

# Žilová trombóza ako paraneoplastický jav

<sub>1</sub>Dostálová K, <sub>2</sub>Palacka P, <sub>3</sub>Kovačičová L'

<sub>4</sub>Kukučková L, <sub>4</sub>Gajdošová K, <sub>1</sub>Moricová Š

1- Katedra preventívnej a klinickej medicíny,

Fakulta verejného zdravotníctva SZU, Bratislava

2- Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

3- I. interná klinika SZU, Bratislava

4- Oddelenie dlhodobo chorých,

Nemocnica akad. L. Déreera, FNsP Bratislava

**XXX.Výročná konferencia SSVPL SLS**  
**Bojnice 15.-17.10.2009**



# Paraneoplastické syndrómy

- Súbory príznakov vyvolaných malígnym procesom na diaľku bez priameho mechanického pôsobenia primárneho nádoru alebo metastázy
- Výsledkom zložitých metabolických interakcií buniek nádorového tkaniva s organizmom

## Paraneoplastické syndrómy

### podľa orgánových prejavov:

- endokrinné
- kožné
- neurologické
- hematologické a cievne
- gastroenterologické
- celkové a metabolické

# História

1865 - 1.x popísal Armand Trousseau u pacienta s adenoca pankreasu

## Trousseau's syndrome

A. Trousseau pôsobil v najstaršej európskej nemocnici Hôtel-Dieu založenej v r. 651. Nemocnica funguje doteraz, nachádza sa blízko Notre-Dame v Paríži.



# Epidemiológia VTE u onkologických pacientov

- onkologickí pacienti majú minimálne **6-násobne** vyššie riziko vzniku VTE *vs.* neonkologickí
- VTE = najčastejšia komplikácia u onkologických pacientov s výskytom 4-20 %
- VTE sa v onkológii spája s významným skrátením celkového prežívania
- chirurgická liečba pacientov s nádorovým ochorením sa spája s viac ako 2-násobným rizikom pooperačnej DVT a 3-násobným rizikom fatálnej PE

# Epidemiológia VTE u onkologických pacientov

- populačná Švédska štúdia

v čase stanovenia dg trombózy venograficky

**13,7%** pacientov - pozitívna anamnéza na malignitu

do pol roka po stanovení dg. žilovej trombózy

**4,7%** pacientov

do 4 rokov od stanovenia dg. žilovej trombózy

**10,8%**

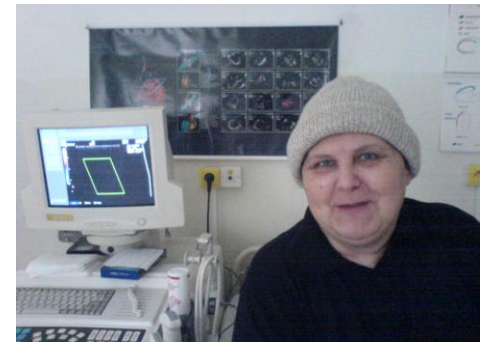
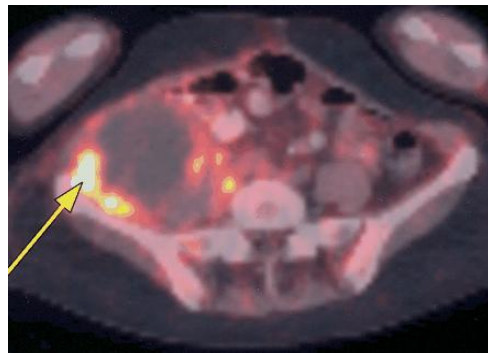
(Nordström, 1994)



# Tumory, pri ktorých sa najčastejšie vyskytuje žilová trombóza

- tumory tráviaceho traktu produkujúce mucín  
tumory pankreasu- trombophlebitis saltans et migrans
- hematologické malignity
- ďalšie solídne tumory:  
pľúcne, gynekologické, mozgu, prostaty

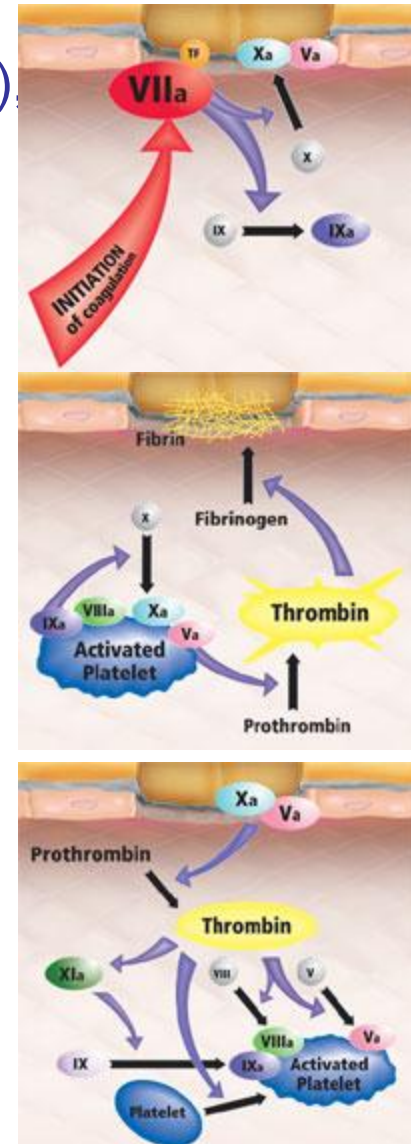
(Karetová, Staněk, 2001)



# Etiopatogenéza žilovej trombózy u pacientov s nádorovými ochoreniami

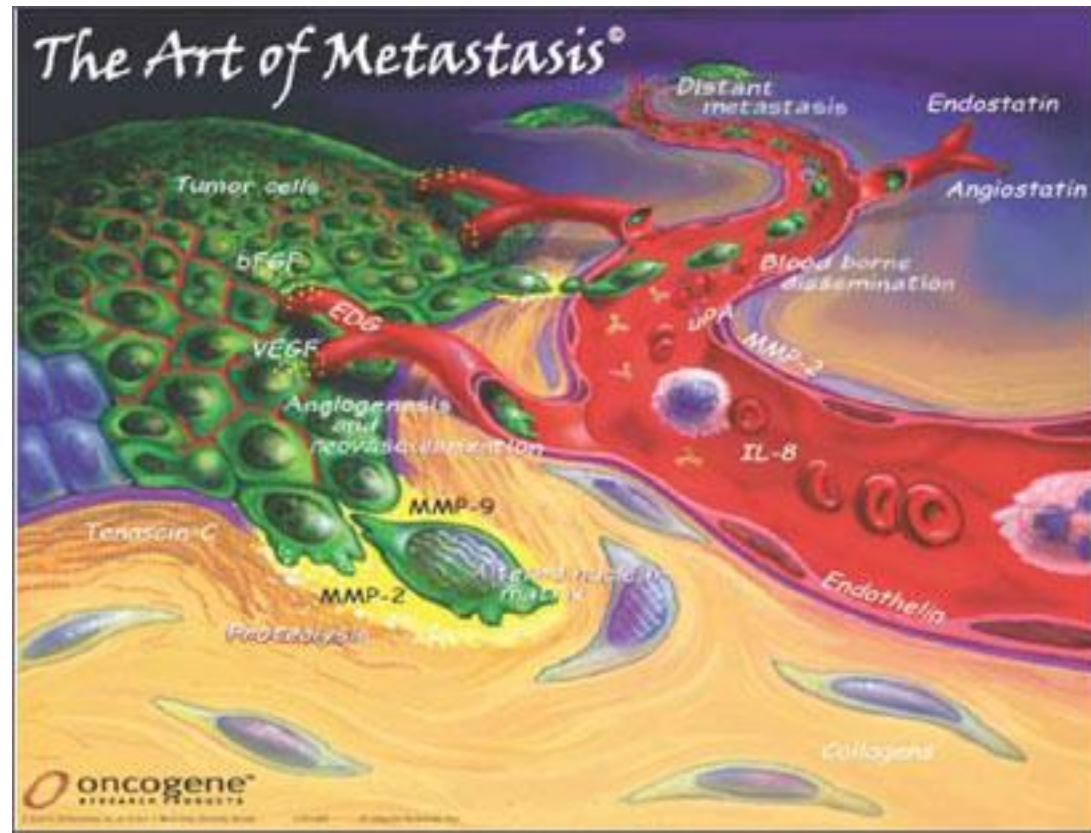
- produkcia tkanivového faktoru a zápalových cytokínov (TNF- $\alpha$ )
  - adhézia a agregácia trombocytov
  - fibrinogén
  - faktor VIII
  - nádorový tromboplastín
  - aktivácia fibrinolýzy, tvorba FDP
  - indukcia prokoagulačného vplyvu leukocytov
  - trombocytóza
- 35% pacientov s trombocytózou má malignitu, spôsobené IL-6, ktorý stimuluje tvorbu trombocytov

(Kaušitz, 2003) (Andrea, 2003)



# Etiopatogenéza žilovej trombózy u pacientov s nádorovými ochoreniami

- Nádorové bunky javia prokoagulačnú aktivitu: hyperkoagulačný stav a tvorba fibrínových nánosov je prvý krok k uchyteniu cirkulujúcich nádorových buniek a patologickej neovaskularizácii







# Rizikové faktory žilovej trombózy vo vzťahu k samotnému pacientovi

- vek
- komorbidity: obezita, infekcie, renálne ochorenie, pľúcne ochorenie, artériový trombo-embolizmus
- anamnéza tromboembolizmu
- trombocytóza pred začatím chemoterapie
- vrodený trombofilný stav

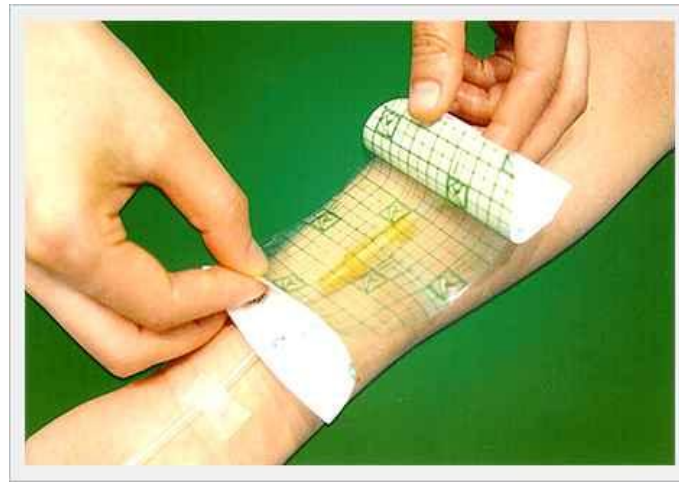
# Príčiny vzniku žilovej trombózy vo vzťahu k onkologickej chorobe

- stáza krvi spôsobená útlakom objemného nádoru
- hematologické malignity:
  - hyperviskozita (makroglobulinémia)
  - zvýšený počet krvných elementov (polycytémia, esenciálna trombocytémia)
- tumory priamou inváziou narušujú tromborezistenciu endotelu
- znížený príjem vitamínov u pacientov s malígnymi ochoreniami

(Bauer, 2002)

# Rizikové faktory žilovej trombózy vo vzťahu k liečbe

- imobilizácia na lôžku, hospitalizácia
- antiangiogénna liečba (talidomid, lenalomid, bevacizumab)
- erytropoézu stimulujúca liečba
- chemoterapia
- hormonálna liečba
- chirurgické metódy
- zavedenie venózných katétrov



# Prevenca a liečba TECH u pacientov s malígnymi ochoreniami

## • Nefarmakologické prostriedky

Elastické kompresívne obvazy a pančuchy

Intermitentná externá pneumatická kompresia

Dôsledná hydratácia

Včasná rehabilitácia

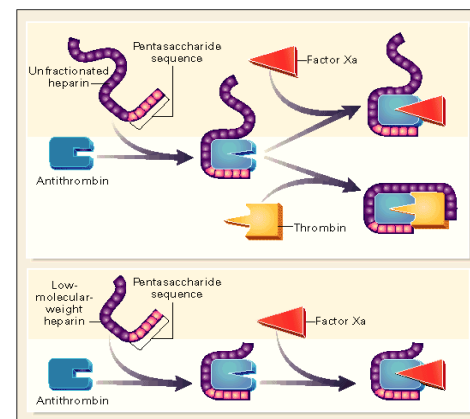
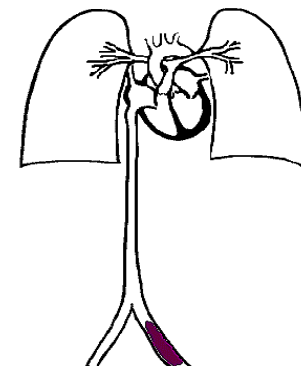
Analgetická liečba quantum satis

## • Antikoagulanciá

Heparíny – UFH, LMWH

Antagonisti vitamínu K

(aXa, priame inhibítory trombínu)



# Stratifikácia rizika pooperačného TE

(Geerts WH, 2004)

- **Nízke riziko**

malá operácia, <40r., bez ďalších rizikových faktorov

- **Stredné riziko**

malá operácia pacienta s ďalšími rizikovými faktormi  
nekomplikované väčšie operácie u pacientov 40-60 r. bez ďalších  
rizikových faktorov

- **Vysoké riziko**

>60r.

40-60r. s ďalšími rizikovými faktormi  
zápalové choroby čreva, **malignita**

- **Veľmi vysoké riziko**

pacienti s viacerými rizikovými faktormi  
veľké operácie u pacientov s anamnézou TE, trombofilným stavom  
veľké operácie u imobilných pacientov

## **Kumarínové preparáty**

Riziko krvácania:

u pacientov s malignitou 21,6%

u pacientov bez malignity 4,5%

(Palareti, 2000)

Optimalizácia dávky  
opakované kontroly

## **Účinky heparínov pri onkologických ochoreniach**

- Inhibícia heparin-viažúcich rastových faktorov, ktoré riadia rast malígnych buniek
- Inhibícia angiogenézy
- Inhibícia heparinázy nádorových buniek, ktorá je zodpovedná za inváziu nádorových buniek a metastázovanie
- Inhibícia aktivácie koagulácie, ktorá poskytuje vhodné prostredie vedúce k rastu tumoru

( Smorenburg, 2001 )

**Enoxaparin** (1,5mg/kg/d) vs warfarin  
u pacientov s malignitou v sekundárnej prevencii DVT  
počas 3 mesiacov

	enoxaparin	warfarin
recidívy DVT	10,5%	21,1%
úmrtia	10,3%	22,7%

(Mayer,2003)

## Štúdia MALT

Pacienti s nekurabilným solídnym tumorom

2-týždňové podávanie terapeutických dávok a následne  
4-týždňové podávanie ½ dávky **nadroparinu**

Nadroparin - prežívanie 8,9 mesiacov

Placebo - 5,1

(Klerk, 2003)

# Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) (n=676)

	dalteparin (n=336)	*OAL (n=336)
rekurentný VTE po 6 mesiacoch	8,04 %	15.78 %
	↑ hazard ratio 0,48 P=0,002 ↑	
krvácanie	14 %	19 %
závažné krvácanie	6 %	4 %
úmrtnosť po 6 mesiacoch	39 %	41 %

*\*OAL- orálna antikoagulačná liečba*



# The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS)

**5000 IU dalteparin s.c. 1x denne vs. placebo u pacientov s pokročilým solídnymi tumormi bez preukázanej venózne trombózy po dobu 1 roku**

**(n=385)**

<b>prežívanie</b>	<b>dalteparin</b>	<b>placebo</b>
<b>1 rok</b>	<b>46 %</b>	<b>41 %</b>
<b>2 roky</b>	<b>27 %</b>	<b>18 %</b>
<b>3 roky</b>	<b>21 %</b>	<b>12 %</b>

**Podskupina pacientov s lepším prežívaním (dlhšie ako 17 mesiacov po randomizácii)**

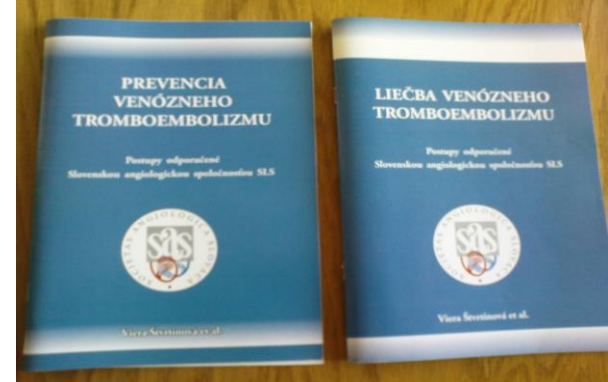
<b>prežívanie</b>	<b>dalteparin (n=55)</b>	<b>placebo (n=47)</b>
<b>2 roky</b>	<b>78 %</b>	<b>55 %</b>
<b>3 roky</b>	<b>60 %</b>	<b>36 %</b>

**P = 0,03**

## **Odporúčania ASCO 2007**

- (1) U všetkých hospitalizovaných pacientov s rakovinou je potrebné zvážiť podávanie antikoagulačných látok ako prevenciu VTE pri neprítomnosti krvácania alebo iných kontraindikácií**
- (2) Rutinná profylaxia onkologických pacientov liečených ambulantnou formou nie je odporúčaná s výnimkou tých, ktorí sú liečení talidomidom (lenalidomid) + CHT/DXM**
- (3) U všetkých pacientov liečených chirurgicky pre malígne ochorenie je potrebné zvážiť farmakologickú tromboprolaxiu**
- (4) LMWH predstavujú prioritnú liečbu u všetkých chorých s rakovinou a dokázaným VTE**
- (5) Vplyv antikoagulačných látok na prežívanie vyžaduje doplňujúce štúdie a v súčasnosti nemôže byť odporúčané**

# Odporúčania ACCP 2008

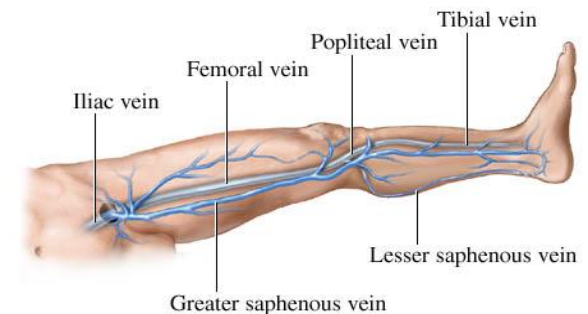


- (1) U pacientov operovaných pre malígne ochorenie je odporúčaná rutinná tromboprofylaxia**
- (2) U onkologických pacientov pripútaných na lôžko pre akútne ochorenie sa odporúča rutinná tromboprofylaxia ako pre iných vysoko rizikových pacientov**
- (3) Pre onkologických pacientov s CVK nie je odporúčaná podávanie LMWH alebo warfarinu ako prevenciu CVK indukovanej trombózy**
- (4) U pacientov liečených CHT alebo hormonálnou liečbou sa neodporúča rutinné použitie tromboprofylaxie ako primárnej prevencie VTE**
- (5) Rutinné použitie primárnej tromboprofylaxie za účelom zlepšenia režívania nie je odporúčané**

# Odporúčania ACCP 2008

## Dĺžka antikoagulačnej liečby

- u pacientov s malígnym ochorením sa odporúča podávanie heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou prvých 3-6 mesiacov (1A)
- následná antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K alebo heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou natrvalo alebo kým sa nádor nevyrieši (1C)



# Trombocytopenia

- počet trombocytov **< 50 G/l** (následkom CHT) podávanie dalteparínu **prerušit'**, pokiaľ sa počet trombocytov nevráti nad 50 G/l
- počet trombocytov **50-100 G/l**, dávku dalteparínu **znížiť** v porovnaní s bežne užívanou o 17 až 33% v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta pokiaľ sa počet trombocytov nevráti nad 100 G/l

## Redukcia dávky (Tro 50-10 G/l)

Telesná hmotnosť (kg)	Neredukovaná dávka dalteparínu (IU)	Redukovaná dávka dalteparínu (IU)	Priemerné zníženie dávky (%)
≤56	7 500	5 000	33
57 to 68	10 000	7 500	25
69 to 82	12 500	10 000	20
83 to 98	15 000	12 500	17



- U pacientov s malígnym ochorením myslieť na žilovú trombózu
- U pacientov so žilovou trombózou pátrať po malignite
- Trvanie antikoagulačnej liečby u pacientov s malígnym ochorením – pokiaľ je tumor prítomný
- V prevencii a liečbe pacientov s malígnymi ochoreniami sú prínosné a bezpečné heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou