

Dlouhodobá léčba tromboembolické nemoci u pacientů se zhoubným nádorem

Jan Šmrha^{1,2}, Petr Kessler³, Hynek Poul³, Michaela Harudová³

¹ Interní oddělení Nemocnice Pelhřimov, p.o.

² Kardiologické oddělení Nemocnice Jihlava, p.o.

³ Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov p.o.

Souhrn

Úvod: U pacientů léčených pro tromboembolickou nemoc asociovanou s nádorem (TENAN) je doporučena léčba nízkomolekulárním heparinem (LMWH) po dobu prvních 6 měsíců; iniciační terapeutická dávka může být po uplynutí 1 měsíce redukována na 60–75 %. Po 6 měsících by měla být terapie přehodnocena a následná léčba LMWH nebo warfarinem by měla být podávána nejméně do doby vyléčení nádoru nebo vzniku závažné kontraindikace. **Cíle:** Zjistit použití léčebných modalit po uplynutí 6 měsíců od diagnózy TENAN ve vztahu k průběhu nádorového onemocnění. **Sledovaná skupina:** 87 pacientů (49 mužů a 38 žen) ve věku 27–87 let (průměrný věk 64 let) s léčebných pro TENAN. **Metodika:** Pacienti byli prospektivně sledováni během léčby TENAN. Bylo analyzováno zastoupení pacientů, u nichž byl LMWH nahrazen warfarinem během prvních 6 měsíců a během celého sledování ve vztahu k průběhu nádorového onemocnění. Ke statistickému zhodnocení byly použity testy χ^2 a χ^2 s Yatesovou korekcí. **Výsledky:** Medián doby sledování od vzniku trombózy byl 445 dnů, průměrná doba sledování 743 dnů. 6 měsíců po diagnóze trombózy 9/30 (30 %) pacientů v kompletní remisi (CR) bylo léčeno warfarinem, zatímco pouze 3 z 12 (25 %) v parciální remisi (PR); 0 z 9 se stabilním onemocněním (SD) a 1 ze 13 s progresí onemocnění (7,7 %) byl léčen warfarinem. Pacienti v kompletní remisi a v parciální remisi byli léčeni warfarinem častěji než pacienti se stabilním či progredujícím nádorovým onemocněním ($P = 0,02$). Během celého sledování 25/30 (83,3 %) pacientů, jejichž nádor byl v 6 měsících od diagnózy trombózy v CR, bylo převedeno na warfarin, zatímco jenom 5/12 (41,7 %), 1/9 (11,1 %) a 1/13 (7,7 %) pacientů v PR, SD a progresi bylo převedeno na warfarin. Podíl pacientů v CR, převedených na warfarin, byl vyšší než podíl pacientů v PR ($P = 0,007$), v SD ($P = 0,0003$) a s progresí nádoru ($P < 0,0001$). Medián času od diagnózy trombózy do převodu z LMWH na warfarin byl u pacientů, kteří byli v 6 měsících v CR, 219 dnů a nebyl dosažen u pacientů, kteří v 6 měsících nebyli v CR. **Závěr:** Průběh maligního onemocnění je důležitým faktorem ve výběru léčebné strategie TENAN po 6 měsících i v následném období. Pacienti v kompletní remisi jsou častěji převedeni na léčbu warfarinem.

Klíčová slova: nízkomolekulární heparin – tromboembolická nemoc – warfarin – zhoubný nádor

Long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer

Summary

Background: The treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH) is recommended for patients with cancer associated thrombosis (CAT) during the first 6 months; the initial therapeutic dose can be reduced to 60–75 % after one month. The therapy should be reevaluated after 6 month and subsequent therapy using LMWH or warfarin is recommended indefinitely, unless the cancer is resolved or any major contraindications arise. **Aims:** To analyze the usage of various treatment modalities in CAT patients after the initial 6 month period according to the course of cancer. **Patients and methods:** 87 patients with CAT were followed prospectively during the treatment period. The proportion of patients, in whom LMWH was replaced by warfarin during the first 6 months and during the entire follow up, was analyzed in relation to the course of the cancer. The χ^2 test and χ^2 test with Yates correction were used for the statistical evaluation. **Results:** The median follow-up was 445 days, mean duration of follow up was 743 days. 6 months after the diagnosis of thrombosis 9/30 (31.0 %) patients with complete remission (CR) of the cancer were treated with warfarin, while only 3/12 (25 %), 0/9 (0 %) and 1/13 (7.7 %) of the patients with partial remission (PR), stable disease (SD) and progression, respectively, were treated with warfarin. Patients with CR and PR were more frequently treated with warfarin than patients with SD or progression ($P = 0.02$). 13 patients died during the first 6 months, and 8 patients were followed less than 6 months. During the entire follow up, 25/30 (83.3 %) patients were treated with warfarin.

patients with CR switched to warfarin, while only 5/12 (41.7 %), 1/9 (11.1 %) and 1/13 (7.7 %) patients with PR, SD, and progression, respectively, were treated with warfarin. The proportion of patients with CR which switched to warfarin was higher, than the proportion of patients with PR ($P = 0.007$), with SD ($P = 0.0003$), and with progression ($P < 0.0001$). Median time from thrombosis onset to the switch from LMWH to warfarin was 219 days in patients in complete remission after 6 months and was not reached in patients in PR, SD, and progression. **Conclusions:** The course of malignant disease is important for the choice of appropriate therapy of CAT after the initial period of LMWH therapy. The patients achieving complete remission are more prone to switch from LMWH to warfarin.

Key words: cancer – low-molecular-weight-heparin – venous thromboembolism – warfarin

Úvod

Riziko žilního tromboembolizmu je u pacientů s maligním onemocněním 4krát větší než u zdravé populace [1], s paraneoplastickou žilní trombózou/plicní embolií se tedy v běžné praxi setkáváme často, přesto dostupných dat o optimální léčebné strategii je relativně málo.

Na nutnost hledání vhodnější antikoagulační léčby u pacientů s tromboembolickou nemocí asociovanou s nádorem (TENAN) upozornila v roce 2000 studie Paretio et al, která u pacientů se zhoubným nádorem léčených warfarinem prokázala významně vyšší výskyt

krvácivých komplikací a statisticky nevýznamný trend k většímu výskytu trombotických komplikací oproti pacientům bez malignity [2].

Dle aktuálních evropských guidelines pro léčbu plicní embolie z roku 2014 se v úvodních 3–6 měsících podává nízkomolekulární heparin (LMWH) [3]. Tato léčebná strategie vede k signifikantnímu poklesu rekurence tromboembolické nemoci oproti skupině pacientů léčených warfarinem bez současného zvýšení rizika krvácivých komplikací [4,5].

O optimální léčbě po prvních 6 měsících léčby je v této době k dispozici poměrně malé množství dat, doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC guidelines) udávají následné léčebné možnosti: pokračování v léčbě LMWH, převedení pacienta na terapii warfarinem nebo ukončení antikoagulační léčby. Výběr konkrétní léčebné strategie má být učiněn individuálně v závislosti na úspěšnosti dosud podávané léčby, odhadu rizika rekurence, rizika krvácivých komplikací a preferenci pacienta.

Tab. 1. Zastoupení jednotlivých nádorových onemocnění v souboru

nádorové onemocnění	absolutní počet	zastoupení (%)
kolorektální karcinom	20	22,99
karcinom prsu	12	13,79
bronchogenní karcinom	9	10,34
karcinom ledviny	6	6,90
karcinom pankreatu	5	5,75
karcinom prostaty	4	4,60
myelom	4	4,60
karcinom ovaria	4	4,60
lymfom	3	3,45
karcinom močového měchýře	2	2,30
melanom	2	2,30
hepatocelární karcinom	2	2,30
karcinom endometria	2	2,30
gliom	2	2,30
karcinom nadledviny	1	1,15
karcinom nejasného původu	1	1,15
karcinom slinné žlázy	1	1,15
chronická lymfatická leukemie	1	1,15
karcinoid	1	1,15
karcinom varlete	1	1,15
schwannom	1	1,15
karcinom žaludku	1	1,15
neuroendokrinní karcinom	1	1,15
duplexní karcinom (prostate, močový měchýř)	1	1,15

Tab. 2. Diagnóza TENAN v časovém vztahu k nádorovému onemocnění

	absolutní počet	zastoupení (%)
před diagnózou nádorového onemocnění	15	17,24
mezi diagnózou a zahájením léčby	7	8,5
v pooperačním období	9	10,34
během protinádorové léčby	39	44,83
po ukončení léčby	14	16,9
během progresu onemocnění	3	3,45

Tab. 3. Zastoupení jednotlivých forem TEN

	absolutní počet	zastoupení (%)
trombóza hlubokých žil DK	36	41,4
trombóza hlubokých žil DK s plicní embolií	14	16,1
plícní embolie	28	32,2
trombóza v. portae a v. lienalis	5	5,7
ostatní	4	4,6

Cíle

Cílem naší práce bylo analyzovat zastoupení různých léčebných strategií TENAN po uplynutí prvních 6 měsíců léčby nízkomolekulárním heparinem.

Sledovaná skupina

Sledovanou skupinou bylo 87 pacientů (49 mužů a 38 žen) ve věku 27–87 let (průměrný věk 64 let) s TENAN. Zastoupení jednotlivých druhů nádorových onemocnění je uvedeno v tab. 1. Ačkoliv je s nejvyšším relativním rizikem vzniku TEN asociován mnohočetný myelom, tumory mozku a pankreatu [6], v naší sledované skupině byly nejčastější nádory kolorektální karcinom, karcinom prsu a bronchogenní karcinom, což odpovídá jejich vysokému výskytu v české populaci.

Tab. 2 udává, ve kterém období nádorového onemocnění byla trombóza diagnostikována; v tab. 3 je uvedeno procentuální zastoupení pacientů s plicní embolií, hlubokou žilní trombózou, kombinací hluboké žilní trombózy s plicní embolií a trombózou v jiné lokalizaci.

Metodika

Pacienti byli prospektivně sledováni během léčby TENAN. Kontrolní vyšetření zobrazovacími metodami bylo prováděno jen cíleně při podezření na rekurenci trombózy nebo před plánovaným vysazením antikoagulační léčby, nebylo prováděno systematicky před převodem z LMWH na warfarin. Bylo analyzováno zastoupení pacientů, u nichž byl LMWH nahrazen warfarinem během prvních 6 měsíců a během celého sledování ve vztahu k průběhu nádorového onemocnění. Ke statistickému zhodnocení byly použity testy χ^2 a χ^2 s Yatesovou korekcí.

Výsledky a zhodnocení

Medián doby sledování od vzniku trombózy byl 445 dnů, průměrná doba sledování 743 dnů. Typ a lokalizace nádoru ani forma TEN neovlivnily rozhodování o načasování převodu z LMWH na warfarin. Nádorové onemocnění bylo po 6 měsících od vzniku trombózy v kompletní remisi (CR) u 30 pacientů (34 %), v partiální remisi (PR) u 12 (14 %), stabilní (SD) u 9 (10 %), progredující (PG) u 13 (14 %). 13 (15 %) pacientů zemřelo, 8 pacientů bylo sledováno méně než 6 měsíců a u 2 nebyla k dispozici data o stavu nádorového onemocnění.

6 měsíců po diagnóze trombózy 9 z 30 (30 %) pacientů v CR bylo léčeno warfarinem, zatímco ve skupině v PR pouze 3 ze 12 (25 %). Ve skupině pacientů se SD nebyl warfarinem léčen žádný z 9 a u nemocných s progresí pouze 1 ze 13 (7,7 %). Pacienti v CR nebo PR byli léčeni warfarinem častěji než pacienti se stabilním či progredujícím nádorovým onemocněním ($P = 0,02$). Během celé doby sledování 25 ze 30 (83,3 %) pacientů, jejichž nádor byl v 6 měsících od diagnózy trombózy v CR, bylo převedeno na warfarin, zatímco jenom 5 ze 12 (41,7 %), 1 z 9 (11,1 %) a 1 ze 13 (7,7 %) pacientů v PR, SD a progresi bylo převedeno na warfarin. Podíl pacientů v CR převedených na warfarin byl vyšší než podíl

pacientů v PR ($P = 0,007$), v SD ($P = 0,0003$) a s progresí nádoru ($P < 0,0001$).

Medián času od diagnózy trombózy do převodu z LMWH na warfarin byl u pacientů, kteří byli v 6 měsících v CR, 219 dnů a nebyl dosažen u pacientů, kteří v 6 měsících nebyli v CR.

Během prvních 6 měsíců od diagnózy TENAN nebyla pozorována žádná symptomatická rekurence trombózy, byla pozorována 4 velká krvácení, a to 3krát při léčbě LMWH a 1krát při léčbě warfarinem; tento pacient byl poté znovu převeden na LMWH.

Diskuse

Přes rozšiřující se poznatky zůstává léčba TENAN pro klinického lékaře výzvou i s ohledem na mnoho jejích specifík – pacienti s onkologickým onemocněním častěji podstupují invazivní zákroky, jsou více ohroženi malnutricí, infekčními nemocemi, zhoršením renálních a jaterních funkcí či trombocytopenií indukovanou protinádorovou léčbou. Výhodou LMWH v těchto situacích je oproti warfarinu významně kratší doba účinku, jednodušší nastavení optimální dávky, menší ovlivnění účinku event. malnutricí či interkurentní infekcí, absence lékových interakcí. Významným pozitivem LMWH je i vliv na dlouhodobé přežití u pacientů, kteří v době diagnózy trombózy neměli metastázy [7]. Naproti tomu těžká renální insuficience nebo významné kolísání renálních funkcí favorizují užití warfarinu [8]. LMWH také není možno podávat pacientům s heparinem indukovanou trombocytopenií nebo s polyvalentní alergií na LMWH.

Současná doporučení pro léčbu paraneoplastické TEN vycházejí především z randomizované studie CLOT [4] a metaanalýzy Akleho et al [9], které prokázaly nižší rekurenci TEN při léčbě LMWH oproti léčbě warfarinem v iniciačních 6 měsících. Další studie včetně studie CATCH [5,10,11] sice nepřinesly zásadní statisticky významné výsledky, což bylo vesměs dáno tím, že neměly dostatečný počet pacientů, nicméně vždy potvrdily stejné trendy jako studie CLOT. Podávání LMWH v období 6–12 měsíců od vzniku trombózy podporují i výsledky recentně publikované studie DALTECAN [12], která prokázala, že výskyt velkého krvácení i rekurence trombózy je nejvyšší během 1. měsíce od stanovení diagnózy a po uplynutí 6 měsíců je výskyt krvácivých komplikací malý. Hlavním faktorem ovlivňujícím strategii léčby TENAN po iniciační terapii LMWH je následný stav a průběh maligního onemocnění, což potvrzuje i naše práce. Při léčbě vždy zohledňujeme i pacientovy preference, nicméně nedávný průzkum [13] ukázal, že obavy mnohých kliniků z odmítání subkutánní aplikace léků pacienty mohou být přehnané – 39 % léčených považovalo za nejdůležitější vlastnost antikoagulancia co nejmenší interferenci s podávanou protinádorovou léčbou, pro 24 % nemocných bylo zásadní nízké riziko rekurence TENAN a pro 19 % pacientů nízké riziko krvácivých komplikací. Forma aplikace byla nejdůležitější vlastností preparátu pro pouhých 13 % nemocných [13].

Významný počet plicních embolií u onkologicky nemocných je diagnostikován náhodně při CT vyšetření z jiné indikace. Odhaduje se, že 3,1 % všech onkologicky nemocných má takto zjištěnou TENAN. Práce van der Hulleho et al, zabývající se léčbou náhodně zjištěné TENAN při CT, srovnávala 3 terapeutické postupy: nepodávání antikoagulační léčby, terapii LMWH a terapii warfarinem. Rekurence tromboembolie byla nejvyšší u neléčených pacientů (12 %) a nelišila se mezi pacienty léčenými LMWH a warfarinem (6,2 vs 6,4 %), ale skupina léčená LMWH měla významně nižší riziko velkých krvácivých komplikací (3,9 % vs 13 %). Riziko rekurence bylo stejné u subsegmentální náhodně zjištěné plicní embolie ve srovnání s proximálněji lokalizovanou embolií. Výše uvedené výsledky podporují léčbu náhodně zjištěné TENAN nízkomolekulárním heparinem a stejný terapeutický přístup k subsegmentální plicní embolii jako k embolii lokalizované proximálně [14]. Tento přístup dlouhodobě používáme i na našem pracovišti.

Je možné, že management léčby pacientů s TENAN v budoucnu zásadním způsobem změní nová antikoagulační. Pro jejich užití v indikaci léčby trombózy asociované s nádorem nemáme zatím dostatek důkazů, nicméně první studie naznačují dobrou účinnost i bezpečnost užití nových antikoagulancií v této indikaci [15,16]. Více odpovědí by měla přinést probíhající studie SELECT-D, která bude první randomizovanou kontrolovanou studií srovnávající head-to-head LMWH a nové antikoagulans v léčbě TENAN – konkrétně dalteparin a rivaroxaban.

Nezodpovězenou otázkou zůstává optimální léčebná strategie u onkologických pacientů majících vyjma TENAN ještě jinou indikaci k chronické antikoagulaci, např. fibrilaci síní nebo umělou chlopenní náhradu.

Literatura

- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6): 809–815.
- Palareti G, Legnani C, Lee AY et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84(5): 805–810.
- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. [Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)]. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033–69, 3069a–3069. Dostupné z WWW: <<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/43/3033.full.pdf>>. Erratum in Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. [Eur Heart J 2015]. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. [Eur Heart J 2015]
- 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(2): 146–153.
- Lee AY, Bauersachs R, Janas MS et al. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. *BMC Cancer* 2013; 13: 284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-284>>.
- Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; 103(7): 947–953.
- Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2123–2129.
- Prandoni P. The treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the era of the novel oral anticoagulants. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(16):2391–2394.
- Akl EA, Barba M, Rohilla S et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(2): CD006650. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006650.pub2>>.
- 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(15): 1729–1735.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al. [LITE Trial Investigators]. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119(12): 1062–1072.
- 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(6): 1028–1035.
- Noble S, Matzdorff A, Maraveyas A et al. Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. *Haematologica* 2015; 100(11): 1486–1492.
- van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost* 2016; 14(1): 105–113.
- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; 147(2): 475–483.
- van Es N, Coppens M, Schulman S. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124(12): 1968–1975.

MUDr. Jan Šmrha

✉ jansmrha@centrum.cz

Interní oddělení Nemocnice Pelhřimov, a.s.

www.hospital-pe.cz

Doručeno do redakce 25. 2. 2016

Přijato po recenzi 26. 4. 2016