



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021



Treatment of cancer associated thrombosis. 2021 update of the French guidelines

I. Mahé^a, G. Meyer^b, P. Girard^c, L. Bertoletti^d,
S. Laporte^e, F. Couturaud^f, P. Mismetti^d,
O. Sanchez^{g,*}, pour le groupe de travail
Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE

^a Service de Médecine Interne–Hôpital Louis Mourier, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, Colombes, Université de Paris, Inserm UMR.S1140, Paris, F-CRIN INNOVTE, St-Etienne, France

^b Service de Pneumologie et de soins intensifs, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, Inserm UMRS 970, Université de Paris, Inserm CIC 1418, Paris, F-CRIN INNOVTE, St-Etienne, France

^c Institut du Thorax Curie-Montsouris, l'Institut mutualiste Montsouris, Paris, F-CRIN INNOVTE, St-Etienne, France

^d Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de St-Etienne, Inserm UMR1059, Equipe Dysfonction Vasculaire et Hémostase, Université Jean-Monnet, Saint-Etienne, Inserm, CIC-1408, Saint-Etienne, F-CRIN INNOVTE, Saint-Etienne, France

^e SAINBOIS U1059 équipe DVH, Université Jean-Monnet, Université de Lyon, Inserm, Unité de recherche clinique, Innovation, Pharmacologie, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Saint-Etienne, F-CRIN INNOVTE, St-Etienne, France

^f Département de médecine interne et pneumologie, EA3878-GETBO, CIC INSERM1412, université de Bretagne occidentale, centre hospitalo-universitaire de Brest, F-CRIN INNOVTE, St-Etienne, France

^g Service de Pneumologie et de soins intensifs, Hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, Université de Paris, Inserm UMRS 1140, Paris, F-CRIN INNOVTE, St-Etienne, France

Reçu le 13 décembre 2020 ; accepté le 11 janvier 2021

* Author correspondant. Service de pneumologie et soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.

Adresse e-mail : olivier.sanchez@aphp.fr (O. Sanchez).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.03.001>

0761-8425/© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

À quels patients appliquer ces recommandations ?

Les recommandations suivantes s'appliquent aux patients atteints d'un cancer actif chez qui est diagnostiqué un événement thromboembolique veineux (ETEVE) limité ici aux embolies pulmonaires, aux thromboses veineuses profondes proximales des membres inférieurs et aux thromboses du système cave supérieur liées à l'utilisation de cathéters veineux centraux de longue durée. Les thromboses veineuses distales survenant dans un contexte néoplasique sont discutées dans le chapitre spécifiquement consacré aux thromboses distales. Les données sur les thromboses veineuses superficielles dans ce contexte sont trop limitées pour pouvoir faire une recommandation ou une suggestion argumentées.

La définition de « cancer actif » n'est pas totalement consensuelle. Dans les essais qui ont évalué le traitement anticoagulant dans cette circonstance, les éléments concordants sont les suivants :

- cancer métastatique ou localement avancé ou en récurrence (présence d'une tumeur visible) ;
- traitement du cancer dans les six mois qui précèdent (ce qui n'implique pas la présence d'une masse tumorale : un cancer localisé réséqué en totalité dans les six mois qui précèdent et pour lequel aucun traitement adjuvant n'est administré répond à cette condition, il en va de même des cancers sous traitement hormonal) ;
- les cancers basocellulaires cutanés sont généralement exclus de cette définition.

La définition plus restrictive de Kearon [1] décrite dans le [Tableau 16.1](#) fait actuellement référence. Il est à noter cependant que, selon cette définition, un certain nombre de patients inclus dans les études qui ont évalué les HBPM ou les AOD ne seraient pas considérés comme atteints de cancer actif. Ces études, en effet, ont souvent utilisé des définitions plus « larges », avec possibilité d'inclure des patients ayant eu un diagnostic de cancer dans les six mois et parfois jusqu'à 2 ans avant l'accident thromboembolique.

Tableau 16.1 Définition d'un cancer actif selon Kearon et al. [1].

Un cancer est considéré comme actif quand au moins une des trois conditions suivantes est remplie
1. Le patient a reçu un traitement potentiellement non curatif de son cancer (cas notamment des chimiothérapies dites palliatives)
2. L'évolution montre que le traitement du cancer n'a pas été curatif (en raison d'une récurrence ou d'une progression sous traitement) (cas notamment des récurrences après chirurgie)
3. Le traitement du cancer est en cours

Nature du traitement des six premiers mois

Héparine de bas poids moléculaire ou antivitamines K ?

Des études de cohorte anciennes suggèrent que les malades atteints de cancer et de MVTE traités par l'association d'héparine et d'AVK ont un risque de récurrence thromboembolique et de saignement majeur plus élevé que les malades non-cancéreux traités pour MVTE par la même association [2]. Cette constatation a suscité plusieurs essais qui ont comparé cette approche classique à un traitement prolongé par HBPM, administrée à dose complète ou par dose secondairement réduite de 25 %, pendant trois ou six mois [3–7]. Tous ces essais ont été conduits en ouvert avec une évaluation indépendante des événements cliniques, en aveugle du bras de traitement. Le comparateur était la warfarine avec un objectif d'INR de 2 à 3, mais avec moins de 50 % du temps passé dans cette cible. Un seul des six essais est positif et démontre une réduction significative des récurrences thromboemboliques sous HBPM ; les saignements graves, en revanche ne sont significativement diminués dans aucune étude [4]. Les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives étaient significativement moins fréquentes sous HBPM dans l'essai CATCH, mais il s'agit de l'évaluation d'un critère secondaire d'un essai dont le résultat principal était négatif et ce type de saignements n'était pas colligé dans les autres essais [3].

La méta-analyse la plus récente conclut à la supériorité des HBPM par rapport aux AVK en termes d'efficacité, la réduction relative du risque de récurrence est de l'ordre de 40 % (risque relatif, 0,60 ; Intervalle de Confiance à 95 % (IC_{95%}) : 0,45–0,79), sans diminution des hémorragies majeures (risque relatif, 1,07 ; IC_{95%} : 0,66–1,73) [8]. La durée de traitement anticoagulant était de 6 mois dans la majorité des essais inclus dans cette méta-analyse. Par ailleurs, seul l'essai CLOT ayant démontré une supériorité de la daltéparine par rapport aux AVK, les traitements étaient administrés pendant 6 mois [4]. Pour ces raisons, une durée de traitement de 6 mois est considérée comme la durée de référence.

Place des anticoagulants oraux directs (AOD)

Les premières données disponibles avec les AOD ont concerné les sous-groupes de patients atteints de cancer inclus dans les essais de phase III qui ont comparé les AOD à la stratégie HBPM avec relais AVK. Ces données, rassemblées dans une méta-analyse, concernent 1164 malades et montrent une réduction non significative des récurrences thromboemboliques (risque relatif : 0,65 ; IC_{95%} 0,38–1,09) et du risque de saignement majeur (risque relatif : 0,72 ; IC_{95%} 0,39–1,35) chez les patients traités par AOD [8]. Cependant, il faut noter que le comparateur (HBPM avec relais AVK) n'est pas le traitement recommandé chez les patients cancéreux, et que la mortalité et le taux de récurrence sous AVK sont plus faibles dans ces essais que dans le groupe correspondant des études qui ont comparé le traitement par HBPM au long cours au traitement par AVK ; par ailleurs, les proportions de patients atteints de cancer

métastatique et de patients recevant des traitements anticancéreux sont également plus faibles dans ces essais que dans ceux qui ont comparé le traitement par HBPM au long cours et traitement par AVK. Il est donc indispensable de comparer directement l'efficacité et la sécurité des AOD au traitement par HBPM dans la population cible de patients atteints de MVTE associée au cancer.

Les résultats de quatre essais prospectifs randomisés en ouvert sont maintenant disponibles (Tableau 16.2). Ils ont comparé directement un AOD à la même HBPM (daltéparine à la posologie utilisée dans l'étude CLOT : 200 UI/kg/j pendant 1 mois puis 150 UI/kg/j), chez des patients atteints de cancer actif chez qui était diagnostiquée une thrombose veineuse proximale des membres inférieurs ou une embolie pulmonaire (symptomatique ou de découverte fortuite). Il s'agit chronologiquement d'un essai de phase III comparant edoxaban et daltéparine (étude Hokusai VTE cancer), d'un essai pilote comparant rivaroxaban et daltéparine (étude Select-D), d'un essai de phase III comparant apixaban et daltéparine (étude CARAVAGGIO) et d'une étude de phase III comparant apixaban et daltéparine (étude ADAM-VTE) [9–12]. Les résultats d'une autre étude de non-infériorité (étude CASTA DIVA, NCT02746185) comparant rivaroxaban et daltéparine ne sont pas encore disponibles.

L'étude Hokusai VTE cancer est un essai de non-infériorité comparant edoxaban et daltéparine sur un critère combiné alliant récurrences thromboemboliques veineuses et hémorragies majeures chez 1150 patients pendant les 12 mois suivant le diagnostic de MVTE. Le traitement devait être administré au moins six mois et les patients étaient suivis pendant un an [11]. À 12 mois, l'hypothèse de non-infériorité de l'edoxaban était vérifiée avec un *hazard ratio* (HR) de 0,97 (IC_{95%} : 0,70–1,36 ; borne de non-infériorité 1,5 ; $p=0,006$ pour la non-infériorité). Quand les deux composantes du critère principal de jugement sont analysées séparément, on observe une réduction non-significative du risque de récurrence thromboembolique (HR : 0,71 ; IC_{95%} : 0,48–1,06) et une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure (HR : 1,77 ; IC_{95%} : 1,03–3,04) sous edoxaban. La durée médiane du traitement à l'étude (edoxaban) était significativement plus longue : 184 jours dans le groupe daltéparine, contre 211 jours dans le groupe edoxaban. Une analyse post-hoc de cette étude a montré que l'excès des saignements majeurs sous edoxaban survenait presque exclusivement chez les patients inclus porteurs de cancers gastro-intestinaux [13].

L'étude pilote SELECT-D a comparé rivaroxaban et daltéparine administrés pendant six mois chez 406 patients [12]. Dans cette étude sans hypothèse statistique prédéfinie (supériorité ou non-infériorité), le critère de jugement principal évalué à six mois était la récurrence thromboembolique veineuse ; les hémorragies majeures constituaient le critère de sécurité. Le rivaroxaban était plus efficace que la daltéparine, avec un HR de 0,43 (IC_{95%} : 0,19–0,99). Les hémorragies majeures étaient plus fréquentes, mais de manière non-significative, dans le groupe rivaroxaban (HR : 1,83 ; IC_{95%} : 0,68–4,96). Une augmentation significative des hémorragies non-majeures mais cliniquement significatives était observée sous rivaroxaban (HR : 3,76 ; IC_{95%} : 1,63–8,69). Il est à noter que la majorité des saignements étaient d'origine gastro-intestinale ou urologique et que les malades avec

cancer œsophagien et jonction gastro-œsophagienne n'ont plus été inclus en cours d'étude après analyse intermédiaire de 220 patients.

L'étude de supériorité ADAM VTE a comparé apixaban et daltéparine administrés pendant 6 mois chez 287 patients [10]. Le critère de jugement principal était l'incidence des hémorragies majeures. Les récurrences d'événements thromboemboliques étaient un critère de jugement secondaire. Cette étude a observé des taux de saignements majeurs très faibles dans les 2 bras (0 % dans le bras apixaban, 1,4 % dans le bras daltéparine), ne permettant pas de confirmer l'hypothèse d'une supériorité de l'apixaban sur ce critère ($p=0,138$, HR non calculable en raison de l'absence d'évènement dans le bras apixaban). Les récurrences étaient moins fréquentes dans le bras apixaban (HR : 0,099 ; IC_{95%} : 0,013–0,780).

L'étude de non-infériorité CARAVAGGIO a comparé l'apixaban et la daltéparine chez 1155 patients recevant un traitement pendant 6 mois [9]. Le critère d'évaluation principal était la récurrence veineuse thromboembolique, alors que le critère principal de sécurité était les hémorragies majeures. À 6 mois, la non-infériorité sur l'efficacité entre les 2 traitements a été démontrée, avec un HR à 0,63 (IC_{95%} : 0,37–1,07 ; borne de non-infériorité : 2,00 ; $p<0,001$). En termes de sécurité, aucune augmentation du risque d'hémorragie majeure n'a été observée entre les 2 stratégies thérapeutiques (HR : 0,82 ; IC_{95%} : 0,40–1,69). La durée médiane de traitement n'était pas différente entre les 2 bras : 178 jours et 175 jours dans les bras apixaban et daltéparine respectivement.

Ces études, qui ont en commun d'évaluer un AOD par rapport au même comparateur (daltéparine), semblent indiquer une efficacité au moins comparable à celle de la daltéparine. Le risque hémorragique des AOD est comparable ou supérieur à celui de la daltéparine, mais semble dépendre de l'AOD étudié et, au moins pour certains d'entre eux, de la localisation de la maladie tumorale [14–16]. Enfin, l'absence d'évaluation en double aveugle représente la principale limite méthodologique de ces essais. En effet, pour des raisons d'adhérence aux injections d'HBPM, on ne peut exclure la possibilité que les résultats aient favorisé le bras AOD de ces essais.

¹ Les tumeurs cérébrales, primitives ou métastatiques, étaient un critère de non-inclusion dans l'étude CARAVAGGIO

² L'edoxaban n'est pas disponible en France à l'heure actuelle.

Durée du traitement

L'évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant au-delà des 6 premiers mois de traitement justifie une évaluation spécifique. En effet, le risque de récurrence TEV apparaît plus élevé pendant les 6 premiers mois que dans les 6 mois qui suivent le diagnostic de MVTE, mais reste conséquent au-delà de 6 mois. Ainsi dans une étude de cohorte observationnelle à partir de bases de données du Royaume Uni portant sur 6592 cas de thrombose associée à un cancer actif, l'incidence pour 100 patients-années de récurrence TEV était estimée à 22,1 (IC_{95%} : 19,9–24,4) au cours des 6 premiers mois et à 7,9 (IC_{95%} : 6,2–9,8) de 6 à 12 mois

Tableau 16.2 Résumé des caractéristiques et résultats des quatre essais randomisés disponibles comparant un anticoagulant direct et héparine de bas poids moléculaire dans la maladie veineuse thromboembolique chez les patients porteurs de cancer actif.

Essai (Acronyme)	Type d'étude	Nombre de patients	Comparaison	Critère principal d'évaluation	Durée de traitement	Récidives MTEV <i>Hazard ratio</i> (IC ₉₅ %)	Hémorragies majeures <i>Hazard ratio</i> (IC ₉₅ %)
HOKUSAI VTE Cancer [11]	Essai randomisé, ouvert, phase III non-infériorité	1,046	Edoxaban vs daltéparine	Récidives MVTE + hémorragies majeures Borne non-infériorité : 1,5	6 mois minimum	Edoxaban 7,9 % Daltéparine 11,3 % HR 0,71 (0,48–1,06) P _{non-infériorité} < 0,001	Edoxaban 6,9 % Daltéparine 4,0 % HR 1,77 (1,03–3,04)
SELECT-D [12]	Essai randomisé, ouvert, pilote	406	Rivaroxaban vs daltéparine	Récidives MVTE (étude pilote, pas d'hypothèse statistique)	6 mois	Rivaroxaban 4 % Daltéparine 11 % HR 0,43 (0,19–0,99)	Rivaroxaban 6 % Daltéparine 4 % HR 1,83 (0,68–4,96)
ADAM-VTE [10]	Essai randomisé, ouvert, phase III supériorité	287	Apixaban vs daltéparine	Hémorragies majeures Pas de contrôle du risqué alpha pour le critère secondaire d'efficacité	6 mois	Apixaban 0,7 % Daltéparine 6,3 % HR 0,099 (0,013–0,78)	Apixaban 0 % Daltéparine 1,4 % HR non calculable
Caravaggio [9]	Essai randomisé, ouvert, phase III non-infériorité	1,155	Apixaban vs daltéparine	Récidives MVTE Borne non-infériorité : 2,0	6 mois	Apixaban 5,6 % Daltéparine 7,9 % HR 0,63 (0,37–1,07) P _{non-infériorité} < 0,001	Apixaban 3,8 % Daltéparine 4,0 % HR 0,82 (0,40–1,69)

MVTE : maladie veineuse thromboembolique; HR : *hazard ratio*.

Traitement des six premiers mois

R16.1 - Il est recommandé de traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire pendant au moins les six premiers suivant le diagnostic de MVTE (Grade 1+).

R16.2 Pour traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire :

- il est recommandé une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK (Grade 1+);
- il est recommandé un traitement par apixaban¹ (Grade 1+);
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban² (Grade 2+);
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2+).

R16.3 - En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG 15 à 30 ml/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK, (Grade 2+).

[17]. Un seul essai thérapeutique portant sur le traitement anticoagulant de patients ayant été traités 6 mois pour un ETEV dans un contexte de cancer est actuellement disponible. On observe que le risque de récurrence TEV est élevé (18,5 %) chez les patients qui ont un thrombus résiduel sur l'échographie veineuse, lorsque le traitement anticoagulant est arrêté [18]. Dans le même essai, le groupe de patients qui n'avait pas de thrombus résiduel avait un risque de récurrence faible (3,8 %) malgré l'arrêt du traitement à six mois. La population incluse dans l'essai semble toutefois particulière : la majorité des patients avait été opérée pour son cancer, seule une minorité recevait une chimiothérapie et 15 % seulement des patients inclus avaient des métastases. La mise en pratique de ces résultats semble donc difficile.

Les données disponibles portant sur les patients recevant un traitement anticoagulant prolongé au-delà des 6 mois suivants l'ETEV index dans un contexte de cancer proviennent donc d'études observationnelles [19–22], d'analyses *post hoc* d'essais thérapeutiques prospectifs [23,24] (Tableau 16.3) et de registres [25]. Le risque thromboembolique et le risque hémorragique persistent après 6 mois, même s'il existe des différences selon les études, pouvant être expliquées par l'hétérogénéité des patients inclus, l'absence de randomisation, et par le fait que la décision thérapeutique (arrêt ou maintien, choix de traitement et de la dose) était prise par le praticien en charge du patient.

Certains paramètres pourraient intervenir dans le risque de récurrence thromboembolique et le risque hémorragique après 6 mois : l'existence d'un cancer actif, le stade et la progression du cancer, le site du cancer.

Une étude de cohorte incluant 358 patients avec un ETEV associé au cancer, dont 207 ayant reçu un traitement anticoagulant jusqu'à leur décès a montré que le risque de récurrence est de 19 pour 100 patient-années quand le

traitement anticoagulant est arrêté alors que le cancer est actif, alors qu'il n'est que de 3,2 pour 100 patient-années quand le cancer est guéri (sans maladie tumorale décelable ni traitement anti-tumoral) [26].

Une récente étude rétrospective portant sur le suivi de 6 à 12 mois de 432 patients ayant eu un ETEV associé au cancer et encore vivants à 6 mois suggère que l'existence d'une progression tumorale y compris au stade métastatique intervient dans le risque de récurrence TEV et le risque hémorragique (incidence cumulée d'événements plus élevée chez les patients avec un cancer en progression (10,6 % de récurrences TEV, 8,8 % de saignements cliniquement pertinents et 5,1 % de saignements majeurs) que dans la population générale [21] (Tableau 16.3 et Fig. 1).

Par ailleurs, les risques de récurrence TEV et d'hémorragie sous traitement anticoagulant diffèrent selon le site du cancer [25]. Ainsi, la même étude a montré que le risque de récurrence TEV est plus élevé chez les patients avec un cancer colorectal et un cancer du poumon que ceux avec un cancer du sein (incidence cumulée de 12,6 %, 13,8 % et 1,5 % respectivement) alors que les saignements cliniquement pertinents (incluant les saignements gastro-intestinaux) sont plus fréquents chez les patients avec un cancer colorectal et un cancer du sein que chez ceux avec un cancer du poumon (incidence cumulée de 5,8 %, 4,5 % et 1,3 % respectivement) [21]. Ces données confirment l'influence du site du cancer sur le rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant qui avait été mise en évidence suite à l'analyse d'une extraction du registre RIETE. Sous traitement anticoagulant (durée moyenne 139 jours), les taux de récurrences TEV et de saignements majeurs étaient plus élevés chez les patients avec un cancer du poumon et colorectal (respectivement 27 (IC₉₅ % : 22–23) et 11 (IC₉₅ % : 8,6–15) événements pour 100 patient-années pour le cancer du poumon et 10 (IC₉₅ % : 7,6–13) et 12 (IC₉₅ % : 9,4–15) événements pour 100 patient-années pour le cancer du côlon) que chez les patients avec un cancer du sein (5,6 (IC₉₅ % : 3,8–8,1) et 4,1 (IC₉₅ % : 2,7–5,9) événements pour 100 patient-années) [25].

Compte tenu de la persistance du risque de récurrence TEV et du risque hémorragique sous traitement anticoagulant au-delà de la phase initiale de traitement chez les patients avec un cancer actif, le type de traitement et l'intensité du traitement anticoagulant restent à évaluer prospectivement, selon le type de cancer. L'étude prospective randomisée en double aveugle API–CAT est en cours et compare l'efficacité et la tolérance d'une dose réduite d'apixaban 2,5 mg × 2/j à une dose pleine (apixaban 5 mg × 2/j) chez des patients ayant reçu au moins 6 mois d'anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer actif (APIxaban Cancer Associated Thrombosis, NCT03692065).

Nature du traitement après le 6^e mois

Quand le traitement doit être poursuivi, quatre options sont disponibles : poursuivre le traitement en cours (HBPM ou AOD), relayer l'HBPM ou l'AOD par un AVK, remplacer l'HBPM par un AOD ou remplacer l'AOD par une HBPM. Aucun essai n'a comparé ces quatre options. Les données de cohortes ou de registre suggèrent les éléments suivants :

Tableau 16.3 Incidence cumulée d'événements cliniques pendant la période de 7–12 mois suivant l'événement index ([% (95 % CI)] dans l'étude USCAT [21].

	Tous les patients N = 432 ^a	Selon le type de cancer				Selon le stade du cancer	
		Colorectal n = 85	Poumon n = 79	Sein n = 66	Autre n = 202	En progression n = 217	Métastatique n = 320
Récidive	8,0	12,6	13,8	1,5	3,5	10,6	8,7
MVTE¶	(4,2; 15,1)	(4,6; 34,3)	(8,4; 22,8)	(0,3; 8,4)	(1,7; 7,0)	(5,3; 21,2)	(5,1; 14,9)
Saignement cliniquement significatif ^{b,c¶}	4,9	5,8	1,3	4,5	6,0	8,8	5,3
	(3,2; 7,4)	(2,5; 13,6)	(0,2; 9,1)	(1,5; 13,8)	(3,4; 10,4)	(5,6; 13,7)	(3,2; 8,8)
Saignements majeurs¶	2,6	5,8	0	1,5	2,5	5,1	2,8
	(1,3; 5,1)	(2,6; 13,2)	(0,0)	(0,2; 12,1)	(1,2; 5,3)	(2,8; 9,1)	(1,4; 5,6)
Décès ^d	30,7	24,2	42,2	15,2	34,5	52,9	36,7
	(22,8; 38,6)	(11,4; 37,1)	(25,0; 59,4)	(6,5; 23,8)	(19,9; 49,1)	(41,0; 64,8)	(27,6; 45,7)

^a Récidive Maladie Veineuse thromboembolique (MVTE), saignements et décès étaient documentés chez 418, 415 and 430 patients, respectivement.

^b les saignements cliniquement significatifs comprennent les saignements majeurs et cliniquement significatifs non majeurs.

^c Kalbfleisch and Prentice.

^d Kaplan Meier.

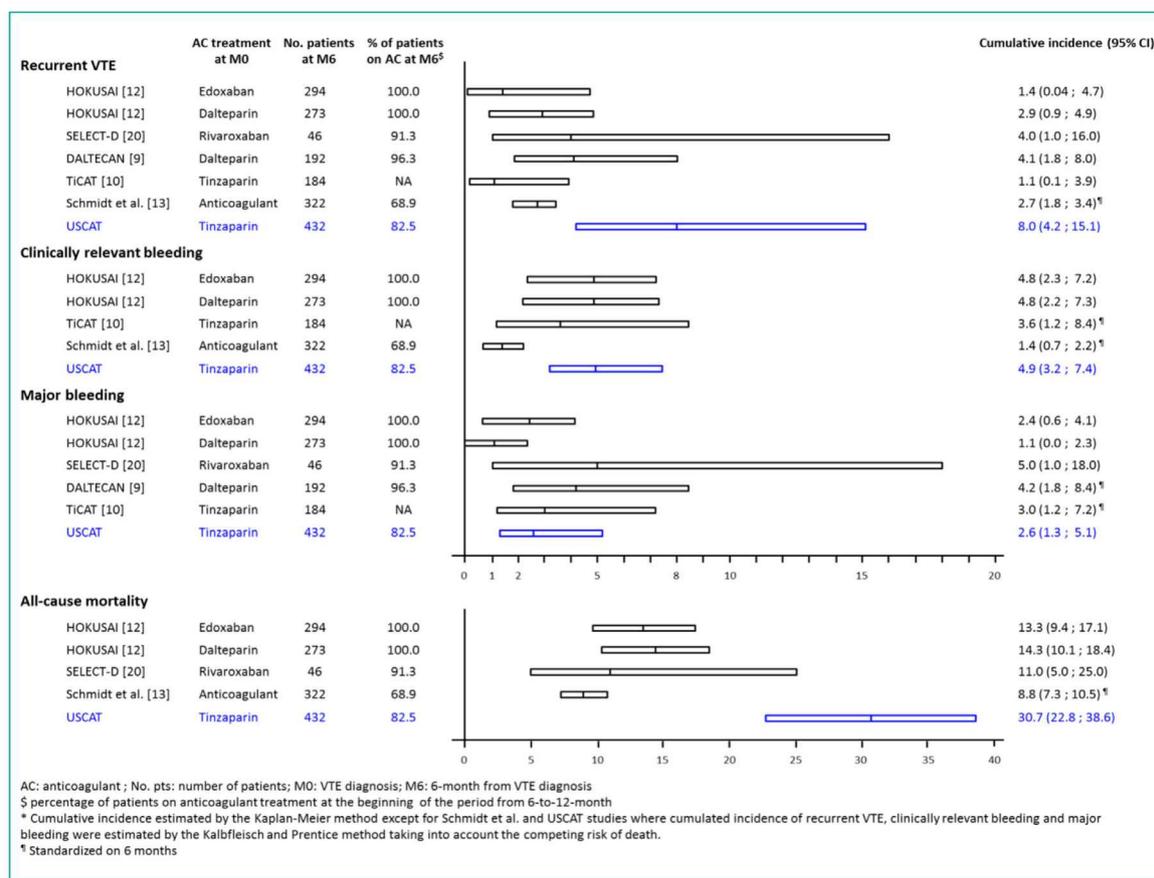


Figure 1. Incidence cumulée d'événements cliniques sur la période de 7 à 12 mois suivant l'événement index chez des patients atteints de cancer (d'après [21]).

Durée du traitement

R16.4 - Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est suggéré d'interrompre le traitement anticoagulant lorsque le cancer n'est plus actif (absence de maladie tumorale détectable et absence de traitement anticancéreux depuis plus de six mois (y compris hormonothérapie) et en l'absence de récurrence veineuse thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement anticoagulant (Grade 2+).

R16.5 - Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant lorsque le cancer est actif (présence d'une maladie tumorale détectable, y compris par l'existence d'un biomarqueur, et/ou poursuite d'un traitement anticancéreux, y compris hormonothérapie, dans les six mois) ou récurrence veineuse thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement (Grade 1+).

R16.6 - Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà de six mois, il est suggéré de réévaluer son indication tous les six mois (Grade 2+).

- sous traitement, le risque de récurrence TEV et d'hémorragie est plus faible que pendant les 6 premiers mois et notamment le premier mois ;
- ces risques varient avec le type de cancer.

Le choix du type de traitement est alors essentiellement empirique et peut être fait sur les éléments suivants :

- l'activité du cancer ;
- la nature du traitement du cancer en cours ;
- la sécurité du traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois ;
- la survenue éventuelle d'une récurrence TEV dans les 6 premiers mois ;
- la préférence du patient.

Schématiquement, on peut distinguer les situations suivantes :

- maladie tumorale active, traitement par anticancéreux, traitement anticoagulant des six premiers mois efficace, bien toléré et bien accepté par le patient : il semble logique de poursuivre ce traitement.
- maladie tumorale active, traitement par anticancéreux, traitement anticoagulant des six premiers mois par HBPM efficace et bien toléré mais mal accepté par le patient (notamment en raison des hématomes aux points d'injection) : il semble logique de changer le traitement injectable par un traitement oral, et dans ce cas, sauf contre-indication, il est préférable d'utiliser un AOD, sur les résultats des sous-groupes décrits dans le chapitre 2 et sur leur facilité d'utilisation par rapport aux AVK. Il n'existe aucune donnée permettant d'utiliser, dans cette population, une dose réduite d'AOD plutôt qu'une pleine dose.
- maladie tumorale active ou non, traitement anticancéreux ne faisant pas appel à la chimiothérapie

(hormonothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie) ; il paraît logique de simplifier le traitement anticoagulant et remplacer le traitement sous-cutané par un traitement anticoagulant oral, sauf préférence contraire du patient et avec là encore une préférence pour les AOD en raison des résultats des études avec les AVK [8].

Nature du traitement après le 6^e mois

R16.7 — Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6^e mois, il est suggéré de prendre en compte les éléments suivants pour le choix de la classe d'anticoagulants à utiliser :

- l'activité du cancer (en concertation avec l'équipe oncologique) ;
- le risque de rechute du cancer en cas de rémission ;
- le traitement du cancer en cours ;
- le type de traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois ;
- la tolérance et l'acceptation du traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois ;
- la survenue d'une récurrence thromboembolique veineuse dans les 6 premiers mois ;
- et la préférence du patient (grade 2+).

R16.8 — Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6^e mois, il est suggéré :

- de poursuivre l'HBPM quand ce traitement est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient (grade 2+)
- de remplacer l'HBPM par un anticoagulant oral, de préférence un AOD plutôt qu'un AVK, quand le traitement par HBPM est mal accepté ou mal toléré (grade 2+)
- de poursuivre le traitement par AOD quand ce traitement est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient (grade 2+).

Traitement des récurrences thromboemboliques veineuses sous traitement anticoagulant

Il n'existe pas d'essai thérapeutique portant sur le traitement des récurrences TEV survenant sous traitement anticoagulant prescrit pour une MVTE dans un contexte de cancer.

Des études de cohortes rétrospectives et observationnelles montrent que les patients ayant une récurrence TEV sous traitement anticoagulant dans un contexte de cancer ont un risque élevé de mortalité, estimé dans un registre à 27 % à 3 mois [27].

Quand la récurrence survient sous AVK, le passage aux HBPM semble diminuer le risque ultérieur de récurrence. Chez les malades déjà traités par HBPM, deux études de cohorte rétrospectives issues d'un seul centre suggèrent que l'augmentation de la posologie de 25 % est associée à un risque de récurrence de l'ordre de 10 %, sans augmenter significativement le risque hémorragique, qui reste de l'ordre de 6 % [28,29]. Les données d'une autre étude de cohorte

rétrospective et multicentrique sont moins claires, le risque d'une nouvelle récurrence ne semble pas être très différent selon la décision d'augmenter ou pas la posologie d'HBPM [27]. Malheureusement, aucune étude n'a comparé directement le maintien de la même dose et l'augmentation de la dose d'HBPM.

Les indications de mise en place de filtre cave ne sont pas plus claires ; des données de registre suggèrent que la mise en place d'un filtre après une récurrence de thrombose veineuse augmente le risque d'une nouvelle récurrence de thrombose veineuse, alors qu'après une récurrence d'EP, on observe une réduction de mortalité chez les malades filtrés, mais sans réduction du risque de nouvelle récurrence ; un biais à l'origine de cette baisse de mortalité n'est donc pas impossible [30].

Quand la récurrence survient sous AOD, il est proposé dans les essais cliniques ayant évalué les AOD par rapport à la dalteparine, d'interrompre le traitement par AOD et d'initier un traitement par HBPM. Cette attitude est reprise dans les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) 2016 [31].

Traitement des récurrences thromboemboliques veineuses sous traitement anticoagulant

R16.9 - Devant une récurrence thromboembolique sous traitement, il est suggéré (Grade 2+) de :

- documenter la récurrence par un examen d'imagerie, notamment en cas d'ETEVE de découverte fortuite ;
- prendre en compte le type de récurrence TEV (TVP/EP), sa gravité et le risque hémorragique ;
- évaluer le traitement anticoagulant en cours (molécule, posologie) ;
- évaluer l'adhérence au traitement anticoagulant en cours ;
- rechercher une évolutivité du cancer.

R16.10 - Devant une récurrence TEV sous traitement par AVK, il est suggéré de remplacer l'AVK par une HBPM à dose curative (Grade 2+).

R16.11 - Devant une récurrence thromboembolique sous HBPM, si la dose d'HBPM est inférieure à la dose curative, il est suggéré de revenir à une posologie curative, et d'augmenter la dose d'HBPM de 25 % si l'HBPM était déjà donnée à dose curative (Grade 2+).

R16.12 Devant une récurrence thromboembolique sous AOD, il est suggéré de remplacer l'AOD par une HBPM à dose curative (Grade 2+).

R16.13 - Il est suggéré de ne pas utiliser de filtre cave en cas de récurrence de MVTE sauf si la récurrence est une EP, qu'elle est grave et/ou que le risque hémorragique est élevé ne permettant pas d'augmenter la dose d'HBPM (Grade 2-).

Traitement des thromboses sur cathéters veineux centraux

Aucun essai thérapeutique portant sur le traitement anticoagulant de thrombose de cathéter chez des patients avec cancer n'a été réalisé.

Des études de cohorte et observationnelles montrent que l'incidence de thrombose de cathéter symptomatique chez les patients atteints de cancer est de 3–5 % et atteint 30 % si on inclut les thromboses asymptomatiques [32].

Par ailleurs, le risque de récurrence TEV persiste tant que le cathéter est maintenu en place mais il n'y a pas de données suffisantes pour conclure à l'efficacité et la tolérance du retrait de cathéter central dans le traitement des thromboses de cathéter chez les patients atteints de cancer. En pratique, la plupart des patients atteints de cancer ont besoin d'un cathéter pour le traitement du cancer ; si le cathéter thrombosé est retiré, la pose d'un autre cathéter sera nécessaire.

Des études prospectives suggèrent une efficacité de l'anticoagulation par AVK ou HBPM dans le traitement des ETEVE liés au cathéter (Tableau 16.4) ; le risque de récurrence thromboembolique est inférieur à 5 % dans deux séries rétrospectives [33,34]. Une série prospective de 70 malades suggère également une bonne efficacité des AOD avec un taux de récurrence TEV proche de 1 % à 3 mois, mais avec un taux d'hémorragie majeure de l'ordre de 10 % [35]. Après 3 mois d'anticoagulation par HBPM en cas de rémission du cancer et retrait du cathéter, le risque de récurrence TEV est faible (2,3 % ; IC₉₅ % : 0–6,7) ; en revanche ce risque est élevé si le cancer reste actif (22,2 % ; IC₉₅ % : 0–40,6) [33].

Traitement des thromboses sur cathéters veineux centraux

R16.14 - Il est suggéré de traiter les thromboses veineuses profondes symptomatiques sur cathéter veineux central pendant au moins trois mois, que le cathéter soit retiré ou non (Grade 2+).

R16.15 - Il est suggéré de poursuivre le traitement anticoagulant au-delà de trois mois quand le cathéter est laissé en place et que le cancer est actif (Grade 2+).

R16.16 - Il est suggéré de traiter les thromboses veineuses profondes symptomatiques sur cathéter veineux central par HBPM, AVK ou AOD (Grade 2+).

R16.17 - Il est suggéré de maintenir le cathéter en place s'il est fonctionnel (avec un bon reflux) (Grade 2+) et que les conditions suivantes sont remplies : (1) l'extrémité distale du cathéter est en bonne position à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite), (2) le cathéter est nécessaire pour la prise en charge du patient, (3) absence de signe évoquant une infection de cathéter. Dans les autres cas, il est suggéré de retirer le cathéter (Grade 2+).

Traitement des embolies pulmonaires de découverte fortuite

La littérature sur les EP de découverte fortuite repose essentiellement sur des études de cohorte rétrospectives. Les données disponibles suggèrent que le risque de récurrence sous traitement de ces EP dites de découverte fortuite est sensiblement identique à celui des EP découvertes à l'occasion

Tableau 16.4 Récidives thromboemboliques et hémorragies majeures sous traitement anticoagulant chez les malades atteints de thrombose du réseau cave supérieur associée à un cathéter (seules les études qui ont rapporté les évènements spécifiques aux thromboses de cathéter ont été rapportées en excluant celles qui associaient un traitement thrombolytique).

	<i>n</i>	Traitement	Récidives thromboemboliques	Hémorragies majeures
Kovacs [34]	74	AVK	0	3
Delluc [33]	99	HBPM (94), AVK (4), AOD (11)	0	2
Davies [35]	70	AOD	1	7

d'une symptomatologie clinique qui a fait évoquer le diagnostic [36]. Toujours rétrospectivement, environ 50 % de ces embolies de découverte fortuite avaient été à l'origine de symptômes qui n'avaient pas fait évoquer le diagnostic [37].

Une étude de cohorte prospective observationnelle portant sur 695 patients avec un cancer actif chez qui a été diagnostiquée une EP de découverte fortuite dans les 2 mois précédant l'inclusion (dont 97 % étaient traités par anticoagulant) vient confirmer que le risque de complications est élevé chez ces patients : l'incidence cumulée à 12 mois de récurrence TEV est de 6,0 % (IC₉₅ % : 4,4–8,1), de saignement majeur de 5,7 % (IC₉₅ % : 4,1–7,7), et de décès de 43 % (IC₉₅ % : 39–46). Il faut noter que le risque de récurrence TEV à 12 mois chez les patients avec une EP sous-segmentaire était proche de celui des patients avec une EP plus proximale (incidence à 12 mois respectivement de 6,4 % et 6,0 % ; HR, 1,1 (IC₉₅ % : 0,37–2,9 ; *p*=0,93). Des signes cliniques possiblement en lien avec l'EP dans les 2 semaines précédant le diagnostic d'EP de découverte fortuite ont été rapportés chez 44 % des patients [38].

Les scanners n'étant pas toujours injectés de façon optimale, il est suggéré de réaliser une relecture par un radiologue spécialisé, notamment dans les formes distales.

Traitement des embolies pulmonaires de découverte fortuite

R16.18 - Il est suggéré de traiter les EP de découverte fortuite, quel que soit le niveau anatomique, de la même manière que les EP diagnostiquées devant des symptômes évocateurs, si le diagnostic est formellement confirmé (Grade 2+).

Conduite à tenir en cas de thrombopénie sous traitement anticoagulant

Si le risque de thrombopénie induite par l'héparine est très faible sous HBPM, la survenue d'une thrombopénie n'est pas inhabituelle en raison de la pathologie tumorale (leucémies ou lymphomes notamment) ou de la chimiothérapie. Il importe d'estimer le risque de récurrence TEV et le risque hémorragique. Le risque de récurrence TEV est plus important durant le premier mois de traitement et sa conséquence sera plus importante en cas d'embolie pulmonaire. Le risque hémorragique dépend de la profondeur de la thrombopénie, de l'existence de métastases cérébrales et d'autres

traitements antithrombotiques, antiagrégants plaquettaires notamment et des perturbations de l'hémostase liées à une insuffisance hépatique notamment. Divers guides, qui tiennent compte de ces divers éléments sont disponibles, mais ils ne reposent que sur le bon sens et/ou des avis d'experts, sans qu'aucune donnée clinique ne soit venue confirmer ces suggestions [39,40].

Conduite à tenir en cas de thrombopénie sous traitement anticoagulant

R16.19 - En cas de thrombopénie survenant sous traitement anticoagulant pour un EVTE chez un patient traité pour cancer, il est suggéré les adaptations suivantes du traitement anticoagulant par HBPM¹ (Grade 2+) :

- pendant le premier mois après la thrombose :
 - si plaquettes > 50 G/L : pas de modification de posologie,
 - si plaquettes 30–50 G/L : réduction de la dose de 25 %,
 - si plaquettes < 30 G/L : transfusion plaquettaire, dose prophylactique d'HBPM, sauf si saignement ; si la thrombopénie persiste : pose d'un filtre cave ;
- au-delà du 1^{er} mois de la thrombose :
 - si plaquettes entre 50 et 100 G/L : pas de modification de posologie,
 - si plaquettes 30–50 G/L : réduction de la dose de 50 %,
 - si plaquettes < 30 G/L : dose prophylactique d'HBPM, sauf si saignement. Si la thrombopénie persiste, discuter une transfusion plaquettaire.

¹ L'expérience de la gestion des thrombopénies sous AOD est trop limitée à l'heure actuelle pour pouvoir proposer une prise en charge spécifique.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, O. Sanchez a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires Bayer, BMS-Pfizer, MSD, Leo Pharma, Sanofi Aventis.

Au cours des 5 dernières années, O. Sanchez a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires Bayer, MSD.

Au cours des 5 dernières années, L. Bertoletti a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts, de la part des Laboratoires Aspen, Bayer, BMS, Daiichi-Sankyo, Léa, Pfizer, Sanofi.

Au cours des 5 dernières années, L. Bertoletti a été investigateur principal par les Laboratoires BMS-Pfizer.

Au cours des 5 dernières années, F. Couturaud a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises : Daiichi, BMS, Bayer, Astra Zeneca, GSK, Pfizer, Actelion, Intermune, Sanofi, Boehringer.

Au cours des 5 dernières années, S. Laporte a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises Bayer Healthcare, BMS, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, LéoPharma.

Au cours des 5 dernières années, F. Couturaud a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires/entreprises :

- Boehringer : investigateur principal ;
- Daiichi, BMS, Bayer, Astra Zeneca, GSK, Pfizer, Actelion, Intermune, Sanofi, Boehringer, Gilead : investigateur associé.

Au cours des 5 dernières années, P. Mismetti a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises AstraZeneca, Bayer Healthcare, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Sanofi, Pfizer, Portola.

Au cours des 5 dernières années, P. Mismetti a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires/entreprises : Daiichi-Sankyo, Bayer Healthcare, Pfizer/BMS.

Au cours des 5 dernières années, Guy Meyer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises BAYER, Daiichi Sankyo, Sanofi Aventis, Léo Pharma, BMS-PFIZER, Stago, Boehringer Ingelheim.

Au cours des 5 dernières années, Guy Meyer a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires/entreprises Bayer, Boehringer Ingelheim, Léo Pharma, BMS Pfizer.

Au cours des cinq dernières années, le Dr Girard a perçu des honoraires et des financements pour participation à des congrès, actions de formation et participation à des groupes d'experts de la part des Laboratoires Leo Pharma et Bayer.

Au cours des 5 dernières années, Pr Isabelle Mahé a perçu des honoraires ou financements pour participation à

des congrès, communications, / participation à des groupes d'experts / travaux de recherche, de la part des Laboratoires:LEO Pharma, Bayer, BMS-Pfizer, Stago. Au cours des 5 dernières années, le Pr Isabelle Mahé a été investigateur principal / les Laboratoires / entreprises BMS-Pfizer.

Références

- [1] Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480–3.
- [2] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
- [3] Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *Jama* 2015;314:677–86.
- [4] Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
- [5] Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389–96.
- [6] Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729–35.
- [7] Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062–72.
- [8] Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582–9.
- [9] Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599–607.
- [10] McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411–21.
- [11] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
- [12] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23.
- [13] Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost* 2018;118:1439–49.
- [14] Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:1128–36.
- [15] Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020;136:1433–41.

- [16] Tao DL, Olson SR, DeLoughery TG, et al. The efficacy and safety of DOACs versus LMWH for cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2020;105:360–2.
- [17] Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117:57–65.
- [18] Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3607–12.
- [19] Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028–35.
- [20] Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90–6.
- [21] Mahe I, Plaisance L, Chapelle C, et al. Long-term treatment of cancer-associated thrombosis (CAT) beyond 6 months in the medical practice: USCAT, a 432-patient retrospective non-interventional study. *Cancers (Basel)* 2020;12:2256.
- [22] Schmidt RA, Al Zaki A, Desilet N, et al. Patient characteristics and long-term outcomes beyond the first 6 months after a diagnosis of cancer-associated venous thromboembolism. *Thromb Res* 2020;188:106–14.
- [23] Di Nisio M, van Es N, Carrier M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost* 2019;17:1866–74.
- [24] Marshall A, Levine M, Hill C, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12 m). *J Thromb Haemost* 2020;18:905–15.
- [25] Mahe I, Chidiac J, Bertolotti L, et al. The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. *Am J Med* 2017;130:337–47.
- [26] van der Hulle T, den Exter PL, van den Hoven P, et al. Cohort Study on the management of cancer-associated venous thromboembolism aimed at the safety of stopping anticoagulant therapy in patients cured of cancer. *Chest* 2016;149:1245–51.
- [27] Schulman S, Zondag M, Linkins L, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1010–8.
- [28] Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;7:760–5.
- [29] Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2014;134:93–5.
- [30] Mellado M, Pijoan JI, Jimenez D, et al. Outcomes associated with inferior vena cava filters among patients with thromboembolic recurrence during anticoagulant therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2440–8.
- [31] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–52.
- [32] Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:71–80.
- [33] Delluc A, Le Gal G, Scarvelis D, et al. Outcome of central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2015;135:298–302.
- [34] Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007;5:1650–3.
- [35] Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res* 2018;162:88–92.
- [36] van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost* 2016;14:105–13.
- [37] Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2032–8.
- [38] Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, et al. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: an international prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2019;37:1713–20.
- [39] Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11:1760–5.
- [40] Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013;122:2310–7.