

Trombóza a zhoubné nádory

MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov, p. o.

V článku jsou formulována doporučení pro klinickou praxi: 1. pacient s idiopatickou tromboembolickou nemocí (TEN) by měl být vyšetřen s cílem zjistit známky zhoubného nádoru (ZN). Vyšetření by mělo zahrnovat anamnézu, fyzikální vyšetření, sonografii břicha a pánve, rtg plic, u mužů PSA, u žen gynekologické vyšetření a mammografii. Další vyšetření (endoskopie, CT) by mělo být provedeno cíleně při podezření na ZN. 2. V pooperační profylaxi TEN lze použít nízkomolekulární heparin (LMWH), nefrakcionovaný heparin (UFH) 3× denně 5 000 U nebo fondaparinux. V našich podmínkách je preferován LMWH. Po velkých onkologických operacích je doporučena profylaxe po dobu 4 týdnů. Pro nemocné s vysokým rizikem krvácivých komplikací je rozumnou alternativou intermitentní pneumatická komprese. 3. U pacientů se ZN upoutaných na lůžko nebo hospitalizovaných pro akutní onemocnění je doporučena profylaxe LMWH. U pacientů s mnohočetným myelomem je doporučena profylaxe LMWH během indukční terapie zahrnující nejméně 2 trombogenní léky (thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, anthracykliny). U ostatních pacientů se ZN není indikována paušální farmakologická profylaxe TEN, ta by měla být zvažována zejména při pozitivní anamnéze TEN nebo při nakupení dalších rizikových faktorů TEN.

Klíčová slova: zhoubný nádor, tromboprophylaxe, heparin, nízkomolekulární heparin.

Thrombosis and sarcomas

Guidelines for clinical practice are formulated in the article: 1. Patients with idiopathic venous thromboembolism (VTE) should be evaluated for cancer. The examination including history, physical examination, chest X-ray, abdominal and pelvic ultrasonography, PSA testing in men and pelvic examination and mammography in women seems to be appropriate. Additional testing (CT and endoscopy) should be indicated only in case of suspicion of cancer. 2. For patients undergoing cancer surgery, pharmacological prophylaxis is recommended. Low molecular weight heparins (LMWHs), unfractionated heparin (UFH) 5 000 U three times a day, or fondaparinux can be used; LMWHs are most suitable in Czech Republic. For patients undergoing major cancer surgery extended prophylaxis for 4 weeks is recommended. Intermittent pneumatic compression is a reasonable alternative for patients who have a high risk of bleeding. 3. For cancer patients, who are bedridden, or hospitalized with an acute illness, thromboprophylaxis with LMWH is recommended. Patients with multiple myeloma, undergoing induction therapy, including 2 or more thrombogenic drugs (thalidomide, lenalidomide, dexamethasone, prednisone, and anthracyclines) should be treated with LMWH. In other cancer patients, pharmacological thromboprophylaxis is not generally recommended, however, thromboprophylaxis should be considered in patients with history of VTE, or with multiple risk factors.

Key words: cancer, thromboprophylaxis, heparin, low molecular heparin.

Med. Pro Praxi 2009; 6(1): 22–24

Úvod

Onemocnění ZN zvyšuje různými mechanismy riziko TEN. Trombotické komplikace pak mohou zásadním způsobem ovlivnit kvalitu života pacientů a mohou vést i k jejich úmrtí. Z toho vyplývá snaha adekvátními profylaktickými opatřeními riziko TEN u pacientů se ZN snížit. K tomuto účelu je možno využít fyzikálních metod (kompresní punčochy, intermitentní pneumatická komprese) a metod farmakologických, spočívajících v ovlivnění různých mechanismů hemostázy. Nejčastěji používanými léky jsou LMWH, UFH a fondaparinux. Farmakologická profylaxe TEN je ve většině případů účinnější než fyzikální prostředky, je však provázena zvýšeným rizikem krvácivých komplikací. Očekávaný přínos farmakologické profylaxe je tedy třeba vždy hodnotit v kontextu rizika krvácení.

Pro klinickou praxi jsou důležité odpovědi na následující otázky:

1. Je vhodné u pacienta s idiopatickým TEN pátat po okultním ZN?

2. Jaká tromboprophylaxe by měla být použita v pooperačním období po operaci pro ZN?
3. U kterých pacientů se ZN je indikována tromboprophylaxe i mimo pooperační období?

Je vhodné u pacienta s idiopatickým TEN pátat po okultním ZN?

TEN může být prvním projevem ZN nebo komplikací již pokročilého nádorového onemocnění. Tyto skutečnosti, známé z klinické praxe, byly popsány v několika studiích. V letech 1977–1992 bylo v rozsáhlé studii (1) dlouhodobě sledováno 15 348 pacientů s hlubokou žilní trombózou a 11 305 pacientů s plicní embolií. Incidence ZN byla v následném období, 3× vyšší než očekávaná. Pravděpodobnost záchytu nového ZN byla v prvních 6 měsících trojnásobná, v dalším období se postupně snižovala až k hodnotě těsně nad 1,0. 40 % pacientů se ZN diagnostikovaných v prvním roce po TEN mělo v době diagnózy již vzdálené metastázy.

Incidence nově diagnostikovaného ZN je vyšší u idiopatické trombózy než u trombózy provokované (2). U karcinomu pankreatu a prostaty je TEN častěji prvním projevem dosud nepoznaného ZN, u pacientů s nádorem prsu, plic, dělohy a mozku bývá TEN většinou projevem již pokročilého nádorového onemocnění (2).

V italské studii (3) byli pacienti s první epizodou idiopatické TEN po provedení základního vyšetření randomizováni buď k extenzivnímu vyšetření zaměřenému na vyhledávání skrytého ZN (n = 99) nebo jen ke sledování (n = 102). Během extenzivního vyšetření zahrnujícího mimo jiné CT břicha a pánve a endoskopii zaživačického traktu byl odhalen u 13,1 % pacientů okultní ZN, v dalším 1 % byl zachycen ZN během ročního sledování. V kontrolní skupině bylo během dvouletého sledování zjištěno u 9,8 % pacientů nové onemocnění ZN. Průměrné zpoždění diagnózy bylo 10,6 měsíce. Mortalita na zhoubný nádor byla v průběhu 2 let snížena jen statisticky nevýznamně – o 1,9 %.

V rozsáhlé přehledné práci (4) bylo analyzováno 36 studií a zjištěno, že po prodělaném idiopatickém TEN byl u 6,1 % nemocných diagnostikován dosud nezjištěný ZN, po roce byla prevalence nově diagnostikovaného ZN 10 %. Extenzivní screening, zahrnující CT břicha a pánve zvýší časný záchyt ZN z 49,4 % na 69,7 %. Nicméně, protože nebylo dosud v žádné studii prokázáno snížení mortality v důsledku extenzivního hledání okultního ZN a extenzivní vyšetřování může pacienta poškodit (záření při CT vyšetření, reakce na kontrastní látku, nežádoucí účinky premedikace před endoskopickým vyšetřením, psychické trauma), většina autorů se shoduje v těchto názorech:

Pacient s idiopatickým TEN by měl být důkladně vyšetřen s cílem detekovat projevy ZN. Vyšetření by mělo zahrnovat cílenou anamnézu, podrobné fyzikální vyšetření včetně vyšetření konečníku a prsů, rtg plic, případně sonografii břicha a pánve, u mužů PSA, u žen gynekologické vyšetření a mamografii. Případné další vyšetření (endoskopie, CT) by mělo být provedeno cíleně při podezření na ZN (5).

Jaká tromboprofylaxe by měla být použita v pooperačním období po operaci pro ZN?

V řadě studií byla porovnávána účinnost a bezpečnost UFH a LMWH v pooperačním období s nejednoznačnými výsledky. V metaanalýze těchto studií (6) byl zachycen statisticky nevýznamný trend ve prospěch LMWH v ovlivnění mortality (RR, 0,89; 95 % confidence interval (CI), 0,61–1,28), symptomatické TEN (RR, 0,73; 95 % CI, 0,23–2,28), výskytu plicní embolie (RR, 0,60; 95 % CI, 0,22–1,64), malého krvácení (RR, 0,88; 95 % CI, 0,47–1,66) a velkého krvácení (RR, 0,95; 95 % CI, 0,51–1,77). LMWH byly statisticky významně účinnější v profylaxi všech žilních trombóz (RR, 0,72; 95 % CI, 0,55–0,94).

Kromě toho se zdá, že přinejmenším u některých ZN může i krátkodobé profylaktické podání LMWH snížit mortalitu ve vzdálenějším horizontu. Při porovnání Certoparinu s UFH u pacientek po operaci pro gynekologický nádor byla po 650 dnech zjištěna redukce mortality (8). V dalších ojedinělých studiích byly zkoumány i jiné profylaktické postupy. U pacientek po operaci pro gynekologický nádor byla porovnávána účinnost LMWH s intermitentní pneumatickou kompresí (9), byla zjištěna stejná antitrombotická účinnost v krátkodobém sledování. Při porovnání dalteparinu a fondaparinuxu ve skupině pacientů s rizikovou abdominální operací byla

zjištěna nevýznamně vyšší účinnost fondaparinuxu a zároveň nevýznamně lepší bezpečnost dalteparinu (10).

Vzhledem k přetrvávání rizika trombózy v pooperačním období i po propuštění z hospitalizace byl zkoumán přínos extendované profylaxe, obdobně jako u velkých ortopedických operací. Pacienti po břišní operaci pro maligní nádor byli randomizováni ke standardní léčbě 40 mg enoxaparinu po dobu 6–10 dní nebo k extendované profylaxi stejnou dávkou po dobu dalších 21 dní (11). Mezi 25. a 31. dnem byla provedena bilaterální venografie. Byla prokázána významná redukce incidence TEN 12 % vs. 4,8 % ve skupině s extendovanou profylaxí, tento efekt přetrvával i při kontrole 3 měsíce po operaci (13,8 % vs. 5,5 %).

V souladu s doporučením VIII. ACCP konference (12) lze tedy konstatovat, že v pooperační profylaxi TEN je možno podat LMWH nebo UFH v dávce 3x denně 5 000 U nebo fondaparinux. V našich podmínkách je při zvážení kvality života pacienta i ekonomických aspektů optimální použití LMWH. Po rozsáhlých operacích pro ZN je doporučena prodloužená profylaxe po dobu 4 týdnů. Pro nemocné s vysokým rizikem krvácivých komplikací je rozumnou alternativou použití intermitentní pneumatické komprese.

U kterých pacientů se ZN je indikována tromboprofylaxe i mimo pooperační období?

Na podávání farmakologické tromboprofylaxe je možno nahlížet ze dvou hledisek. Jedním hlediskem je ovlivnění výskytu trombózy, druhým hlediskem je případný protinádorový efekt heparinů, který se projevuje snížením celkové mortality.

V několika studiích byla zkoumána účinnost tromboprofylaxe u hospitalizovaných pacientů.

Ve studii MEDENOX (13) bylo zjištěno, že u pacientů hospitalizovaných pro akutní interní onemocnění (srdeční nebo respirační selhání, infekce, revmatické onemocnění a zánětlivé střevní onemocnění) s již bazálně zvýšeným rizikem TEN (chronická srdeční nebo respirační insuficience, vysoký věk, imobilita, ZN, anamnéza TEN) dochází při léčbě enoxaparinem ke snížení incidence TEN, konkrétně v podskupině pacientů se zhoubným nádorem o 50 %.

Důležité je vytvoření dobře fungujícího lokálního nemocničního systému profylaxe TEN. U neoperovaných hospitalizovaných pacientů se zhoubnými nádory vedlo použití standardi-

zovaného protokolu profylaxe TEN ke snížení výskytu symptomatické TEN z 9,6 % na 0 (14). Přitom adekvátně vedená tromboprofylaxe vedla ke snížení nákladů na hospitalizaci (15).

Probíhající chemoterapie je rovněž rizikovou situací pro vznik TEN. Například neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie zvyšuje riziko pooperační trombózy (16). Chemoterapie zvyšuje též riziko trombotických komplikací, je-li přidána k terapii tamoxifenem (17). Významnými faktory, zvyšujícími riziko TEN během chemoterapie jsou počet trombocytů nad $350 \times 10^9/l$, anémie nebo podávání erytropoetinu, podávání G-CSF a lokalizace nádoru (plíce, žaludek, lymfomy) (18).

Specifickou skupinu tvoří pacienti s mnohočetným myelomem, kteří jsou ohroženi především během indukční chemoterapie, pokud tato obsahuje nejméně 2 z následujících látek: thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, anthracykliny. Podání LMWH u těchto pacientů významně snižuje riziko TEN (19, 20).

Z uvedeného vyplývají následující doporučení pro klinickou praxi.

U pacientů se ZN, kteří jsou upoutaní na lůžko nebo hospitalizovaní pro akutní interní onemocnění, je indikována tromboprofylaxe LMWH. U pacientů s mnohočetným myelomem je indikována profylaxe LMWH během indukční terapie zahrnující nejméně 2 trombogenní léky (thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, anthracykliny).

U ostatních pacientů se ZN není indikována paušální farmakologická profylaxe TEN, tato by měla být zvažována individuálně, zejména při výskytu TEN v anamnéze nebo při nakupezení dalších rizikových faktorů TEN.

Literatura

1. Sorensen HT, Mellemejaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1169–1173.
2. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost.* 1997; 78: 1316–1318.
3. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 884–889.
4. 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.* September 2, 2008; 149(5): 323–333.
5. Agnes YY Lee. Thrombosis and Cancer: The Role of Screening for Occult Cancer and Recognizing the Underlying Biological Mechanisms. *Hematology* 2006: 438–443.

6. Akl EA, Terrenato I, Barba M, et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 23; 168(12): 1261–1269.
7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133; 381–453.
8. von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F, et al. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol* 2000; 16(4): 815–824.
9. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98(6): 989–995.
10. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. (PEGASUS investigators): Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005; 92(10): 1212–1220.
11. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002 Mar 28; 346(13): 975–980.
12. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133; 381–453.
13. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003 Jun; 14(4): 341–346.
14. Elreda L, Vora RK, Cohen AJ. Standardized Thromboprophylaxis Increases Compliance and Reduces Venous Thrombotic Events (TEN) in Hospitalized Cancer Patients, abstract #3020, 50th ASH annual meeting, San Francisco, 6. 12.–9. 12. 2008.
15. Amin A, Hussein M, Battleman D, et al. Appropriate VTE Prophylaxis Is Associated with Lower Direct Medical Costs among Medical and Surgical Patients in the United States. Abstract#1287, 50th ASH annual meeting, San Francisco, 6. 12.–9. 12. 2008.
16. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1266–1271.
17. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2731–2737.
18. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005 15; 104(12): 2822–2829.
19. Kessler P, Pour L, Gregora E, et al. (Czech myeloma group): Low molecular weight heparins are effective and safe in thromboprophylaxis in newly diagnosed myeloma patients during the induction therapy. Abstract #P-M-519 *J Thromb Haemost* 2007; 5(Supplement 2): P-M-519.
20. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Mar 11; 367(9513): 825–831.

MUDr. Petr Kessler

*Oddělení hematologie a transfuziologie,
Nemocnice Pelhřimov, p. o.
Slovanského Bratrství 710, 393 38 Pelhřimov
pkessler@hospital-pe.cz*
