

Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavod za onkologiju

## TROMBOEMBOLIJSKE KOMPLIKACIJE U ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

### THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN ONCOLOGIC PATIENTS

*Doroteja Pavan Jukić, Suzana Lide Škalec, Ante Ćorušić, Goran Vujić, Željko Štajcer*

*Pregled*

*Ključne riječi:* venska tromboza, zloćudna bolest, niskomolekularni heparin

**SAŽETAK.** Duboka venska tromboza je drugi najčešći uzrok smrti bolesnika oboljelih od raka. Bolesnici oboljeli od zloćudne bolesti imaju veću sklonost zgrušavanju krvi i time veći rizik od tromboembolijskih komplikacija. Operacija, kemoterapija, radioterapija i imobilizacija tih bolesnika dodatno doprinose nastanku duboke venske tromboze. Imajući u vidu preoperativne i intraoperativne prognostičke čimbenike za nastanak duboke venske tromboze, u mogućnosti smo pravovremeno intervenirati i smanjiti moguće komplikacije. Niskomolekularni heparin se pokazao uspješnim u prevenciji i liječenju tromboembolijskih komplikacija, a nekoliko studija izvještava o duljem očekivanom preživljenju bolesnika oboljelih od zloćudne bolesti liječenih antikoagulantnom terapijom.

*Review*

*Key words:* venous thromboembolism, malignant disease, low-molecular-weight heparin

**SUMMARY.** Deep venous thrombosis is the second most common cause of death in cancer patients. Patients with cancer are at heightened risk of venous and arterial thromboembolism due to the hypercoagulable state. Surgery, chemotherapy, radiotherapy and immobilization of the cancer patients heighten this risk even more. Having in mind all the pre- and intraoperative prognostic factors, we are capable to prevent and reduce possible complications. Low-molecular-weight heparin is proven to be beneficial in the prevention and treatment of the thrombotic complications. There are numerous studies reporting on improved survival of cancer patients treated with LMW heparin.

## Uvod

Tromboembolijska bolest je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta nakon bilo koje operacije zloćudne bolesti u zdjelištu.<sup>1</sup> Imajući u vidu preoperativne i intraoperativne prognostičke čimbenike za nastanak duboke venske tromboze, u mogućnosti smo pravovremeno intervenirati i smanjiti moguće komplikacije. U ovom je članku opisan fiziološki mehanizam zgrušavanja krvi, te patofiziološki mehanizam zgrušavanja u bolesnika oboljelih od raka. Nisko-molekularni heparin se pokazao uspješnim u prevenciji tromboembolijskih komplikacija, a nekoliko studija izvještava o produženju očekivanog trajanja života bolesnika oboljelih od zloćudne bolesti liječenih antikoagulantnom terapijom.

## Zgrušavanje krvi u bolesnika oboljelih od zloćudne bolesti

Fiziološki mehanizam zgrušavanja čine mnogobrojni faktori, kofaktori i enzimi koji usklađenim međudjelovanjem omogućuju održavanje hemostaze koja predstavlja jedan od osnovnih obrambenih mehanizama organizma.<sup>2</sup> Mnogobrojni čimbenici kao što su upale, ozljede i tumorske stanice narušavaju te dovode do poremećaja zgrušavanja sa svim negativnim posljedicama (*slika 1*).

Bolesnici oboljeli od zloćudne bolesti imaju veću sklonost zgrušavanju krvi i time tri do pet puta veći rizik od tromboembolijskih komplikacija.<sup>3,4</sup> Istraživanja na leševima pokazala su znakovito povećanu učestalost tromboze u tih bolesnika.<sup>5</sup> Jedan od sedam hospitaliziranih onkoloških bolesnika umire od plućne embolije a ne od

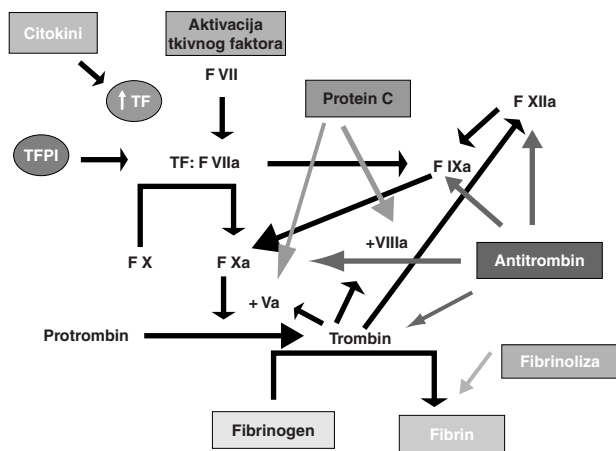
raka.<sup>6</sup> Pojačano zgrušavanje krvi posljedica je aktivacije sustava zgrušavanja tumorskim stanicama.<sup>3,4,7</sup> Tumorska stanica aktivira zgrušavanje na dva načina. Prvi, izravan put aktivacije, posljedica je pojačane produkcije trombina, abnormalne ekspresije proteina tzv. tumorskog prokoagulantna CPA (cancer procoagulant A) te pojačane produkcije tkivnog faktora.<sup>5,8</sup> Drugi put aktivacije, neizravan, posljedica je lučenja citokina (TNF, interleukin) koji stimuliraju endotelne stanice na lučenje TF (tkivni faktor) te stimulacije mononukleara na produkciju i ekspresiju prokoagulanata TF i CPA (*slika 2*).<sup>8,10</sup>

Mnoge intervencije kao što su operacija, kemoterapija, radioterapija, venska kateterizacija te imobilizacija bolesnika, povećavaju rizik od venske tromboze. Pojedinačno ćemo obrazložiti svaku od njih.

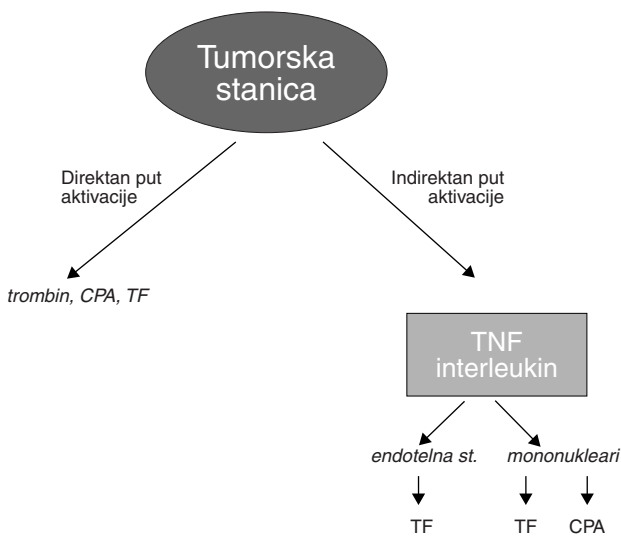
## Čimbenici rizika za nastanak tromboembolije

**Operacija.** Svaka operacija nosi faktore rizika za nastanak venske tromboze (*tablica 1*).<sup>11–13</sup> Zbrajanjem pojedinih faktora određuje se rizik kao niski (zbroj faktora 0–1), umjereni (zbroj faktora 2–4) i visoki (zbroj faktora >4).

**Kemoterapija.** Kemoterapija povećava učestalost tromboembolijskih komplikacija.<sup>1,14</sup> To je posljedica jatrogenog oštećenja endotela krvnih žila te pojačane sinteze i aktivacije koagulacijskih faktora.<sup>15–17</sup> Rizik se znatno povećava ukoliko je kemoterapija kombinirana hormonskom terapijom. Studija Pritcharda i sur.<sup>18</sup> pokazala je da je rizik od venske tromboze žena oboljelih od raka



Slika 1. Shema zgrušavanja  
Figure 1. Coagulation pathway



Slika 2. Shema utjecaja tumorskih stanica na zgrušavanje krvi  
Figure 2. Tumor cell impact on coagulation pathway

dojke liječenih tamoxifenom 1,4%, dok je u istih, liječenih tamoxifenom i kemoterapijom rizik 9,6%.<sup>18</sup>

**Radioterapija.** Imobilizacija bolesnika za vrijeme zračenja i postradijacijski endarteritis krvnih žila dovest će do usporenog protoka krvi te dodatnog povećanja učestalosti tromboembolijskih komplikacija. Isto tako radioterapija povećava produkciju trombocita, pogotovo ukoliko je aktivna koštana srž uključena u polje zračenja.<sup>10</sup>

**Centralni venski kateter.** Liječenje zloćudne bolesti i infuzija kemoterapeutika zahtijeva pouzdan venski put. Nažalost, vanjski ili implantirani venski kateteri često su izvor venske tromboze gornjih ekstremiteta. Tromboza vene subklavije može biti asimptomatska, ali isto tako može dovesti do septičnog tromboflebitisa, gubitka venskog puta i plućne embolije.<sup>20–22</sup>

**Imobilizacija.** Puno se puta zanemaruje činjenica da su bolesnici oboljeli od raka često duže vrijeme vezani uz krevet. Oni mogu i prije operativnog zahvata imati vensku trombozu koja može za vrijeme same operacije

Tablica 1. Faktori rizika na nastanak duboke venske tromboze  
Table 1. Risk factors for deep venous thromboembolism

1. Dob bolesnika: 40–60 g	1
61–70 g	2
Preko 70 g	3
2. DVT ili embolija u anamnezi	3
3. Trajanje operacije duže od 30 min.	1
4. Predviđeno ležanje poslije operacije duže od 72 h	1
5. Imobilizacija duža od 72 h u prošlosti ili sada	1
6. Vrsta operacije: ortopedska, zdjelična (npr. urološka ili ginekološka), abdominalna, torakalna	1
7. Maligna bolest	1
8. Veće operacije u prošlosti	1
9. Laparoskopska operacija s pneumoperitoneumom u prošlosti i sada	1
10. Trauma	1
11. Prijelom dugih kostiju, zdjelice ili kralježnice	1
12. Duži transport	1
13. Proširene vene na nogama	1
14. Edem nogu, staza, ulkus	1
15. Infarkt miokarda	1
16. Srčana dekompenzacija	1
17. Moždani udar	1
18. Teška kronična obstruktivna bolest pluća	1
19. Upalne bolesti crijeva	1
20. Sepsa	1
21. Poremećaji koagulacije	1
22. Trudnoća i babinje	1
23. Hormonska terapija	1
24. Centralni venski put	1
25. Pretilost preko 20% idealne tjelesne težine	1
26. Pozitivna obiteljska anamneza za DBT	1

uzrokovati tromboembolijski incident. Terapija niskim dozama heparina i upotreba čarapa kao preventivne mjere nisu smanjili incidenciju TE komplikacija. Naprotiv, kod *debelih bolesnika* koje nose te čarape rizik za TE komplikacije je narastao na 23,5% naprema 6,8% kod mršavijih bolesnika koje nisu nosile čarape.<sup>1</sup>

### Prevenција i liječenje tromboembolijskih komplikacija

Prevenciju nastanka tromboembolijskih komplikacija možemo podijeliti na dva temeljna načina: mehanički i farmakološki.

#### Mehanička profilaksa

Venska staza je jedan od temeljnih činitelja nastanka akutne postoperativne venske tromboze. Smanjivanje iste ima važnu ulogu u prevenciji tromboembolijskih komplikacija. Jedan od najjednostavnijih načina je podizanje nogu od kreveta za 20° što omogućuje otjecanje krvi iz dubokih vena.<sup>22</sup> Aktivniji način mehaničke prevencije su elastične čarape te vanjska kompresija nogu. Elastične čarape pravilno postavljene imaju tek malenu korist u prevenciji. Intermitentna kompresija nogu napuhavanjem manžeta pokazala se učinkovitom ukoliko se primijeni tijekom operacije te prva 24 sata poslije operacije.<sup>23,24</sup> Vanjska kompresija nogu korištena u bolesnica prigodom ginekoloških operacija zloćudne bolesti smanjuje

učestalost postoperativne venske tromboze za otprilike tri puta.<sup>25</sup>

U onih bolesnika koji ne mogu primati antikoagulantnu terapiju, u onih gdje antikoagulantna terapija nije dovela do izlječenja te u onih s visokim rizikom za nastanak masivne plućne embolije, indicirano je postavljanje vena cava filtera (trajnog ili privremenog).<sup>26–29</sup>

### Farmakološka profilaksa

Danas je u sprečavanju nastanka duboke venske tromboze sve više u upotrebi nisko-molekularni heparin. Njegove prednosti nad nefrakcioniranim heparinom su mnogobrojne:

1. duži poluživot;
2. manje varijabilnosti u antikoagulantnom odgovoru na fiksne doze;
3. mogućnost tretiranja bolesnika uporabom subkutanin injekcija bez laboratorijskog monitoringa. (PT, APTT);
4. mala incidencija heparinom inducirane trombocitopenije;
5. ne potiče osteoporozu.<sup>26</sup>

Preporuka doze nisko-molekularnog heparina u nisko i umjereno rizičnih pacijenata za nastanak duboke venske tromboze je 1,750–3,000 IJ (anti-Xa aktivnosti prema BRP); kod visoko rizičnih bolesnika 4,000–5,000 IJ. Kod ginekoloških operacija zloćudnih bolesti preporuča se 5000 IJ uvečer prije op, zatim 5000 IJ dnevno uvečer 5–8 dana, odnosno do pune mobilizacije bolesnice. U tih bolesnica nije zabilježeno pojačano krvarenje pri primjeni viših doza nisko-molekularnog heparina. Povećan je rizik krvarenja onih bolesnica koje su operirane zbog zloćudne bolesti, a primaju više doze nisko-molekularnog heparina (4,7% vs. 2,7%;  $p=0,02$ ).<sup>25–27</sup> Nakon preboljele tromboze, bolesnici oboljeli od raka imaju povišen rizik za ponovo obolijevanje ako i kad je tumor aktivan. Radi toga oni moraju biti dugoročno zaštićeni oralnom antikoagulacijom.<sup>5</sup> Oralni antikoagulansi su se pokazali uspješni u bolesnika koji primaju kemoterapiju, ali unatoč dobrim rezultatima onkolozi nisu skloni uvođenju oralnih antikoagulanasa zbog tada nužnih intenzivnih kontrola onkoloških bolesnika odnosno rizika od krvarenja.<sup>26</sup>

### Utjecaj nisko-molekularnog heparina na rast tumora

Lokalna aktivacija sustava zgrušavanja i formiranje mikrotromba preduvjet je za stvaranje metastaza i rast tumora.<sup>4</sup> Tumorska stanica aktivira zgrušavanje pojačanom produkcijom cistin proteaze koja potiče aktivnost faktora X.<sup>30</sup> Nisko-molekularni heparin, s druge strane, inhibira X faktor te sprečava pojačano zgrušavanje i rast tumora. Isto tako, tumorska stanica proizvodi i tkivni faktor (TF) koji pojačava zgrušavanje. Aktivnost TF je pod utjecajem inhibitora iz plazme (TFPI) čiju aktivnost stimulira nisko-molekularni heparin. Smatra se da je to temeljni mehanizam kako nisko-molekularni heparin usporava rast tumora i produžuje trajanje života bolesnika oboljelih od karcinoma.<sup>31,32</sup>

### Zaključak

Bolesnice oboljele od zloćudne bolesti imaju povećanu sklonost zgrušavanju krvi. Liječenje tih bolesnica, koje obuhvaća kemoterapiju, radioterapiju, operaciju i imobilizaciju, dodatno povećava rizik tromboembolijskih komplikacija. Istu se može prevenirati i liječiti farmakološkim i mehaničkim načinom. Najbolji se rezultati farmakološkim načinom liječenja postižu nisko-molekularnim heparinom, koji ujedno, prema mnogobrojnim studijama, doprinosi usporavanju tumorskog rasta. U onih bolesnica u kojih je liječenje antikoagulantnom terapijom kontraindicirano, liječenje se provodi privremenim ili trajnim vena cava filterom.

Ukoliko imamo na umu povećanu sklonost zgrušavanju krvi onkoloških bolesnica, možemo pravovremeno intervenirati te spriječiti nastanak ili uspješno liječiti tromboembolijske komplikacije.

### Literatura

1. Anonymus. Complications of Disease and Therapy. U: Di Saia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis: Mosby-Year Book, 1997:483–509.
2. Grgičević D. Hemostaza. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed, 1991:1055–7.
3. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswatanakul V et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. Lancet 1995;346:1004–5.
4. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. Thromb Haemost 1997;78(1):117–20.
5. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. Haematologica 1999;84:437–45.
6. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: Is heparin prophylaxis justified? Southern Med J 1980;73:841–3.
7. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood 1983;62:14–31.
8. Edwards RL, Silver J, Rickles FR. Human tumor procoagulants. Registry of the Subcommittee on haemostasis and malignancy of the Scientific and standardization subcommittee, International society on thrombosis and haemostasis. Thromb Haemostas 1993;69:203–13.
9. Lando PA, Edgington TS. An innate host response to the neoplastic cell: syngeneic rat tumor cells can elicit a rapid de novo lymphoid procoagulant response. J Immunol 1985;135:3587–95.
10. Miyachi S, Moroyama T, Kyoizumi S et al. Malignant tumor cell lines produce interleukin-1-factor. In Vitro Cell Dev Biol 1988;24:753–8.
11. Clagett GP, Anderson FA Jr, Heit J et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. October 1995;108(4):312S–334S.
12. Capriani JA, Arcelus JJ, Hasty JH et al. Clinical assesment of venous thromboembolic risk in surgical patients. Semin Thromb Hemost. 1991;17(suppl. 3):304–12.
13. Bilten o lijekovima, KBC Zagreb i KB »Merkur«; 2000; XXV, broj 1.
14. Levine MN. Prevention of thrombotic disorder in cancer patients undergoing chemotherapy. Thromb Haemost 1997;78:133–6.

15. Flanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998;28(3):50–60.
16. Doll DC, Yarbo JW. Vascular toxicity associated with chemotherapy and hormonal therapy. *Curr Opin Oncol* 1994;6(4):345–50.
17. Oberhoff C, Winkler UH, Tauchert AM, Schindler AE. Adjuvant CMF chemotherapy in patients with breast cancer results on blood coagulation and fibrinolysis. *Zentralbl Gynakol* 1997;119(5):211–7.
18. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA et al. Increased thromboembolic complications with current tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2731–7.
19. Glassman AB. Hemostatic abnormalities associated with cancer and its therapy. *Ann Clin Lab Sci* 1997;27(6):391–5.
20. Monreal M, Alasture A, Rull M et al. Upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients with venous access devices prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251–7.
21. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423–8.
22. Daniel LCP, George JO, Gustavo CR, Matthew PB. Preoperative evaluation and postoperative management. U: Berek. *Novak's Gynecology*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998:543–618.
23. Salzman EW, Ploet J, Bettlemann M, Skillman J, Klein L. Intraoperative external pneumatic calf compression to afford long-term prophylaxis against deep vein thrombosis in urological patients. *Surgery* 1980;87:239–42.
24. Nicolaides AN, Fernandes E, Fernandes J, Pollock AV. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1980;87:69–76.
25. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw W, Colemann RE, Creasman WT. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 1984;63:92–8.
26. Olin JW. Pulmonary embolism. *Rev Cardiovasc Med* 2003;3(Suppl.2):67–74.
27. Ishikura K, Yamada N, Oota M et al. Clinical experience with retrievable vena cava filters for prevention of pulmonary thromboembolism. *J Cardiol* 2002;40(6):267–73.
28. Hubbard KP, Roehm JO Jr, Abbruzzese JL. The birds nest filter. An alternative to long-term oral anticoagulation in patients with advanced malignancies. *Am J Clin Oncol* 1994;17(2):115–7.
29. Hoffman MS, DeCesare S, Fiorica JV, Roberts WS, Cavanagh D. Management of gynecologic oncology patients with a preoperative deep vein thrombosis. *Gynecol Oncol* 1997;64(1):76–9.
30. Kozwicz DL, Kramer LC, Mielicki WP, Fotopoulos SS, Gordon SG. Application of cancer procoagulant as an early detection marker. *Cancer* 1994;74(4):1367–76.
31. Thodiyil P, Kakkar AK. Can low-molecular-weight heparins improve outcome in patients with cancer? *Cancer Treat Rev* 2002;28:151–5.
32. Kakkar AK, Williamson RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins. *Haemo* 1997;27:32–7.

Članak primljen: 25. 06. 2003.; prihvaćen: 25. 11. 2003.

Adresa autorice: Dr. Doroteja Pavan Jukić, Andrije Hebranga 3, 42000 Karlovac

**VIJESTI  
NEWS**

## 7<sup>th</sup> WORLD CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE

Zagreb, 16–19 September 2005

*Plenary lectures, Special lectures, Controversial lectures, Workshops*

**Topics:** Fetal therapy; Fetal monitoring, From reproductive medicine to perinatal care, Perinatal practice in different areas of the world, Fetal central nervous system, Diagnosis and treatment of preterm labour, Recent advances in perinatal sonography, Early detection of fetal abnormalities, Multiple pregnancy and delivery, Ethics and medico-legal aspects, Outcome of ELBW neonates, Preeclampsia, Hot topics in neonatology, IUGR, Maternal diseases, Early pregnancy, Perinatal infections, Recent advances in birth asphyxia

**Informations:** Secretariat, Phone: +385 1 2347 661 108; Fax: +385 1 2347 663; E-mail: wcpm7@net.hr.