

Problemy zakrzepowo-zatorowe u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Opublikowane: 2008-12-02

Słowa kluczowe:

Dziedzina : onkologia

Zakrzepica żylna jest częstym problemem klinicznym u chorych na nowotwory złośliwe. W 1865 roku pojawiło się pierwsze doniesienie opublikowane przez Trousseau, sugerujące istnienie silnego biologicznego związku pomiędzy nowotworem złośliwym a zakrzepicą, co zostało potwierdzone w szeregu badań klinicznych. Dane pochodzące z badań prospektywnych wskazują, że u pacjentów onkologicznych, u których wystąpiła zakrzepica żył głębokich, istnieje podwyższone ryzyko nawrotu tego schorzenia, a także krótszy okres przeżycia całkowitego [1].

Udowodniono, że przebieg zakrzepicy żyłnej u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe różni się od przebiegu u pozostałych pacjentów. W związku z tym aktualnie trwają badania kliniczne, ukierunkowane na prewencję i leczenie przypadków zakrzepicy żyłnej u chorych na nowotwory.

Epidemiologia

Dokładne oszacowanie częstości występowania zakrzepicy żyłnej u chorych na nowotwory złośliwe jest trudne, z uwagi na heterogenność populacji. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce ogółem co roku około 50 tysięcy osób zapada na zakrzepicę żył głębokich [2]. Z piśmiennictwa wynika, że obecność nowotworu złośliwego i leczenie cytostatykami zwiększają ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej odpowiednio cztero- i sześciokrotnie [3]. Z związku z tym szacuje się, że częstość występowania zakrzepicy żyłnej w ogólnej populacji chorych na nowotwory wynosi 1/200 rocznie. Jeżeli chodzi o częstość występowania zakrzepicy żyłnej u chorych z konkretnymi rodzajami nowotworów złośliwych, najbardziej wiarygodne dane pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących terapii systemowej u pacjentek w wczesnej postaci raka sutka. U kobiet z rakiem piersi charakteryzującym się obecnością receptorów estrogenowych bez zajęcia węzłów chłonnych, występowanie zakrzepicy żyłnej w okresie 5 lat obserwacji w przypadku stosowania tamoksifenu, tamoksifenu i chemioterapii lub placebo wynosiło odpowiednio 0,9%, 4% i 0,2% [4]. W przypadku pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych, poddanych chemioterapii, odsetek występowania zakrzepicy żyłnej wynosił od 1-9%, a największą częstość występowania obserwowano u kobiet po menopauzie. Stwierdzono także, że dołączenie do leczenia cytostatykami terapii tamoksifenem zwiększało ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej prawie czterokrotnie [5].

W przypadku innych rodzajów nowotworów złośliwych istnieją ograniczone dane, najczęściej pochodzące z badań retrospektywnych. Wydaje się, że u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, ryzyko zakrzepicy żyłnej jest większe, szczególnie w trakcie chemioterapii. Wg piśmiennictwa do zakrzepicy żyłnej dochodzi u około 10% kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika i aż u 28% pacjentów z zaawansowaną postacią glejaka wielopostaciowego. W przypadku pacjentów hematologicznych, ryzyko zakrzepicy żyłnej jest wysokie, pomimo iż dochodzi u nich do istotnego obniżenia poziomu trombocytów, co jest wynikiem samej choroby lub leczenia. U chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną ryzyko zakrzepicy naczyń mózgowych wynosi 4% (podczas leczenia L-asparaginazą), a u chorych z chłoniakiem HL lub NHL ryzyko zakrzepicy wynosi aż 10%.

W świetle najnowszych danych ryzyko zakrzepicy żyłnej związane jest nie tylko z chemioterapią, ale też z równoczesnym zastosowaniem inhibitorów angiogenezy. Przykładowo, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonym chemioterapią i talidomidem, ryzyko powikłań zakrzepowych wynosi 28%, a u pacjentów z rakiem jaskomórkowym nerki aż 43%. Dotychczas nie wyjaśniono patofizjologii powyższej zależności.

Badania wykazały, że u pacjentów z określonymi typami nowotworów złośliwych istnieje wyższe ryzyko powikłań zakrzepowych. Są to nowotwory trzustki, mózgu, jajnika oraz płuc, ale także jelita grubego, piersi oraz prostaty [7].

Zakrzepica żylna może być także pierwszym zwiastunem rozwijającego się nowotworu złośliwego, szczególnie u pacjentów, u których nie stwierdza się typowych czynników ryzyka rozwoju zakrzepicy. Z badań wynika, że wskaźnik ryzyka istnienia ukrytego nowotworu złośliwego u chorych z idiopatyczną zakrzepicą żylną wynosi 4,8.

Leczenie

Standardowym postępowaniem w przypadku ostrego epizodu zakrzepicy żyłnej jest terapia przeciwkrzepliwa. Podskórne podawanie heparyn drobnocząsteczkowych jest równie skuteczne i bezpieczne, jak heparyn niefrakcjonowanych, a wiąże się ze skróceniem czasu hospitalizacji i możliwością kontynuowania terapii w warunkach domowych. Sposób dawkowania leków przeciwkrzepliwych u chorych na nowotwory nie różni się od standardowego.

Profilaktyka

W przypadku chorych z aktywną chorobą nowotworową, u których istnieje konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego w ramach leczenia choroby zasadniczej lub innych, istnieje szczególnie wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Bez zastosowania właściwej profilaktyki, ryzyko zakrzepicy żył głębokich u tych chorych wynosi od 20 do 40%, natomiast ciężkiej zatorowości płucnej – 1%. W związku z tym zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową, najczęściej za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej. Wyniki niedawno przeprowadzonego badania ENOXACAN II pokazują, że wydłużenie okresu profilaktycznego podawania heparyny u pacjentów z nowotworem poddanych zabiegowi chirurgicznemu znacząco zmniejsza częstość występowania zakrzepicy żył głębokich (12% do 4,8%) [10].

Znacznie mniej danych dotyczących profilaktyki zakrzepicy dotyczy pacjentów onkologicznych leczonych zachowawczo. W jedynym dotychczas przeprowadzonym randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki przeciwzakrzepowej (niskie dawki warfaryny) u chorych w IV stopniu zaawansowania raka piersi, stwierdzono istotną redukcję ryzyka zakrzepicy żyłnej [11].

Istnieje niestety szereg przeciwwskazań do rutynowego stosowania terapii przeciwkrzepliwej u chorych na nowotwory. Na dzień dzisiejszy trudno stwierdzić, czy wyniki powyższego badania przekładają się na pacjentów z innymi typami nowotworów złośliwych. Dodatkowo, u tych chorych istnieje istotnie podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych. Nie ma także jasno określonych wytycznych, dotyczących rodzaju i długości stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [12].

Podsumowując, pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa (heparyny) jest zalecana głównie u pacjentów chorych na nowotwory, poddawanych zabiegom chirurgicznym. Rutynowa profilaktyka nie jest zalecana natomiast u pacjentów leczonych ambulatoryjnie, chyba, że zachodzi konieczność hospitalizacji z powodu nagłego schorzenia.

Profilaktyka wtórna powinna być natomiast oparta na doustnych antykoagulantach, a wskaźnik INR powinien być utrzymywany pomiędzy 2,0 a 3,0. Dzięki zastosowaniu profilaktyki możliwa jest znaczna redukcja częstości nawracających powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Podsumowując, zakrzepica żylna u chorych na nowotwory złośliwe stanowi istotny problem kliniczny. Każdy pacjent leczony onkologicznie powinien poddany wnikliwej ocenie pod kątem powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Autor: **lek. Agnieszka Barchnicka**

Opublikowany: 2008-12-02