

**ZPRÁVA Z MEZINÁRODNÍ KONFERENCE
CONTROVERSIES IN VTE MANAGEMENT,
17.- 18. SEPTEMBER, BUDAPEST**

H. FRAŇKOVÁ,
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Trombembolická nemoc / TEN/ velmi často doprovází nebo

dokonce předchází onkologická onemocnění. TEN je druhou nejčastější příčinou úmrtí onkologických pacientů. Klinicky rozpoznána je cca v 15% případů, zatímco při sekci je prokázána přítomnost TEN ve 35 %- 50% případů / C.M. Kessler, USA/.

Mechanismy, které vedou k hyperkoagulačnímu stavu u onkologických pacientů jsou různé:

- aktivace trombocytů nádorovými buňkami nebo cytokiny vede k vytváření agregátů nádorových buněk a trombocytů
- zvýšená aktivita koagulačního faktoru F VII, fibrinogenu, von Willebrandova faktoru nebo jiného koagulačního faktoru je spojená s hyperkoagulačním stavem
- přímá aktivace koagulačního faktoru F X cysteinovými proteasami uvolněnými z tumorosních buněk, tzv. „cancer procoagulant“, častá zejména u nádorů zažívacího traktu
- uvolnění tkáňového faktoru a látek analogických tromboplastinu z nádorových buněk vede k aktivaci F VII a spuštění koagulace zevní cestou.

Významná je rovněž změna průtoku krve útlakem cévních struktur rostoucím nádorem.

Navržená klasifikace rizika hluboké žilní trombózy, publikovaná r. 1998/ Chest/:

Malé riziko:	malý operační zákrok Věk méně než 40 let Žádný rizikový faktor
Střední riziko:	velký chirurgický zákrok Věk více než 40 let Žádný rizikový faktor
Velké riziko:	velký chirurgický zákrok Věk více než 40 let Infarkt myokardu Další rizikové faktory / obezita, imobilizace apod./
Nejvyšší riziko:	velký chirurgický zákrok Věk více než 40 let Rodinná či osobní anamnéza TEN Maligní onemocnění Totální endoprotéza kyčelního, kolenního kloubu Hereditární trombofilie

Onkologičtí pacienti, kteří podstupují chirurgický zákrok, patří mezi nejvíce rizikovou skupinu pacientů.

Riziko TEN je dáno i typem operace:

- cca 40% riziko TEN je u urologických operací,
- cca 20% riziko u gynekologických operací
- cca 28% riziko u neurochirurgických operací
- cca 50- 60% riziko TEN je u ortopedických operací.

(Cancer Metastasis Rev. 1992)

Jaké jsou formy TEN u vysoce rizikových onkologických pacientů, kteří podstupují závažnou operaci?

- Incidence trombózy lýtkových žil: 40 % - 80 %
- Trombóza proximální žíly (femorální, ileofemorální apod.): 10 % - 20 %
- Plicní embolie : 4 % - 10 %
- Fatální plicní embolie: 1 % - 5 % . /Chest, 1998/

U onkologických pacientů vzrůstá riziko nejen v období chirurgického zákroku, ale také v dalších situacích: při současně probíhající chemoterapii, radioterapii, hormonoterapii či při zavedení centrální venosní kanyly.

Dalšími faktory zvyšujícími riziko TEN jsou věk, obezita, imobilizace, nutriční stav, vrozený hyperkoagulační stav a další. Například Tamoxifen podávaný u žen s nádorem prsu zvyšuje riziko trombózy pravděpodobně snížením aktivity proteinu S / inhibitoru plasmatické koagulace/.

U žen s nádorem prsu, podstupujícím adjuvantně hormonoterapii Tamoxifen či kombinovanou terapii CMF + Tamoxifen, byl výskyt trombózy 1,4 % ve skupině se samostatnou hormonoterapií versus 13,6 % ve skupině s kombinovanou terapií. / Pritchard et al., J. Clin. Oncol., 1996/. Jiná studie, kdy pacientky s nádorem prsu, IV. klin. stadium, dostávaly kombinovanou chemoterapii CMFVP, prokázala 6x vyšší výskyt trombózy v průběhu chemoterapie nežli v období po ukončení chemoterapie. / Goodnough et al, Cancer 1985/.

V terapii tromboembolické nemoci užíváme nefrakcionovaný heparin UFH nebo nízkomolekulární heparin LMWH. Řada studií

srovnávala účinnost těchto terapeutických postupů. LMWH je minimálně stejně tak účinný v terapii TEN – hodnoceno % rekurentních trombózy – jako UFH. Většina studií prokázala současně nižší riziko krvácení při léčbě LMWH a v posledních letech sledovanou lepší kvalitu života pacientů léčených LMWH / např. Levine et al., N. Engl. J. Med., 1996/. Tyto závěry vedly k širokému užívání LMWH u onkologických pacientů.

Při profylaxi TEN užíváme mechanické pomůcky – elastický obvaz, punčochy, pneumatická komprese- a farmaka – UFH, LMWH, perorální antikoagulanty. U pacientů podstupujících operační zákrok volíme mezi UFH a LMWH. Srovnáním účinnosti těchto dvou profylaktických postupů se zabývala řada studií, např. Enoxacan / B.J. Surgery, 1997/. Ta prokázala o něco nižší výskyt trombózy v případě profylaktického užívání LMWH – 14,4 % versus 17,6 %. Ce se týče dávkování, u onkologických pacientů podstupujících operační zákrok je doporučováno podávat Enoxaparin 40 mg / den sc., či Dalteparin 5000 j. sc. / den. Riziko trombózy je při tomto dávkování podstatně nižší. Např. Bergquist et al./ B.J. Surg. 1995/ prokázal výskyt trombózy 8,5 % při profylaktickém podávání Dalteparinu 5 000 j. sc. / den, zatímco při dávkování 2 500 j. sc. / den byl výskyt trombózy 14,9 %. Co se týče krvácivých komplikací, rozdíl byl nesignifikantní – kolem 4% v obou skupinách.

V případě centrálních venosních katetrů, které jsou u onkologických pacientů často doprovázené trombózou, bylo doporučeno profylaktické podávání Warfarinu nebo LMWH – po celou dobu zavedené kanyly. Studie Bern et al./ Ann Intern Med., 1990 /, prokázala výrazné snížení incidence trombózy – 9,5 % versus 37,5% - u pacientů s centrálním venosním katetrem, kteří dostávali Warfarin 1 mg denně po dobu 90 dní oproti kontrolní skupině pacientů bez antikoagulační terapie. LMWH se zdá být v této indikaci ještě účinnější – podávání Dalteparinu v dávce 2 500 j. sc. / den po dobu 90 dní vedlo ke snížení incidence trombózy ze 62 % / kontrolní skupina bez LMWH/ na 6 % . – Monreal et al., Thromb. Haemost. 1995/.

V případě dlouhodobé profylaxe užíváme nejčastěji perorální antikoagulanty. U onkologických pacientů často diskutujeme o účinnosti a bezpečnosti této terapie. Podávání Warfarinu ve srovnání s dlouhodobým podáváním LMWH je zatíženo až 4x vyšším rizikem krvácení. / Pini, 1994, Das, 1995/. U onkologických pacientů profylaktické užívání Warfarinu také častěji selhává – do 4 měsíců terapie Warfarinem při udržení INR 2,0 – 3,0 je asi 3x vyšší incidence rekurentní trombózy nežli u pacientů bez maligního onemocnění. / Mayo Clin. Proc., 1995/. Ojedinele se objevují zprávy i o podávání malých dávek Warfarinu – s udržováním INR mezi 1,3 – 1,9 INR. Tento postup je na základě v případě rekurentních trombózy u pacienta, kde plná antikoagulační terapie Warfarinem představuje vysoké riziko krvácení / např. pacienti s disseminovaným nádorovým onemocněním/. Levine et al. /Lancet 1994/ prokázal 85 % redukci výskytu rekurentní trombózy tímto postupem oproti skupině bez profylaktické antikoagulační terapie.

Nejnovější poznatky z klinických studií ukazují, že heparin a zejména nízkomolekulární heparin mají i protinádorový účinek, jehož mechanismus zatím není znám. Studie s podáváním profylaktických dávek UFH u pacientů s malobuněčným bronchogenním karcinomem prokázala nejen snížení rizika trombózy ve skupině pacientů dostávajících heparin po dobu 5 týdnů, ale také lepší odpověď na protinádorovou chemoterapii u této skupiny – 37% kompletních remisí versus 24 % u skupiny bez terapie, 317 dní median survival versus 261 dní u kontrolní skupiny. – Le Beau, Cancer 1994.

Ve studiích srovnávajících profylaktické podávání UFH a LMWH u pacientek s nádorem ovaria, podstupujících resekční zákrok, byla posuzována i mortalita na onkologické onemocnění 26 měsíců po operaci – 21,4% ve skupině s LMWH oproti 37,5 % ve skupině s UFH – Thromb. Haemost. 1997. Podobné jsou závěry metaanalýz klinických studií –Lensing et al. – 1995, Siragusa et al., 1996, porovnávající terapii trombózy UFH a LMWH u onkologických pacientů. Ve skupině léčené LMWH byla prokázána zhruba poloviční incidence rekurentní trombózy a závažného krvácení, a podstatně nižší mortalita po 3 měsíčním sledování - 12 % versus 28 %, resp. 14% versus 28 % Zdá se tedy, že heparin, a zejména nízkomolekulární heparin, ovlivňují i protinádorovou léčbu a zlepšují přežívání pacientů s onkologickým onemocněním. Mechanismus tohoto účinku zatím

není známý a jistě bude předmětem vědeckého zkoumání i dalších klinických studií. Dle dr. A.K. Kakkara / UK/ nízkomolekulární heparin:

- ovlivňuje apoptosu nádorových buněk
- zvyšuje onkogenní expresi
- snižuje multi drug resistenci
- ovlivňuje angiogenesi
- in vitro byl prokázán inhibiční vliv heparinu na růst nádorových buněčných linií.