

Paraneoplastický tromboembolický syndrom jako první příznak zhoubného onemocnění – editorial

D. Karetová

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Žuffa M. Paraneoplastický tromboembolický syndróm ako prvý príznak zhubného ochorenia. *Vnitř Lék* 2010; 56(1): 49–52.

Emeritní primář interního oddělení nemocnice v Liptovském Mikuláši M. Žuffa sepsal své celoživotní poznatky o vztahu tromboembolické nemoci (TEN) a maligních onemocnění, zejména se zaměřením na význam tromboembolizmu jako prvního příznaku nádoru.

Je velmi dobře známo, že prvním lékařem, který si povšiml vazby mezi nádorem a trombózou (klinicky zprvu manifestované bolestmi břicha a formou trombózy „alba dolens“), byl již v roce 1865 Armand Trousseau a je také známo, že tento neblahý příznak později registroval sám na sobě. V roce 1935 pak upozornili Illtyd James s Mathesonem na možnost tromboflebitidy jako příznaku dosud nezjištěné malignity. Proto každý medik od studií ví, že migrující flebitida nebo flebotrombóza, zejména v nepřítomnosti zjevného vyvolávajícího faktoru vzniku trombotického děje nebo recidivující, je vždy stavem podezřelým z možné přítomnosti okultně probíhajícího nádoru. Na bazi etiopatogeneze žilní trombózy, postulované patologem Rudolfem Virchowem (1821–1902), se snažíme zpřesňovat a rozvíjet prvky triády vzniku trombotického děje na základě současných poznatků, abychom lépe pochopili příčiny vzniku trombózy a specifičtěji je mohli léčit.

Malignita je nepochybně jedním z nejsilnějších rizikových faktorů vzniku

trombózy. Jde o trombofilní stav s multifaktoriální etiopatogenezí. Zásadní je interakce buněk nádoru (zejména adenokarcinomů) s koagulačními faktory, leukocyty, trombocyty, endoteliemi. Maligní proces má bohužel na vznik a průběh trombózy významný vliv nejen díky navozenému hyperkoagulačnímu stavu, ale situaci dále zhoršuje chirurgická a onkologická léčba. Řada léčebných postupů vede pak k další aktivaci koagulace, poškozuje žilní stěnu (radioterapie, žilní katetry) a současně se nemocný stává v řadě případů méně mobilním. Jak intenzivně u onkologických nemocných vést profylaxi TEN nebo jakým způsobem a jakým příprávkem léčit již vzniklou trombózu (a jak dlouho), je samostatnou kapitolou. Stále však vzrušující a ne zcela zodpovězená je otázka, do jaké míry je smysluplné podrobit nemocné s tzv. idiopatickou trombózou screeningu případného maligního procesu, který ve chvíli, kdy nemá jiné klinické symptomy, by mohl být limitovaný a kurbilní. Máme ale prošetřit pouze idiopatické trombózy nebo i sekundární? Jinými slovy: máme se spokojit s tím, že jde např. o staršího člověka s varixy a chronickou srdeční nedostatečností a více nepátrat?

Na jedné straně stojí tedy otázka, kolik idiopatických trombóz je zaviněno maligním onemocněním; dru-

hou otázkou je, jestli je časné odhalení vždy přínosné a jak rozsáhlý screening je racionální.

Z publikované práce MUDr. Žuffy lze dovodit, že ze souboru 1 694 onkologických nemocných byla TEN prvním příznakem u 22 nemocných, tedy u 1,4%. Toto nízké číslo je jistě „zaviněno“ dobou, kdy bylo vyhodnocení prováděno (1963–1982), kdy řada dnes běžných vyšetření, jako je sonografie břicha, nebyla k dispozici. V literatuře lze nalézt systematický přehled na toto téma, provedený Carrierem et al, jehož smyslem bylo určení prevalence malignity ve chvíli vzniku tromboembolické příhody (a následně hodnocení po 6 a 12 měsících) a určení přínosu extenzivního screeningu oproti limitovanému. Do přehledu prevalence zavzali 34 studií zahrnujících 9 516 nemocných s TEN. Po vyhodnocení v odstupu roku od vzniku trombózy činila prevalence nově objeveného zhoubného nádoru 6,3% (byla vyšší u těch, kde trombóza byla hodnocena jako idiopatická – 10%, oproti nižšímu výskytu u sekundárních trombóz – 2,6%). Měli bychom tedy být obezřetní i v případě tzv. sekundárních trombóz? Obdobné vyhodnocení výskytu nádorů u nemocných s flebotrombózou provedl R. Malý u 113 nemocných mladších 50 let (průměrný věk těchto nemocných byl pouze

34 let), kde celková incidence nádoru zjištěného během stanovení diagnózy trombózy a v prvním roce po příhodě byla velmi nízká – 1,2%. Vysvětlením zde je, že u mladých lidí je zásadnějším faktorem vzniku trombózy vrozený trombofilní stav než nádorové onemocnění.

Další důležitou otázkou je, jak extenzivně po malignitě pátrat a které testy jsou nejcitlivější. Přínos různé intenzity pátrání ve vztahu ke zjištěným patologiím vyhodnocuje analýza 15 studií zabývajících se touto problematikou, kterou provedl také Carrier et al. Soubor byl tvořen 4 378 nemocnými. Omezené pátrání bylo definováno jako vyšetření obsahující odběr anamnézy, fyzikální vyšetření, základní laboratorní vyšetření a skiagram hrudníku, zatímco do kategorie extenzivního vyšetření byly zahrnuty studie s některým dalším testem (stanovení markerů tumorů, ultrasonografie břicha nebo computerová tomografie břicha a pánve), přičemž základní onkologický screening odhalil polovinu později zjištěných nádorů a extenzivní pak dvě třetiny. Je tedy zřejmé, že více vyšetření může více zjistit, nicméně jedna třetina i přesto zůstane neodhalena. Kromě tohoto zklamání je na místě se ptát, na kolik jsou relevantní úvahy o ekonomických aspektech: finanční zátěží zbytečným vyšetřováním pacientů bez nádoru, úvahy o možném negativním zasažení psychiky nemocného zmínkou o hledání a nenaizení nádoru, případně o problému komplikací spojených s diagnostickými výkony.

Časné odhalení nádoru dává smysl a je vždy spojováno s představou lepší kurability. Nicméně ozývají se i návozy, že nádor provokující trombózu se chová vždy celkově hůře, bez ohledu na fázi, kdy byl nalezen. Studie Sorensena ukázala, že pacienti, u nichž byl nádor diagnostikován během 1 roku po epizodě trombózy, měli mírně vyšší riziko metastáz a nižší přežití po 1 roce (oproti onkologickým pacientům bez žilního tromboembolizmu).

Současné není jisté, zda odhalení v co nejčasnějším momentu redukuje morbiditu, zlepšuje kvalitu života, zvyšuje šance na přežití. A mimo medicínské kategorie stojí úvaha, zda je extenzivní screening ekonomicky přínosný. U některých nádorů víme, že časné zjištění je přínosné – toto platí zejména pro karcinomy mammy, ovaria, tlustého střeva nebo děložního čípku. U nádorů plic, mozku nebo pankreatu toto není tak evidentní.

Vycházejíce z retrospektivních analýz, registrů a různých studií si budme vědomi, že nádor u nemocných bez jiného provokujícího faktoru (idiopatických) se následně objeví v 6–16%, na rozdíl od zjištění malignity u trombóz sekundárních (v 2–7%). Všechny pacienty po trombóze je žádoucí bedlivěji sledovat, zejména v prvním roce po atace tromboembolické příhody, s vědomím, že pomalu rostoucí nádory se mohou projevit i později. Tento imperativ podporují výsledky studie Schulmana, který zjistil, že nádor byl přítomen u 13% nemocných, kteří prodělali žilní trombózu a zvýšené riziko manifestace nádoru trvalo prvních 2 roky po vlastní trombóze. Každá recidiva trombózy si navíc zaslouží zvláštní vyšetření s ohledem na přítomnost nádorového bujení, neboť riziko recidivy trombózy při maligním procesu je dvojnásobné až trojnásobné proti nemocným bez onkologického onemocnění.

Celkově můžeme říci, že riziko okultně probíhajícího nádoru u nemocného s tromboembolickou příhodou je 4–7násobné. Z registru RIETE vyplynulo, že pro okultní nález malignity svědčí zejména tyto faktory: nejasná příčina trombózy, věk 60–75 let, bilaterální trombotické postižení a anémie.

Existuje optimální algoritmus pro screening nemocných s TEN? Po stanovení diagnózy flebotrombózy nebo plicní embolie začínáme s pečlivým odběrem anamnézy: od vyhodnocení rizikových stavů až po precizní rodinnou anamnézu se zaměřením na tromboembolické události a nádorová one-

mocnění. Fyzikální vyšetření se základními biochemickými stanoveními, krevním obrazem a skiagramem hrudníku jsou dosud základem. V našich podmínkách ze zobrazovacích metod připojujeme ještě ultrasonografii břicha a CT vyšetření břicha rutinně neprovádíme. Otázka stanovení onkologických markerů je velmi diskutabilní, stejně tak rutinní provádění koloskopie u lidí nad 50 let věku. V českých zemích nehlédíme tolik na potenciální psychickou újmu vyšetřovaných, což je pravděpodobně pro ně z pohledu možnosti intenzivnějšího screeningu výhodné.

Podstatná část článku Žuffy je věnována i problematice vztahu nádorů a trombózy v tepenném řečišti. Tato asociace není běžná, zřejmě i pro zcela jiné tlakové a tokové parametry proudění krve v arteriálním řečišti. Maligní proces není považován za rizikový faktor pro vznik infarktu myokardu nebo iktu, i když protrombogenní stav může být podpůrným faktorem trombotické okluze. V literatuře se na toto téma jen sporadicky objevují kazuistiky.

Na základě retrospektivních analýz lze říci, že okultní nádorový proces se může vyskytnout během prvního roku u přibližně 10% pacientů po atace žilního tromboembolizmu. Antikoagulační léčba často paradoxně pomáhá nejenom v odvrácení recidivy a vývinu potrombotického syndromu, ale zejména u nádorů urogenitálních a gastrointestinálních umožní časněji nádor odhalit. I v éře ambulantní léčby trombózy bychom neměli zapomínat na nutnost provedení základního onkologického screeningu u nemocných s žilními trombózami (a/nebo plicní embolií), zejména u idiopatických forem.

Literatura

1. Carrier M, Le Gal G, Wells PS et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008; 149: 323–333.

2. Piccioli A, Leasing AW, Prins MH et al. SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Tromb Haemost* 2004; 2: 884–889.
3. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–1850.
4. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000; 342: 1953–1958.
5. Kessler P. Prophylaxis and treatment of thromboembolism in oncology. *Vnitř Lék* 2009; 55: 219–222.
6. Malý R, Vodicková L. The occurrence of occult malignancy in patients less than 50 years of age with venous thromboembolism: which diagnostic screening methods to use? *Vnitř Lék* 2004; 50: 751–755.
7. Uhrinová A, Gavorník P, Vacula I. Venous thromboembolism in an oncology patient. *Vnitř Lék* 2009; 55: 599–603.
8. Karetová D. Thrombotic complications in patients with malignant diseases. *Vnitř Lék* 2000; 46: 715–718.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: dkare@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 29. 9. 2009

www.eOnkologie.cz