

**PROFILAKSA I TRETMAŃ VENSKIH
TROMBOEMBOLIJSKIH POREMEĆAJA KOD BOLESNIKA
PODVRGNUTIH TRETMANU SOLIDNIH TUMORA**

Dr Ljubica Bobar Pekić
Klinika za onkologiju, UKC RS

SADRŽAJ

UVOD	1
DEFINICIJA	2
EPIDEMIOLOGIJA	2
FAKTORI RIZIKA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM	3
KHORANA SCORE.....	5
KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA	6
PROFILAKSA	6
Profilaksa kod onkoloških pacijenata nakon hirurškog zahvata	6
Profilaksa kod hospitalizovanih bolesnika koji primaju HT.....	7
Profilaksa kod ambulantnih bolesnika koji primaju HT	7
LIJEČENJE.....	8
REKURENTNA VTE.....	9
Kontraindikacije primjene antikoagulantne terapije.....	10
ALGORITAM ZA PROFILAKSU I TRETMAN VTE KOD BOLENIKA SA SOLIDNIM TUMORIMA	11
LITERATURA	12

PROFILAKSA I TRETMAN VENSКИH TROMBOEMBOLIJSКИH POREMEĆAJA KOD BOLESNIKA PODVRGNUTIH TRETMANU SOLIDNIH TUMORA

UVOD

Ključne riječi: venska tromboembolija, karcinom, hospitalizovani pacijenti, ambulantni pacijenti
Sažetak: Venska tromboembolija (VTE) je česta kod pacijenata sa karcinomom i jedna je od vodećih uzroka smrti u ovoj populaciji. Hospitalizovani onkološki pacijenti i oni koji primaju hemoterapiju imaju najveći rizik za razvoj VTE. Mnoga ispitivanja na raznim populacijama bolesnika pokazala su da je primarna profilaksa efikasna u smanjenju rizika od VTE kod ovih pacijenata. Farmakološka tromboprofilaksa se preporučuje kod svih hospitalizovanih onkoloških pacijenata, koji nemaju kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju. Tromboprofilaksa kod ambulantnih bolesnika koji se podvrgavaju hemoterapiji razmatra se samo kod onih koji imaju visok rizik od VTE. U ovom članku sadržane su preporuke za primarnu profilaksu VTE kod hospitalizovanih onkoloških pacijenata i ambulantnih pacijenata koji su podvrgnuti hemoterapiji, kao i terapijski postupci kod verifikovane VTE.

Keywords: venous thromboembolism, neoplasm, hospitalized patients, ambulatory patients

Summary: Venous thromboembolism (VTE) is frequent in cancer patients and is one of the leading causes of death in this population. Hospitalized cancer patients and those receiving chemotherapy are at the greatest risk of developing VTE. Many trials in a variety of patient populations have demonstrated that primary prophylaxis is effective in reducing the risk of VTE among cancer patients. Pharmacological thromboprophylaxis is recommended in all hospitalized medically ill cancer patients without a contraindication to anticoagulant therapy. Thromboprophylaxis in ambulatory patients undergoing chemotherapy is only considered in those at high risk of VTE. In this article, we present recommendations for primary VTE prophylaxis in hospitalized patients with cancer and ambulatory patients undergoing chemotherapy, and therapeutic procedures in verified VTE.

DEFINICIJA

Venska tromboza je multifaktorska bolest koju karakteriše nastanak ugruška, tromba u dubokim venama ekstremiteta. Prisustvo tromba u veni uzrokuje lokalno smanjenje venskog protoka i oštećenje okolnog tkiva uzrokovano povišenim venskim pritiskom u zahvaćenom području. Najznačajnije posljedice tromboze su djelimična ili potpuna opstrukcija vene i pojava plućnog tromboembolizma. Smatra se da kod 40-50 % svih slučajeva tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta ili karlice dovode do embolizacije u plućnu cirkulaciju. S obzirom na to da flebotromboza i plućna tromboembolija predstavljaju različite kliničke manifestacije iste bolesti, često se označavaju zajedničkim terminom – venskim tromboembolizmom.¹

EPIDEMIOLOGIJA

Godišnja incidenca duboke venske tromboze u cjelokupnoj populaciji iznosi približno 1-2 nova slučaja na 1000 stanovnika.

VTE je drugi vodeći uzrok smrti kod onkoloških pacijenata. Udruženost maligniteta i tromboze je poznata još od Trousseauovog opisa recidivne tromboze kod oboljelih od raka 1861. godine. Učestalost pojave tromboze kod pacijenata sa malignitetom se procjenjuje na 5-15%. Rizik za plućnu tromboemboliju je povećan 2-3 puta. Duboka venska tromboza nastaje kod čak 50 % oboljelih od karcinoma gušterače. Poznato je da neki maligniteti poput mucinoznih adenokarcinoma, multiplog mijeloma i premijelocitne leukemije luče tkivni tromboplastin. Maligne neoplazme dojke, vagine i debelog crijeva pak sekretuju proteaze koje aktiviraju faktor koagulacije X. Oboljeli od raka često imaju povišene nivoe faktora koagulacije V, VIII, IX, X i fibrinogena, a snižene vrijednosti Antitrombina III. Delikatna ravnoteža između sistema koagulacije i fibrinolize kod ovih bolesnika biva lako narušena dovodeći do tromboze ili, rijetko, do krvarenja.²

Postoje tri osnovna faktora koji doprinose pojavi tromboze: oštećenje zida krvnog suda, usporena cirkulacija i hiperkoagulabilnost (Virchow).¹

FAKTORI RIZIKA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM

Faktori rizika vezani za pacijenta :

- starija životna dob, povećana tjelesna težina.
- trombocitoza, leukocitoza i Hgb manji od 10g/dL su prediktivni faktori za nastanak tromboze kod pacijenata koji primaju hemoterapiju
- stečeni rizici su ranije postojanje VTE i hiperkoagulabilna stanja

Ostali faktori : produžena hospitalizacija, infekcija, loše opšte stanje i imobilizacija

Faktori rizika povezani uz liječenje :

- operacija
- centralni venski kateter
- aplikacija hemoterapije (kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom koji su primali hemoterapiju godišnja incidenca VTE je bila 15%)
- hormonska terapija bazirana na estrogenu (tamoksifen,raloksifen)
- antiangiogeni lijekovi
- eritropoetin³

Tabela 1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) smjernice , verzija 1. 2020 - April 16,2020

Rizični faktori za nastanak VTE kod onkoloških bolesnika

Opšti rizični faktori vezani za bolesnika

1. Aktivna bolest
2. Uznapredovali stadij bolesti
3. Tipovi karcinoma u višem riziku su: mozak, gušterača, želudac, mokraćni mjehur, ginekološki karcinomi, pluća, limfomi, mijeloproliferativna oboljenja, bubreg.
4. Regionalna limfadenopatija sa kompresijom na vaskularne strukture
5. Familijarna ili stečena hiperkoagulabilnost (uključujući trudnoću)
6. Pridružena oboljenja (infekcije, bubrežna, plućna i srčana oboljenja, arterijske tromboembolije)
7. Loše opšte stanje bolesnika
8. Starija životna dob

Promjenjivi rizični faktori (na koje je moguće uticati)

1. Pušenje
2. Gojaznost
3. Fizička aktivnost

Visoko rizični ambulantni bolesnici na hemoterapiji bazirano na kombinaciji sljedećih faktora

1. Aktivna bolest povezana sa visokom incidencom VTE: želudac, gušterača, pluća , limfom, ginekološki tumori, mokraćni mjehur i tumori testisa
2. Preterapijski broj trombocita > 350, 000/mcL
3. Preterapijski broj leukocita > 11,000/mcL
4. Hemoglobin < 10 g/dL
5. Upotreba eritropoetina
- 6 . Body mass index (BMI) 35kg/m² ili više
7. Prethodna VTE

Rizični faktori povezani sa tretmanom

1. Veliki hirurški zahvati
 2. Centralni venski kateter/IV kateter
 3. Hemoterapija kao ImiDs plus visoke doze dexametasona, proteasome inhibitori
 4. Egzogen hormonalna terapija kao što su: hormonska nadomjesna terapija, kontraceptivi, tamoxifen/raloxifen, diethylstilbestrol
-

KHORANA SCORE

Procjena rizika za VTE kod onkoloških pacijenata se vrši pomoću Khorana metoda. Ovaj metod podrazumijeva pet kliničkih i laboratorijskih parametara: primarno mjesto tumora (+1 ili 2 boda), broj trombocita $350 \times 10^9 / L$ ili više (+1 bod), koncentracija hemoglobina od $100 g / L$ ili niža ili upotreba sredstava za stimulaciju eritropoeze (+1 bod), broj leukocita $11 \times 10^9 / L$ ili više (+1 bod), te indeks tjelesne mase od $35 kg / m^2$ ili više (+1 bod). Zbirna ocjena od 0 bodova klasifikuje bolesnike s niskim rizikom od VTE, 1 ili 2 boda s srednjim rizikom, i one sa 3 ili više bodova visokog rizika. Rezultat Khorane potvrđen je najnovijim ažuriranjima American Society Of Clinical Oncology (ASCO) i NCCN za odabir bolesnika s karcinomom koji su kandidati za tromboprofilaksu.⁸

Tabela 2. Khorana rizični faktori

Karakteristike pacijenta	Rizični bodovi	Rizik za VTE
Lokalizacija karcinoma		Bodovi $\geq 3 = 7\%$
Veoma visok rizik (želudac, gušterača)	2	
Visok rizik (pluća, limfom, ginekološki tumori, mokraćni mjehur, testis)	1	
Prehemoterapijski broj trombocita $> 350 \times 10^9 / L$	1	Bodovi 1-2 = 2%
Prehemoterapijski hemoglobin $< 100g/L$ ili korištenje eritropoetina	1	
Prehemoterapijski broj leukocita $> 11 \times 10^9 / L$	1	Bodovi 0 = 0,5%
Body mass index (BMI) $> 35kg/m^2$ ili više	1	

KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

Znakovi i simptomi koji se javljaju kod VTE su bol, otok ekstremiteta, grčevi, eritem, dok su simptomi plućne tromboembolije bol u grudima, kratak dah, hipoksija, tahikardija, tahipneja. Pored kliničke procjene i laboratorijskih analiza (KKS i DKS, PV, aPTT, testove za funkciju jetre i bubrega) za dijagnozu DVT potreban je i ultrazvuk krvnih sudova, odnosno CT angiografija sa kontrastom za plućnu tromboemboliju. D-dimer se ne preporučuje kao rutinski test kod pacijenata sa karcinomom (lažno pozitivni nalazi).²

PROFILAKSA

Profilaksa kod onkoloških pacijenata nakon hirurškog zahvata

Hirurški onkološki pacijenti imaju visok rizik od razvoja VTE . Postoje podaci da onkološki pacijenti, koji su podvrgnuti hirurškom zahvatu, imaju dvostruko povećan rizik za postoperativne venske tromboembolijske događaje, i trostruko veći rizik od fatalne plućne tromboembolije u odnosu na pacijente koji su podvrgnuti hirurškom liječenju benignih bolesti. Rizik od tromboembolijskih komplikacija je povećan kod onkoloških bolesnika sa povećanjem dobi, a tome još doprinosi i produžena nepokretnost, gojaznost te prisustvo centralnog venskog katetera.

Perioperativna profilaksa pokazala je smanjenu učestalost VTE kod pacijenata koji su primali heparinsku profilaksu (13,6%) u poređenju sa pacijentima koji nisu primali tromboprofilaksu (30,6%). Postoperativni terapijski postupci kod VTE uključuju elastične kompresivne čarape, subkutane niske doze nefrakcionisanog heparina (UFH) (5000 IU dnevno svakih 8–12 h počevši 1-2 sata prije operacije) i novije vrijeme heparini male molekulske mase (LMWH) u pojedinačnoj subkutanoj (s.c.) dnevnoj dozi. Nekoliko studija kod onkoloških bolesnika su pokazale da su LMWH i UFH jednako efikasni i sigurni. Postoje važne prednosti LMWH jer se mogu davati jednom dnevno, imaju bolju farmakokinetiku i manje je vjerovatno da će izazvati heparin indukovanu trombocitopeniju.

Mehaničke metode poput kompresivnih čarapa mogu biti dodate uz farmakološku profilaksu, ali se ne smije koristiti kao monoterapija, osim ako je farmakološka profilaksa kontraindikovana zbog aktivnog krvarenja. Kod operisanih onkoloških pacijenata preporučene su visoke doze s.c. LMWH (npr. Enoxaparin 4000 IJ uz redovno praćenje vrijednosti anti-Xa aktivnosti) jednom

dnevno, ili s.c. UFH 5000 IJ (tri puta dnevno).

Za pacijente koji su imali laparotomiju, laparoskopiju, torakotomiju ili torakoskopiju u trajanju dužem od 30 min, preporučuje se s.c. LMWH najmanje 10 dana postoperativno. Kod bolesnika koji su podvrgnuti velikim operacijama u abdomenu i maloj karlici nastavlja se profilaksa s LMWH do 30 dana postoperativno što može smanjiti rizik od VTE-a za 60%.⁵

Profilaksa kod hospitalizovanih bolesnika koji primaju HT

Profilaksa s UFH, LMWH ili fondaparinuxom je preporuka kod hospitalizovanih pacijenata.

Preporučene doze za LMWH su:

- Dalteparin 5000 IJ /dan s.c.
- Enoksaparin 40mg/dan s.c. ili 30mg s.c. dva puta dnevno
- Tinzaparin 4,500 IJ /dan s.c. ili 75 IJ/kg/dan s.c. (za ekstremne tjelesne težine)⁶

Profilaksa kod ambulantnih bolesnika koji primaju HT

Opsežna, rutinska profilaksa za ambulantne bolesnike s karcinomom koji primaju hemoterapiju se ne preporučuje. Visokorizični pacijenti (Khorana score 3 ili više), mogu dobiti profilaktičku antikoagulantnu terapiju prema odluci nadležnog onkologa.³

Parenteralna antikoagulantna terapija:

Preporučene doze za LMWH su:

- Dalteparin 5000 IJ /dan s.c.
- Enoksaparin 40mg/dan s.c. ili 30mg s.c. dva puta dnevno
- Tinzaparin 4,500 IJ /dan s.c. ili 75 IJ/kg/dan s.c. (za ekstremne tjelesne težine)

Oralna antikoagulantna terapija:

Upotreba Varfarina u vrlo malim dozama, (sa održavanjem vrijednosti INR između 1.3 i 1.9) značajno je smanjila učestalost VTE kod pacijenata sa metastazama koji su primali hemoterapiju.

U novije vrijeme se preporučuje upotreba direktnih inhibitora faktora Xa (npr. Rivaroxaban 10 mg p.o. jednom dnevno)⁹

Profilaksa kod bolesnika koji primaju adjuvantnu hemoterapiju i / ili hormonsku terapiju se ne preporučuje.⁵

Kod pacijenata sa CVK učestalost simptomatske VTE je niska, 3-4 %, i ne postoji značajna razlika između pacijenata koji su podvrgnuti profilaksi i onih koji nisu, te se profilaksa kod njih ne preporučuje.⁷

LIJEČENJE

Standardni tretman akutne epizode VTE podrazumijeva aplikaciju s.c LMWH u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini 200 IJ/kg jednom dnevno (Dalteparin) ili 100 IJ/kg dva puta dnevno (Enoksaparin) ili UFH intravenski u kontinuiranoj infuziji. UFH se prvo aplikuje kao bolus od 5000 IJ, potom kontinuirana infuzija oko 30000 IJ tokom 24 sata.

Pacijenti čiji je klirens kreatinina manji od 30 ml/min, a koji su liječeni standardnim dozama Enoksaparina imaju povećan nivo vrijednosti anti-Xa i povećan rizik od krvarenja.

Trombolitička terapija je specifična za grupe pacijenata sa plućnom tromboembolijom koji imaju tešku disfunkciju ventrikula, kao i kod pacijenata sa masivnom iliako-femoralnom trombozom, koja može biti uzrok gangrene ekstremiteta. Cilj terapije je brza venska dekompresija i uspostavljanje ponovnog protoka, a to se postiže primjenom alteplaze, urokinaze i tkivnog aktivatora plazminogena.

Parenteralna antikoagulantna terapija venskog tromboembolizma:

Preporučene doze LMWH:

- Dalteparin 200 IJ/kg s.c. dnevno 30 dana, potom 150 IJ/kg jednom dnevno
- Enoksaparin 100 IJ/kg s.c. svakih 12 sati
- Fondaparinux 5 mg s.c. dnevno (<50 kg), 7.5 mg SC dnevno (50-100 kg), 10 mg s.c. dnevno (>100 kg)

Preporučene doze UFH:

- 80 IJ/kg bolus, potom 18 IJ/kg/h prilagođeno vrijednostima aPTT (2-2.5) tokom 24 sata, nakon čega slijedi 250 IJ/kg s.c. svakih 12 sati

Oralna antikoagulantna terapija venskog tromboembolizma:

- Rivaroxaban 15 mg p.o. svakih 12 sati 21 dan, zatim 20 mg p.o. dnevno
- Apixaban 10 mg p.o. svakih 12 sati 7 dana, zatim 5 mg p.o. svakih 12 sati⁹

Dugotrajno liječenje

- Nakon početne faze liječenja nastavlja se tretman antagonistima K vitamina koji se primjenjuju 3-6 mjeseci, a njihova aplikacija počinje 24 h od primjene heparina. Ako se nastavlja Varfarin u hroničnoj terapiji potreban je period preklapanja od barem 5 dana sa trenutnim parenteralnim antikoagulansom (heparin, LMWH ili fondaparin) do INR vrijednosti 2 – 3,5 . Međutim, oralna antikoagulantna terapija može dovesti do fluktuacije INR kod onkoloških pacijenata zbog interakcije lijekova, pothranjenosti i disfunkcije jetre. U nekoliko kliničkih studija je potvrđeno da je primjena LMWH tokom 6 mjeseci efikasnija od oralnih antikoagulanasa (antagonisti vitamina K).⁵

Trajanje terapije:

- Kod pacijenata sa karcinomom dojke koji su adjuvantno primali Tamoxifen, preporučuje se zamjena Tamoksifena Aromataza inhibitorima. Tretman bi trebao trajati 6 mjeseci sa 75-80% inicijalne doze LMWH.
- Za pacijente koji su primali adjuvantnu hemoterapiju preporuka je dugotrajni tretman u trajanju od 6 mjeseci sa 75-80% inicijalne doze LMWH.
- Pacijenti sa potencijalno kurativnom bolešću zahtijevaju tretman od 6 mjeseci sa 75-80% inicijalne doze LMWH
- Primjena LMWH kod pacijenata koji primaju palijativnu HT je individualna.⁵

REKURENTNA VTE

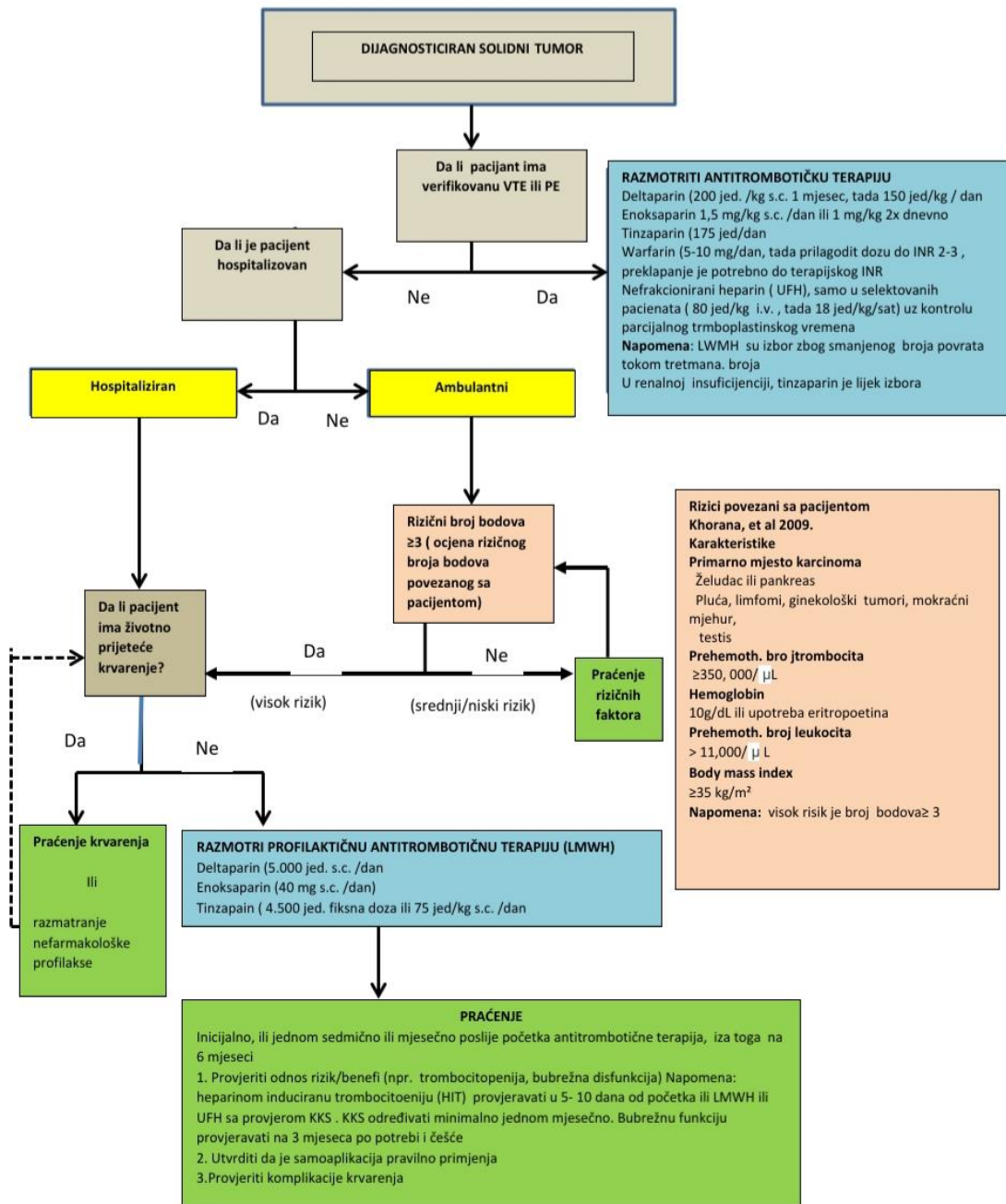
Onkološki pacijenti sa VTE u odnosu na opštu populaciju imaju tri puta veći rizik za recidiv VTE i 3-6 puta veći rizik za krvarenja tokom primjene antikoagulantne terapije sa antagonistima K vitamina. Ako se VTE ponavlja dok je INR u referentnim vrijednostima, postoje dvije opcije: prelazak na drugu vrstu antikoagulantne terapije kao što je s.c. UFH ili LMWH prilagođen tjelesnoj težini ili povećati INR (do 3.5).⁶

Kontraindikacije primjene antikoagulantne terapije

Apsolutne kontraindikacije su aktivno nekontrolisano krvarenje, aktivno cerebrovaskularno krvarenje, intrakranijalne ili kičmene lezije, interventni zahvati kičmenog stuba.⁹

Relativne kontraindikacije su perikarditis, gastrointestinalne ulceracije, maligna hipertenzija, produženo krvarenje, operativni zahvat nakon kojeg postoji povećan rizik od krvarenja, trombociti ispod 50.000, poremećena funkcija trombocita, koagulopatija, neuraksijalna anestezija ili lumbalna punkcija.⁴

ALGORITAM ZA PROFILAKSU I TRETMAN VTE KOD BOSLENIKA SA SOLIDNIM TUMORIMA



Slika 1. Algoritam za profilaksu i tretman VTE kod bolesnika sa solidnim tumorima

LITERATURA

1. Dragomir M, Biljana M, Ivo E, Stevan P, Nada S, Dragana V, Pavle M, Marija M. Klinička hematologija. Beograd. Zavod za udžbenike.2012. 824-833
2. Richard H, James Y, David C. Diagnosis & Treatment in Vascular Surgery. Boston. 1955. 466-467
3. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. NCCN.org. Version 1.2020. April 16,2020.
4. Cihan A, Pieter W, Giancarlo A. Antithrombotic therapy for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: review of the literature on current practice and emerging options. ESMO Open 2017.
5. M. Mandala, A. Falanga F. Roila Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology22. Terni, Italy. 2011 .85-92
6. Fahad A, Ann S. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients undergoing treatment for solid tumors.Alberta Health Services. 2017.
7. Munozu Martin A, Gallardo Diaz E, Garcia Escobar I, Macias Montero R, Martinez-Marin V, Pachon Olmos V, Perez Segura P, Quintanar Verduguez T, Salgado Fernandez M. SEOM cilical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer. Clinical guides in oncology. 2020. 22:171-186
8. Frits I, Matteo C, Pieter W, Marcello Di N, Patrick M, Bossuyt Noori G, Kirsten S, Harry R, Nick V, The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients:a systematic review and meta-analysis an Es2 on behalf of the CAT-prediction collaborators. Haematologica 2019. 104:1277-1287
9. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. NCCN.org. Version 1.2022. March 11,2022.