

# Trombóza a malignita – editorial

Debora Karetová

*II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze*

## Komentář k | Editorial on

Palacka P et al. Dva pohledy na venózní tromboembolizmus v onkologii. Vnitř Lék 2017; 63(6): 431–440.

V tomto čísle dostává čtenář do rukou zajímavý souhrnný článek Dva pohledy na venózní tromboembolizmus v onkologii, a sice z pohledu slovenského onkologa MUDr. Patrika Palacky (Národní onkologický ústav Bratislava) a z pohledu angiologa – doc. MUDr. Jany Hirmerové (II. interní klinika LF a FN v Plzni).

Malignita je jednoznačně verifikovaný hyperkoagulační stav přinášející 4–8krát vyšší riziko žilní tromboembolie oproti obecné populaci.

Onkolog v článku popisuje nejen patogenezi tohoto stavu, ale podrobně uvádí také léky, které mohou svým mechanismem účinku k trombogenezi přispívat (tamoxifen, megestrel, cisplatina, talidomid, lenalidomid, bevacizumab, cetuximab a řada dalších).

Angioložka se zabývá specifiky diagnostiky a léčby tromboembolické nemoci (TEN) u onkologických pacientů – od obvyklé „falešné positivity“ D-dimerů až po často předčasné ukončování antikoagulační léčby a specifika použití jednotlivých přípravků (dosud doporučena preference podáváním nízkomolekulárních heparinů). Autoři diskutují i další problémy léčby, a sice recidivy tromboembolizmu i při zavedené antikoagulační medikaci, současné indikace kavalních filtrů u nemocných se zhoubným onemocněním, problematiku léčby náhodně zjištěné (asymptomatické) plicní embolie, vznik perikaterální trombózy u frekventně zaváděných centrálních žilních katétrů a další specifické stavy.

Psala jsem na obdobné téma editorial do tohoto časopisu v roce 2010 [1]. Co se od té doby změnilo [2]?

**1. Patogeneze žilní trombózy u nádorových onemocnění** – rozrůstá se množství poznatků o způsobech interakce mezi nádorovými buňkami a procesem koagulace: jednak se jedná o přímou aktivaci prokoagulačních faktorů nádorovými buňkami (nádorové buňky zvýšeně exprimují tkáňový faktor, dále uvolňují mikro-partikule nesoucí taktéž tkáňový faktor a také fosfolipidy, a nadto se z povrchu těchto buněk uvolňuje také řada proteáz aktivačních pro koagulační kaskádu), případně se jedná o přímou inhibici fibrinolýzy a blokování tvorby přirozených faktorů antikoagulačně působících.

Nepřímé systémové ovlivnění se děje interakcí nádorových buněk s dalšími buněčnými elementy – např.

s endoteliemi, leukocyty (neutrofily spojující funkci „bojovníků“ s infekčními stimuly a současně aktivátory koagulace) nebo trombocyty.

**2. Identifikace onkologických nemocných se zvýšeným rizikem žilní trombózy a plicní embolie** – v platnosti zůstává **nutnost zjištění 3 okruhů rizik:**

a) **riziko samotného pacienta** (dané zejména věkem a komorbiditami, které samy o sobě jsou riziky žilní trombózy),

b) **rizika spojená s typem a rozsahem nádoru** (rozhoduje histologický nálezn – zejména se jedná o adenokarcinomy, lymfomy, ohraničenost nebo generalizace tumoru – ta je spojena s vyšším rizikem trombózy, dále doba – počáteční období 3–6 měsíců po stanovení diagnózy nádoru je pro vznik TEN rizikovější), a

c) **rizika daná typem léčby** (systémová chemoterapie, katétry, velká chirurgie, transfuze krve nebo koncentrátů trombocytů apod).

Ze skórovacích systémů se nejvíce užívá skórování dle Khorana – při skórování se spojuje zjištěný typ nádoru (extrémně rizikový = 2 body: nádor žaludku a pankreatu, vysoce rizikový = 1 bod: plicní karcinom, lymfom, gynekologické tumory a genitourinární vyjma karcinomu prostaty) s dalšími parametry – po 1 bodu čítá trombocytemie ( $\geq 350 \times 10^9/l$ ), leukocytóza ( $> 11 \times 10^9/l$ ), anémie (Hb  $< 100$  g/l, případně užití erytropoézu stimujících přípravků) a obezita ( $\geq 35$ ) – tyto hodnoty jsou kalkulovány z iniciálních, tedy léčbou neovlivněných hodnot. Jako rizikový pro vznik TEN se považuje pacient, který dosáhne skóre 3 a více bodů.

**3. Tromboprofylaxe u onkologických stavů** – zde nutno rozlišovat, zda se jedná o hospitalizované nebo ambulantní nemocné. U všech hospitalizovaných na interních a chirurgických odděleních je indikována profylaxe nízkomolekulárními hepariny (LMWH – enoxaparin, dalteparin), případně fondaparinuxem; složitější otázka je, na jak dlouho eventuálně prodloužit podávání farmak v některých situacích, zejména postoperačně – nad rámec běžných 7–10 dní? Prodloužená tromboprofylaxe se doporučuje po velkých břišních a pánevních chirurgických výkonech, zejména v přítomnosti dalšího rizikového faktoru, v takovém případě by měla trvat až 4 týdny. U ambulantně léčených ne-

mocných není rutinní tromboprotekce indikována (ani z důvodu zavedení permanentního katétru ani při krátké léčebné infuzi apod). Pouze nemocní léčení pro mnohočetný myelom kombinací kortikoidů s talidomidem nebo lenalidomidem mají mít profylaxi pomocí acetylsalicylové kyseliny nebo LMWH. Farmakologická tromboprotekce má být individuálně zvažována u pokročilých karcinomů pankreatu.

4. **Léčba tromboembolické nemoci u onkologických nemocných – lékem volby zůstává některý z nízkomolekulárních heparinů, doba léčby by měla být 6 měsíců; případně i déle** – pokud trvá významné riziko případné recidivy. Přes toto platné doporučení vzniklé na základě porovnání dalteparinu s warfarinem ve studii CLOT (publikované již v roce 2003) jsou nemocní však často převáděni na warfarin pro nepohodlí spojené s nutností parenterální aplikace LMWH. Proto také probíhá výzkum užití tzv. nových přímých orálních antikoagulantů (NOAK, resp. DOAK – apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) v indikaci léčby TEN u onkologických pacientů. I když analýzy podskupin pacientů s nádorem léčených těmito léky v rámci registračních studií v indikaci léčby žilní tromboembolie (např. ve studii EINSTEIN rivaroxabanem nebo v RE-COVER dabigatranem) vycházejí pro nové léky příznivě (zejména ve smyslu větší bezpečnosti), je nutno si uvědomit, že se jedná o jejich porovnání s warfarinem – tedy lékem s horšími výsledky oproti etablovanému LMWH. Také je nesporné, že počty onkologických nemocných v těchto studiích byly velmi malé a nebyli do nich zařazováni nemocní s rozsáhlými tumory, resp. nemocní v pokročilé fázi onemocnění. Až výsledky studií s NOAK přímo u onkologických stavů rozhodnou definitivně o této jejich potenciální indikaci (probíhají např. studie CASSINI, AVERT a další). I když nespornou výhodou NOAK oproti warfarinu, kromě rychlého začátku působení a rychlého odeznění účinku a standardizovaných dávek bez nutnosti laboratorního monitorování, je málo lékových interakcí, v budoucnu se jimi při protinádorové léčbě budeme nejspíše muset též zabývat. Pozornost zasluhují pak silné a středně účinné inhibitory enzymu CYP3A4, zejména pokud navíc interagují s P-glykoproteinem (např. cyklosporin nebo imatinib), které by hladinu NOAK zásadně zvyšovaly. Naopak střední induktory CYP3A4 aktivity, jako jsou paklitaxel nebo

prednisolon, by mohly snižovat hladinu xabanů, ne však dabigatranu. Současně je i u těchto pacientů, pokud jsou případně již nyní léčení novými orálními antikoagulanty, nutné sledovat průběžně renální a jaterní funkce.

**Co říci závěrem:** kromě toho, že aktivní nádorový proces zásadně zvyšuje riziko vzniku žilní trombozy (v oblasti hlubokých i povrchových žil) a související plicní embolie, stojí i za velkou částí tzv. idiopatických trombóz, u nichž je tromboembolie prvním projevem okultní malignity. Specifikem je také to, že častěji se paraneoplastická tromboza objevuje v nezvyklých lokalizacích (v oblasti renální žíly, portální apod) a může hůře odpovídat na konvenční léčbu hepariny. Trombolýza není kontraindikována absolutně, záleží na typu nádoru, jeho rozsahu a zejména riziku krvácení. Kavální filtr zavádíme pouze při kontraindikaci antikoagulační léčby nebo v případě progresivní trombozy během ní, případně při recidivě stavu i při správně vedené antikoagulační medikaci. Kromě vyššího rizika rekurence mají onkologičtí pacienti vždy i vyšší riziko vzniku krvácení, což vede k obavám z léčby. V současnosti jsou nízkomolekulární hepariny (případně fondaparinux) stále lékem první volby v profylaxi i léčbě žilní tromboembolické nemoci u onkologicky nemocných. Není ale mnoho nových poznatků o tom, zda by hepariny kromě antikoagulačního působení mohly pozitivně ovlivnit i chování nádorových buněk, a zlepšit tím přežití, výsledky studií na tomto poli jsou totiž kontroverzní. Očekávány jsou výsledky studií s novými přímými antikoagulanty u onkologicky léčených.

## Literatura

1. Karetová D. Paraneoplastický tromboembolický syndrom jako první příznak zhoubného onemocnění – editorial. Vnitř Lek 2010; 56(1): 8–10.
2. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2016; 17(10): e452–e466. Dostupné z DOI: <[http://doi:10.1016/S1470-2045\(16\)30369-2](http://doi:10.1016/S1470-2045(16)30369-2)>.

**doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.**

✉ [dkare@lf1.cuni.cz](mailto:dkare@lf1.cuni.cz)

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze  
[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

Doručeno do redakce 26. 6. 2017