

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u pacjentów z nowotworem złośliwym. Obraz kliniczny i leczenie

Venous thromboembolism in patients with malignant disease. Clinical view and treatment

Jolanta Neubauer-Geryk,
Leszek Bieniaszewski

Pracownia Fizjologii Klinicznej,
Centrum Symulacji Medycznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

STRESZCZENIE

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa — zakrzepica żył głębokich i/lub zator tętnicy płucnej jest najczęstszym powikłaniem u pacjentów z nowotworem złośliwym oraz drugą z kolei przyczyną ich śmierci. Ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory jest 4–6-krotnie większe niż w przypadku populacji ogólnej. Choroba ta jest rozpoznawana 4–13-krotnie częściej w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Opracowanie poniższe przedstawia podstawowe zasady diagnostyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 4, 135–139

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, choroba nowotworowa, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Venous thromboembolism-deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism — is the most common complication in patients with malignant disease and the second cause of their death. The risk of venous thromboembolism in cancer patients is 4–6 times higher than in the general population. Venous thromboembolism is diagnosed 4–13 times more often in the advanced stage of cancer. The following study presents the basic principles of diagnostic and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, vol 12, no 4, 135–139

Key words: venous thromboembolism, cancer, diagnostics, treatment

W niniejszym opracowaniu przedstawiono podstawowe zasady diagnostyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u pacjentów z chorobą nowotworową.

Opublikowany w 2017 roku *Polish Consensus Statement* [1] pozostaje w zgodności z wytycznymi leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych z 2016 roku [2]. Lekarze podstawowej

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Jolanta Neubauer-Geryk
Pracownia Fizjologii Klinicznej,
Centrum Symulacji Medycznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębowa 25, 80–204 Gdańsk, Poland
tel.: +48 58 349 11 89
e-mail: jolaneub@gumed.edu.pl

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 1897–3590

opieki zdrowotnej (POZ) często spotykają się z koniecznością podejmowania decyzji odnośnie wdrożenia lub modyfikacji leczenia przeciwkrzepliowego.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa — zakrzepica żył głębokich (ZZG) i/lub zator tętnicy płucnej (ZP) — jest najczęstszym powikłaniem u pacjentów z nowotworem złośliwym oraz drugą z kolei przyczyną ich śmierci. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ u chorych na nowotwory jest 4–6-krotnie większe niż w przypadku populacji ogólnej. Choroba ta jest rozpoznawana 4–13-krotnie częściej w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Dotyczy to głównie chorych na raka trzustki, płuca, żołądka, trzonu macicy, pęcherza moczowego i nerki, a także na nowotwory złośliwe mózgu [3].

I. CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA ŻYŁNEJ CHOROBY ZATOROWO-ZAKRZEPOWEJ

A. W populacji ogólnej [4]:

- 1) wiek > 40 lat (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem),
- 2) otyłość (BMI [*body mass index*] > 30 kg/m²),
- 3) ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym, przebyta ŻChZZ,
- 4) urazy (zwłaszcza wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych),
- 5) udar mózgu, niedowład kończyn dolnych, długotrwałe unieruchomienie,
- 6) trombofilia wrodzona lub nabyta,
- 7) sepsa,
- 8) ciężka choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc),
- 9) niewydolność serca III i IV klasy NYHA (*New York Heart Association*),
- 10) niewydolność oddechowa,
- 11) choroby autoimmunologiczne,
- 12) zespół nerczycowy,
- 13) nocna napadowa hemoglobinuria,
- 14) ucisk na naczynia żyłne (np. krwiak, guz),
- 15) ciąża i połóg,
- 16) długotrwałe unieruchomienie związane z podróżą (np. lot samolotem),
- 17) żyłaki kończyn dolnych,
- 18) ostre zakażenie.

B. Związane z nowotworem:

- 1) rak trzustki, żołądka, płuca, nerki, jajnika oraz nowotwory złośliwe mózgu,
- 2) gruczolakoraki,
- 3) zaawansowane stadium kliniczne choroby nowotworowej,
- 4) podwyższone stężenie D-dimeru, przekraczające dwukrotnie wartość odcięcia, może przemawiać za zwiększonym ryzykiem ŻChZZ,
- 5) ŻChZZ najczęściej występuje w pierwszych 3–6 miesiącach od chwili rozpoznania nowotworu złośliwego.

C. Związane z rodzajem zastosowanego leczenia:

- 1) przebyte operacje (czas znieczulenia),
- 2) stosowanie chemioterapii lub hormonoterapii, na przykład tamoksifen, agoniści gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin — releasing hormone*) i doustne antyandrogeny [5, 6],
- 3) stosowanie leczenia antyangiogennego (bewacyzumab, talidomid, lenalidomid, pomalidomid, gefitynib) [5],
- 4) radioterapia,
- 5) przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych,
- 6) czynniki stymulujące erytropoezę,
- 7) steroidy,
- 8) cewniki centralne [5, 7, 8].

II. OBJAWY I POSTACIE ŻCHZZ [2]:

- 1) zakrzepica żył głębokich kończyn górnych:
 - obrzęk kończyny,
 - zaczerwienienie i nadmierne ucieplenie,
 - bóle i parestezje kończyny, bóle barku, pachy, żuchwy, głowy, szyi,
 - wystąpienie widocznego poszerzenia żył krążenia obocznego w rejonie stawu barkowego i w obrębie klatki piersiowej,
 - zespół żyły głównej górnej;

Tabela 1

Rodzaj leczenia i sposób dawkowania w leczeniu wstępnym ŻChZZ [2]

Nazwa chemiczna	Dawka dostosowana
Dalteparyna	200 j.m./kg s.c. co 24 godz. lub 100 j.m./kg s.c. co 12 godz. (w leczeniu wstępnym preferowane jest dawkowanie co 12 godz.)
Enoksaparyna	1 mg/kg masy ciała co 12 godz. lub postać forte 1,5 mg/kg masy ciała co 24 godz.
Nadroparyna	86 j.m./kg masy ciała = 0,1 ml/kg masy ciała co 12 godz. lub 171 j.m./kg masy ciała = 0,1 ml/kg masy ciała co 24 godz.
Fondaparynuks	Co 24 godziny s.c. w dawkach zależnych od masy ciała 5 mg — < 50 kg; 7,5 mg — 50–100 kg; 10 mg — > 100 kg (klasa 2C rekomendacji)

ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

- 2) zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych:
 - zwiększenie obwodu kończyny,
 - obrzęk,
 - zaczerwienienie,
 - ból,
 - tkliwość podudzia lub całej kończyny dolnej, objaw Homansa;
- 3) zator tętnicy płucnej (ZTP):
 - tachykardia (80% chorych),
 - tachypnoe,
 - duszność (50%),
 - ból w klatce piersiowej nasilający się podczas kaszlu oraz przy próbie wzięcia głębokiego oddechu (40%),
 - kaszel (25%) oraz krwioplucie, zasłabnięcie lub omdlenie,
 - u 80% chorych z ZTP występują jednocześnie objawy ŻŻG;
- 4) niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza:
 - w badaniu przedmiotowym stwierdza się nowe szmery w sercu oraz objawy rozianej zatorowości tętnic mózgowych, wieńcowych, śledzionowych, nerkowych i tętnic kończyn (z martwicą niedokrwienną włącznie). Często pierwszym objawem tej choroby jest udar niedokrwienny mózgu;
- 5) zespół Budda-Chiariego (zakrzepica żył wątrobowych):
 - dyskomfort w jamie brzusznej,
 - obecność wolnego płynu w jamie brzusznej,
 - powiększenie wątroby,
 - bóle brzucha;
- 6) zakrzepica żyły wrotnej, żyły śledzionowej, żył krezkowych i żył nerkowych:
 - bóle brzucha,
 - powiększenie śledziony,
 - żylaki przełyku,
 - obecność wolnego płynu w jamie brzusznej.

DIAGNOSTYKA

U chorych na nowotwory, u których wystąpiły objawy kliniczne ŻŻG i/lub ZTP, należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe już w trakcie oczekiwania na wyniki obrazowych badań diagnostycznych (klasa 2C rekomendacji): ultrasonografii (USG) żył głębokich w przypadku objawów ŻŻG i angio-TK (tomografii komputerowej) tętnic płucnych w przypadku podejrzenia ZTP. Oznaczanie stężenia D-dimerów jest mało przydatne, gdyż u większości pacjentów z nowotworem złośliwym stwierdza się, że jest ono podwyższone.

LECZENIE

Leczenie ŻŻG lub ZTP u chorych na nowotwory jest podobne do stosowanego u chorych bez rozpoznanej choroby nowotworowej. Leczenie chorych na nowotwory, u których doszło do wystąpienia rozległej proksymalnej ŻŻG lub ZTP, powinno odbywać się w warunkach szpitalnych.

Każdorazowo należy ocenić ryzyko krwawienia i potencjalne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego.

U większości chorych na nowotwory, u których wystąpiła ŻChZZ, w leczeniu wstępnym

Tabela 2.

Postępowanie w sytuacjach szczególnych [2]

U pacjenta z chorobą nowotworową	Postępowanie
Objawowa zakrzepica żył krezkowych/wątrobowych	Leczenie przeciwzakrzepowe
Przypadkowo stwierdzona zakrzepica żył krezkowych/wątrobowych	Nie leczyć przeciwzakrzepowo
Naciek nowotworowy osierdzia	Ostrożność przy stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego
Pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	Leczenie przeciwzakrzepowe jak w innych nowotworach, częstsze monitorowanie, uwaga na powikłania krwotoczne
Leczenie VKA — planowany zabieg chirurgiczny lub paracenteza	Przerwać leczenie doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi i zastosować leczenie HDCz
Wystąpienie ŻChZZ u wymagających operacji chirurgicznych	Opóźnić zabieg do 3 miesięcy lub rozważyć wszczęcie usuwalnego filtra do żyły głównej dolnej (proksymalna ŻŻG kończyn dolnych)
ŻŻG kończyn górnych (szczególnie żyły pachowej i żył bardziej proksymalnych)	HDCz i fondaparynuks przez co najmniej 3 miesiące (jeżeli usunięto cewnik z naczynia) lub stale (jeżeli cewnik pozostaje w żył centralnej)
ŻChZZ w czasie zachowawczego leczenia przeciwnowotworowego	Kontynuować chemioterapię i/lub radioterapię i jednocześnie stosować właściwe leki przeciwkrzepliwie w odpowiednich dawkach
Terapia tamoksyfenem (rak piersi) — doszło do rozwoju ŻChZZ	Zmiana leku hormonalnego na lek z grupy inhibitorów aromatazy; po okresie podawania HDCz w pełnej dawce terapeutycznej, rozważyć utrzymanie leczenia HDCz w dawce 75–80% dawki wyjściowej
ŻChZZ w trakcie chemioterapii uzupełniającej	Po okresie podawania HDCz w pełnej dawce terapeutycznej rozważyć utrzymanie leczenia HDCz w dawce 75–80% dawki wyjściowej przez 6 miesięcy
ŻChZZ w trakcie chemioterapii (leczenie radykalne i całkowita remisja)	Po okresie podawania HDCz w pełnej dawce terapeutycznej rozważyć utrzymanie leczenia HDCz w dawce 75–80% dawki wyjściowej przez 6 miesięcy
Chemioterapia paliatywna z całkowitą remisją (nawet gdy duże ryzyko nawrotu choroby nowotworowej)	Zindywidualizowana długość czasu trwania przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego

HDCz — heparyna drobnocząsteczkowa, VKA (*vitamin K antagonist*) — antagonisty witaminy K, ŻŻG — zakrzepica żył głębokich, ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

zalecane jest stosowanie HDCz (heparyna drobnocząsteczkowa) podawanej podskórnie (*s.c.*, *sub cutis*). W wypadku chorych z ŻŻG zaleca się ich uruchamianie przy jednoczesnym stosowaniu terapii kompresyjnej.

U chorych na nowotwory, przy przeciwwskazaniach do leczenia HDCz, zaleca się zastosowanie heparyny niefrakcjonowanej (HNF) dożylnie (*i.v.*, *intravenosus*) (dotyczy leczenia szpitalnego) lub fondaparynuksu.

Nowe leki przeciwkrzepliwie nie powinny być stosowane w leczeniu ŻChZZ chorych na nowotwory, chyba że nie można zastosować innych leków lub są one nieskuteczne, albo

takie są preferencje pacjenta (nie w leczeniu wstępnym), z wyłączeniem chorych leczonych chemioterapią (klasa C rekomendacji) [1]. Wyniki ostatnich badań porównujących heparynę drobnocząsteczkową, warfarynę oraz rywaroksaban wskazują jednak [9], że pacjenci z rakiem i ŻChZZ leczeni rywaroksabanem mieli znacznie niższe ryzyko nawrotu ŻChZZ przy podobnym ryzyku krwawienia w porównaniu z tymi leczonymi HDCz lub warfaryną (tab. 1).

W sytuacji przypadkowego stwierdzenia ŻChZZ u pacjenta z nowotworem zalecane jest podjęcie leczenia, jak u pacjentów objawowych (klasa C rekomendacji) [1].

Po miesiącu leczenia wstępnego — w ciągu kolejnych 5 miesięcy — należy kontynuować leczenie przewlekłe HDCz, stosując 75–80% dawki terapeutycznej (klasa 1A rekomendacji).

Po 6 miesiącach od przebytego ZTP, jeśli nadal istnieją wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego, można kontynuować podawanie HDCz.

Leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) można zastosować, jeśli to konieczne, po 6 miesiącach stosowania HDCz. Docelowy wskaźnik protrombinowy (INR, *international normalized ratio*) powinien mieścić się w przedziale 2,0–3,0. U pacjentów, u których ZTP powikłany jest wystąpieniem przewlekłego nadciśnienia płucnego, leczenie przewlekłe należy stosować bezterminowo.

U pacjentów, u których wystąpi nawrotowa ŻChZZ, mimo stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego, sugeruje się wybór jednej z opcji postępowania [1]:

- zmiana leczenia z VKA na HDCz w pełnej dawce leczniczej,
- zwiększenie dawki HDCz o 20–30% u pacjentów otrzymujących leczenie

przewlekłe, gdzie dawka HDCz wynosi 70–80% dawki pełnej leczniczej,
— wstawienie filtra do żyły głównej dolnej w przypadku ZP, która wystąpiła mimo adekwatnego leczenia przeciwkrzepliwego.

Leki przeciwkrzepliwe powinny być stosowane do czasu wyleczenia pacjenta z choroby nowotworowej. U chorych z aktywną chorobą nowotworową HDCz lub VKA powinny być stosowane przewlekłe, jeśli nie ma przeciwwskazań, z okresową oceną konieczności kontynuowania leczenia przeciwzakrzepowego (przynajmniej raz w roku) (klasa 2C rekomendacji) (tab. 2).

Stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta z chorobą nowotworową jest trudne ze względu na towarzyszące choroby i leczeniu zaburzenia hemostazy (np. małopłytkowość) oraz zaburzenia funkcji nerek czy przyjmowane leczenie (chemioterapia, hormonoterapia, leki immunomodulujące, przeciwbólowe) i często wymaga ścisłej współpracy lekarza rodzinnego, onkologa, hematologa i specjalisty chorób naczyni.

PIŚMIENNICTWO

1. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Venous thromboembolism — recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. *Acta Angiologica*. 2017; 23(2): 35–71, doi: [10.5603/aa.2017.0008](https://doi.org/10.5603/aa.2017.0008).
2. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Tomkowski W, et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancers treated conservatively. *Oncol Clin Pract*. 2016; 12: 67–91.
3. 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(4): 458–464, doi: [10.1001/archinte.166.4.458](https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458), indexed in Pubmed: [16505267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505267/).
4. Zawilska K, Bała M, Błędowski P, et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej — aktualizacja 2012. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2012; 122(Suppl 2).
5. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Zakrzepy a nowotwory. In: Windyga J, Pasierski T, Torbicki A. ed. *Zakrzepy i zatory*. Wydanie I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 85–105.
6. Hu JC, Williams SB, O'Malley AJ, et al. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol*. 2012; 61(6): 1119–1128, doi: [10.1016/j.eururo.2012.01.045](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.045), indexed in Pubmed: [22336376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336376/).
7. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych na nowotwory. In: Wojtukiewicz MZ, Deptała A. ed. *Problemy hematologiczne u chorych na nowotwory*. Wydanie I. Termedia, Poznań 2014: 225–250.
8. Lyman G, Khorana A, Kuderer N, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(17): 2189–2204, doi: [10.1200/jco.2013.49.1118](https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.1118).
9. Streiff MB, Milentijevic D, McCrae K, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol*. 2018; 93(5): 664–671, doi: [10.1002/ajh.25059](https://doi.org/10.1002/ajh.25059), indexed in Pubmed: [29396864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396864/).