récidivantes:
RR: 0.56
95% CI: 0.43-0.74

Hémorragies majeures

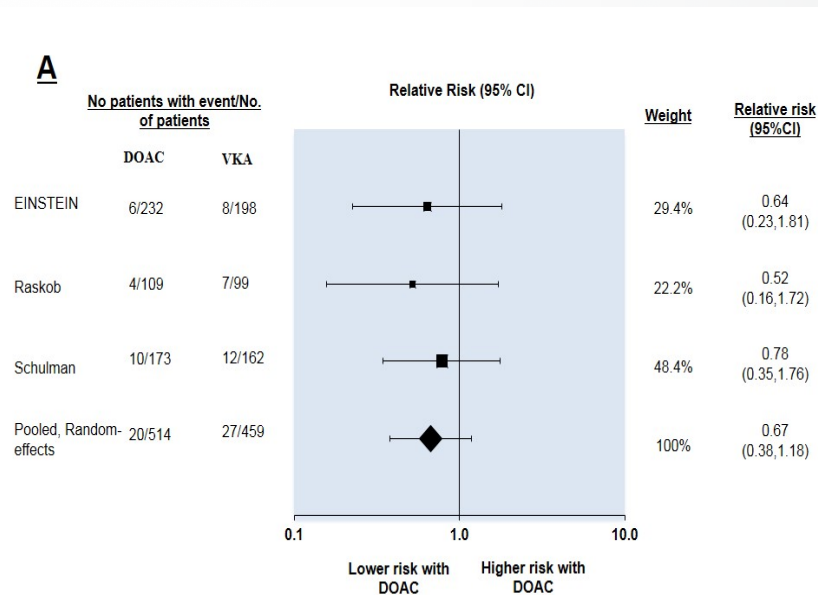
Relative risk meta-analysis plot (random effects)



**Hémorragies
majeures:**
RR: 1.07
95% CI: 0.66-1.73

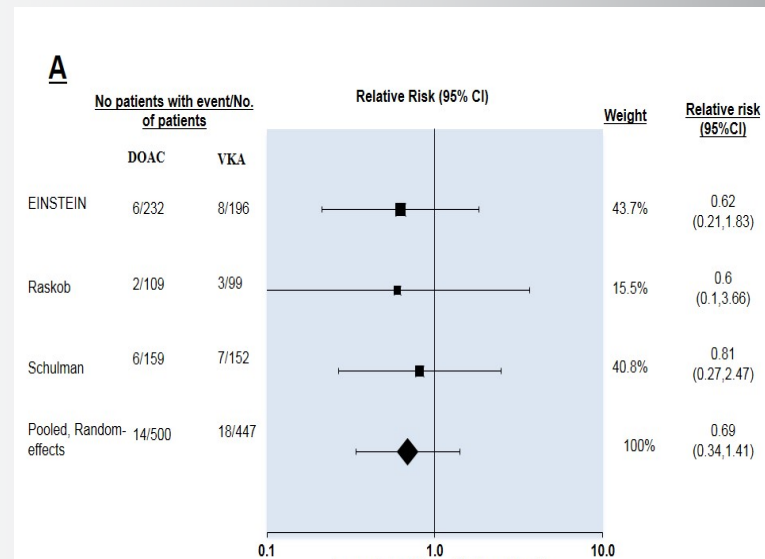
Efficacité et innocuité des NACO

MVTE récidivantes



MVTE récidivantes:
RR: 0.67
95% CI: 0.38-1.18

Hémorragies majeures

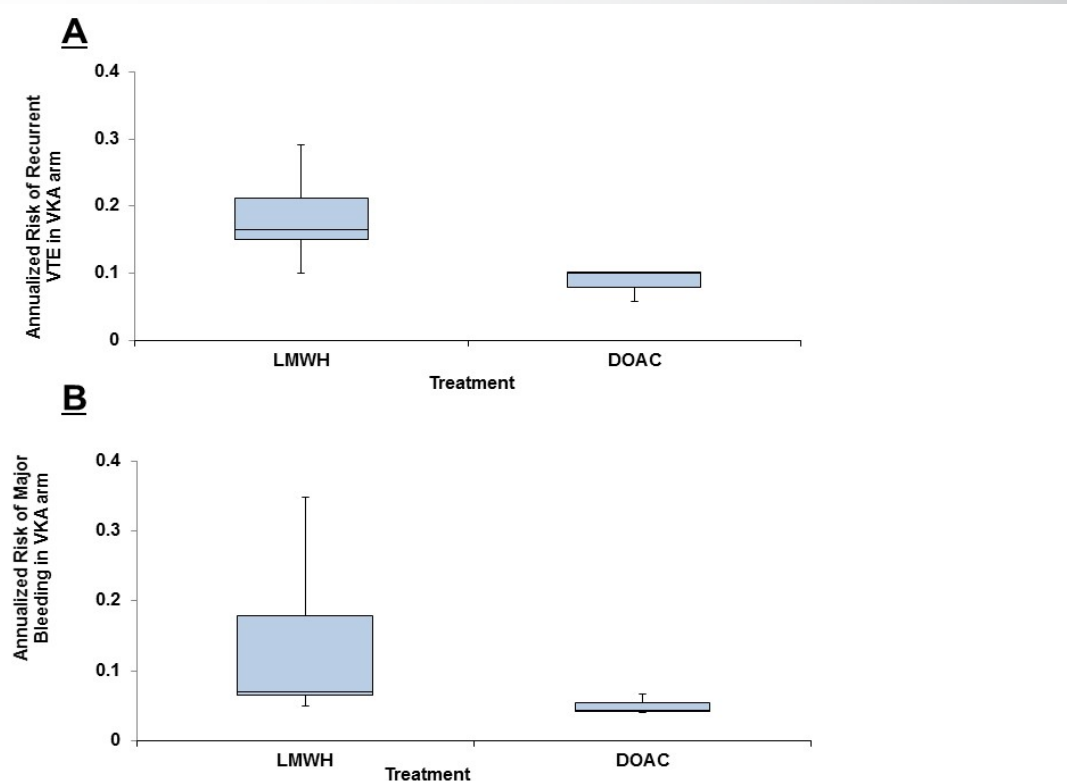


Hémorragies majeures:
RR: 0.69
95% CI: 0.34-1.41

Limites

- Peu des patients atteints d'un cancer ont été inclus
- Types and stades des cancers ne sont pas connus
- La définition de cancers "actifs" était différente d'une étude à l'autre.
- NACO vs warfarine et non vs HBPM
- Temps dans la zone thérapeutique est inconnu
- ? Biais de sélection

Biais de sélection?



Risques annuels de MTEV récidivantes et d'hémorragies majeures sont plus élevés dans les études avec les HBPM suggérant que les patients inclus avaient un risque plus élevé

Carrier M et al. Thromb Res. 2014 Dec;134(6):1214-9.

Interactions médicamenteuses

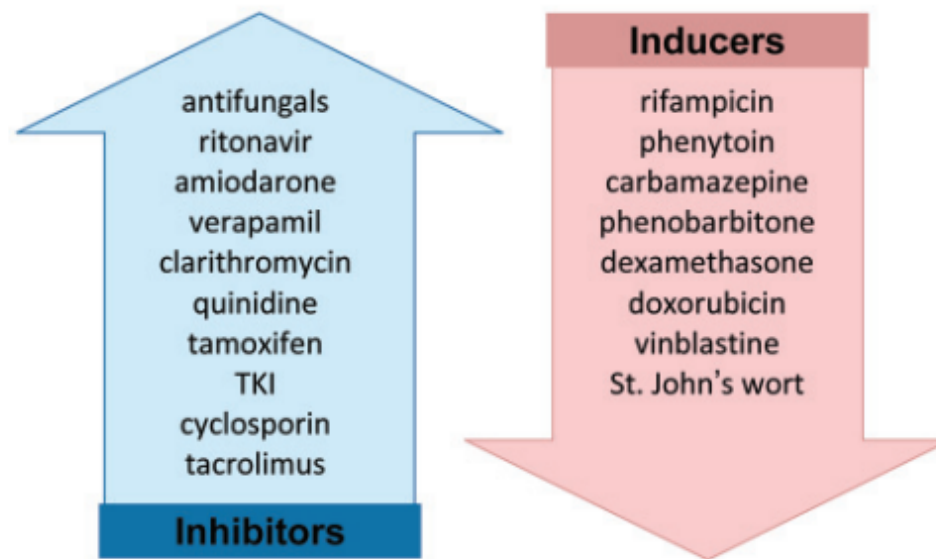


Fig. 1. Effect of Inhibitors and Inducers of P-Glycoprotein or CYP-3A4 Pathways on Plasma Levels of Novel Oral Anticoagulants (NOAC). TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Lee AY, Carrier M, Thromb Res. 2014 May;133 Suppl 2:S167-71.

Études en cours...

- Étude Select-d
 - Rivaroxaban vs dalteparin
 - Échantillon: 530
 - ISRCTN86712308
- HOKUSAI-Cancer
 - Edoxaban vs dalteparin
 - Échantillon: 1000
 - NCT02073682

ISTH SSC Hemostasis & Malignancy

- L'utilisation des NACOs n'est pas recommandée pour le traitement de la MVTE aigue chez les patients atteints d'un cancer.



Merci !

thinkOttawaMedicine.ca
DEPARTMENT OF MEDICINE



Ottawa Hospital
Research Institute
Institut de recherche
de l'Hôpital d'Ottawa



uOttawa
Faculté de médecine
Faculty of Medicine