

Powikłania zakrzepowe w onkologii

Thromboembolic complications in oncology

Joanna Stanisławiak, Janina Markowska

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddział Ginekologii Onkologicznej;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

Przeгляд Menopauzalny 2010; 4: 203–206

Streszczenie

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe to częste powikłania choroby nowotworowej – u pacjentów z nowotworami występują cztery razy częściej. Związek pomiędzy zakrzepicą a chorobą nowotworową pierwszy zauważył Armand Trousseau, a Rudolf Virchow opisał triadę, która wyjaśnia podstawy zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w chorobie nowotworowej. Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w chorobie nowotworowej są zależne od nowotworu, zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego oraz od pacjenta. Objawy zaburzeń zakrzepowych w chorobie nowotworowej nie różnią się od objawów obserwowanych u ludzi zdrowych. Profilaktyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych powinna być rozważana u każdego hospitalizowanego z chorobą nowotworową i stosowana u każdego pacjenta poddawanego procedurze zabiegowej 4–6 tygodni po zabiegu. Nie należy stosować jej rutynowo u pacjentów ambulatoryjnych, z wyjątkiem tych, którzy są leczeni talidomidem lub lenalidomidem w połączeniu z chemioterapią lub deksametazonem. Oprócz farmakologii wskazane jest stosowanie także metod mechanicznych. W leczeniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wykorzystuje się heparynę drobnocząsteczkową. Dopuszczalne jest stosowanie antagonistów witaminy K przy docelowej wartości INR 2–3. Filtry do żyły głównej dolnej powinny być zakładane, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii antykoagulacyjnej lub stwierdza się nawrotowe zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Słowa kluczowe: powikłania zakrzepowo-zatorowe, onkologia

Summary

Thrombosis is a frequent complication of cancer. Cancer is associated with a 4-fold greater risk of thrombosis. Armand Trousseau was the first man to describe the connection between thrombosis and cancer. Rudolf Virchow described “Virchow’s Triade”, which leads to three broad categories of factors that are thought to contribute to thrombosis. The risk factors of thrombosis differ across the natural history of the cancer, treatment of the cancer and cancer patient. The symptoms of thrombosis are the same in cancer and non-cancer patients. Hospitalized patients with cancer should be considered as candidates for VTE prophylaxis with anticoagulants. All patients undergoing surgical intervention for malignant disease should receive thromboprophylaxis for 4–6 weeks after the surgical procedure. Routine prophylaxis with an antithrombotic agent is not recommended for ambulatory patients with cancer unless there are patients receiving thalidomide or lenalidomide with chemotherapy or dexamethazone. The mechanical methods of thromboprophylaxis should be used with pharmacological methods. Low-molecular weight heparin is the preferred approach for treatment of thrombosis. Vitamin K antagonists are acceptable with targeted INR of 2 to 3. The insertion of a vena cava filter is indicated for patients with contraindications to anticoagulant therapy and those with recurrent VTE.

Key words: thromboembolic complications, oncology

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe to częste powikłanie choroby nowotworowej, będące – wg doniesień z piśmiennictwa – drugą przyczyną zgonów wśród chorych na nowotwory. Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe występują cztery razy częściej u osób z nowotworami oraz sześć razy częściej u chorych otrzymujących chemio-

terapię [1, 2]. Wyniki badań laboratoryjnych układu krzepnięcia odbiegające od wartości prawidłowych stwierdza się u 50–90% osób z chorobą nowotworową i 95% pacjentów z chorobą przerzutową [3]. Kliniczne objawy zakrzepicy żyłnej są obserwowane u ok. 15% wszystkich pacjentów z nowotworami [2, 4–6]. Największe ryzyko

Adres do korespondencji:

lek. **Joanna Stanisławiak**, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddział Ginekologii Onkologicznej, ul. Łąkowa 1/2, 61-848 Poznań

(53,5%) wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych odnotowuje się w ciągu pierwszych 3 miesięcy od zdiagnozowania nowotworu. Ryzyko to maleje do 14,3% od 3 miesięcy do roku od zdiagnozowania nowotworu oraz do 3,6% w ciągu 1–3 lat. Ryzyko maleje do poziomu obserwowanego w ogólnej populacji dopiero po 15 latach od rozpoznania nowotworu.

Zależność pomiędzy chorobą nowotworową a chorobą zakrzepowo-zatorową (*venous thromboembolism* – VTE) pierwszy opisał Armand Trousseau (1801–1867). W 1865 r. opublikował on pracę sugerującą, że u osób, u których występuje zakrzepowe zapalenie żył, częściej diagnozuje się chorobę nowotworową [5, 7, 8].

W 1856 r. Rudolf Virchow opisał objawy wpływające na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Nazwano je „triadą Virchowa”, na którą składają się:

- zaburzenia przepływu krwi,
- nieprawidłowości w budowie ściany naczynia krwionośnego,
- niewłaściwy skład krwi [1–3, 5, 6, 8].

Zaburzenia przepływu krwi mogą być związane z:

- unieruchomieniem pacjenta, który w wyniku choroby nowotworowej często jest osłabiony,
- uciskiem guza nowotworowego na naczynia krwionośne,
- zastoinową niewydolnością krążenia, która może być związana z niewydolnością serca, spowodowaną wcześniejszą chemioterapią,
- zwiększoną lepkością krwi spowodowaną m.in. nadpłytkowością oraz paraproteinami (IgM, IgA, IgG) [2, 3, 5, 9–11].

Uszkodzenie ściany naczynia może być spowodowane przez:

- niedotlenienie,
- naciekanie ściany naczynia przez komórki nowotworowe,
- nieprawidłowe wartości hormonów (kortyzol, hormonalnie czynne guzy nadnercza) w krwiobieg, u,
- zwiększenie wydzielania cytokin prozapalnych [czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor* α – TNF- α), interleukiny 1 (IL-1)], co może doprowadzić do uszkodzenia śródbłonna [3, 5, 11].

Na niewłaściwy skład krwi wpływa:

- nieprawidłowa proporcja elementów komórkowych (niedokrwistość),
- odwodnienie,
- zwiększona aktywność układu krzepnięcia,
- zatory z komórek nowotworowych,
- zwiększone wykorzystanie tlenu przez komórki nowotworowe.

Najważniejszą funkcję w aktywacji krzepnięcia u osób z chorobą nowotworową pełnią prokoagulanty uwalnia-

ne z komórek nowotworowych. Najważniejszym z nich jest czynnik tkankowy (*tissue factor* – TF) [1, 3, 8], produkowany w warunkach fizjologicznych przez monocyty i śródbłonek, tworzący kompleks z czynnikiem VII i aktywujący czynniki IX i X. W chorobie nowotworowej monocyty mogą być także aktywowane przez kompleksy immunologiczne oraz cytokiny, m.in. TNF lub komórki nowotworowe. Innym czynnikiem prokoagulacyjnym wykrytym zarówno w ludzkich, jak i zwierzęcych komórkach nowotworowych jest prokoagulant nowotworowy (*cancer procoagulant* – CP). W zdrowym organizmie został on wykryty jedynie w komórkach kosmówki i owodni. Prokoagulant nowotworowy aktywuje czynnik X na drodze niezależnej od fosfolipidów, a także czynniki VII i VIII [3, 12–14].

Istotnym zjawiskiem zwiększającym zakrzepowość jest zmniejszenie syntezy naturalnych inhibitorów krzepnięcia. W chorobie nowotworowej odnotowuje się zmniejszenie stężenia antytrombiny III (AT III) i białka C. Białko C jest inhibitorem czynników V i VIII, a AT III inhibitorem naturalnym trombiny [3, 12, 15, 16].

Wyróżniono kilka czynników predysponujących do zakrzepicy u pacjentów z nowotworami, zależnych od:

- nowotworu,
- leczenia przeciwnowotworowego,
- pacjenta.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych zależnych od nowotworu znajdują się:

- miejsce pierwotnego pochodzenia nowotworu: rak narządu rodowego, trzustki, płuca, przewodu pokarmowego,
- czynniki związane z typem histopatologicznym (część z nich wśród nowotworów produkujących śluz),
- zaawansowanie procesu nowotworowego,
- płytki krwi powyżej 350 G/l,
- leukocyty powyżej 11 G/l [17–21].

Czynniki zaburzeń zakrzepowo-zatorowych zależne od leczenia przeciwnowotworowego to:

- zastosowanie chemioterapii – wiąże się z 2–6-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z populacją ogólną [22, 23]. Przyczyną 10% zgonów pacjentów, którzy otrzymali 3–4 cykle chemioterapii pierwszego rzutu, jest VTE [24]. Niektóre chemioterapeutyki – związki oparte na pochodnych platyny oraz talidomid lub lenalidomid [17, 25–27] – zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych; sprzeczne doniesienia dotyczą bewacizumabu [28, 29],
- zabieg chirurgiczny – ok. 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Największe ryzyko stwierdza się w ciągu 21 dni od zabiegu, wśród pacjentów powyżej 60. roku życia, którzy byli znieczuleni powyżej 2 godzin, a następnie pozostawali w łóżku przez co najmniej 3 dni [3, 17],

- przetaczanie czynników wzrostu oraz preparatów krwio-pochodnych [17, 30–33],
- kontakt centralny i port naczyniowy – ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosi 0,3–28% [17, 24],
- radioterapia – nie udowodniono związku pomiędzy radioterapią a zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi [35].

Do czynników zaburzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z pacjentem należą:

- wiek powyżej 60. roku życia,
- rasa czarna,
- płeć żeńska,
- wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) powyżej 30 kg/m²,
- zakrzepica w wywiadzie,
- żylaki kończyn dolnych,
- palenie tytoniu,
- choroby współistniejące, m.in. niewydolność oddecho-wa oraz niewydolność krążenia,
- ciąża.

Charakterystycznymi objawami zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, zarówno u osób zdrowych, jak i chorych na nowotwory, są:

- obrzęk w miejscu, gdzie wystąpiła zakrzepica, np. koń-czyny,
- ból spoczynkowy lub po ucisku,
- zwiększone napięcie i sztywność mięśni zaopatrywa-nych przez zakrzepłe naczynie,
- zwiększone ocieplenie,
- czerwonosine zabarwienie skóry,
- poszerzenie powierzchownych naczyń skóry,
- gorączka – możliwość wystąpienia,
- w przypadku zatorowości płucnej: suchy, męczący ka-szel, duszność, zwłaszcza spoczynkowa, ból zlokalizo-wany w obrębie klatki piersiowej, tachykardia, *tachyp-noe*, ogólny niepokój.

Zakrzepica może też przebiegać bezobjawowo.

Do diagnostyki zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wy-korzystuje się:

- badanie USG doppler,
- angiografię,
- angio-TK w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej,
- D-dimery.

Rekomendacje profilaktyki zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

American Association of Clinical Oncology (ASCO) zaleca, aby u pacjentów hospitalizowanych rozważyć wdrożenie profilaktyki zakrzepowo-zatorowej, jeżeli nie występuje krwawienie lub przeciwwskazania do leczenia antykoagulantami. Zastosowana powinna być ona szcze-gólnie u starszych osób z nowotworem mózgu, trzustki, przewodu pokarmowego, jajników, układu moczowego,

płuc lub nowotworem hematologicznym, a także u osób z neutropenią, infekcją czy unieruchomionych [30].

W wytycznych NCCN (*National Comprehensive Can-cer Network*) stwierdzono, iż profilaktyka powinna być zastosowana u każdego pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby nowotworowej [30].

Z kolei ESMO (*European Society for Medical Oncolo-gy*) zaleca, aby profilaktykę wdrażać jedynie u pacjen-tów leżących [36–38].

Według ASCO, NCCN oraz ESMO u chorych na nowo-twory poddawanych zabiegowi operacyjnemu powinno stosować się profilaktykę zakrzepowo-zatorową przy każdej procedurze zabiegowej. W profilaktyce tej należy wykorzystywać zarówno metody farmakologiczne, jak i mechaniczne. Stosuje się ją 4–6 tygodni po zabiegu operacyjnym [30, 36, 37, 39].

U pacjentów leczonych ambulatoryjnie, wg ASCO, NCCN i ESMO, nie należy wdrażać rutynowo profilaktyki zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Wyjątek stanowią chorzy otrzymujący talidomid lub lenalidomid w połą-czeniu z chemioterapią lub deksametazonem, u których ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wzrasta do 25% [30].

Powyższe grupy nie zalecają ponadto rutynowej pro-filaktyki zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z central-nym cewnikiem [37, 38].

Wszystkie rekomendacje mówią, że w profilaktyce powinno stosować się niskocząsteczkową heparynę nie-frakcjonowaną, antagoniści witaminy K (INR 2–3) mogą być brani pod uwagę, jeżeli pochodne heparyny nie są dostępne. W przypadku, gdy antagoniści witaminy K mają być podawani przewlekłe, początkowo leczenie powinno być skojarzone z pochodnymi heparyny aż do normalizacji INR powyżej 2, co trwa najmniej 24 godz.

Leczenie przeciwzakrzepowe powinno być prowa-dzone do 6 miesięcy od zdarzenia zakrzepowo-zatoro-wego. Dopuszczalne jest stosowanie profilaktyki przez 3 miesiące w sytuacji, kiedy incydent zakrzepowy nie miał bezpośredniego związku z chorobą nowotworo-wą (np. uraz). Profilaktykę zakrzepowo-zatorową należy przedłużyć do końca życia u pacjentów z aktywną choro-bą nowotworową, z przerzutami odległymi oraz w trak-cie otrzymywania chemioterapii [37, 38]. Zastosowanie filtrów do żyły głównej dolnej powinno być rozważone u pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii antyko-agulacyjnej oraz u pacjentów, u których wystąpiły po-nowne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe mimo stosowa-nia leczenia przeciwzakrzepowego.

Piśmiennictwo

1. Wojtukiewicz MZ, Rucińska M. Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory: implikacje kliniczne. *Nowotwory* 1999; 49: 381-91.
2. Falanga A, Levine MN, Consonni R, et al. The effect of very-low-dose warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: results from a randomized trial. *Thromb Haemost* 1998; 79: 23-7.
3. Stanisławski J, Markowska J. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w prze-biegu choroby nowotworowej. *Współcz Onkol* 2008; 12: 56-60.

4. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-5.
5. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002; 3: 27-34.
6. Fotopoulou C, duBois A, Karavas AN, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel – containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2683-9.
7. Stanisławiak J, Markowska J, Mądry R. D-dimery w chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika. *Gin Onkol* 2009; 7: 114-22.
8. Wojtukiewicz MZ, Rybałtowski M. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej. *Leczenie Wspomagające* 2003; 4: 3-10.
9. Markocka-Mączka K. Czynnik von Willebranda (vWF) w osoczu chorych na raka trzustki. *Współcz Onkol* 2002; 6: 322-6.
10. Wojtukiewicz MZ. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w przebiegu nowotworów ginekologicznych. W: *Ginekologia onkologiczna*. Markowska J (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006; 255-65.
11. Szawtowski AW. Kliniczny problem powikłań zakrzepowo-zatorowych w onkologii. *Nowotwory* 2005; 55: 457-62.
12. Derlatka P. Wpływ zaburzeń w układzie hemostazy na czynność nerek u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy leczonych metodą radiochemioterapii. *Rozprawa doktorska*. Warszawa 2007.
13. Wojtukiewicz MZ. Kliniczne aspekty aktywacji krzepnięcia krwi w chorobie nowotworowej. *Acta Haematol Pol* 1997; 28: 79-93.
14. Wojtukiewicz MZ. Zakrzepy a nowotwory. W: *Zakrzepy i zatory*. Łopaciuk W (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 105-24.
15. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 499-530.
16. Johnson MJ. Bleeding, clothing and cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 294-301.
17. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4839-47.
18. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1760-5.
19. Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 601-8.
20. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
21. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-9.
22. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindijer MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529-35.
23. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
24. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632-4.
25. Kröger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 297-303.
26. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethazone in preparation for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 826-31.
27. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431-6.
28. Zangari M. Thrombotic events in patients receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4865-73.
29. Zangari M, Fink LM, Elice F, et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4865-73.
30. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-505.
31. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708-14.
32. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2377-81.
33. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2377-81.
34. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients; clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4928-32.
35. Zapobieganie i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – International Consensus Statement. *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
36. Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4874-80.
37. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, et al. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 162-70.
38. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2009. *Med Prakt Onkologia* 2009; 4: 89-95.
39. Levine MN. New antithrombotic drugs: potential for use in oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4912-8.