

Nádorová onemocnění a žilní tromboembolie – editorial

J. Malý

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

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

Souhrn: Nádorová onemocnění jsou komplikována krvácivými i trombotickými komplikacemi. Příčiny změn hemostatické rovnováhy jsou různorodé a vyplývají z povahy nádorového onemocnění, změn provázejících komplikace nádorových onemocnění a z faktorů, které provázejí agresivní léčbu nádorových onemocnění. Nádorové choroby představují jasné riziko žilních tromboembolií a nemocní s nádory jsou plně indikováni k prevenci žilní trombózy a plicní embolie především nízkomolekulárními hepariny.

Klíčová slova: nádory – žilní tromboembolie – nízkomolekulární hepariny

Cancer and deep vein thrombosis – editorial

Summary: Cancer patients with thrombosis and haemorrhage are a particular problem. They have an increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, and they're more prone to bleeding from anticoagulant therapy. So it really is a dilemma. Clinical research has shown that prevention and initial therapy can consist of subcutaneous low-molecular-weight heparin for an initial period, followed by long-term anticoagulant therapy.

Key words: cancer – deep vein thrombosis – long-term anticoagulant therapy

Rizika žilní tromboembolie a nádorová onemocnění

Nádorová onemocnění jsou komplikována krvácivými i trombotickými komplikacemi. Příčiny změn hemostatické rovnováhy jsou různorodé a vyplývají z povahy nádorového onemocnění, změn provázejících komplikace nádorových onemocnění, z faktorů, které provázejí agresivní léčbu nádorových onemocnění. Změny hemostázy v průběhu nádorových onemocnění jsou známy a sledovány více než 100 let. Trousseau popsal již v roce 1865 vzájemnou souvislost mezi nádorovými onemocněními a žilní tromboembolií (VTE). Šlo o případ nemocného s nádorem žaludku a phlegmasia alba dolens [1]. Zdá se však, že přes staletí tradovaný první popis žilní tromboembolie s malignitou existuje práce ještě o 40 let starší, ve které na stejnou souvislost upozorňuje Boulliaud [2].

Žilní tromboembolická nemoc na jedné straně signalizuje možnou malignitu, ale druhé straně často provází

a komplikuje rozpoznanou malignitu. Zvýšené riziko žilní trombózy se projevuje i ve zvýšeném výskytu tromboembolické nemoci a nepoznaná malignita je závažným získaným rizikovým faktorem VTE. Při pitvě nemocných s prokázanými nádorovými chorobami se nachází až v 50 % žilní či méně často arteriální tromboembolie [3]. Získaný trombofilní stav u nádorových chorob je potencován dalšími přidruženými rizikovými faktory, jako jsou operace, chemoterapie či imobilizace. Riziko VTE je u nádorových nemocných vyšší než u nenádorové populace. Riziko žilní trombózy se zvyšuje 7krát u nemocných ve středním věku se současným nádorovým onemocněním [4].

V patogenezi žilních tromboembolizmů u nádorových onemocnění hrají roli především tyto faktory [5]:

- zvýšené koncentrace koagulačních faktorů (fibrinogen, faktor VIII)
- snížená fibrinolýza
- častější imobilizace

- prodělané operace
- chemoterapie a hormonální terapie
- centrální žilní katétry

Aktivace hemostázy u nemocných s malignitou byla důkladně zkoumána a na zvýšení molekulárních ukazatelů hemostázy poukázal již Kakkar v roce 1994. Potvrdil statisticky významné zvýšení tkáňového faktoru, trombin-antitrombinyových komplexů, fragmentů protrombinu a aktivitu faktoru VII [6] (tab. 1).

Závažné riziko VTE představuje chemoterapie a hormonální terapie. Podle Levina [7] byla četnost VTE, před operací nádorů i po ní, při následné chemoterapii cytostatiky 8,8 % a při současné chemoterapii a hormonální léčbě 4,9 %. Saphner et al v roce 1991 [8] při předoperační chemoterapii měli četnost VTE 0,8 % a při současné chemoterapii a hormonální terapii 2,8 %. Pokud nemocní nebyli před operací léčeni chemoterapií, nezjistil přítomnost VTE. Tým autorů prokázal, že operační zákrok

Tab. 1. Aktivace hemostázy u nemocných s nádory [6].

Marker	Kontroly (n = 72)	Nádory (n = 106)	p
TF pg/ml	349	582	p = 0,0006
F VIIa ng/ml	69	100	p = 0,0002
TAT g/l	2,0	8,0	p = 0,0001
PF 1 + 2 ng/ml	1,0	3,0	p = 0,0001
F XIIa ng/ml	2,0	3,0	p = 0,0200

Tab. 2. Propočet klinické pravděpodobnosti VTE.

Parametry	Body
predisponující činitele	
• věk nad 65 let	+ 1
• předchozí ŽT nebo PE	+ 3
• operace nebo fraktura v posledním měsíci	+ 2
• aktivní malignita	+ 2
symptomy	
• jednostranná bolest dolní končetiny	+ 3
• hemoptýza	+ 2
klinické známky	
• tepová frekvence 75–94/min	+ 3
• ≥ 95/min	+ 5
• palpační bolest DK a jednostranný otok DK	+ 1

Tab. 3. Hodnocení Geneva skóre [12].

• nízká pravděpodobnost	0–3 body
• intermediární pravděpodobnost	4–10 bodů
• vysoká pravděpodobnost	≥ 11 bodů

K orientaci při zvažování profylaxe u interních a onkologických nemocných se využívají pomocné tabulky či elektronické skórovací systémy, např. pomocná tabulka se semikvantitativním zhodnocením rizik VTE dle Kuchera [13], kde je opět aktivní nádorové onemocnění s vysokým prognostickým skóre.

VTE představuje **nepříznivý prognostický faktor přežití** u pacientů s diagnostikovaným nádorem:

- 1roční přežití u pacientů s nádorem bez VTE: 36%
- 1roční přežití u pacientů s nádorem a VTE: 12%

Operace u maligních onemocnění

Zvýšené riziko VTE se projevuje i ve zvýšeném výskytu žilních tromboembolií a nepoznaná malignita je závažným získaným rizikovým faktorem VTE. Při pitvě nemocných s prokázanými nádorovými chorobami se nachází až v 50% žilní či méně často arteriální tromboembolie. Získaný trombofilní stav u nádorových chorob je potencován dalšími přidruženými rizikovými faktory, jako jsou operace, chemoterapie či imobilizace. Riziko VTE je u nádorových nemocných vyšší než u nenádorové populace. Riziko žilní trombózy se zvyšuje 7krát u nemocných ve středním věku se současným nádorovým onemocněním.

Nejčastější formou maligního nádoru provázeného úmrtím na plicní embolii je rakovina plic. Je to způsobeno také častým výskytem rakoviny plic.

Profylaxe VTE u nádorových onemocnění

Nádorové choroby představují jasné riziko VTE a nemocní s nádory jsou plně indikováni k prevenci žilní trombózy a plicní embolie. Farmakologická prevence pomocí nízkomolekulárních heparinů (LMWH) snižuje u nemocných s nádorovými chorobami mortalitu z 32% na 19%. Prevence VTE tromboembolie u maligních onemocnění odpovídá doporučení pro nemocné ve vysokém riziku žilní tromboembolie [14].

Ve studii CLOT [15] byly sledovány recidivy žilních tromboembolií u prodloužené léčby. Byl porovnáván efekt dlouhodobé sekundární profylaxe nízkomolekulárním heparinem a warfarinem u nemocných s žilní trombózou při nádorovém onemocnění. Otázkou bylo, zda je LMWH efektivnější než warfarin. Léčba byla v obou větvích prodloužena na 3 měsíce. Warfarin byl v plné léčebné dávce a LMWH byl snížen po dobu 3 měsíců na 75%. Cílem byly recidivy žilních tromboembolií, četnost závažného krvácení a úmrtí. Bylo randomizováno 678 nemocných, rozdělených podle věku, pohlaví a typu nádoru. Ve skupině, kde byla prováděna prodloužená léčba 75% dávkou LMWH (dalteparin), byla statisticky významně nižší četnost žilních tromboembolizmů ($p < 0,0017$). Relativní riziko žilní tromboembolie pokleslo o 52%. Nebyl větší počet úmrtí a krvácivé komplikace byly srovnatelné (12%). Podle této studie je dlouhodobá léčba LMWH pro nemocné s žilními tromboemboliemi a nádorovými chorobami přínosná.

Ve studii FAMOUS [16] byl podáván dalteparin 5 000 IU proti placebo (1krát denně/1 rok) u pacientů s pokročilým nádorem. Výsledky neukázaly signifikantní zlepšení přežití v 1 roce od randomizace, ale ve 2. a 3. roce bylo zlepšení přežití v podskupině pacientů s lepší prognózou (přeživi 17 měsíců od randomizace).

zvyšuje riziko VTE. Operační zákrok s následnou chemoterapií představuje 3,8%, tromboembolie a současná hormonální léčba zvyšuje riziko na 8,0%. Samotná operace zvyšuje riziko na 0,4% a samotná hormonální léčba s operací na 2,3% [9]. Protinádorová terapie má rozdílné riziko VTE v závislosti na intenzitě léčby. Při chemoterapii nádorů prsu v časně fázi je VTE v 0,2%, při chemoterapii a hormonální terapii již v 1–2%. Kombinace s cisplatinou zvyšuje riziko na 8–18%, kombinace s fluorouracilem na 15–17%. Thalidomid je velmi trombogenní a jeho podání představuje riziko VTE 20–40%. Vysoké riziko je při podání inhibitorů angiogeneze, při podání erytropoetinu a vysokých, hlavně pulzních dávek kortikoidů [10,11].

Při výpočtu pravděpodobností VTE dle Geneva skóre je aktivní malignita závažným prognostickým faktorem [12] (tab. 2, 3).

Tab. 4. Orientační výpočet rizika VTE u pacientů s akutním interním onemocněním pro farmakoprofylaxi dle Kuchera [13].

Onemocnění	skóre
• aktivní či léčené nádorové onemocnění	3
• předchozí žilní tromboembolie	3
• hyperkoagulace, trombofilie	3
• závažný chirurgický výkon	2
• věk na 75 let	1
• významná obezita	1
• hormonální léčba	1
• imobilizace delší než 3 dny	1
• nemocní s rizikem žilní tromboembolie a nutností trombopropyfyly	skóre ≥ 4

Ve studii MALT [17] byl podáván nadroparin (dávka dle hmotnosti) vs placebo (2krát a následně 1krát denně) u pacientů s neléčitelným solidním tumorem. LMWH příznivě ovlivnil přežití pacientů s neléčitelným solidním tumorem, přičemž střední doba přežití pacientů u skupiny s nadroparinem byla 8 měsíců a ve skupině placebové 6,6 měsíců. U nemocných s lepší prognózou (přežití nad 6 měsíců) byla střední doba přežití ve skupině s nadroparinem 15,4 měsíců proti placebo: 9,4 měsíců.

Není prokázáno, že by LMWH měl protinádorový účinek, ale studie prováděné na zvířatech prokazují, že po LMWH dochází k redukci metastáz a angioneogeneze [18,19].

Zásady profylaxe VTE u nemocných s nádorovými chorobami je možné shrnout takto:

- u nemocných s malignitami, kteří podstupují chirurgický výkon, se volí profylaxe pro daný typ operace;
- u nemocných s malignitou, na lůžku s akutním interním onemocněním, se aplikuje profylaxe jako u vysokého rizika tromboembolie;
- u nemocných s malignitami a centrálním žilním katétreem je indikována profylaxe pomocí LMWH nebo kumarinů;
- u nemocných s malignitou s chemoterapií nebo hormonální terapií se provádí rutinní profylaxe tromboembolie LMWH či kumariny;

- není doporučena rutinní profylaxe tromboembolie ke zlepšení přežití nemocných s nádory;
- u nemocných s malignitou je při antikoagulaci významné riziko krvácení – 13,3 % proti riziku krvácení u nemocných bez malignity – 2,1 %;
- nemocní s VTE a malignitou by se měli léčit antikoagulačně LMWH v domácím prostředí;
- zvýšené riziko tromboembolie přetrvává i po 3měsíční antikoagulační léčbě;
- pro léčbu antikoagulancie u onkologických nemocných není jednoznačně stanovená délka podávání. Antikoagulace se má podávat tak dlouho, jak dlouho je nádorové onemocnění aktivní [14,20,21].

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: J. B. Ballière et al. Anonymous Médical de Hotel-Dieu de Paris. Paris 1865: 652–695.
2. Bouillaud SD. Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med 1823; 1: 188–204.
3. Büller H, TenCate JW. Primary venous thromboembolism and cancer screening. Editorial. N Engl J Med 1998; 338: 1221–1222.
4. Malý J, Dulíček P, Blažek M et al. Trombofilní stavy – laboratorní a klinická diagnostika. Interv Akut Kardiolog 2007; 6 (Suppl B): B11–B16.
5. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. Brit J Haematol 2008; 141: 587–597.
6. Kakkar VV. Prevention and management of venous thrombosis. Br Med Bull 1994; 50: 871–903.
7. Levine M. Treatment of Thrombotic Disorders in Cancer Patients. Haemostasis 1997; 27 (Suppl 1): 38–43.
8. Prins MH. Cancer and thrombosis. Proc. Symposium Deep vein thrombosis. State of the art – Geneve 1999.
9. Widimský J, Malý J, Eliáš P et al. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007. Vnitř Lék 2008; 54 (Suppl 1): S25–S72.
10. Malý J, Dulíček P, Penka M et al. Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii. Vnitř Lék 2006; 52 (Suppl 1): 63–67.

11. Prandoni P et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1128–1233.

12. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144: 165–171.

13. Kucher N, Koo S, Quirrit R et al. Electronic alert to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 2005; 352: 969–972.

14. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW et al. American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Executive summary. Chest 2008; 133 (Suppl): 71S–109S.

15. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146–153.

16. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). J Clin Oncol 2004; 22: 1944–1948.

17. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. J Clin Oncol 2005; 23: 2130–2135.

18. Niers TM, Di Nisio M, Klerk CP et al. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. J Thromb Haemost 2007; 5: 1878–1882.

19. Kakkar AK. Current use of venous thromboembolism prophylaxis in cancer patients. Clin Adv Hematol Oncol 2009; 7: 231–233.

20. Malý J. Délka antikoagulační léčby a riziko recidiv u TEN – editorial. Vnitř Lék 2007; 53: 629–631.

21. 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: 1729–1735.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: maly@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 7. 7. 2009