



Werkgroep Immunotherapie Nederland
voor Oncologie

Margot Tesselaar, MD, PhD
NKI-AvL, Amsterdam

Trombo-embolische complicaties bij kanker

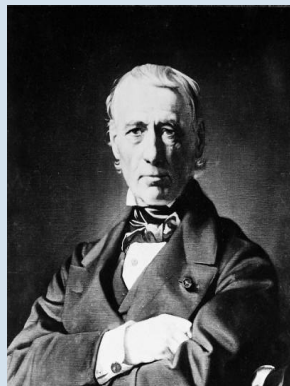
The background of the slide is a microscopic image showing a dense network of red blood cells and purple-stained cells, likely representing a blood vessel with a thrombus or embolus.

Trombose en kanker

- Geschiedenis
- Trombose en kanker en vice versa
- Oorzaak kanker-gerelateerde trombose
- Trombose door de antikanker medicatie

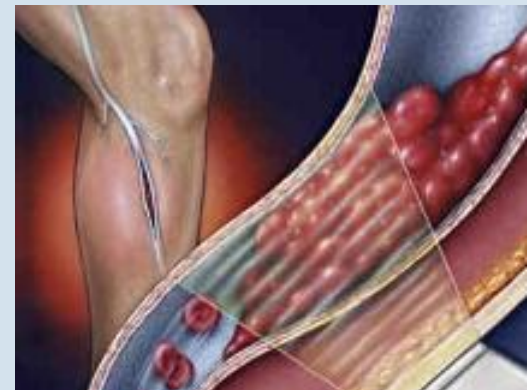
Trombose en Kanker

- Trousseau of Bouillaud medio 1800
- Nordström¹ : incidentie in 6.761 patiënten met trombose, 4.8% kanker/ zonder trombose, 1.5 % kanker
- Sørensen/Baron^{2,3} : Cohort van 60.000 patiënten met trombose: verhoogd risico op het ontwikkelen van kanker (OR 3.2, CI 3.1-3.4)



Trombose en kanker

- patiënten met trombose hebben met name verhoogde risico op het ontwikkelen van pancreas-, ovarium- en long kanker
- Kanker patiënten zelf ontwikkelen vaker trombose (mucinous adenocarcinoma)



Trombose bij kanker patiënten

- NSABP 13
mamma CA stadium I (adj HT-no)
 - 1 % vs 0.2 %
- NSABP 20
mamma CA stadium I (adj HT-CT)
 - 1.2 % vs 4.2 %
- Meerdere studies stadium IV
mamma CA
 - Tot > 25 %

Trombose bij kanker patiënten

- Prospectieve cohort studie in 355 patienten met trombose. Tweede VT-event kanker pts vs non-kanker pts: 10.3% vs 4.7% (*Prandoni et al, Ann Intern Med. 1996*)
- Retrospectieve analyses tweede VT-event tijdens medicatie: 27 vs 9 cases per 100 patienten jaren bij kanker patienten met trombose (*Hutten et al, J Clin Oncol. 2000*)

Trombose bij kanker patiënten

- Kanker pts na abdominale chirurgie 1^e maand verhoogd VT risico vergeleken met non-kanker pts (*Rasmussen et al J Thromb Haemost. 2006*)
- Kanker pts met trombose hebben een slechtere prognose dan zonder trombose (*Sørensen et al, NEJM. 2000*)

Risico op trombose, tumor afhankelijk ?

(Risico op VT= 4,3)

Table 2. Risk of Venous Thrombosis per Type of Malignancy for Patients With a Diagnosis of Malignancy Within 5 Years Before Diagnosis of Venous Thrombosis

Type of Malignancy	No. of Patients	No. of Control Participants	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)*
No malignancy			1.00	1.00
Men	1279	1038		
Women	1552	1024		
All malignancies†				
Lung	34	1	24.8 (3.4-181.1)	22.2 (3.6-136.1)
Hematological malignancies				
Non-Hodgkin lymphoma	13	1	9.5 (1.2-72.4)	10.2 (1.4-76.9)
Hodgkin disease	7	0	ND	ND
Leukemia	5	0	ND	ND
Multiple myeloma	12	0	ND	ND
All hematological cancer	37	1	26.2 (3.6-191.4)	28.0 (4.0-199.7)
Gastrointestinal malignancies				
Bowel	46	2	16.8 (4.1-69.1)	16.4 (4.2-63.7)
Pancreas	2	0	ND	ND
Stomach	2	0	ND	ND
Esophagus	2	0	ND	ND
All gastrointestinal cancer	52	2	18.9 (4.6-77.8)	20.3 (4.9-83.0)
Urinary/prostate malignancies				
Kidney	8	1	5.8 (0.7-46.6)	6.2 (0.8-46.5)
Bladder	10	0	ND	ND
Prostate‡	25	6	3.4 (1.4-8.3)	2.2 (0.9-5.4)
Female malignancies				
Breast‡§	43	8	3.5 (1.7-7.6)	4.9 (2.3-10.5)
Cervix‡	5	1	3.3 (0.4-28.3)	2.9 (0.3-25.3)
Ovarium‡	7	2	2.3 (0.5-11.1)	3.1 (0.6-15.3)
Endometrium‡	4	0	ND	ND
Brain	11	1	8.0 (1.0-62.1)	6.7 (1.0-45.4)
Skin (melanoma, squamous) cell	15	3	3.6 (1.1-12.6)	3.8 (1.1-12.9)
Ear, nose, and throat	6	3	1.5 (0.4-5.8)	1.6 (0.4-6.4)
Other	18	2	6.6 (1.5-28.3)	6.9 (1.6-29.6)

Abbreviations: CI, confidence interval; ND, not determined due to 0 control participants.

Waarom ontwikkelen kanker patiënten VT?

Bloed moet stollen buiten een bloedvat

Bloed moet vloeibaar blijven in een bloedvat

Te veel stolling



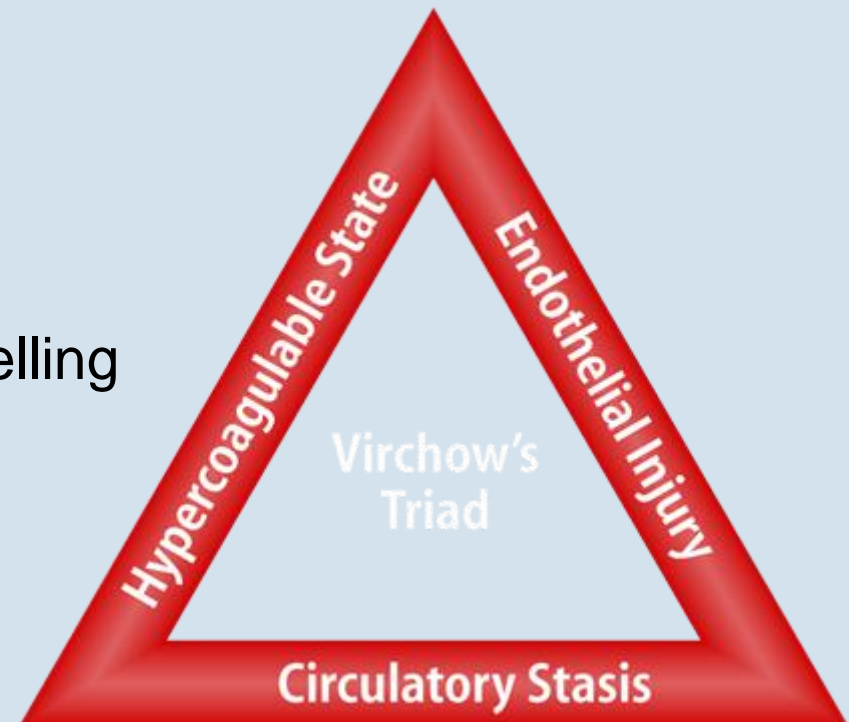
trombose

Te weinig stolling

bloeding

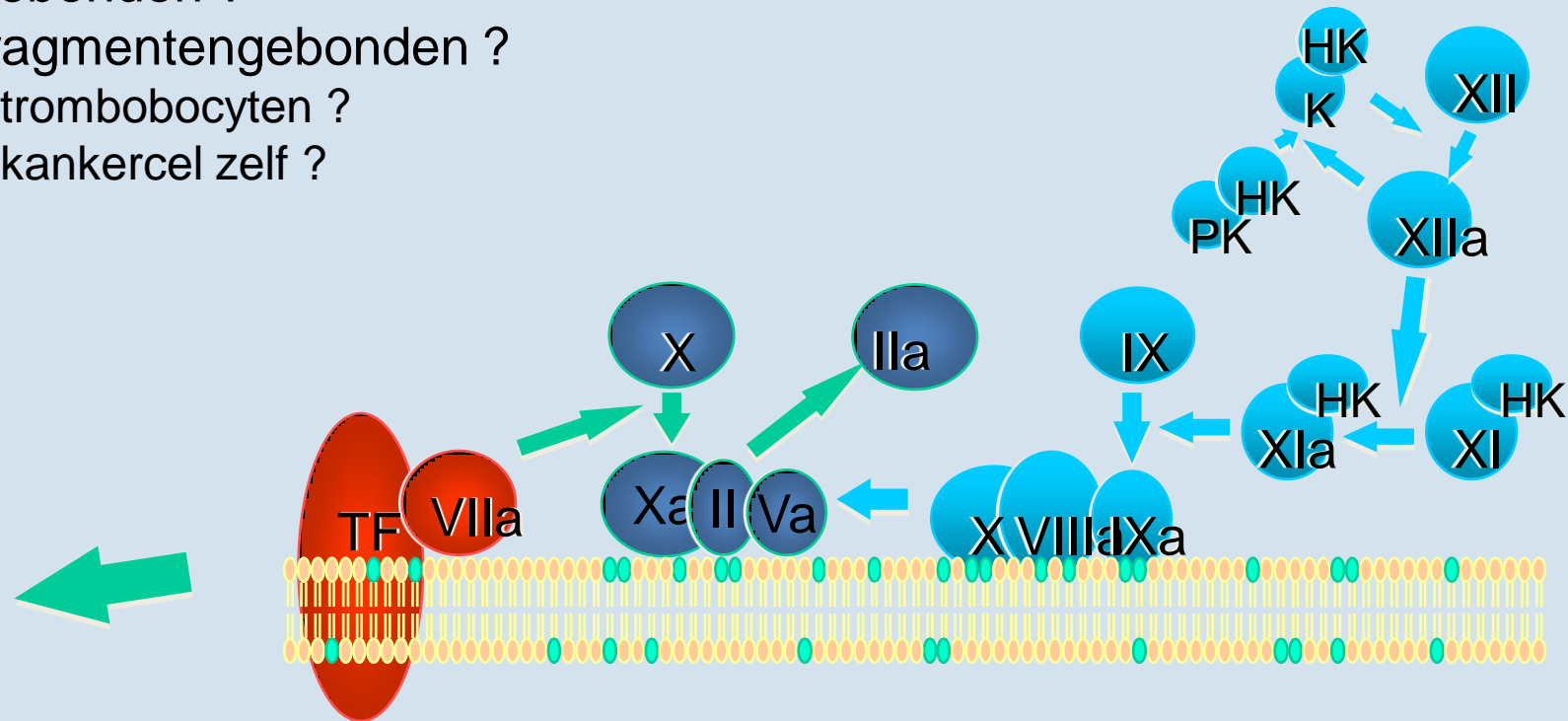
Waarom ontwikkelen kanker patiënten VT?

- Stase (↓ bloedstroom)
- Endotheel schade
- Verandering in bloedsamenstelling (stollingsfactoren?)



Oorzaak kanker & trombose

- Meer stollingsfactoren ?
- Activatie trombocyten ?
- Tissue factor ?
 - Celgebonden ?
 - Celfragmentengebonden ?
 - trombocyten ?
 - kankercel zelf ?





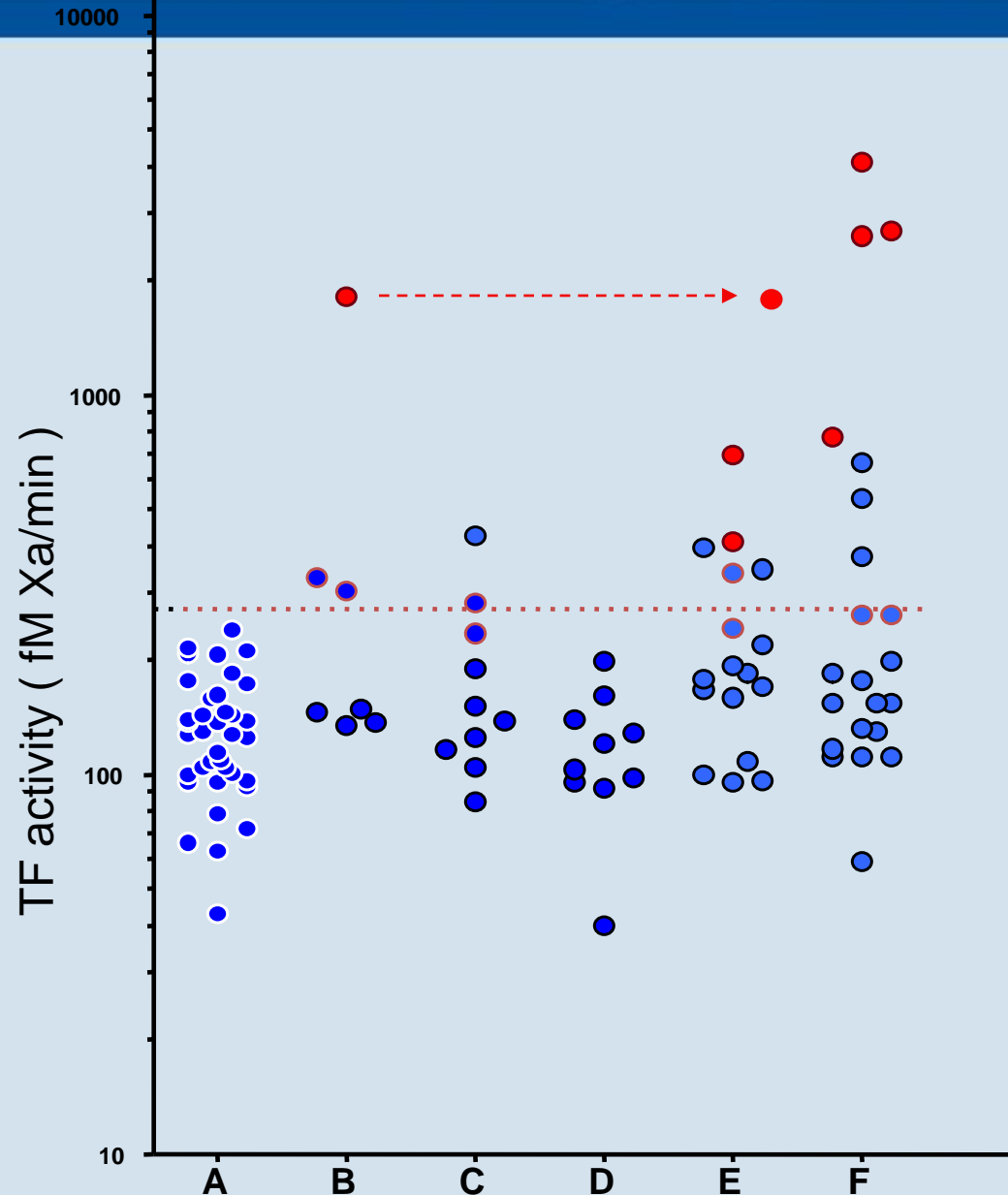
Healthy subjects (A)

Subjects with venous thrombosis (B)

Breast ca pts pre- (C) and postoperatively (D)

Metastatic breast ca pts (E)

Pancreatic ca pts (F)



	Controls	All cases	Cases during therapy	Cases with no anticancer treatment
	n=49	n=51	n=27	n=24
Tumor type				
gastro-intestinal CA	27	27	10	17
genito-urinary CA	12	12	11	1
various adeno CA	6	8	3	5
squamouscell CA	2	2	1	1
osteosarcoma	2	2	2	0
Survival (months)				
median	12	7	13	2
range	1-48+	1-48+	1-48+	1-29
Total MP (10⁶/L)				
median	4.1	4.3	4.7	4.2
range	1.3-13.6	1.4-15.6	1.4-13.5	2.2-15.6
MP-TF activity				
median	150	168	131	1,131
range	23-535	19-12,333	19-506	395-12,333

Trombose agv anti-kanker therapie

- ↑ VTE agv chemotherapie: bijv doxorubicin, veroorzaakt endotheel cel apoptosis en endotheel schade die leidt tot plaatjes adhesie en trombose, ≠tumor gerelateerd
- ↑ VTE bij combinatie behandeling en actieve ziekte
- Wisselende incidentie VTE in verschillende studies (3-75%); awareness van de dokter?

Trombose agv anti-kanker therapie

- De hoogste incidentie van trombose is gevonden bij niercel CA patiënten behandeld met thalidomide, gemcitabine, and fluorouracil (VTE 43%)¹
- Risico op VTE bij gebruik van bevacizumab tot 12 % (review en meta-analyse van prospectieve gerandomiseerde trials: 7,956 pts uit 15 trials). Pts met bevacizumab hadden een significant verhoogd risico vergeleken met controle pts²
- Paradoxaal: Ook vaker bloedingen

¹Desai AA, et al *Cancer* 95:1629-1636, 2002

²Nalluri SR, et al: *JAMA* 300:2277-2285, 2008

Trombose agv anti-kanker therapie

- Hypothese: VEGF speelt een belangrijke rol in het “onderhoud” van normaal endotheel. Door abnormale apoptose van endotheel cellen komt enerzijds prothrombotische basaal membraan tot expressie waardoor \uparrow VTE en anderzijds kan de integriteit van de endotheel cellen verloren gaan hetgeen leidt tot bloedingen
- Hypothese: VEGF signaling is essentieel voor de productie van de plaatjes remmers: prostaglandine en NO. Door \downarrow Pg en NO leidt tot plaatjes activatie en derhalve \uparrow tromboembolische complicaties



Therapy

VTE
Complications (%)

Studies

Thalidomide, gemcitabine 5-FU

43%

Desai et al

Semaxinib +chemotherapy

42%

Keunen et al

Bevacizumab

3-23%

Kabbinavar et al, Nalluri et al, Scappaticci et al

Bevacizumab + IFN

2%

Rini et al

Sorafenib + chemotherapy

0-12%

Richly et al, Siu et al

Sunitinib alone

< 5%

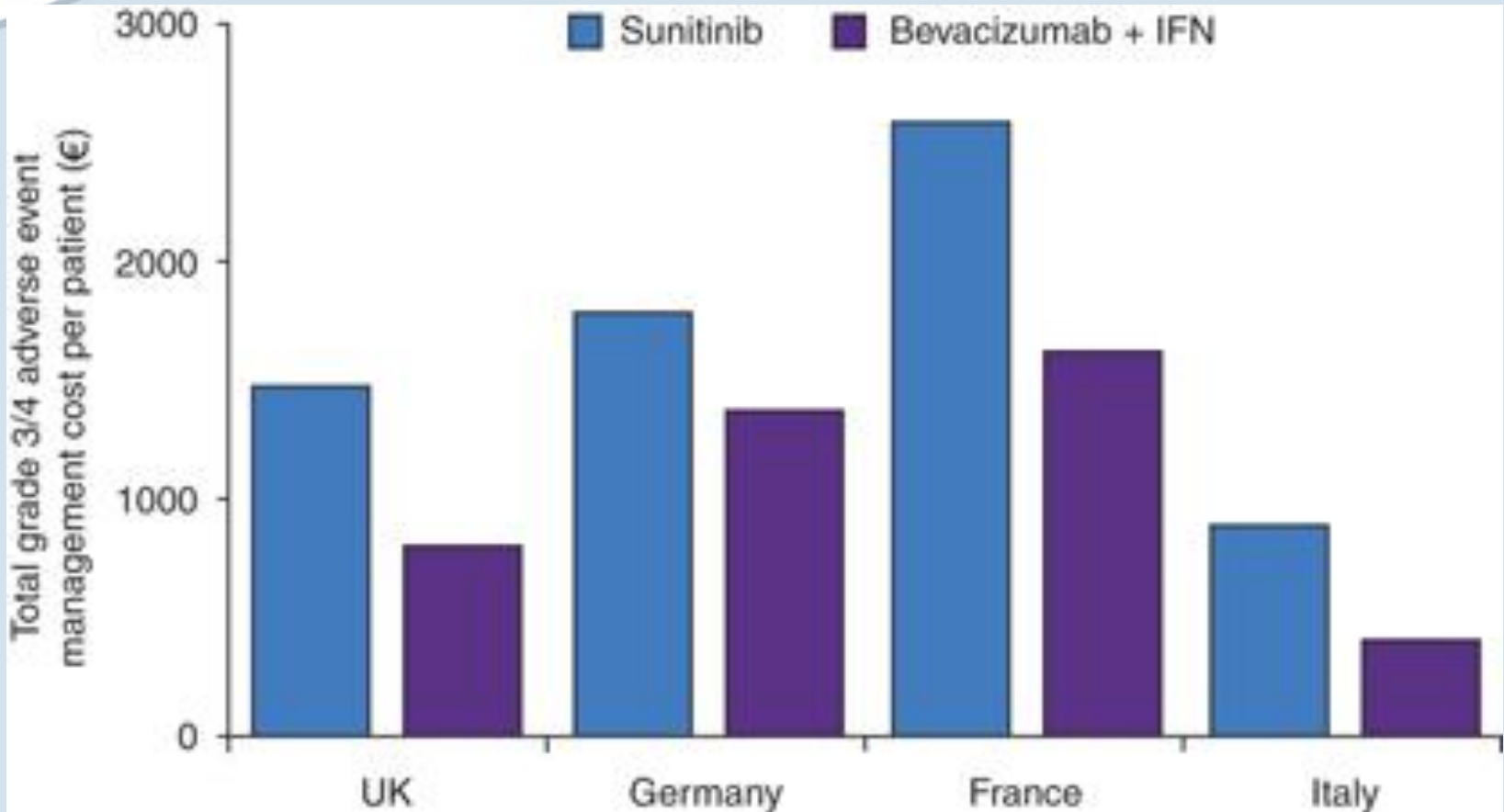
Motzer et al

- Monotherapie sunitinib/sorafinib: incidentie gerapporteerde VTE is laag ($< 10\%$)
- Arteriële vaat complicaties lijken wel hoger bij monotherapie sorafinib¹
- ↑ tromboembolische complicaties bij combinatie sorafinib en chemotherapie in fase I studies²

¹Escudor et al, NEJM 2007

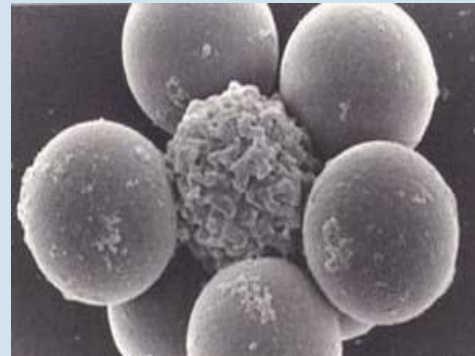
²Siu et al Clin Cancer Res 2008

- Kans op ↑ vasculaire toxiciteit lijkt aannemelijk wanneer sunitinib/sorafenib gecombineerd gaat worden met bijv chemotherapie
- Bij bevacizumab en andere anti-angiogenese remmers is gebruik van anticoagulantia lastiger ivm bloedingcomplicatie



- Kosten AE bij sunitinib hoger dan Bev+IFN

- Kosten gemaakt door AE grade 3-4 door trombose variëren tussen de 5 en 18 % van de totale kosten in West-Europa (kosten per event:3500 euro)
- 18 % van de AE in Italië door VTE bij bev+IFN



Temsirolimus/everolimus

- (nog) geen gerapporteerde VTE bij niercel carcinoom
- mTOR inhibitors gebruikt na orgaan-transplantaties en re-stenoserings van coronair vaten: geen verhoogde incidentie van veneuze of arteriële tromboembolische complicaties gerapporteerd

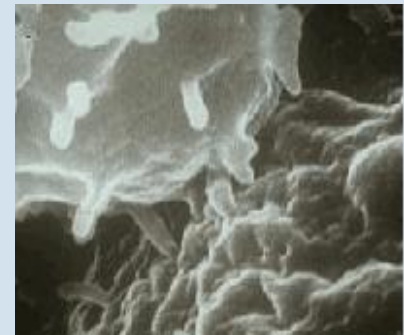
Conclusie I

- Kanker patienten ontwikkelen vaker trombose
- Trombose bij kanker patiënten lijkt geassocieerd te zijn met een slechtere prognose
- Trombose wordt vaker gezien bij combinatie behandelingen



Conclusie II

- Hoge morbiditeit voor deze patiënten en kosten genererend
- Oorzaak nog volstrekt onduidelijk, meerdere theorieën; tumor- en behandelingsgerelateerd
- Verwachting dat trombose meer gerapporteerd gaat worden met 'nieuwe' antikanker medicatie



Conclusie III

- Profylaxe met antistolling bij oa targetting therapie niet zonder potentiële gevaren
- Meer onderzoek naar oorzaak en selectie van patiënten met hoogste risico

