

XX<sup>e</sup> Journées Nationales de Médecine Interne

Sfax, le 24 octobre 2009

# Cancer et thrombose

Dr Amine MASMOUDI

Service de carcinologie médicale

CHU Habib Bourguiba. Sfax.



## Armand TROUSSEAU (1801-1867)

« Phlébite + épigastralgies = Cancer de l'estomac »

# JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Review Series



**Volume 27, Issue 29**  
**October 10, 2009**

**Thrombosis and cancer**

[www.jco.org](http://www.jco.org)

# Plan

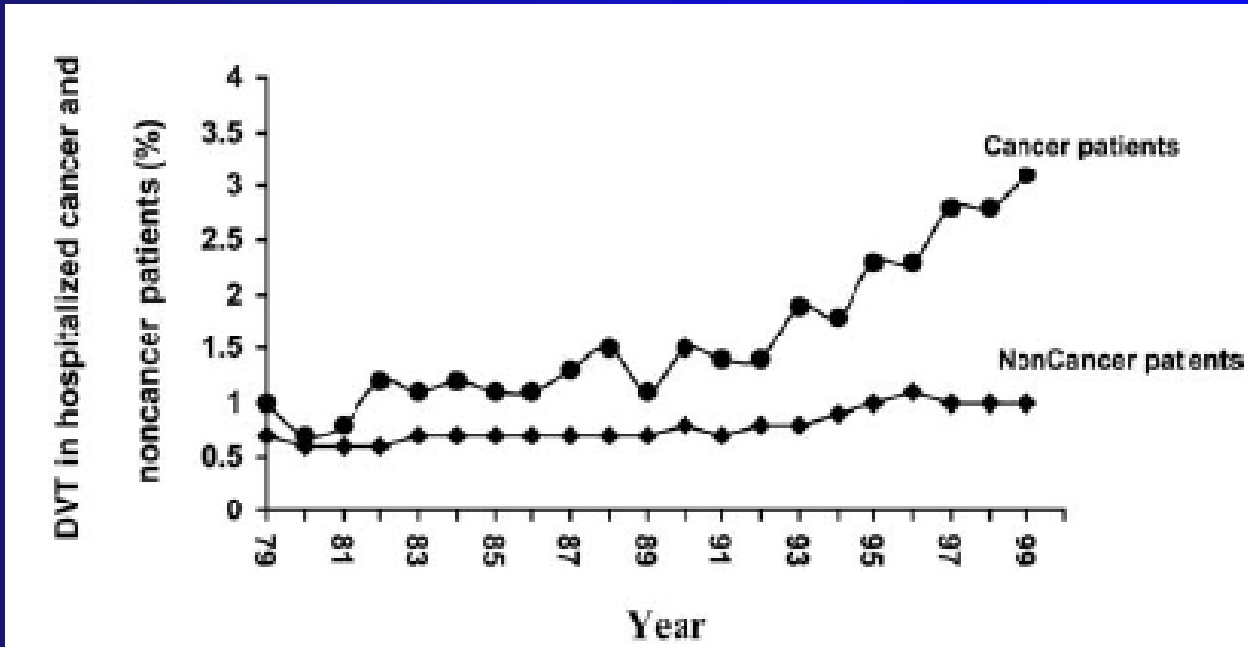
- Épidémiologie
- Physiopathologie
- Particularités diagnostiques
- Particularités thérapeutiques
  - Traitement préventif
  - Traitement curatif

# Plan

- Épidémiologie
- Physiopathologie
- Particularités diagnostiques
- Particularités thérapeutiques
  - Traitement préventif
  - Traitement curatif

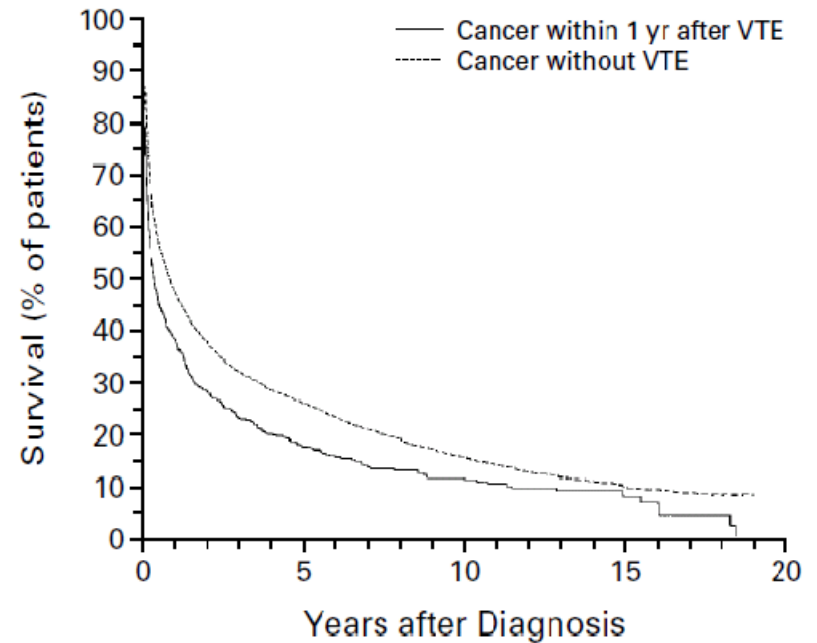
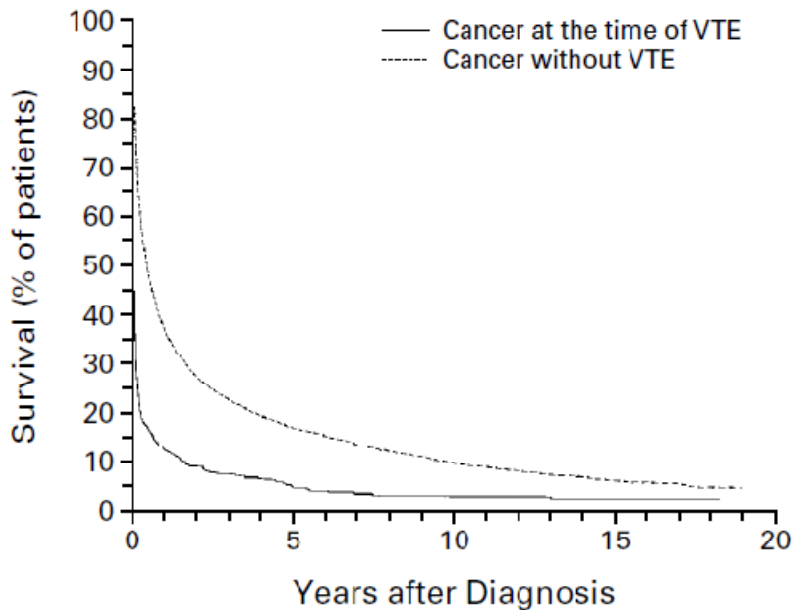
# FRÉQUENCE

- 20% des thromboses veineuses profondes (TVP) sont associées à un cancer
- Incidence des TVP chez les cancéreux:
  - clinique 4 – 20%
  - autopsie: 50%
- Cancer: RR = 4
- Cancer + chimiothérapie: RR = 6,5

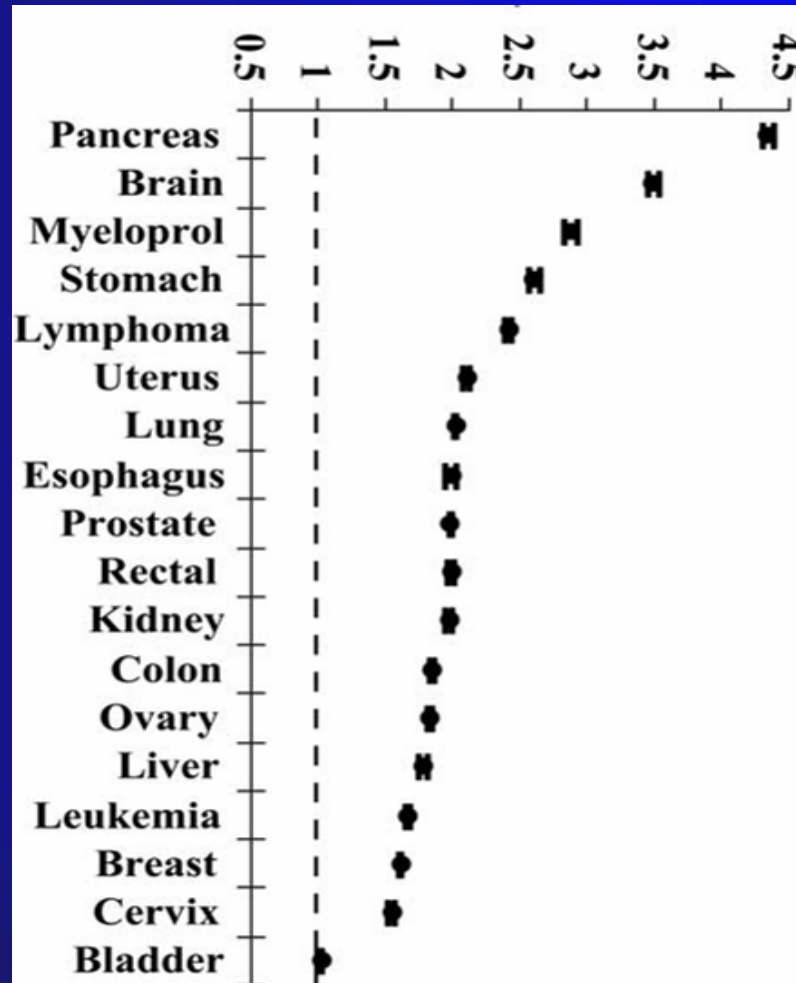


# IMPACT PRONOSTIQUE

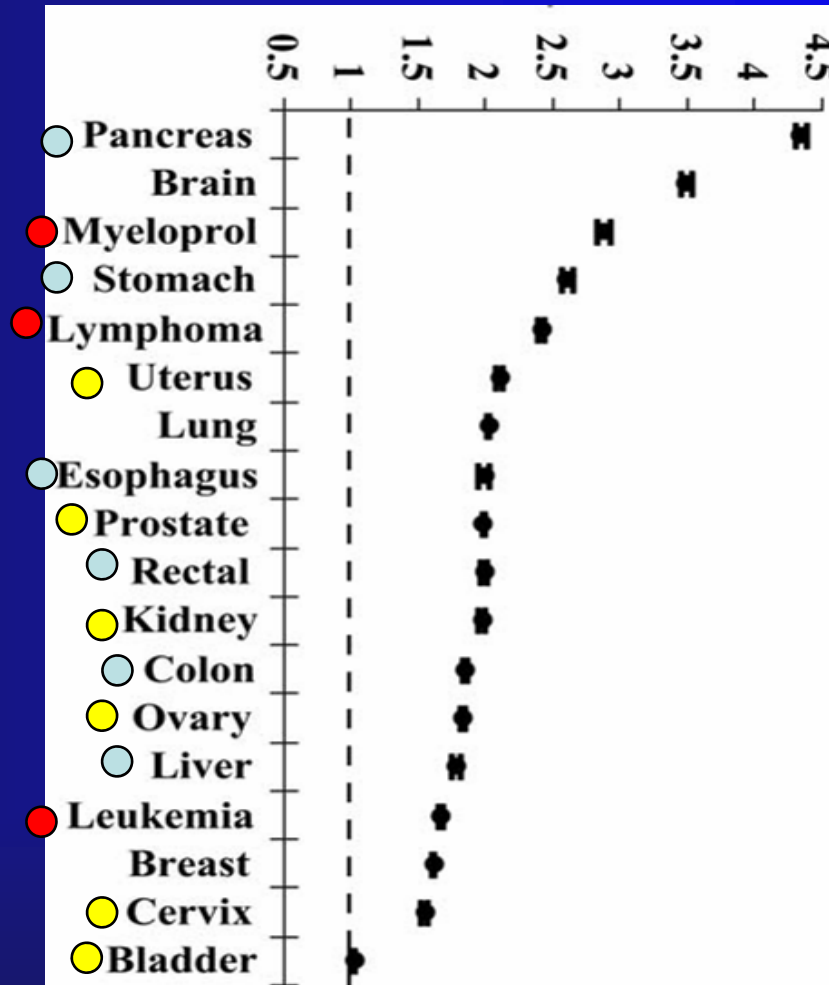
TVP = 2<sup>e</sup> cause de décès chez le cancéreux



# LOCALISATIONS TUMORALES



# LOCALISATIONS TUMORALES



- Digestif
- Hémopathies
- Gynéco / Uro

# ***FACTEURS DE RISQUE***

## **Liés au cancer:**

- Site primitif
- Diagnostic récent ( 3 – 6 premiers mois)
- Métastases à distance

# Liés au patient cancéreux:

- Age avancé
- Comorbidités
- ATCD de TVP
- Thrombocytose initiale
- Thrombophilie constitutionnelle (facteur V de Leiden, déficit AT III ...)

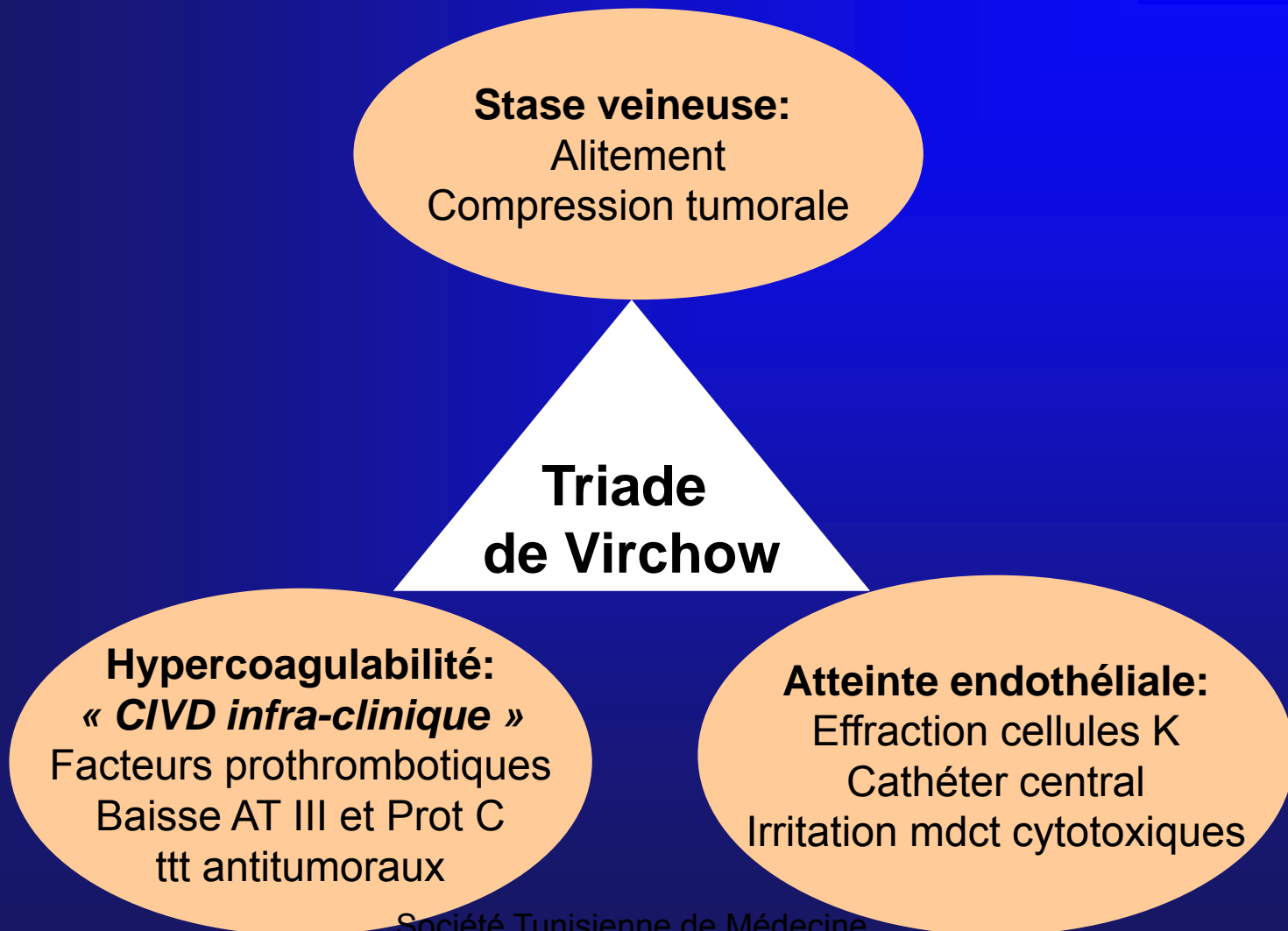
# Liés au traitement du cancer

- Chirurgie majeure
- Hospitalisation
- Chimiothérapie
- Hormonothérapie (tamoxifène, progestatifs)
- Anti-angiogéniques (bêvacizumab, thalidomide)
- Erythropoïétine, transfusions sanguines
- Cathéter veineux central

# Plan

- Épidémiologie
- **Physiopathologie**
- Particularités diagnostiques
- Particularités thérapeutiques
  - Traitement préventif
  - Traitement curatif

# Physiopathologie



**ONCOGENES**  
RAS  
EGFR  
MET

**ANTI-ONCOGENES**  
PTEN  
P53

**FT**  
**PAI-1**

**coagulation**

**Néo-angiogénèse**

**invasion**

**métastase**

# Plan

- Épidémiologie
- Physiopathologie
- **Particularités diagnostiques**
- Particularités thérapeutiques
  - Traitement préventif
  - Traitement curatif

# Particularités diagnostiques

Place des D-dimères dans la stratégie diagnostique

Devant une TVP, faut-il rechercher un K occulte?

# Particularités diagnostiques

Place des D-dimères dans la stratégie diagnostique

Devant une TVP, faut-il rechercher un K occulte?

Suspicion de TVP/EP

Suspicion clinique **faible/intermédiaire**

Suspicion clinique **forte**

**D-dimères**

**< 500 ug/l**

**> 500 ug/l**

**Echodoppler veineux**  
**Angioscanner thoracique**

**STOP**

# Particularités diagnostiques

## Place des D-dimères:

**Table 2. Accuracy of the SimpliRED D-Dimer Test in Patients Suspected of Having Deep Venous Thrombosis With and Without Cancer\***

	Patients With Cancer			Patients Without Cancer		
	VTE+	VTE-	Total	VTE+	VTE-	Total
DD+	85	68	153	316	424	740
DD-	2	62	64	22	760	782
Total	87	130	217	338	1184	1522

<b>Sens.</b>	<b>98%</b>	<b>93%</b>
<b>VPN</b>	<b>97%</b>	<b>97%</b>

# Particularités diagnostiques

## Place des D-dimères:

**Table 2. Accuracy of the SimpliRED D-Dimer Test in Patients Suspected of Having Deep Venous Thrombosis With and Without Cancer\***

	Patients With Cancer			Patients Without Cancer		
	VTE+	VTE-	Total	VTE+	VTE-	Total
DD+	85	68	<b>153</b>	316	424	<b>740</b>
DD-	2	62	<b>64</b>	22	760	<b>782</b>
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>130</b>	<b>217</b>	<b>338</b>	<b>1184</b>	<b>1522</b>

Sens.	98%	93%
VPN	97%	97%
Spéc.	48%	64%
VPP	56%	42%

# Particularités diagnostiques

## Place des D-dimères

**Table 2. Accuracy of the SimpliRED D-Dimer Test in Patients Suspected of Having Deep Venous Thrombosis With and Without Cancer\***

	Patients With Cancer			Patients Without Cancer		
	VTE+	VTE-	Total	VTE+	VTE-	Total
DD+	85	68	<b>153</b>	316	424	<b>740</b>
DD-	2	62	<b>64</b>	22	760	<b>782</b>
Total	<b>87</b>	<b>130</b>	<b>217</b>	<b>338</b>	<b>1184</b>	<b>1522</b>

**% neg.**

**29%**

**51%**

→ faible rentabilité chez les patients cancéreux

Suspicion de TVP/EP

Suspicion clinique **faible/intermédiaire**

Suspicion clinique **forte**

Cancer localisé/  
en rémission

Cancer disséminé/  
évolutif

**D-dimères**

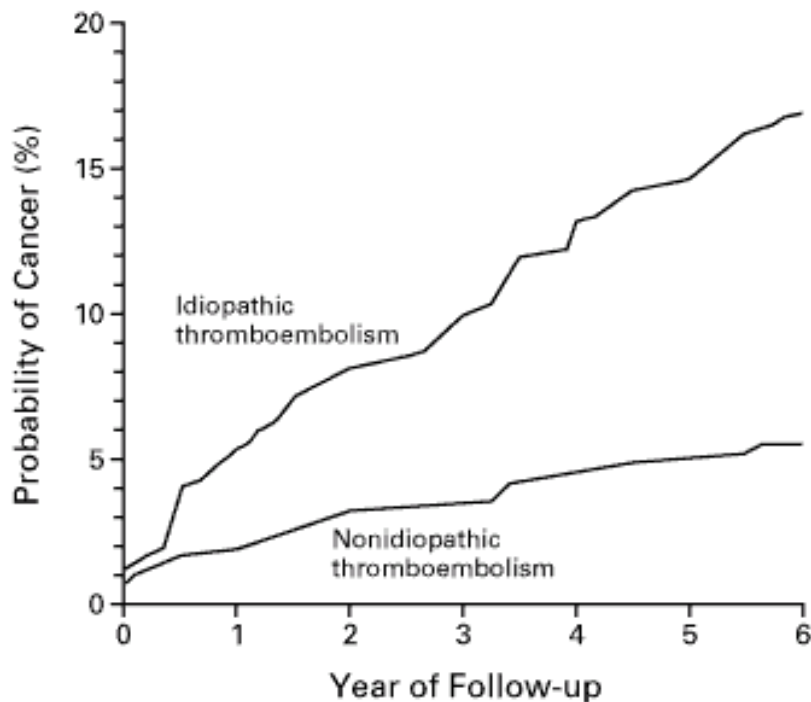
> 500 ug/l

> 500 ug/l

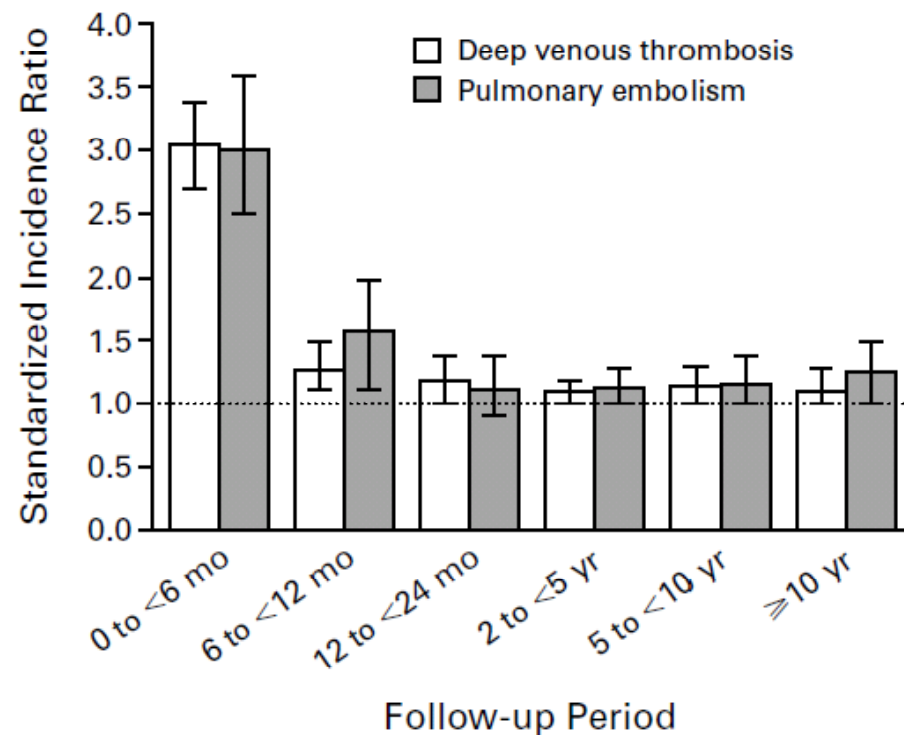
**STOP**

**Echodoppler veineux**  
**Angioscanner thoracique**

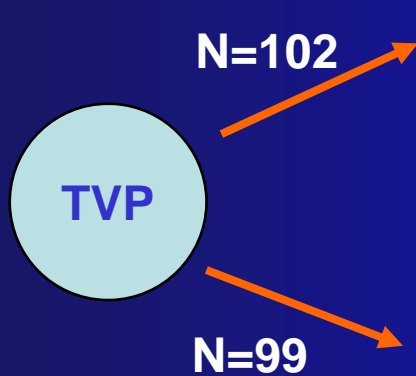
# Devant une TVP, faut-il rechercher un K occulte?



NEJM 2000,342:1953



NEJM 1998,338:1169



## Surveillance

### Bilan à la recherche d'un cancer:

- Echo + TDM abdomino-pelviennes
- Fibroskopie (ou transit) oeso-gastrique
- Colonoscopie
- ACE, AFP, CA125
- Mammographie + FCV
- Echo prostatique + PSA



Découverte d'un cancer: **13%**

Suivi: 2 ans

	Surveillance (N=102)	Screening extensif (N=99)	p
<i>Dg de cancer symptomatique</i>	10	1	< 0,001
<i>Intervalle TVP-cancer</i>	11,6 mois	1 mois	< 0,001
<i>Tumeur T1-T2</i>	2 / 10	9 / 14	0,047
<i>Décès par cancer</i>	4	2	ns

# **Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism?**

**36 études**

**prévalence de cancer occulte: 6,1 % au bilan initial  
10 % à 12 mois**

**Détection meilleure avec TDM abdomino-pelvienne**

**Questions : coût utilité  
impact sur la mortalité  
place du PET-scan**



# Plan

- Épidémiologie
- Physiopathologie
- Particularités diagnostiques
- **Particularités thérapeutiques**
  - Traitement préventif
  - Traitement curatif

# En milieu chirurgical

Prophylaxie systématique

Chirurgie à risque: laparotomie, thoracotomie

HBPM ou HNF à faible dose (5000 U en SC / 8h)

Durée: 7-10 jours

28 jours si chirurgie abdominale ou pelvienne

+ facteurs de risque: - tumeur résiduelle

- obésité

- âge avancé

- Alitement

- ATCD de TVP

American Society of Clinical Oncology Guideline

Société Tunisienne de Médecine  
Interne

*J Clin Oncol* 25:5490-5505. © 2007

## En milieu médical

Reference	Total No. of Patients	Cancer Patients		Relative Risk	P
		No.	%		
MEDENOX <sup>85,86,89</sup> <i>Enoxaparin</i>	579*	72	12.4	0.37	< .001
PREVENT <sup>87</sup> <i>Dalteparin</i>	3,706	190	5.1	0.55	.0015
ARTEMIS <sup>88</sup> <i>Fondaparinux</i>	849‡	131	15.4	0.47	.029

### ***Analyse des sous-groupes***

MEDENOX: RR=0.50 (95%o CI, 0.14-1.72) chez les patients cancéreux

Prophylaxis with LMWH in hospitalized cancer patients confined to bed with an acute medical complication is recommended [I, A].

**ESMO Clinical Recommendations**

2008

## En ambulatoire

Myélome sous thalidomide (ou lenalidomide)

Incidence de TVP: 12 – 28%

Recommandations: HBPM

AVK ciblant un INR 1,5 – 2

Autres: Pas de prophylaxie systématique (y compris chambre implantable)

American Society of Clinical Oncology Guideline

*J Clin Oncol* 25:5490-5505. © 2007

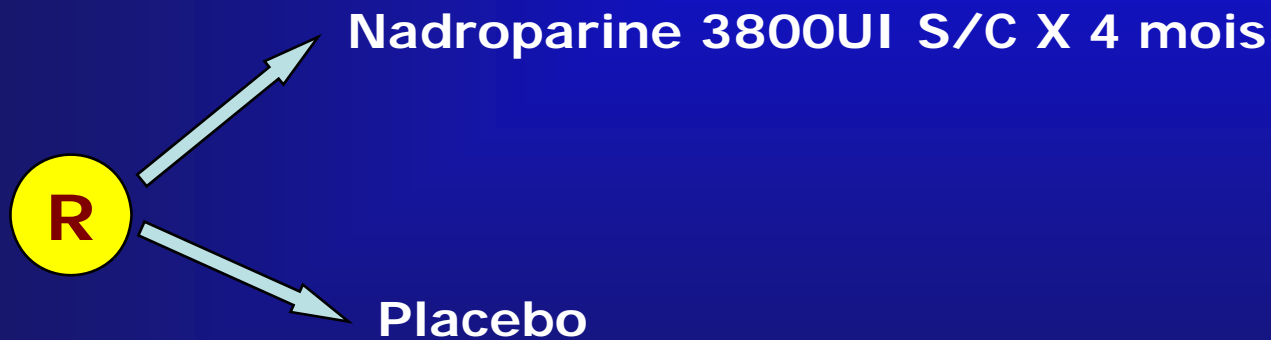
# PROTECHT study

N=1150 cancéreux

Chimiothérapie en ambulatoire

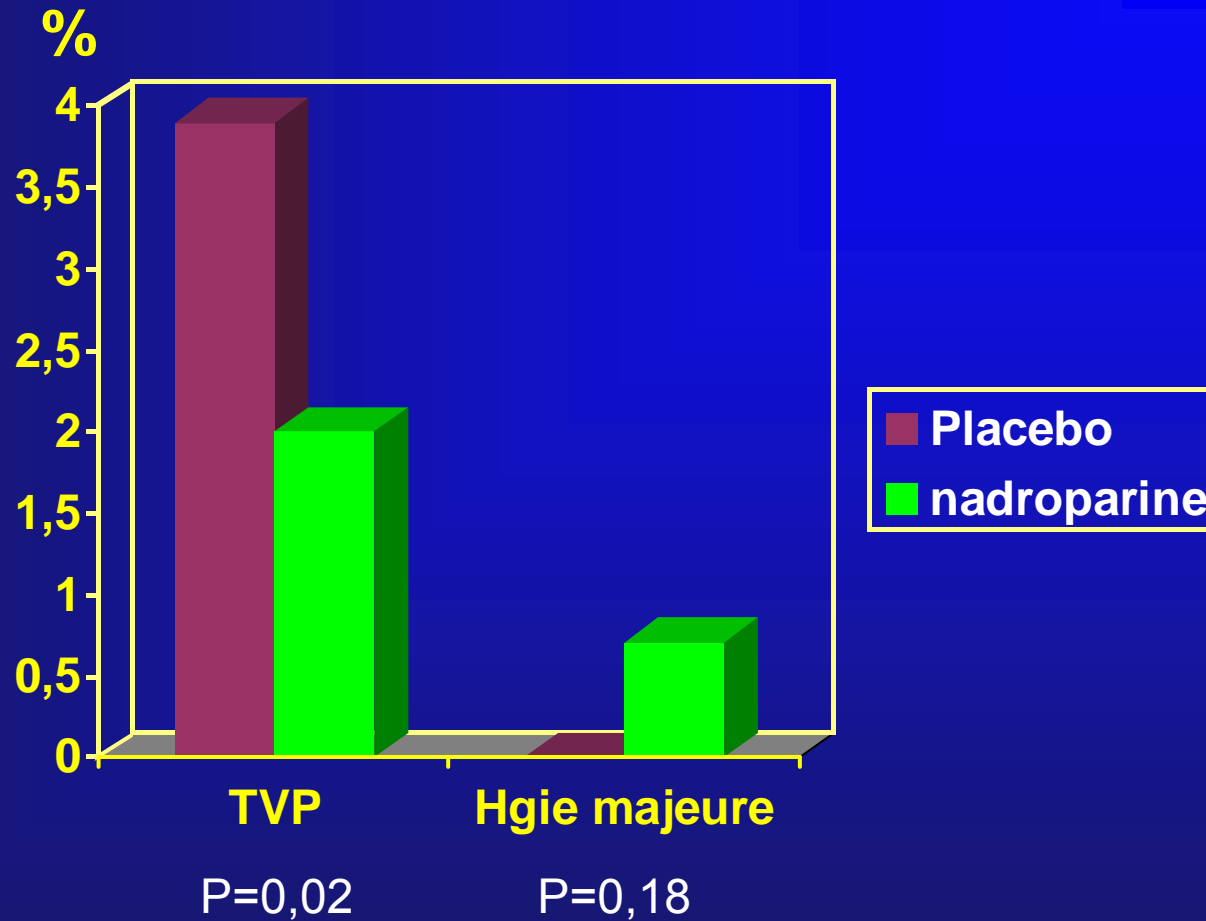
Cancers localement avancés ou métastatiques

Sites primitifs: poumon, digestifs, pancréas, sein, ovaire, tête et cou



Lancet Oncol 2009 ;10:943

# PROTECHT study

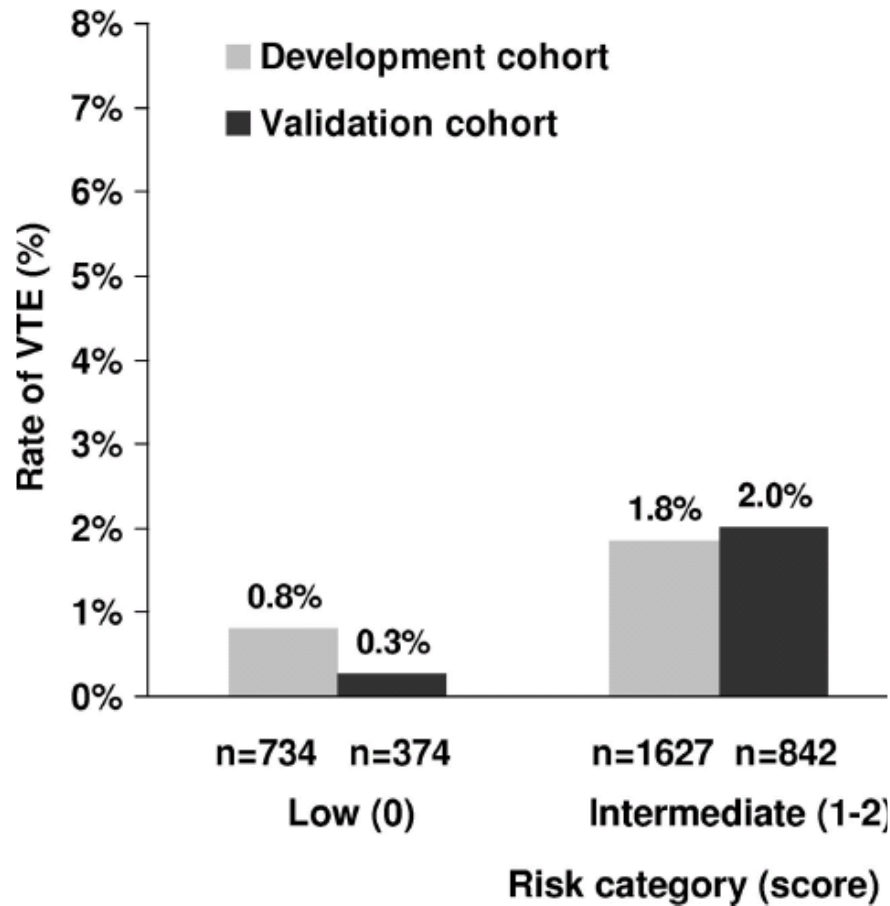


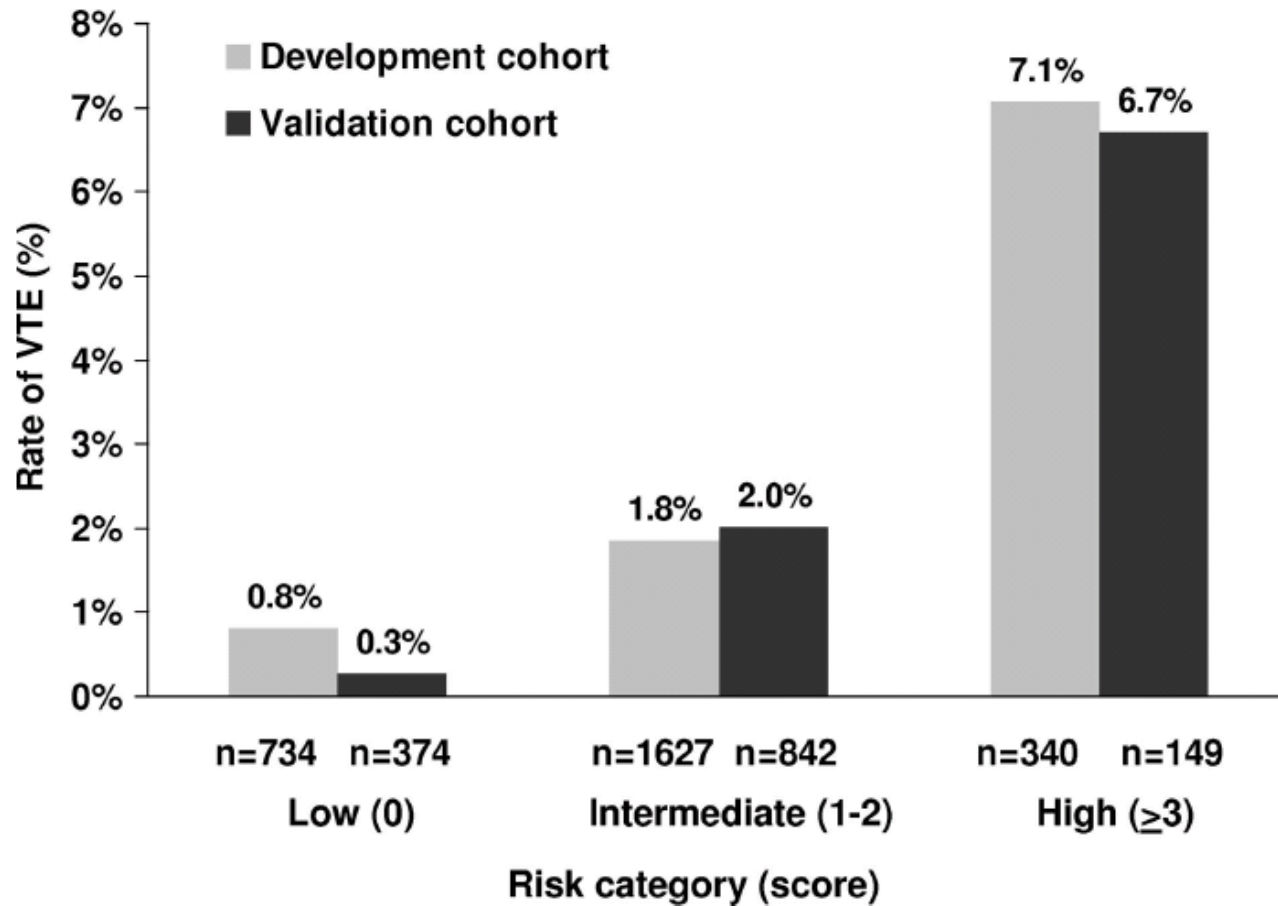
Lancet Oncol 2009 ;10:943

## Évaluation du risque individuel: Modèle prédictif

**Table 3. Predictive model for chemotherapy-associated VTE**

<b>Patient characteristic</b>	<b>Risk score</b>
<b>Site of cancer</b>	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	1
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$	1
BMI $35 \text{ kg/m}^2$ or more	1





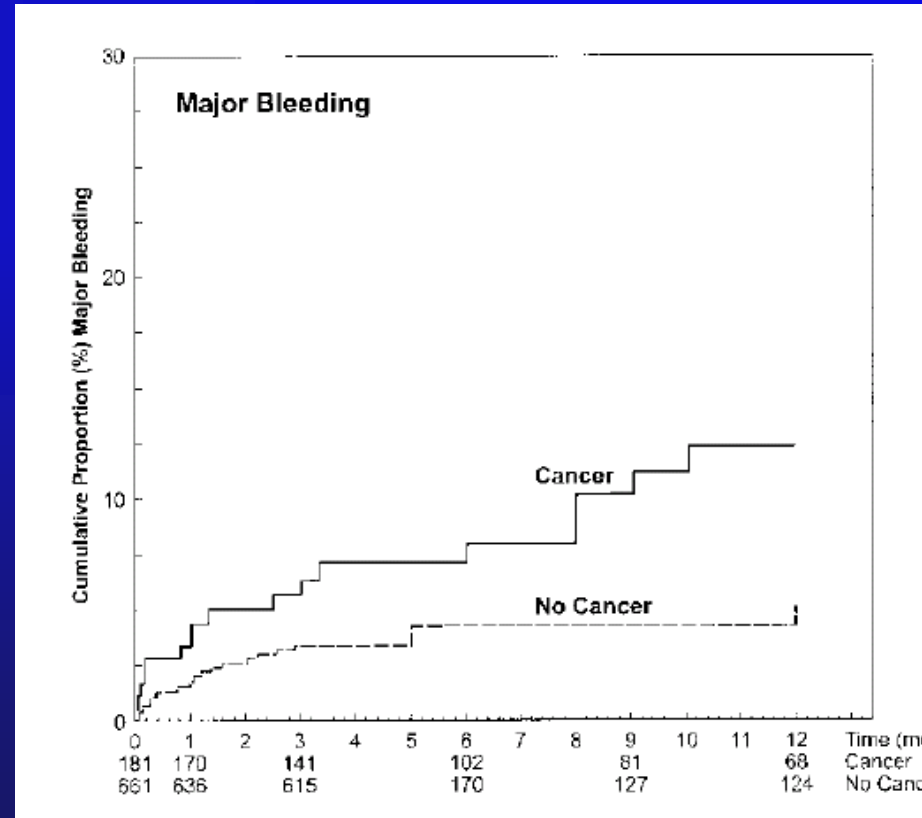
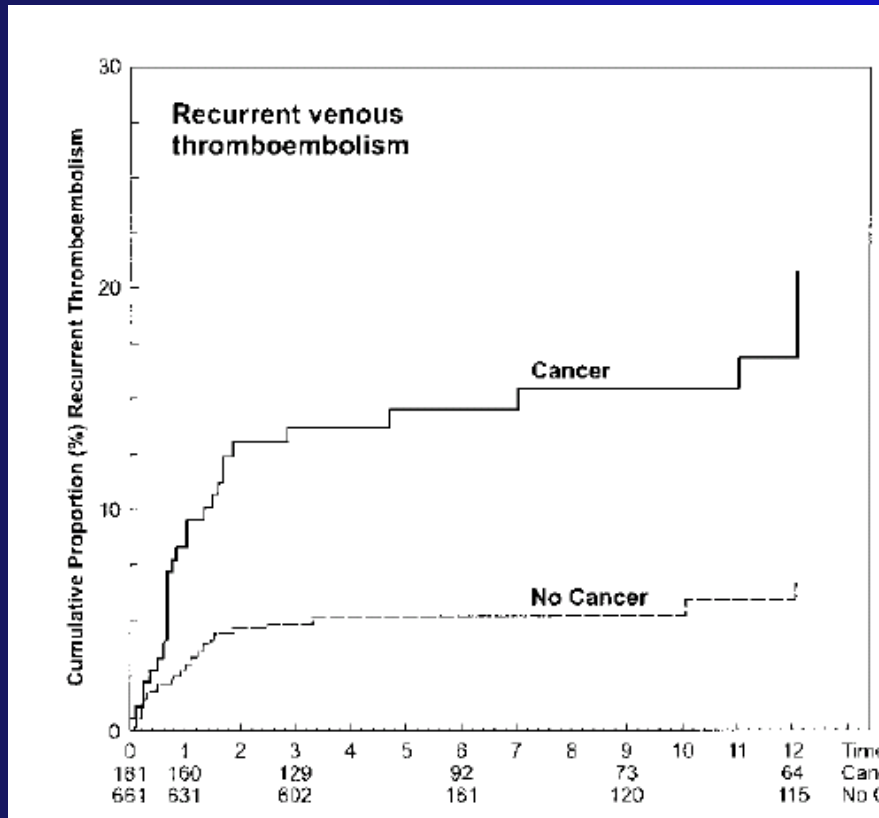
# Plan

- Épidémiologie
- Physiopathologie
- Particularités diagnostiques
- Particularités thérapeutiques
  - Traitement préventif
  - **Traitement curatif**

# Traitement curatif

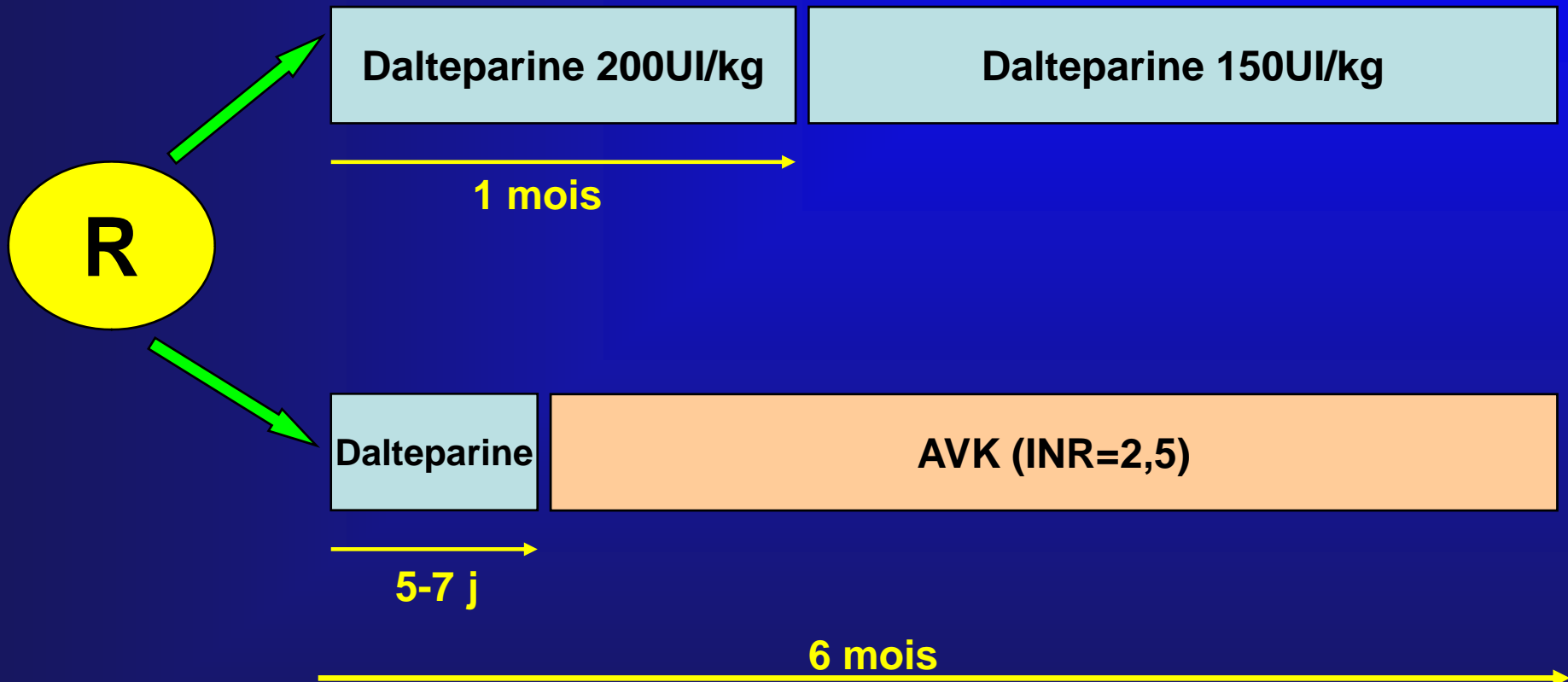
Schéma classique: héparine + relais précoce par AVK

→ Échec thérapeutique fréquent



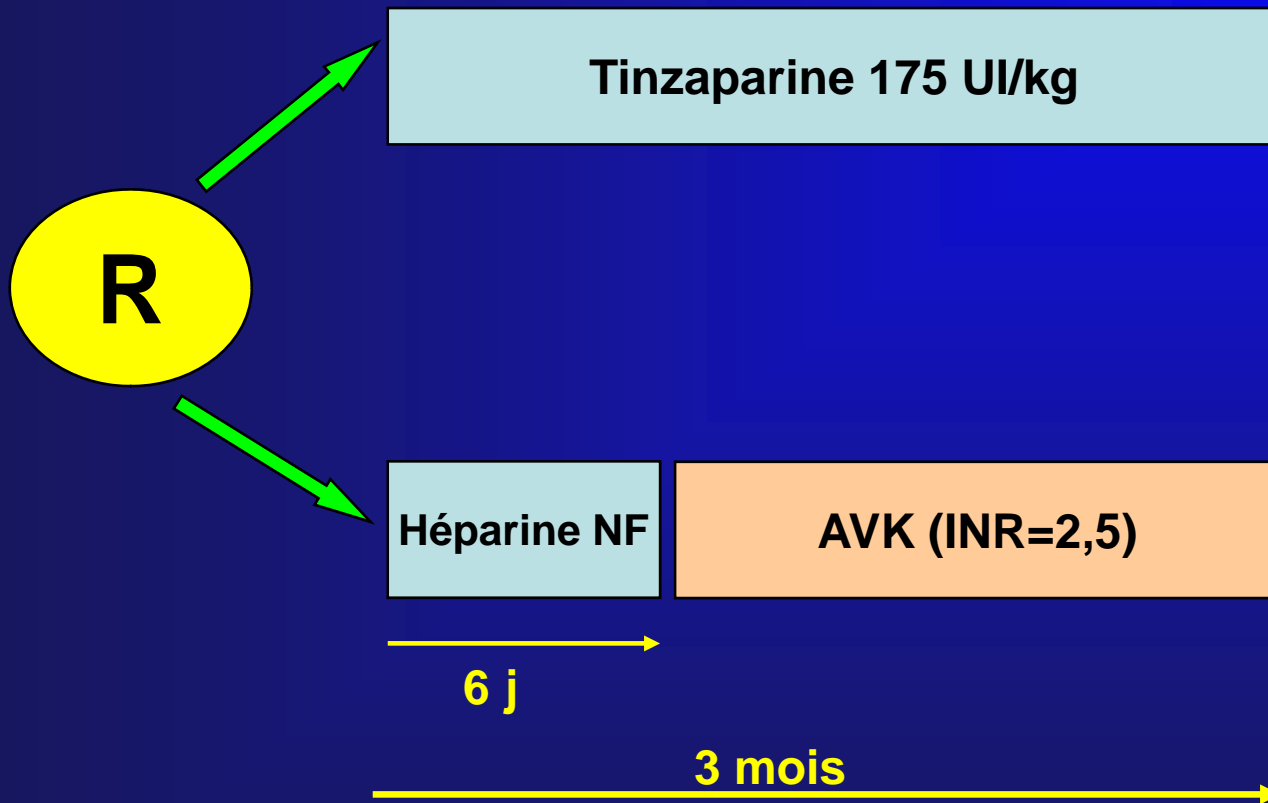
# Étude CLOT

N=672 Patients cancéreux TVP/EP



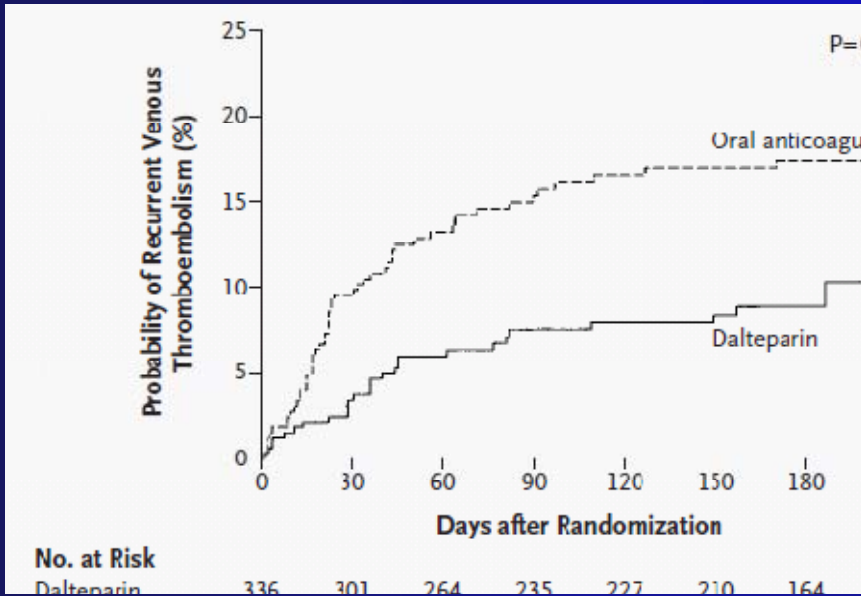
# Étude LITE

N=200 Patients cancéreux TVP proximale

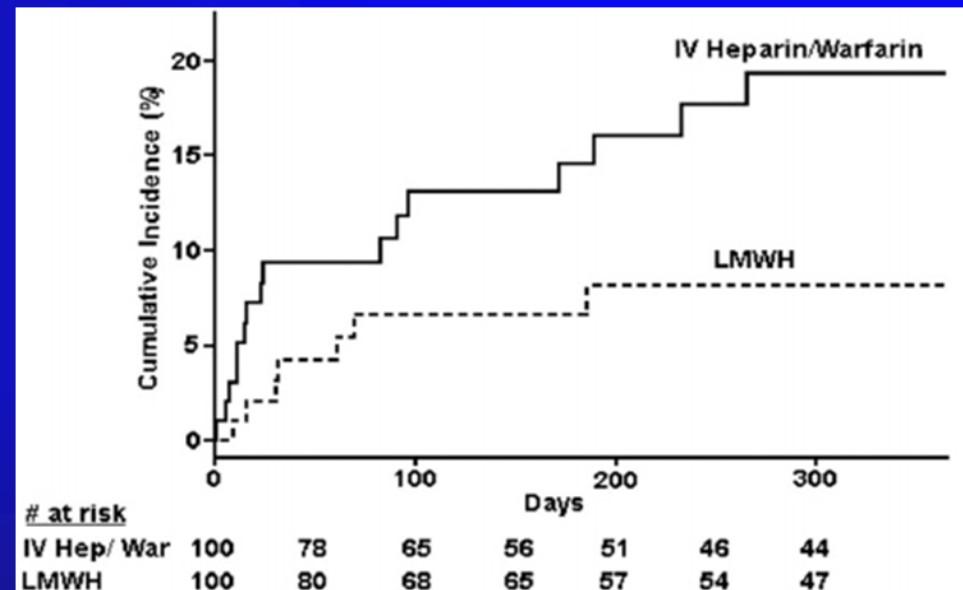


# CLOT

# LITE



**HR=0,48 P=0,002**

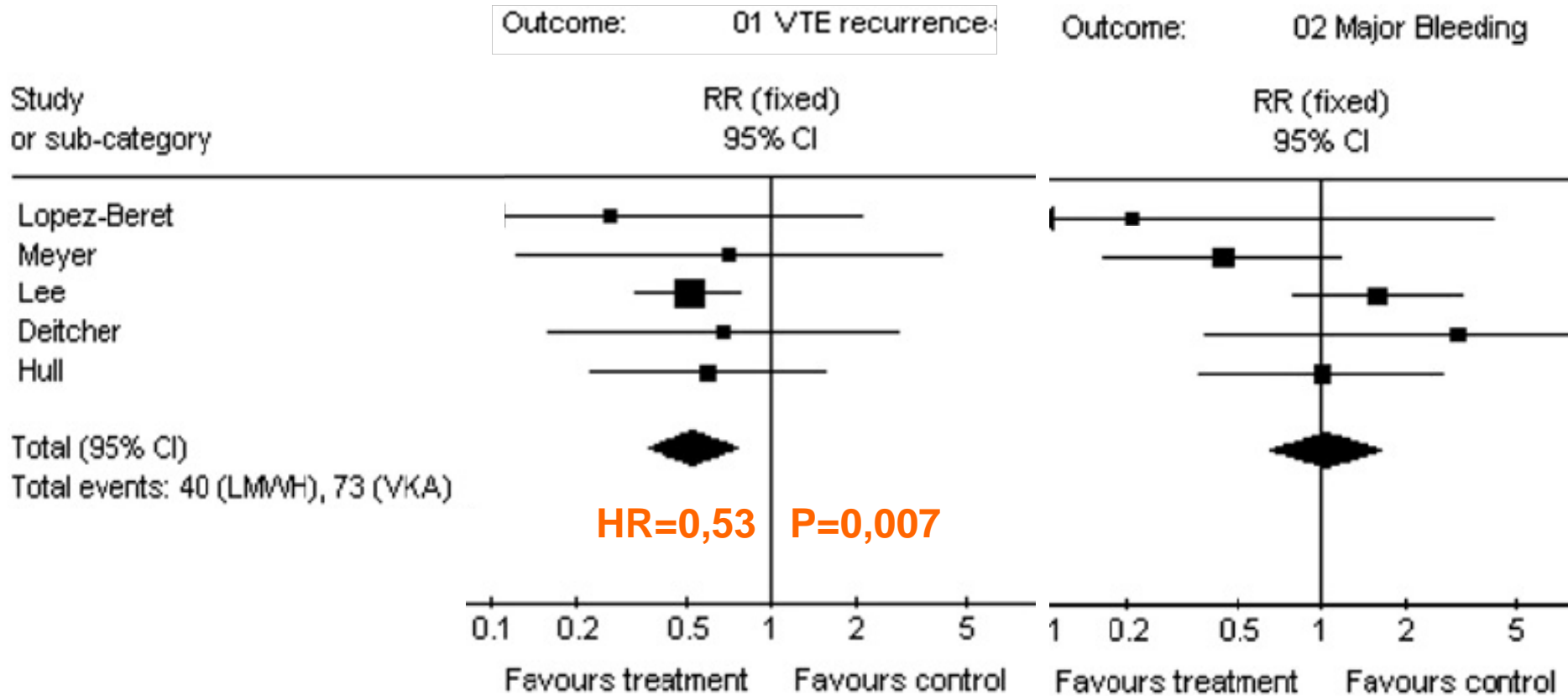


**HR=0,44 P=0,044**

## HBPM versus AVK: Essais randomisés

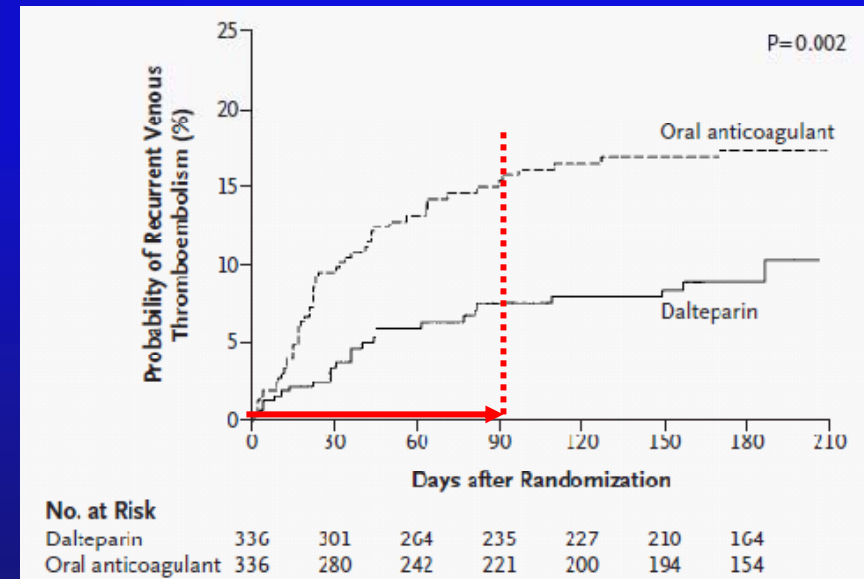
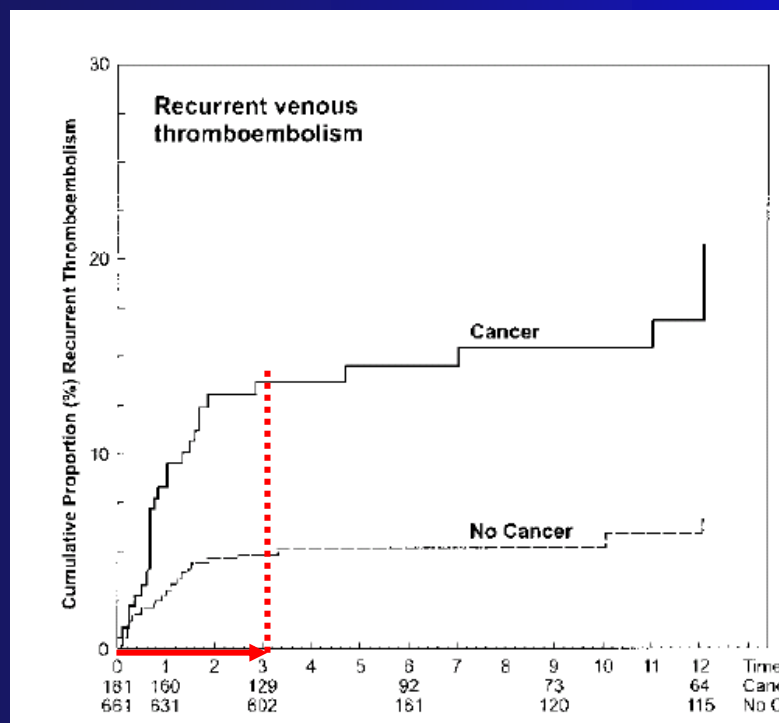
Etude	N	HBPM	Durée du ttt	HR récidive TVP	<i>P value</i>
CLOT 2003	672	Dalteparine (Fragmine)	6 mois	0,49	0,002
LITE 2006	200	Tinzaparine (Innohep)	3 mois	0,44	0,04
CANTHANOX 2002	147	Enoxaparine (Lovenox, Enox)	3 mois	0,70	NS
ONCENOX 2006	101	Enoxaparine (Lovenox, Enox)	6 mois	0,68	NS

# Méta-analyse HBPM vs AVK



- Durée du ttt: 3-6 mois

Au-delà de 6 mois : discuter au cas par cas



# CONCLUSIONS

Fréquence, morbidité, mortalité +++

TTT préventif +++ : chirurgie  
médical aigu  
ambulatoire

Patients hospitalisés « non aigus » et ambulatoires:  
Modèle prédictif → mieux orienter les indications du ttt préventif

TTT curatif de choix: HBPM 3-6 mois  
AVK si HBPM contre-indiqués ou non disponibles