

Kasvaja ja tromboos

Alice Lill

Ida – Tallinna Keskhaigla

2015

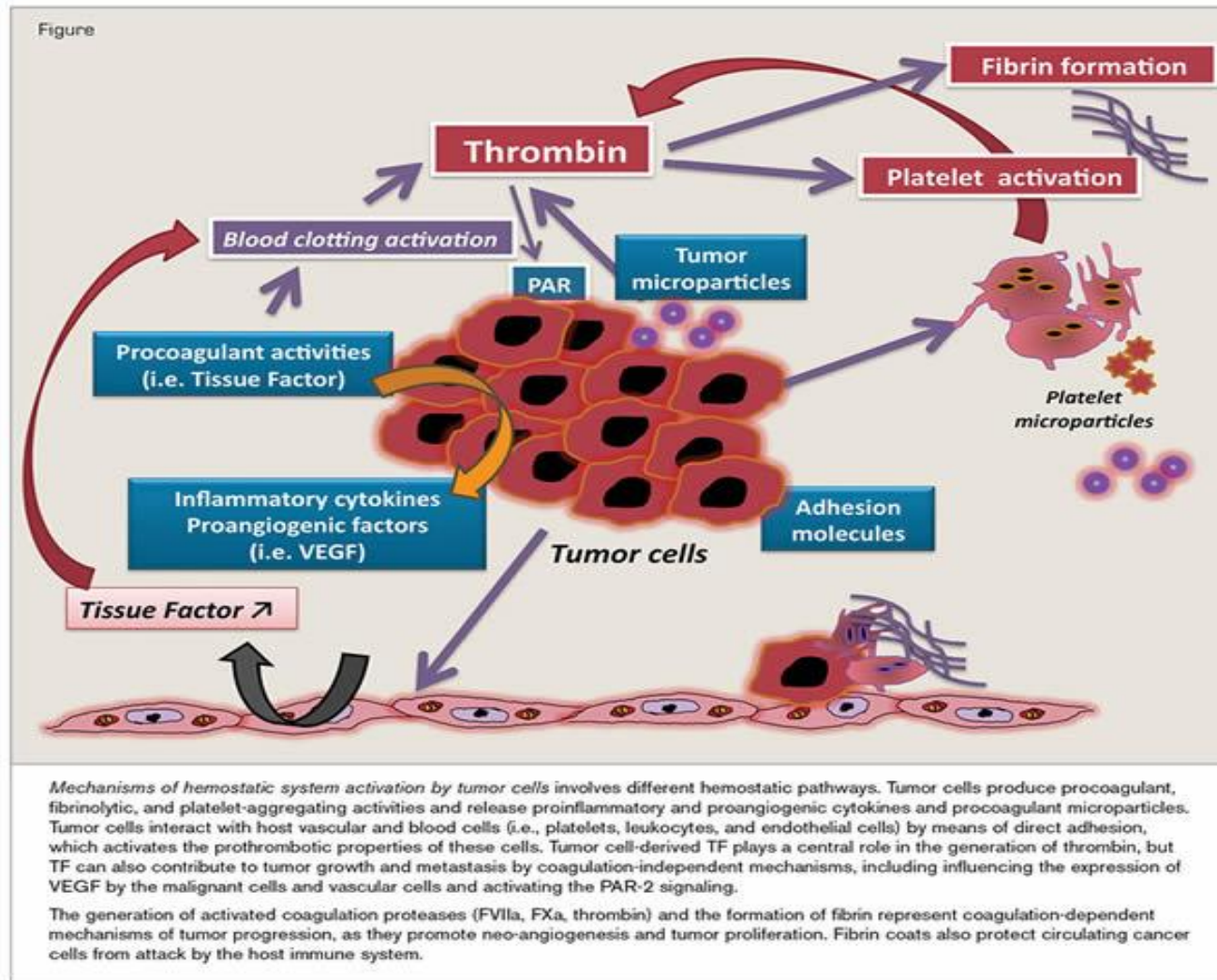
AKTUAALSED TEEMAD

Kasvaja kui trombembooliline haigus/paraneoplastiline sündroom?

VT teket ennustava markeri leidmine (P-selektiin, mikropartiklid)

Profülaktika – kui kaua ja kellele

Uued antikoagulandid kasvajahaigetele – kas sobivad-?



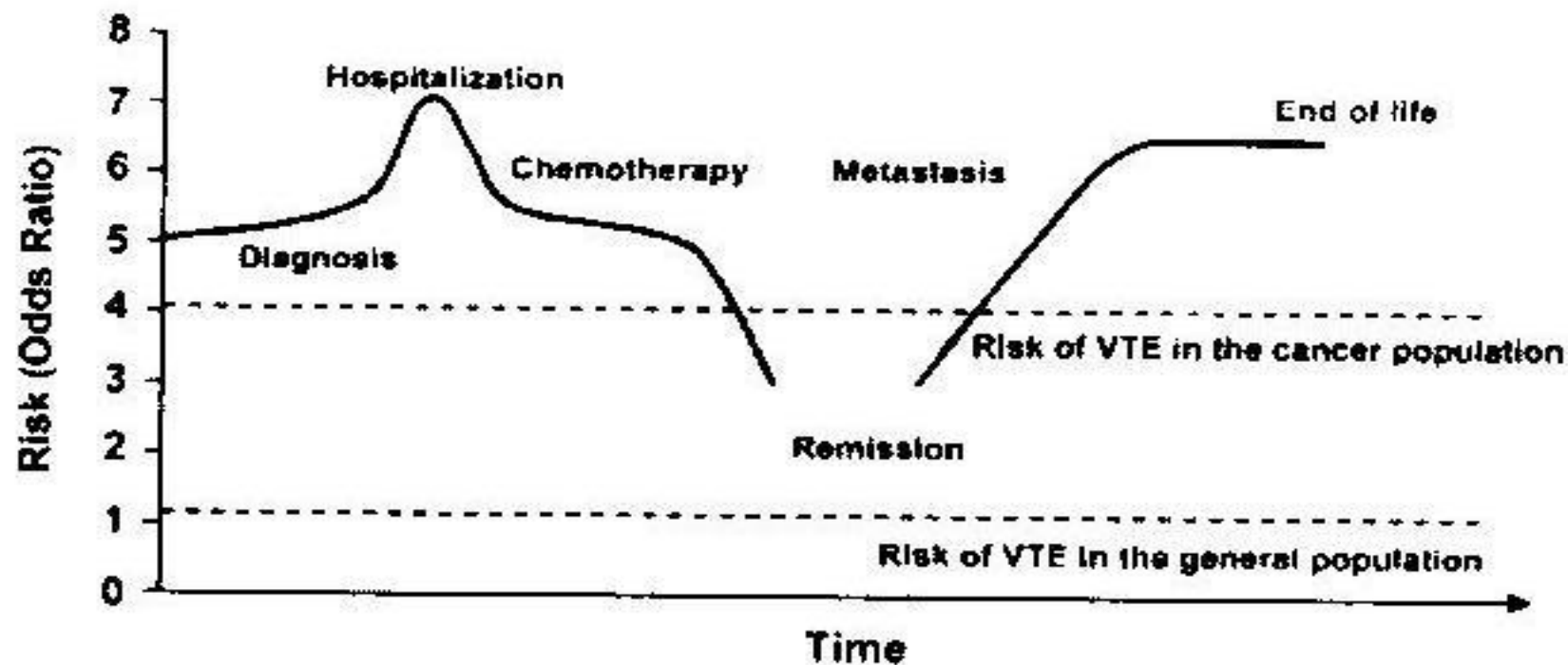
VT tekib ~1 : 200 kasvaja haigest*

Juhuleiuna VT-d 2,6 – 6,8% *

Täpne esinemissagedus teadmata*

Eestis võiks olla 300-400 kasvajaga seotud VT
juhtu aastas

**Thaler, Pabinger VT in cancer patients – Risk scores and recent randomised trials,
Thrombosis Haemost vol.6/2012*



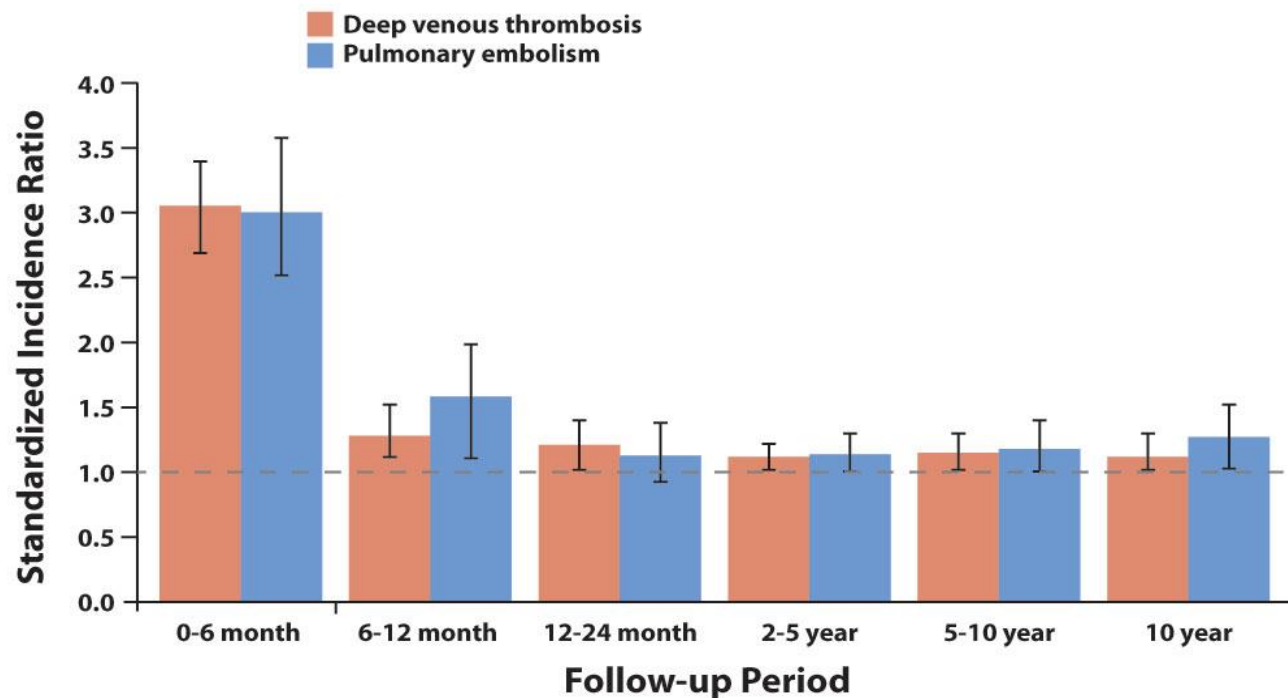
In: Khorana AA, Francis CW, eds. Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment. New York, New York: Informa Healthcare USA, Inc;

VTE võib olla esmaseks viiteks kasvajale:

10-17% idiopaatilise VT-ga patsientidest kellel ei ole muid põhjuseid tromboosiks diagnoositakse kasvaja 2 aasta jooksul (*Kakkar, The Hemat Journ 2004,5*)

Kasvaja diagnoositakse kõige sagedamini esimese 6 kuu jooksul VTE järgselt ja kaugmetastaaside korral (*Sorensen et al 1998*)

Figure 9. Risk of cancer in relation to length of follow-up period in 26 653 patients with primary DVT or PE⁹



[Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;338:1169-1173.](#)

VTE kasvaja korral on seotud...

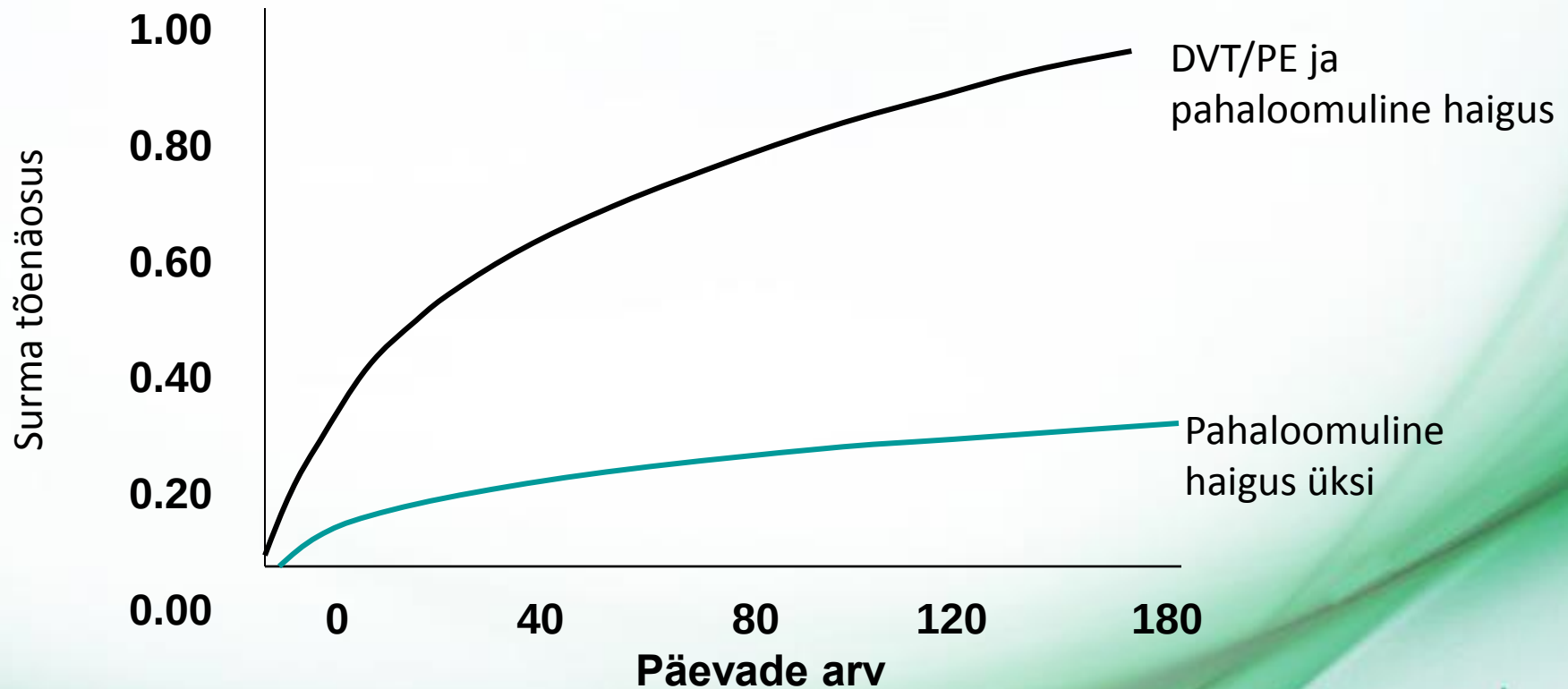
retsidiivide (21-27% vs 7-9%, *Prandoni 2002*),
veritsusprobleemide (12-13% vs 2-5%, *Prandoni 2002*),
pikaaegse antikoagulantravi ja
elukvaliteedi langusega

1 : 7 kasvajaga patsiendist sureb KATE tõttu,
mis on maligniteediga patsientide
surmapõhjuseks teisel kohal

60%-l nendest haigetest on tegemist lokaalse
kasvajaga või üksikute metastaasidega *(Kakkar et al
2003)*

Kombinatsioon VTE ja kasvaja tõstab suremuse riski

Surma tõenäosus 183 päeva jooksul hospitaliseerimisest

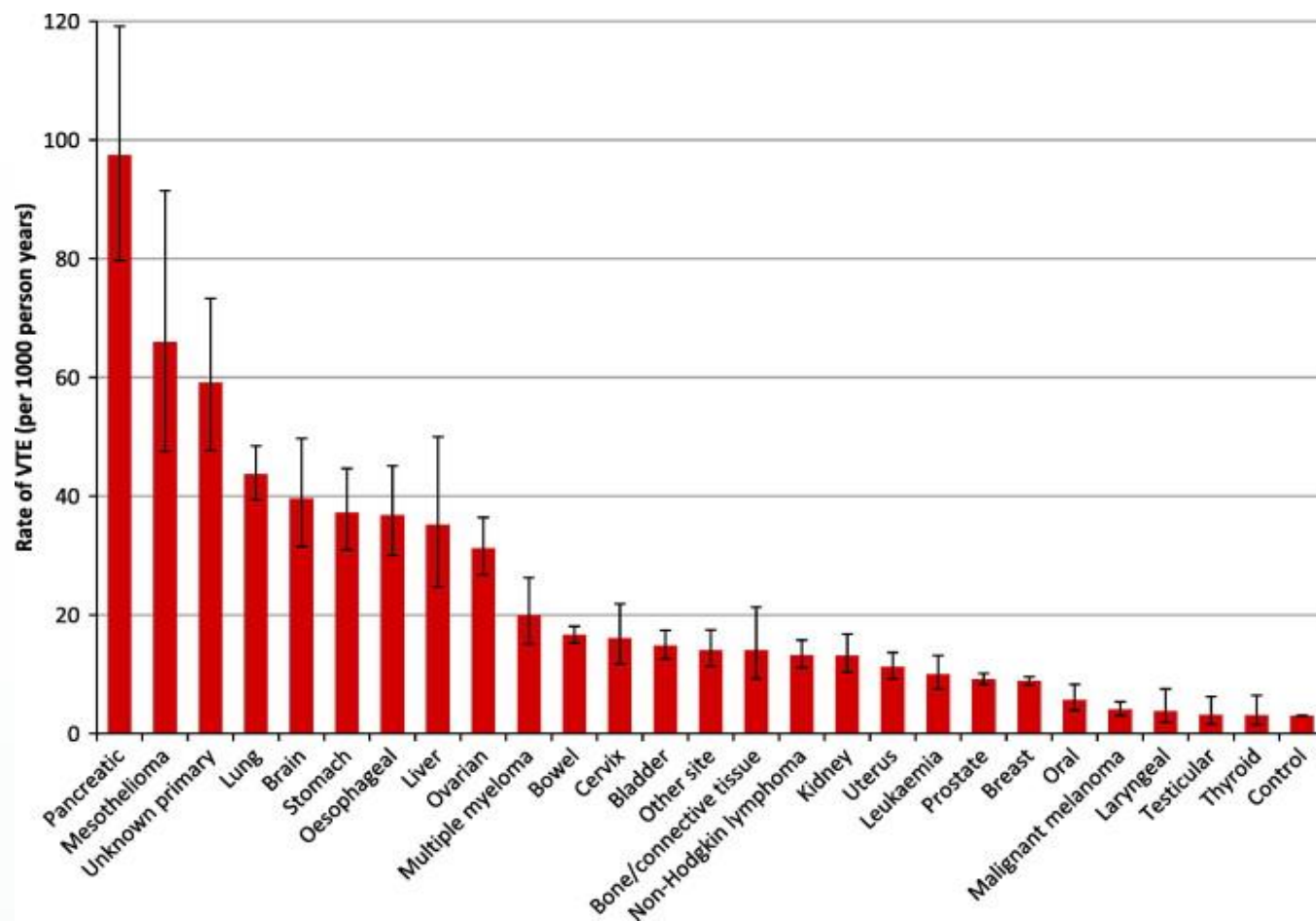


Patsient
Vanus
Sugu N,M
Kaasuvad haigused
Geneetiline eelsoodumus

RISKIFAKTORID

Kasvaja
Lokalisatsioon
Stadium
Histoloogia
Haiguse kestvus

Ravi
Kemoterapeutikumid
Antiangiogeneesi ja
erütropoeesi
stimuleerivad ained
Kirurgia
Tsentraalsed
veenikateetrid



Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer, EurJ Cancer 2013

Mida teha?



International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer

2012 (pub. Jan,2013)



<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12070/full>

BEST CLINICAL PRACTICE/ parim kliiniline kogemus

KASVAJAGA PATSIENDID

VT-ga kasvaja haiged

Kirurgilised kasvaja pat-d

Ambulatoorsed kemoteraapiat saavad pt-d

Hospitaliseeritud kasvaja haiged

VT KASVAJA KORRAL

VT retsidiivi risk 3-4 x suurem tavapopulatsiooniga võrreldes

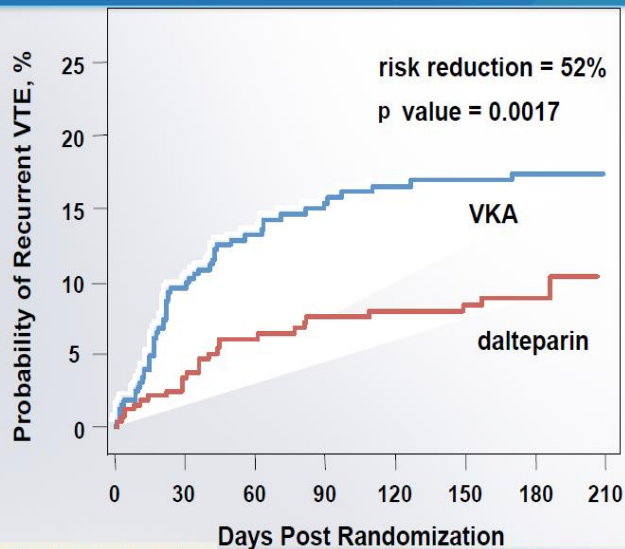
Veritsusprobleeme 2-3 x rohkem

Retsidiivide teke antikoagulantravi foonil

Kaasuvad ravimid / kemoteraapia

Ravi varfariiniga raskelt juhitud, INR ↓↑

CLOT Trial: Recurrent VTE



Lee AY, et al. *N Engl J Med.* 2003;349:146-153.

CLOT Trial: Bleeding Events

	LMWH N=338	VKA N=335	P value*
Major bleed	19 (5.6%)	12 (3.6%)	0.27
Any bleed	46 (13.6%)	62 (18.5%)	0.093

* Fisher's exact test

Lee AY, et al. *N Engl J Med.* 2003;349:146-153.

MMH hoiavad ära rohkem korduva VTE-id ilma verejooksu riski tõstmata

MMH on kergem doseerida

VT RAVIKS KAASUVA KASVAJA KORRAL KASUTATAKSE

Madalmolekulaarseid hepariine

Ei eelistata ühte preparaati teisele, nn
grupipõhine käsitus

Doseerimine

Preparaat	Profülaktika	Ravi
Bemipariin (Zibor)	3500 TÜ x 1	50-70 kg -> 7500 TÜ x 1 >70 kg -> 10000 TÜ x 1
Daltepariin (Fragmin)	5000 TÜ x 1	100 TÜ/kg x 2
Enoksapariin (Clexane)	40 mg x 1	1 mg/kg x 2

Eestis alates 1. aprill 2014

täiendatakse toimeaineid soodusmääraga järgmiselt: ravimi väljakirjutamise õigus **venoosse tromboosi ja trombemboolia näidustusel** (I26; I80-82; I67.6) kaasuva **pahaloomulise kasvaja esinemisel** (C00-D48).

1)naatriumbemipariin või naatriumdaltepariin sisaldavate ravimite

ZIBOR süstelahus 25 000RÜ/0,3ml (7500 TÜ) N2,

ZIBOR süstelahus 25 000RÜ/0,4ml (10000 TÜ) N2,

2)daltepariin

FRAGMIN süstelahus 12 500TÜ/ml 0,2ml (2500TÜ/0,2ml) eeltäidetud süstal N10, FRAGMIN süstelahus 25 000TÜ/ml 0,2ml (5000TÜ/0,2ml) eeltäidetud süstal N10, FRAGMIN süstelahus 7500TÜ 0,3ml eeltäidetud süstal N10 ja

FRAGMIN süstelahus 10 000TÜ 0,4ml eeltäidetud süstal N5 väljakirjutamise tingimusi 100%

VT RAVIKS KAASUVA KASVAJA KORRAL

Madalmolekulaarne hepariin

RAVIDOOSIS KEHAKAALU JÄRGI 3-6 KUUD

Doosi redutseerimine 75-80% - ni algdoosist alates
II ravikuust (CLOT uuring)

3-6 kuu pärast otsus ravi lõpetamise/jätkamise
suhtes hinnates individuaalseid riske, taluvust,
kasu-riski suhet, patsiendi eelistusi ja kasvaja
aktiivsust

Kuidas patsienti ravi ajal jälgida? Ja kes seda teeb?

TROMBOTSÜÜDID – 1 X KUUS

RAVIEFEKT –

VT retsidiiv antikoagulantravi foonil

- MMH doosi tõstmine ~20-25 %

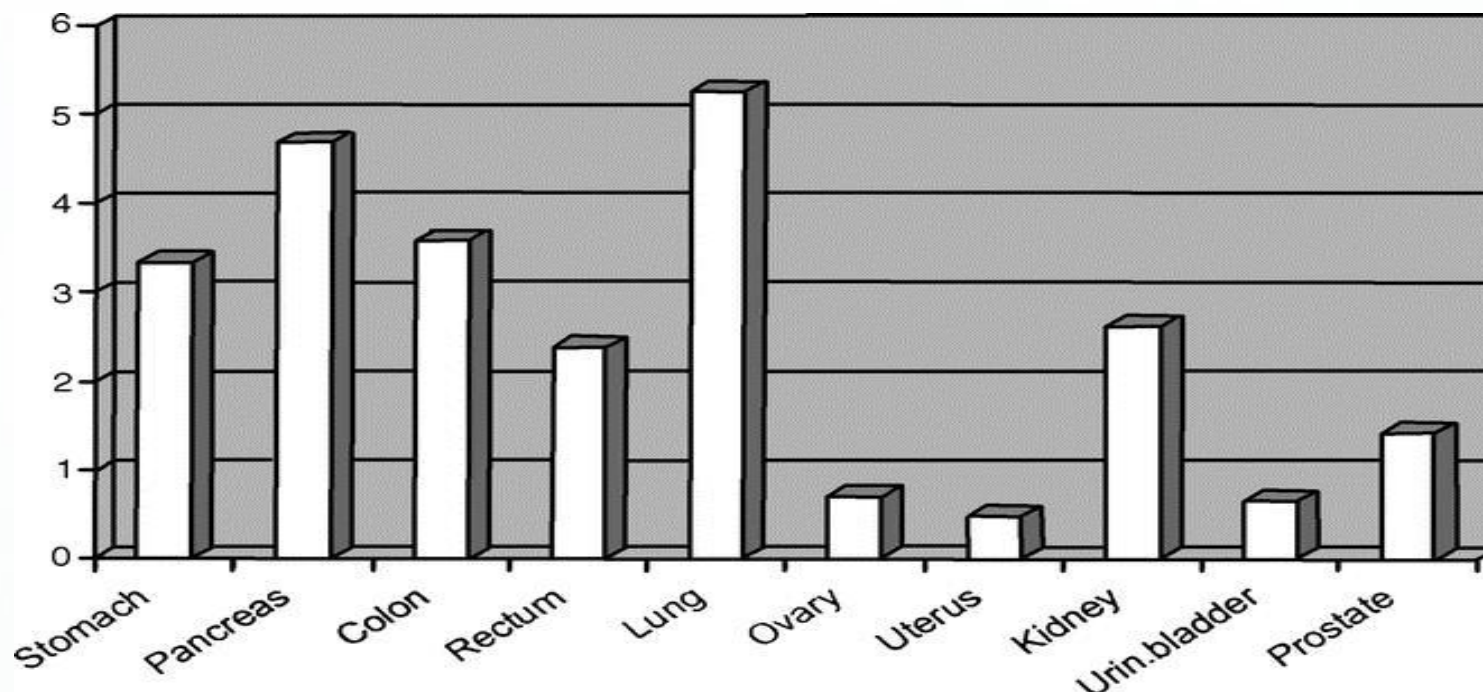
vit K antagonisti (varfariin) kasutamine tuleb arvesse vaid olukordades kus MMH kasutamine ei ole võimalik

Teatud olukordades jätkatakse MMH ravi ka peale 6 kuulist perioodi või minnakse edasi proülaktilisele doosile (harvem)

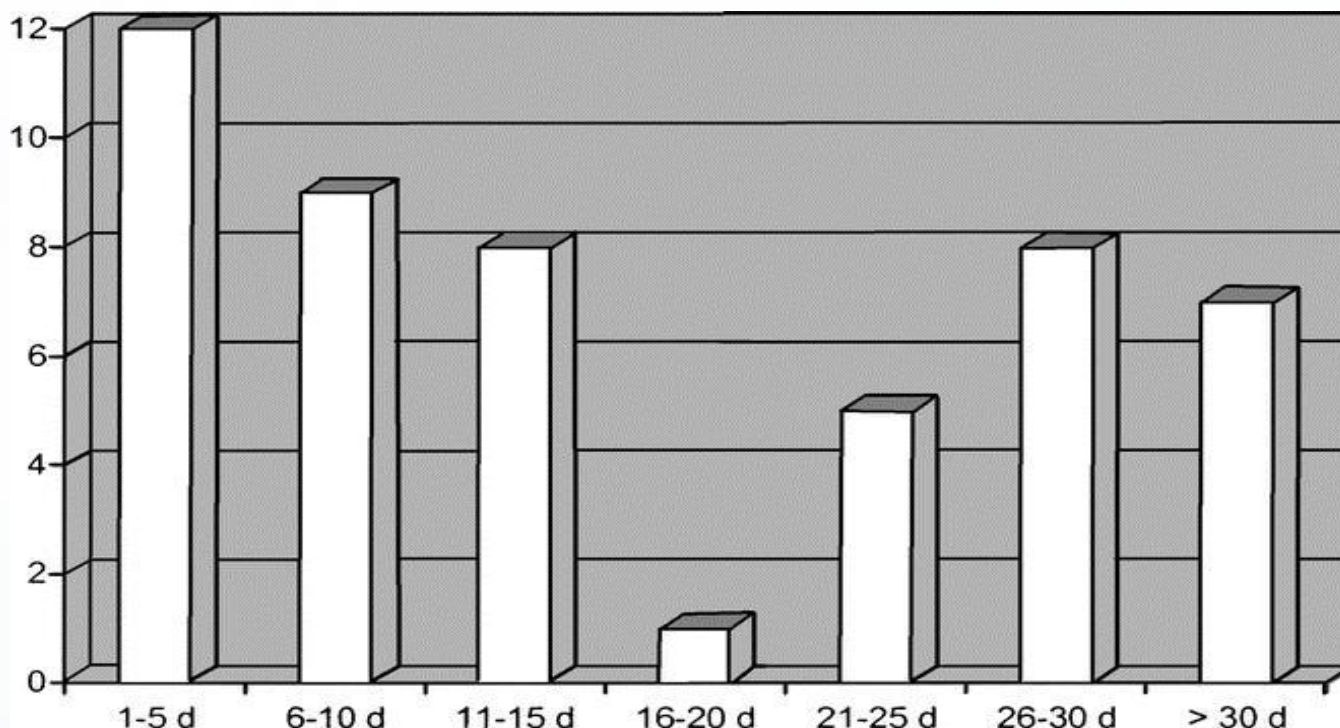
Kui kaua peab ravima? – kuni kasvaja on aktiivne

Otsuste tegemiseks oleks keerulisematel juhtudel vajalik spetsialist konsultatsioon

Kasvaja lokalisatsioon ja VT kirurgias



VT tekke aeg peale operatsiooni



Agnelli G, et al. Ann Surg. 2006; 243:89-95

KIRURGILISED KASVAJAGA PATSIENDID

Rutiinne perioperatiivne MMH/UFH profülaktika, alustada 12-2 h enne operatsiooni, kestvus 7-10p

Pikendatud profülaktika 4 nädalat ulatuslike kõhuõõne ja vaagnapiirkonna op-de korral

Kaaluda pikendatud profülaktikat (4 ndl) ka laparaskoopilise kasvajakirurgia korral

HOSPITALISEERITUD KASVAJAHAIGED

Uuringutes 5-15% kasvajaga pt-te (MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS)

Rutiinne VT profülaktika kasvajapatsientidele kes on redutseeritud mobiilsusega.

Statsionaaris kemoteraapiat saavad haiged ei vaja rutiinset profülaktikat.

Profülaktika kemoteraapiat saavale lok-lt levinud/mts-d pankrease – ja kopsukasvajaga patsientidele kelle veritsusrisk madal.

AMBULATOORNE KEMOTERAAPIA

VT 0,5 – 20%

Kemoterapia tõstab VT riski 2,2-6,5 korda

Rutiinset VT profülaktikat ei kasutata

Profülaktika müeloomtõvega pt-le kes saavad raviks talidomiidi/lenalidomiidi kombinatsioonis steroididega

Kaaluda profülaktikat kemoterapiat saaval lokaalselt levinud/metastaseerunud pankrease ja kopsukasvajaga kasvajaga pt-l

International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer
2012 (pub. Jan,2013)

ASCO 2013

Kaaluda juhupõhiselt profülaktikat
kemoteraapiat saavatel soliidtuumoritega
patsientidel

- ASCO – American Society of Clinical Oncology

Kuidas leida üles kõrge VT riskiga haige
kes peaks profülaktikat saama?

Iseloomustav faktor	Punkte
Kasvaja lokaliseatsioon: Ülikõrge risk (pankreas, magu) Kõrge risk (kops, lümfoom, GÜN,põis, testis)	2 1
Trombotsüütide arv $\geq 350\ 000$ /mm ³	1
Hgb < 100 g/l	1
Leukotsüüte > 11 000/mm ³	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	1

Tabeli hindamine : 0 – madal risk (0,8-3%), 1-2 – keskmine risk (1,8-8,4%), ≥ 3 kõrge VT risk (7,1-41%)

KOHRANA SKOOR

Kohrana , Kuderer, Lyman Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008;111

ERIOLOUKORRAD

- **VT retsidiiv antikoagulantravi foonil**
 - MMH doosi tõstmine ~20 %
 - varfariinilt üle MMH-le
 - v. cava filter erijuhtudel
- **Neerupuudulikkus (kliirens < 30)**
 - UFH, kohene üleminek varfariinile
 - MMH, kohandades annustamist anti-Xa alusel

ERIOLUKORRAD

- **Trombotsütopeenien ja tromboos**
 - > 50 ja puudub veritsus $\rightarrow$ täisdoosis AK
 - $< 50 \rightarrow$ AK kasutamine sõltub kliinilisest situatsioonist võttes arvesse kõiki riske
- **Trombotsütopeenien ja profülaktika**
 - $> 80 \rightarrow$ võib kasutada profülaktikat
 - $< 80 \rightarrow$ sõltub kl situatsioonist

Uued AK-d ja VT kasvaja korral

Uuringutes vähe kasvajaga pt-e (3-5%)
seetõttu ei ole kasutamine tõenduspõhine

Probleeme: doseerimine,
manustamine - iiveldus/oksendamine,
raskes seisundis haige –süstida lihtsam
kardetakse rohkem veritsusprobleeme

Probleemid

Ei kasutata õigeid ravidoose – TÜ/kg

Ravi lõpetamise otsus, millega ja kas edasi?

Onkospetsiifilise ravi jätkamine – millal?

Tromboos juhuleiuna – kasvaja haigete kontekstis sagedaseim

nn. *staging* uuringud kasvaja haigetel
(uuringud kasvaja staadiumi määramiseks)

Retrospektiivselt 435 kasvajaga pt CT uuringut (rindkere, kõht, vaagen)

6,3%

Ileofemoraalne SVT 6,3 %

KATE 3,3 %

Prevalence and Significance of Asymptomatic Venous Thromboembolic Disease Found on Oncologic Staging CT
Cronin G, Lohan G, Am J Roentgenol 2007; 189

Ravijuhiste soovitus

ACCP IX (2012) – 2 B soovitus: ravida nii nagu
kliiniliselt väljendunud tromboosi

Patsiendiõpetus

- Informeerida kasvajahaiget VT sümptomitest
- Haige peab tedma kuhu pöörduda- VT on ERAKORRALINE probleem-EMO

NB! Elukvaliteet