

DOACs should be administered six months after the initiation of chemotherapy. If there is a risk of drug interactions or mucosal bleeding, LMWHs are recommended. At present, DOACs (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) and LMWHs are the first-choice drugs in treating VTD. LMWHs are preferred in mucosal tumours, when there is a high risk of bleeding, in progressive malignancy, concomitant emetogenic therapy, and dyspeptic difficulties. In severe renal insufficiency ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$), vitamin K antagonists may be of value. Individualized treatment should take into consideration the patient's general condition, prognosis, and personal preferences.

Key words: Trousseau syndrome, paraneoplastic thromboembolic disease, chemotherapy, primary prevention, treatment, low-molecular-weight heparins, DOAC.

Úvod

Žilní trombóza byla poprvé identifikována jako komplikace nádorového onemocnění Armandem Trousseauem v roce 1865 (1). Je ironií, že u něho samotného se objevila hluboká žilní trombóza levé paže jako paraneoplastický projev karcinomu žaludku. Diagnózu svého vlastního Trousseauova syndromu přežil pouhých šest měsíců, když v roce 1867 zemřel.

Trousseauův syndrom (CAT – cancer-associated thrombosis, paraneoplastická tromboembolická nemoc) je dnes druhou nejčastější příčinou smrti u pacientů s nádorem. Hlavní příčinou je onkologické onemocnění samotné. Průměrné riziko žilní tromboembolické nemoci (TEN) je u pacientů s nádorem ve srovnání se zdravými lidmi stejného věku a pohlaví 4–7krát vyšší s prevalencí asi 20 % ve srovnání s 5 % v celé dospělé populaci (2). Onkologičtí pacienti jsou poměrně heterogenní skupinou s velkými rozdíly v riziku TEN, které je určováno věkem, přidruženými chorobami, typem onkologické léčby (cisplatina, bevacizumab, erythropoetin), zejména pak druhem nádoru, jeho rozsahem, lokalizací a přítomností metastáz (3, 4) (Tab. 1). Z tabulky je patrné, že zatímco některé nádory jsou spojené s průměrným 3 až 5násobným nárůstem rizika, u jiných je nebezpečí vzniku TEN ještě několikanásobně vyšší. Častější výskyt TEN zvyšuje morbiditu, mortalitu a léčebné náklady. Účinná profylaxe a léčba TEN je proto jednou z důležitých cest, jak se vyhnout řadě komplikací a zlepšit kvalitu života.

Riziko TEN v neposlední řadě zvyšuje také ambulantní systémová onkologická léčba. V roce 2013 retrospektivní analýza reálných dat 27 479 pacientů ukázala, že skutečná míra výskytu paraneoplastické TEN je v těchto případech vyšší, než se do té doby předpokládalo. Celková incidence TEN 3,5 měsíce od začátku chemoterapie byla 7,3 % (v rozmezí 4,6–11,6 % podle lokalizace nádoru), po 12 měsících stoupla na 13,5 % (v rozmezí 9,8–21,3 %) s nejvyšším rizikem u pacientů s karcinomem pankreatu, žaludku a plic (5).

Příčinami porušené koagulace u paraneoplastické TEN jsou v první řadě nádor (typ, lokalizace, metastázy) a jeho léčba (chemoterapie, radioterapie,

operace, adjuvantní léčba, hospitalizace, krevní převody). Změny v krevním obraze představují důležité ukazatele rizika zahrnuté v Khoranově skóre (viz dále). Nesmíme také zapomínat na ostatní rizikové faktory spojené s TEN také u neonkologických pacientů (věk, pohlaví, etnikum, nadváha a obezita, komorbidity, imobilizace, rodinná a osobní anamnéza stran TEN, hormonální léčba, inhibitory angiogeneze, vrozená trombofilie) (6).

Přes zlepšující se medicínskou péči koincidence nádorů a TEN v průběhu posledních desetiletí neustále narůstá. Důvodem je delší přežívání onkologických pacientů při účinnější léčbě, která je však často trombogenní, stárnoucí populace a díky novým zobrazovacím technologiím stále se zdokonalující diagnostika TEN, kdy lze zjistit i malé bérkové trombózy nebo subsegmentální plicní embolizace nevelkého rozsahu, které by dříve unikly pozornosti (6).

Nádorové onemocnění zvyšuje nejenom riziko první trombotické příhody, také recidivy jsou zde ve srovnání s neonkologickými pacienty častější, bez ohledu na pokračující antikoagulaci, zejména u vysoce aktivního onemocnění. Nebezpečí krvácení při antikoagulaci je asi 6krát vyšší. Žilní trombóza a její léčba mohou interferovat s probíhající diagnostikou a léčbou základního onemocnění. U onkologických pacientů je při různých zobrazovacích vyšetřeních žilní trombóza častým náhodným nálezem. Takovéto náhodné asymptomatické nálezy jsou spojené se zvýšeným rizikem nádorové rekurence a mortality stejně jako symptomatická TEN (7).

Antikoagulační léčba je u onkologických pacientů indikována v primární prevenci, v léčbě TEN a také v sekundární tromboprofylaxi.

Primární prevence TEN

Riziko vzniku TEN u onkologických pacientů léčených systémovou chemoterapií lze odhadnout na základě Khoranova skóre (Tab. 2). Khorana et al. vypracovali prediktivní model skóre od 0 do 6, kde vyšší skóre ukazuje vyšší riziko TEN. Podle tohoto modelu je incidence TEN během 2,5 měsíce u paci-

Tab. 1. Relativní riziko (RR) žilní tromboembolické nemoci (TEN) v souboru 57 591 pacientů s nádorovým onemocněním

Nádory s nižším RR vzniku TEN	
Mléčná žláza	2,87
Prostata	3,25
Tlusté střevo a rektum	3,93
Kost	4,97
Nádory s vyšším RR vzniku TEN	
Plic	7,27
Mozek	10,40
Hematologické malignity	12,65
Pankreas	15,56

Upraveno podle Horsted et al, 2012

Tab. 2. Odhad rizika paraneoplastické TEN na základě Khoranova skóre

	Skóre
Lokalizace nádoru:	
Velmi vysoké riziko (žaludek, pankreas)	2
Vysoké riziko (plic, lymfom, urogenitální malignita)	1
Trombocyty před léčbou $> 350\ 000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobin před léčbou $< 100 \text{ g/l}$	1
Leukocyty před léčbou $> 11\ 000/\text{mm}^3$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Skóre = 0, nízké riziko TEN

Skóre = 1–2, střední riziko TEN

Skóre ≥ 3 , vysoké riziko TEN