

„Leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych na podstawie przypadków z codziennej onkologicznej praktyki klinicznej”

„Nie wystarczy zdobywać mądrości, trzeba jeszcze z niej korzystać”

W artykule w skróty sposób przedstawione są główne zalecenia dotyczące leczenia powikłań zatorowo-zakrzepowych u pacjentów z chorobą nowotworową z wyróżnieniem specjalnych sytuacji klinicznych. Autorem artykułu jest kolega Marek Gelej, onkolog kliniczny i wiceprzewodniczący Oddziału PTO w Opolu.

Szanowne koleżanki i koledzy.

Autorem przedstawionej powyżej myśli jest Marek Tulliusz Cynceron rzymski pisarz, mówca, prawnik, filozof i kapłan. Cytat odzwierciedla charakter artykułu, który przekazujemy w Państwa ręce. W artykule w skróty sposób przedstawione są główne zalecenia dotyczące leczenia powikłań zatorowo-zakrzepowych u pacjentów z chorobą nowotworową z wyróżnieniem specjalnych sytuacji klinicznych. Autorem artykułu jest kolega Marek Gelej, onkolog kliniczny i wiceprzewodniczący Oddziału PTO w Opolu.

W 1865 roku pojawiło się pierwsze doniesienie opublikowane przez Trousseau dotyczące żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Autor opisał u siebie samego objawy zakrzepicy żylnej, która, jak się okazało, miała związek z rozwijającym się rakiem żołądka

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest związana z rozpoznaniem choroby nowotworowej oraz może pojawić się na każdym etapie rozwoju choroby. Pacjenci z chorobą nowotworową mają cztero krotnie wyższe ryzyko rozwoju ŻChZZ. Częstość występowania jest szacowana na 4-20% u osób z rozpoznaną chorobą nowotworową. Najwyższe ryzyko rozwoju ŻChZZ obserwowana jest w pierwszym okresie choroby nowotworowej i zmienia się w zależności od zastosowanego leczenia. W przypadku niektórych rozpoznań obserwuje się szczególnie wysokie ryzyko, szczególnie dla raka trzustki, płuca i nowotworów narządu rodnoego, gdzie sięga do 20-30%.

W województwie opolskim w 2013 roku rozpoznano 4344 nowotwory. Przy częstości ŻChZZ na poziomie 4% oznacza to 174 przypadki rocznie rozpoznawane u pacjentów onkologicznych natomiast przy częstości 20% liczba ta wynosi 868 przypadków. Cyfry te wskazują na konieczność prowadzenia leczenia ŻChZZ u pacjentów z chorobą nowotworową nie tylko przez onkologów, ale również lekarzy innej specjalności. W związku z wysoką częstością ŻChZZ u chorych onkologicznych pojawiły się zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia w tej grupie pacjentów przygotowane przez towarzystwa międzynarodowe i polskie (ESMO, ASCO, PTOK).

W przypadku pytań odnośnie postępowania u pacjentów z rozpoznaną ŻChZZ u pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową zachęcam Państwa do kontaktu telefonicznego albo drogą elektroniczną. Postaramy się odpowiedzieć na pytania i pomóc w postępowaniu.

Dr n. med. Marek Szwiec

Przewodniczący Opolskiego Oddziału PTO w Opolu

Oddział Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii

t - 774416090 ; e.mail: szwiec72@gmail.com

Leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej z towarzyszącą chorobą nowotworową możemy podzielić na 3 fazy: wstępną (5-10 dni), długoterminową (3-6 miesięcy) i przewlekłą (bezterminową).

Postępowanie z pacjentem onkologicznym nie odbiega znacząco od podstawowych zasad dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego. W fazie ostrej zakrzepicy żył głębokich (ZZG) lub zatorowości płucnej podstawowym lekiem jest heparyna drobnocząsteczkowa (HDCZ). Dawki poszczególnych HDCZ są określone w charakterystyce produktu leczniczego. Mogą być podawane jeden lub dwa razy dziennie, ale nie obserwowano różnic w skuteczności przy powyższych sposobach dawkowania. Prospektywne badania randomizowane wykazały, że jej zastosowanie w porównaniu z doustnymi antykoagulantami wiąże się z redukcją ryzyka zgonu o 29% (HR- 0,71; 95% CI 0.52-0.98), bez istotnych różnic w zakresie ryzyka krwawień. Brak jest danych porównujących stosowanie nowych doustnych antykoagulantów z HDCZ. W fazie długoterminowej preferowane jest również leczenie HDCZ przez okres od 3 do 6 miesięcy. Metaanaliza 7 randomizowanych badań porównujących ich zastosowanie z doustnymi antykoagulantami (VKA) wykazały ponad 50% redukcję ryzyka nawrotu powikłań zakrzepowych (HR- 0,47; 95% CL 0.32-0.71). W praktyce klinicznej powszechnie stosowana jest już nowa grupa leków przeciwkrzepliwych-bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (rivaroksaban, apiksaban, endoksaban). Nie są one zalecane u osób z chorobą nowotworową, ponieważ większość badań nad tymi lekami wykluczała tę grupę pacjentów. Trwające badania kliniczne, mają potwierdzić ich skuteczność i bezpieczeństwo u chorych z rozpoznaniem nowotworem. Zalecenia eksperckie dopuszczają możliwość ich zastosowania jedynie w przypadku braku możliwości zastosowania HDCZ (np. reakcja nadwrażliwości czy HIT). Należy jednak pamiętać o możliwych interakcjach. Leki przeciwnowotworowe metabolizowane przez cytochrom cyp3A4 (np. większość nowych leków tzw celowanych stosowanych w raku nerki, płuca czy piersi) zwiększają stężenie nowych doustnych antykoagulantów i potęgują ryzyko krwawień. Po zakończeniu fazy długoterminowej u każdego pacjenta onkologicznego należy zawsze rozważyć przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe. W tej grupie chorych ryzyko nawrotu może utrzymywać się na poziomie 10-20% w zależności od czynników ryzyka. Poniżej przedstawione scenariusze klinicznego mają ułatwić podejmowanie czasami trudnych decyzji dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego.

Scenariusze kliniczne:

Pacjentka lat 53 z rakiem piersi prawej po radykalnej amputacji i zakończonej chemioterapii. Obecnie leczona uzupełniająco tamoxifenem. Z powodu bólu i obrzęku prawej kończyny dolnej zgłosiła się do lekarza rodzinnego, który po wykonaniu USG dopplerowskiego rozpoznał zakrzepicę żył głębokich.

W tym przypadku preferowane jest zastosowanie HDCZ w dawce leczniczej przez 1 miesiąc, a następnie 75-80% dawki leczniczej przez okres 5 miesięcy. Należy pamiętać, że Tamoxifen

zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i powinien być zamieniony na inną grupę leków nie mających takiego działania. Ważne jest utrzymanie odpowiedniej dawki HDCZ przez cały okres leczenia. Zastosowanie niższych np. profilaktycznych dawek HDCZ w fazie długoterminowej znacząco obniża skuteczność leczenia zwiększając ryzyko nawrotu choroby zakrzepowej. Brak jest uzasadnienia do wydłużania stosowania HDCZ powyżej 6 miesięcy ponieważ u pacjentki nie mamy aktywnej choroby nowotworowej.

Pacjent lat 65 z rakiem jelita grubego po hemikolektomii prawostronnej w trakcie uzupełniającej chemioterapii. Z powodu duszności wykonane zostaje TK klatki piersiowej w której stwierdzona zostaje zatorowość płucna.

Podobnie jak w poprzednim przypadku prowadzone leczenie ma charakter uzupełniający. Nie mamy do czynienia z aktywną chorobą nowotworową. Preferowane jest zastosowanie HDCZ w dawce leczniczej przez 1 miesiąc, a następnie 75-80% dawki leczniczej przez okres 5 miesięcy. Brak jest wskazań do dalszego wydłużenia terapii przeciwzakrzepowej. Warto przypomnieć, że bezobjawowa zatorowość płucna jest wykrywana z częstością około 3% w badaniach tomograficznych u pacjentów bez podejrzenia choroby nowotworowej. W tym przypadku należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku choroby nowotworowej.

Pacjent lat 36 z rakiem jądra z przerzutami do płuc leczony chemioterapią. W trakcie leczenia rozpoznano zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej prawej. W kontrolnych badaniach TK po zakończeniu chemioterapii całkowita remisja choroby nowotworowej.

W przypadku wystąpienia ZZG w trakcie chemioterapii o ile nie występują jakieś szczególne okoliczności należy kontynuować chemioterapię i jednocześnie stosować odpowiednie leczenie przeciwkrzepliwe. Preferowane jest zastosowanie HDCZ w dawce leczniczej przez 1 miesiąc, a następnie 75-80% dawki leczniczej przez okres 5 miesięcy. Leki przeciwkrzepliwe powinny być stosowane do czasu wyleczenia pacjenta z choroby nowotworowej. U pacjenta doszło do całkowitej remisji choroby i brak jest wskazań do przewlekłej antykoagulacji.

Pacjentka lat 63 z rakiem piersi lewej z przerzutami do kości i węzłów chłonnych po zakończonej chemioterapii. W trakcie prowadzonej hormonoterapii inhibitorem aromatazy zgłosiła się z powodu bolesnego obrzęku kończyny górnej lewej. Rozpoznana została zakrzepica żył głębokich kończyny górnej lewej.

Postępowanie w przypadku zakrzepicy żył głębokich kończyn górnych jest analogiczne jak w innych postaciach choroby zakrzepowej. Preferowane jest zastosowanie HDCZ w dawce leczniczej przez 1 miesiąc, a następnie 75-80% dawki leczniczej przez okres 5 miesięcy. U chorych z aktywną chorobą nowotworową leczenie przeciwkrzepliwe powinno być prowadzone bezterminowo w oparciu o HDCZ lub doustne antykoagulanty. Doustne antykoagulanty cechują się dużą nieprzewidywalnością w działaniu u pacjentów onkologicznych. Wynika to z częstych interakcji lekowych z prowadzonym leczeniem systemowym, a także z zaburzeń farmakodynamiki na skutek stanów często towarzyszących chorobie nowotworowej np. uszkodzenia wątroby czy hypoalbuminemii. Z tego powodu

preferowane jest stosowanie HDCZ. Nie ma konsensu jaka powinna być dawka HDCZ w przypadku wydłużenia terapii powyżej 6 miesięcy. Część ekspertów zaleca stosowanie 75-80% dawki leczniczej, część zaleca jej obniżenie do 50% dawki leczniczej. Dawka ta powinna być ustalona indywidualnie w oparciu o ryzyko nawrotu zakrzepicy i ryzyko powikłań krwotocznych. W naszym ośrodku większość pacjentów, u których stosowana jest bezterminowa terapia preferowana jest HDCZ z obniżeniem dawki o 50%.

Pacjent lat 77 z rakiem odbytnicy z przerzutami do węzłów chłonnych jest w trakcie chemioterapii fluorouracylem. Chory ma niewydolność nerek (GFR 28ml/min). W kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej stwierdzona zostaje obwodowa zatorowość płucna.

Przypadek ten przedstawia dwie sytuacje. Problem postępowania z bezobjawową zatorowością płucną rozpoznaną w trakcie kontrolnych badań oraz problem wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego u pacjenta z niewydolnością nerek. Wzrost śmiertelności u pacjentów z chorobą nowotworową i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi obserwuje się niezależnie od tego czy wystąpiły objawy czy przebieg był bezobjawowy. Zalecane jest rozpoczęcie antykoagulacji o ile nie występują przeciwwskazania do takiego postępowania. Strategia leczenia pacjenta z niewydolnością nerek zależy od klirensu kreatyniny. W przypadku GFR powyżej 30 ml/min nie ma potrzeb modyfikowania leczenia i preferowane jest standardowe leczenie HDCZ. W przypadku GFR poniżej 30 ml/min możliwych jest kilka scenariuszy postępowania: W leczeniu ostrej fazy preferowane jest stosowanie heparyny niefrakcjonowanej, W fazie przewlekłej stosowana jest HDCZ - dawka może być ustalona indywidualnie w oparciu o pomiar czynnika anty-Xa. Krew jest pobierana 4 godz. po iniekcji HDCZ . Wartość czynnika anty-Xa nie powinna przekraczać 0,5 IU/ml. Alternatywą jest stosowanie HDCZ w zredukowanej dawce o połowę. Jest to opcja preferowana w naszym ośrodku.

Pacjent lat 68 od 3 miesięcy leczony HDCZ w dawce wynoszącej 75% dawki leczniczej z powodu zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnej lewej. Z powodu raka jelita grubego z przerzutami do płuc stosowana jest chemioterapią FOLFOX (oxaliplatyna, fluorouracyl). W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzana zostaje małopłytkowość (PLT 60 G/L). Chory nie ma objawów skazy krwotocznej

Postępowanie w tym przypadku uzależnione jest od wartości trombocytów. Zaleca się stosowanie terapeutycznych dawek leczniczych w przypadku wartości płytek krwi powyżej 50 G/L i braku objawów skazy krwotocznej. W przypadku okresu przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego definiowanego jako okres powyżej 3-6 miesięcy zaleca się zmniejszenie dawki HDCZ o 50% jeżeli liczba płytek utrzymuje się w zakresie 20-50 G/L. Jeżeli liczba płytek wynosi poniżej 20 G/L lub wystąpią objawy istotnej skazy krwotocznej zaleca się odstawienie leczenia. W przypadku ostrego epizodu zakrzepicy u pacjenta z małopłytkowością poniżej 50 G/L bez objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie KKP i utrzymanie dawek terapeutycznych.

Pacjent lat 64 z rakiem płuca prawego w trakcie chemioterapii. Zgłosił się do kolejnego cyklu z objawami bólu, zaczerwienienia i stwardnienia wzdłuż przebiegu żyły do której wcześniej był podawany cytostatyk.

Brak jest jednoznacznych wytycznych odnośnie antykoagulacji pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych spowodowaną drażniącym działaniem chemioterapii. Część ekspertów

ekstrapoluje dane pochodzące z badań nad leczeniem zakrzepicy żył powierzchownych kończyn dolnych i zaleca leczenie przeciwzakrzepowe w przypadku istnienia dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy żył głębokich (rozległa zakrzepica - długość powyżej 5 cm, nasilone objawy, zakrzepica w pobliżu ujść żył głębokich). Zalecane jest leczenie HDCZ w dawce profilaktycznej lub fondaparynuks w dawce 2,5 mg przez okres 30-45 dni.

Pacjent lat 75 z rozpoznaniem rakiem trzustki z przerzutami do wątroby leczony chemioterapią - gemcytabina. W kontrolnym badaniu TK wykryta zostaje przypadkowo zakrzepica żyły kręzkowej górnej. Pacjent nie prezentuje nowych dolegliwości ani niepokojących objawów

Leczenie przypadkowo wykrytej zakrzepicy naczyń brzusznych (żył kręzkowych, wątrobowych, śledzionowej) jest tematem kontrowersyjnym. W przypadku braku objawów (ból brzucha, wodobrzusze, powiększenie śledziony czy wątroby) sugeruje się niestosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Zdanie jednak są co do tego podzielone i wytyczne amerykańskie ASCO różnią się od polskich zaleceń sugerując wdrożenie leczenia w przypadku braku przeciwwskazań. W przypadku objawowej zakrzepicy konsensus jest wspólny iż należy zastosować leczenie przeciwkrzepliwe. Należy zwrócić jednak uwagę na ryzyko powikłań krwotocznych szczególnie w przypadku przewlekłej zakrzepicy żył wątrobowych z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku.

Lek. med. Marek Gelej

Oddział Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii

V-ce Przewodniczący Opolskiego Oddziału PTO w Opolu

t - 774416090 ; e.mail: mgelej@gmail.com

Piśmienictwo:

1. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E.: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.*, 2007; 5: 632–634
2. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011; 22(Supplement 6): 85-92.
3. Wojtukiewicz M., Sierko E., Witold Tomkowski W. i wsp. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in non-surgically treated cancer patients. *Oncology in Clinical Practice* 2016; 12: 67–91