

Profylaxia venózneho tromboembolizmu u onkologického pacienta

MUDr. Katarína Dostálová¹, MUDr. Patrik Palacka, PhD.²

¹ Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

² II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného onkologického ústavu, Bratislava

Riziko venózneho tromboembolizmu (VTE) a jeho recidívy je u onkologických pacientov oproti iným pacientom zvýšené. Autori sa venujú patofyziológii, rizikovým faktorom, diagnostike, prevencii a liečbe. V článku sa porovnávajú odporúčania ASCO (American Society of Clinical Oncology) z roku 2007 a ACCP (American College of Chest Physicians) z roku 2008, venuje sa pozornosť výhodám heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (HNMH) v prevencii a liečbe VTE u onkologických pacientov a možnému priaznivému vplyvu HNMH na ich celkové prežívanie. Je dôležité zdôrazniť, že VTE môže byť prvým signálom doteraz nepoznanej malignity. Pacienta s flebotrombózou, tromboflebitídou či pľúcnou embolizáciou je nutné podrobiť skríningu onkologických ochorení.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus, heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou, odporúčania, tromboprofylaxia, rakovina.

Prophylaxis of the venous thromboembolism in patients with cancer

The risk of venous thromboembolism (VTE) and its recurrence are higher in patients with cancer than in other patients. Pathophysiology, risk factors, diagnosis, VTE prevention and treatment in oncological patients are discussed in the review. ASCO (American Society of Clinical Oncology) recommendations published in 2007 are compared with those of ACCP (American College of Chest Physicians) from 2008. The authors also discussed the advantages of low molecular weight heparins (LMWH) in both VTE prevention and treatment, as well as LMWH effects on overall survival of cancer patients. Mainly the fact that VTE might be the first sign of until unknown oncological disease is emphasized; it is always important to keep this knowledge in the mind and every patient should undergo the cancer screening.

Key words: venous thromboembolism, low molecular weight heparins, guidelines, thromboprophylaxis, malignancy.

Via pract., 2010, 7 (4): 159–162

Z histórie

Rudolf Virchow v roku 1856 postuloval, že trombózu zapríčiňujú tri skutočnosti:

- zmeny v koagulačných mechanizmoch,
- porucha endotelu cievnej steny,
- spomalenie krvného prúdu.

Tieto podmienky poznáme pod názvom Virchowovo trias.

Armand Trousseau publikoval prvé poznatky o súvislosti medzi vznikom trombózy a prítomnosťou nádorového ochorenia v roku 1865 (12). Počas prednášky Trousseau demonštroval študentom medicíny známky tromboflebitídy na svojej ľavej ruke, čo dal do súvisu s malígnym ochorením žalúdka. Malígnemu ochoreniu neskôr podľahol (9).

Epidemiológia

Onkologickí pacienti tvoria až 20% všetkých prípadov venózneho tromboembolizmu (VTE), z toho pacienti s chemoterapiou tvoria až 13% (11). Odhaduje sa, že u 4 až 20% pacientov s rakovinou sa vyskytne symptomatická tromboembolická príhoda v priebehu ochorenia. Skutočný výskyt VTE je zrejme vyšší (2). VTE je hlavnou príčinou smrti u pacientov s rakovinou (6). Recidivujúci VTE je u onkologických pacientov trikrát častejší ako u ostatných chorých

(11). Pri epidemiologickom hodnotení VTE ako paraneoplastického javu sa zistila priemerná incidencia rakoviny u pacientov starších ako 40 rokov 9% do troch rokov od VTE epizódy (v literatúre 3 – 26%), pričom rakovina sa stáva klinicky zrejmovou v priebehu šiestich mesiacov (8).

Patofyziológia

Koagulačný systém hrá úlohu pri vzniku trombózy vznikajúcej v súvislosti s rakovinou, ale aj dôležitú rolu v biológii samotného malígneho tumoru. Nádorové bunky sú v interakcii s koagulačným systémom pri svojom raste, angiogenéze a metastázovaní. Viacero zložiek koagulačného systému je súčasťou procesu neovaskularizácie tumoru. Fibrín, prítomný

v okolí malígnych buniek, napomáha rastu nádoru. Interakcia nádorových buniek s koagulačným systémom vedie k ďalšej aktivácii koagulácie. Prokoagulačne pôsobiaci tkaninový faktor (TF) je produkovaný endotelovými bunkami, monocytmi ako aj samotnými nádorovými bunkami.

Diagnostika

V diagnostike VTE sa vychádzame z dôkladnej anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia. Súčasťou anamnézy je posúdenie rizikových faktorov. Rizikové faktory VTE u pacientov s nádorovými ochoreniami sa zásadne neodlišujú od rizikových faktorov VTE u pacientov s inými ochoreniami. Klinickí onkológovia ich rozdeľujú nasledovným spôsobom: faktory vo vzťahu k pacientovi, faktory vo vzťahu k onkologickému ochoreniu a faktory vo vzťahu k liečbe (7).

Z laboratórnych metód má vysokú výpovednú hodnotu stanovenie D-dimérov. D-diméry sú degradačným produktom fibrínu. Vznikajú pôsobením plazmínu na fibrín pri fyziologickej fibrinolýze vytvoreného trombu. Stanovenie D-dimérov má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu. To znamená, že negatívny výsledok testu s veľkou pravdepodobnosťou vylučuje aktívnu žilovú trombózu (11).

Tabuľka 1. Nádory najčastejšie sprevádzané výskytom VTE (10).

Karcinómy pankreasu
Primárne nádory mozgu
Karcinómy endometria
Karcinómy žalúdka
Karcinómy prostaty
Primárne germinatívne nádory testis
Karcinómy pažeráka
Karcinómy obličky

Tabuľka 2. Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov.

Faktory vo vzťahu k pacientovi

- vek
- rasa (vyšší výskyt u Afroameričanov)
- komorbidita (obezita, infekcie, renálne alebo pľúcne ochorenie, artériový tromboembolizmus)
- anamnéza prekonaného VTE
- trombocytóza pred chemoterapiou (> 350 g/l)
- vrodené protrombotické mutácie

Faktory vo vzťahu k onkologickému ochoreniu

- primárne miesto postihnutia
- obdobie 3 – 6 mesiacov po stanovení diagnózy
- prítomnosť metastáz

Faktory vo vzťahu k liečbe

- predchádzajúci veľký chirurgický výkon
- súčasná hospitalizácia
- prebiehajúca chemoterapia
- hormonálna terapia
- súčasná alebo nedávna antiangiogénna liečba (talidomid, lenalidomid, bevacizumab)
- erytropoézu stimulujúca liečba
- zavedený centrálny venóznym katéter

Farebná duplexná sonografia je neinvazívnym prístrojovým vyšetrením, ktorým s vysokou spoľahlivosťou vizualizujeme žilový systém: morfológiu žily vrátane prítomného trombu ako aj rýchlosť a smer prietoku krvi.

Prevenca a liečba

Za posledné desaťročia sa u onkologických pacientov výskyt VTE zvyšuje. Súvisí to zrejme s dokonalejšou diagnostikou VTE, ale aj s agresívnou liečbou onkologických ochorení (4).

Americká spoločnosť klinickej onkológie (ASCO) vypracovala odporúčania pre prevenciu a liečbu VTE u pacientov s rakovinou. Odporúčajú zváženie prevencie VTE u pacientov s rakovinou, ktorých stav si vyžaduje hospitalizáciu. ASCO považuje za nutné profylaxiu aj u ambulantných pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sú liečení talidomidom alebo lenalidomidom. U takýchto pacientov je zvýšené riziko VTE aj pri ambulantnej liečbe. Pri liečbe samotným dexametazónom sa vyskytuje VTE v 3%. Ak sa kombinuje dexametazón s talidomidom, je výskyt VTE oveľa vyšší až 17% (10). Jednoznačne sa odporúča podávať u onkologických pacientov po veľkom chirurgickom výkone HNMH štyri týždne. Americká spoločnosť klinickej onkológie (ASCO) odporúča u pacienta s aktívnym malígnym ochorením po prekonaní VTE predĺženie antikoagulačnej liečby na šesť mesiacov alebo dlhšie (9).

Internistický pohľad na prevenciu a liečbu VTE zahŕňajú podrobne vypracované odporúčania ACCP (*American College of Chest Physician*) 2008, ktoré sú v zásade zhodné s odporúčaniami

Tabuľka 3. Odporúčania ASCO (American Society of Clinical Oncology) z roku 2007 pre profylaxiu a liečbu VTE u pacientov s rakovinou (7).

- U všetkých hospitalizovaných pacientov s rakovinou je potrebné zvážiť podávanie antikoagulačných látok ako prevenciu VTE pri neprítomnosti krvácania alebo iných kontraindikácií
- Rutinná profylaxia onkologických pacientov liečených ambulantnou formou nie je odporúčaná s výnimkou tých, ktorí sú liečení talidomidom/lenalidomidom
- U všetkých pacientov liečených chirurgicky pre malígne ochorenie je potrebné zvážiť farmakologickú trombofylaxiu
- HNMH predstavujú prioritnú liečbu u všetkých chorých s rakovinou a dokázaným VTE
- Vplyv antikoagulačných látok na prežívanie vyžaduje doplňujúce štúdie a v súčasnosti nemôžu byť odporúčané

ASCO. Celkom prirodzene v nich nezahŕňajú konkrétne skúsenosti s cytostatickou alebo biologickou liečbou. ACCP 2008 **odporúča u pacientov s malígnym ochorením, ktorí prekonali VTE, podávanie HNMH prvých 3 – 6 mesiacov (1A) po tromboembolickej príhode. Následná antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K (VKA) alebo heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou by mala byť natrvalo alebo do času, kým sa nádor nepovažuje za vyliečený (1C).**

V minulom roku publikovaná štúdia PROTECT (1) zameraná na ambulantných onkologických pacientov liečených chemoterapiou upozornila na takmer dvojnásobný výskyt VTE u jedincov bez trombofylaxie. Do štúdie bolo zaradených 1150 pacientov, z toho 769 chorým bol podávaný nadroparín a 381 pacientom placebo. V nadroparínovej skupine sa VTE vyskytol v 2% prípadov, v placebovej skupine v 3,9% ($p = 0,02$). V rozhodovaní o spôsobe liečby (ambulantná liečba vs. hospitalizácia) prichádza do úvahy množstvo faktorov, a to nielen medicínskych.

Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu (SSHT) uvedené skutočnosti aktuálne prerokovala a **odporúča preventívne podávanie HNMH počas systémovej chemoterapie** u ambulantných pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým solídny nádorom (13).

Účinok HNMH na prežívanie onkologických pacientov

Koagulačný systém zohráva významnú úlohu pri vzniku trombózy vznikajúcej v súvislosti s rakovinou, pri raste malígneho nádoru, angiogenéze a tvorbe metastáz. Opísané skutočnosti viedli k skúmaniu, či antikoagulačná liečba môže ovplyvniť aj celkové prežívanie onkologických

Tabuľka 4. Odporúčania ACCP z roku 2008 pre prevenciu VTE (3).

- U pacientov operovaných pre malígne ochorenie sa odporúča rutinná trombofylaxia
- U onkologických pacientov pripútaných na lôžko pre akútne ochorenie sa odporúča rutinná trombofylaxia ako pre iných vysoko rizikových pacientov
- Pre onkologických pacientov s centrálnym venóznym katétrom (CVK) sa neodporúča podávanie HNMH alebo warfarínu ako prevencia CVK indukovanej trombózy
- U pacientov liečených CHT alebo hormonálnou liečbou sa neodporúča rutinné použitie trombofylaxie ako primárnej prevencie VTE
- Rutinné použitie primárnej trombofylaxie na zlepšenie prežívania sa neodporúča

Tabuľka 5. Výhody podávania HNMH v prevencii VTE.

- znížený výskyt krvácajúcich komplikácií
- neobmedzuje pacienta v diétnom režime
- nevyžaduje pravidelné kontroly účinnosti liečby
- nie je ovplyvnená konkomitantnou medikáciou základného ochorenia
- bezpečná a jednoduchá aplikácia umožňuje ambulantné liečenie

pacientov. V štúdiu FAMOUS autori sledovali účinnosť dalteparínu v profylaktickej dávke oproti placebo u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, ktorí neprekonali VTE. Zistilo sa, že u jedincov s dlhším očakávaným prežívaním (minimálne 17 mesiacov) pri zaradení do štúdie bolo po troch rokoch signifikantne dlhšie prežívanie v dalteparínovej skupine v porovnaní s placebom (60% vs. 36%, $p = 0,03$) (7). V ďalšej štúdiu podrobili autori podobnému skúmaniu HNMH nadroparín, ktorého účinok porovnávali s placebom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nádorovým ochorením. Medián prežívania bol dlhší v skupine s podávaným nadroparínom v porovnaní s placebom (8 vs. 6,6 mesiacov). Ešte výraznejší bol rozdiel (15,4 vs. 9,4 mesiacov) v podskupine pacientov s dlhšou očakávanou dĺžkou života pri zaradení do štúdie (viac ako 6 mesiacov) (5).

Odborné spoločnosti predbežne neodporúčajú podávanie HNMH s cieľom zlepšiť celkové prežívanie u onkologických pacientov bez VTE.

VTE ako prvý príznak doteraz nepoznanej malignity

VTE môže byť **prvým signálom**, že pacient má doteraz **nepoznané onkologické ochorenie**. Je dôležité na takúto skutočnosť myslieť a pacienta s VTE podrobiť ďalšiemu skríningu onkologických ochorení. Niektorí autori (11) navrhujú nasledovné pomocné a laboratórne parametre: krvný obraz, pečenevé testy, ELFO

bielkovín, vyšetrenie močového sedimentu, vyšetrenie stolice na okultné krvácanie a RTG hrudníka.

Vzhľadom na typ nádorov najčastejšie sprevádzaných VTE je na zváženie rozšíriť rozsah vyšetrovacích metód o sonografiu brucha, eventuálne CT vyšetrenie brucha, urologické vyšetrenie u mužov a gynekologické vyšetrenie u žien.

Záver

- Každý všeobecný praktický lekár či špecialista, ktorý lieči onkologického pacienta, by mal myslieť na prevenciu VTE, jej správne načasovanie, dávkovanie a trvanie.
- Pri liečbe VTE u onkologického pacienta je nutná koordinácia náhľadu angiológa, onkológa a starostlivosti všeobecného praktického lekára.
- Povrchová tromboflebitída, flebotrombóza či pľúcna embólia by mali viesť ku skríningu onkologických ochorení.
- U jedincov s malígnym ochorením, ktorí prekonalí VTE, sa odporúča HNMH podávať 3 – 6 mesiacov po tromboembolickej príhode. Následná antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K alebo HNMH by

mala byť natrvalo, respektíve do času, kým sa nádor nepovažuje za vyliečený.

- Podávanie HNMH s cieľom zlepšiť celkové prežívanie onkologických pacientov sa zatiaľ neodporúča.

Literatúra

1. Agnelli G et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (10): 943–949.
2. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, et al. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975; 6: 61–64.
3. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
4. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339–2346.
5. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MM, Richel DJ, van Tienhoven G, Büller HR. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2130–2135
6. Kuderer NM, Francis CW, Culakova E, et al. Venous thromboembolism and all-cause mortality in cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 507s, (suppl; abstr 9521).

7. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–5505.

8. Ottena SM, Smorenburg MA, de Meijb CA van der Schoor DPM, Brandjes HR, Büllerb. Screening for Cancer in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism: The Clinical Practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 76–79.

9. Prins MH, Otten HMMB. Thrombosis and cancer: a short history of Trousseau's syndrome. In: *Thrombosis and Cancer*, chapter 1. Taylor and Frances, 1st print 2004.

10. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006; 20;24(3): 431–436.

11. Štvrtinová et al. Venózný tromboembolizmus, prevencia, diagnostika, liečba. Herba, Bratislava 2009: 240 s.

12. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A (ed). *Clinique medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris.* Ballière Paris 1865: 654–712.

13. www.ssht.sk: Chudej J, Ornst P, Mištuna D, Chudý P, Staško J, Štvrtinová V, Kubisz P. Odporúčania pre prevenciu a liečbu venózneho tromboembolizmu u pacientov s malignitou, schválené SSHT dňa 19.12.2009.

MUDr. Katarína Dostálová

Katedra preventívnej a klinickej medicíny

Fakulta verejného zdravotníctva SZU

Limbová 14, 833 04 Bratislava

katarina.dostalova@kramare.fnspsba.sk



Hotel SOREA TITRIS Ouborď
Tatranská Lomnica

**XVIII. SLOVENSKÝ
ANGIOLOGICKÝ KONGRES**
s medzinárodnou účasťou
**THE 18th SLOVAK
ANGIOLOGICAL CONGRESS**
with international participation

29. 9. - 2. 10. 2010
Tatranská Lomnica

www.angiology.sk

