

9. Angiologický deň NÚSCH

Patrik PALACKA

II. onkologická klinika LF UK v Bratislave a NOÚ

Antikoagulačná liečba HVT u onkologického pacienta

Bratislava, 25. november 2016

Témy prezentácie

- 1. Rizikové faktory VTE v onkológii**
- 2. VTE pri vybraných onkologických dg. a jej vplyv na OS**
 - metastatické urotelové karcinómy
- 3. Vplyv systémovej liečby na VTE**
 - adjuvantná hormonálna liečba karcinómu prsníka
 - inhibítor angiogenézy bevacizumab (nádory CNS)
- 4. Priame perorálne antikoagulanciá v liečbe VTE u onkologického pacienta**

Rizikové faktory VTE v onkológii

- 1. Rizikové faktory vo vzťahu k nádoru**
- 2. Anatomické rizikové faktory**
- 3. Rizikové faktory vo vzťahu k pacientovi**
- 4. Rizikové faktory súvisiace s onkologickou liečbou**

Rizikové faktory vo vzťahu k nádoru

1. **Orgánová lokalizácia primárneho tumoru**
(pankreas, ováriá, CNS – glioblastóm)
2. Klinické **štádium** choroby (metastatické ochorenie *vs.* ochorenie v kompletnej remisii)
3. **Histologická charakteristika** (adenokarcinómy *vs.* ostatné)
4. **Čas od stanovenia diagnózy** (prvých 6 mesiacov)

Patogenéza:

- prokoagulačná aktivita nádorových bb. → indukcia tvorby trombínu
- prokoagulačná aktivita nenádorových buniek → odpoveď na onkologické ochorenie

Anatomické rizikové faktory

Patogenéza:

- **útlak vén nádorom alebo invázia nádoru do vén**

1. RCC – v. cava inferior (5-9%)

2. HCC – v. hepatica

3. Bulky masa (LAP) v mediastine a axile – vény HK

4. Bulky masa v abdomene alebo panve – vény DK

Rizikové faktory VTE vo vzťahu k pacientovi

1. VTE v osobnej anamnéze

2. Vek

3. Obezita

4. Vrodená trombofília

Rasa (Ázia)

Pohlavie (ženy)

Chronická medikácia

Komorbidity

Výkonnostný stav (KI)

Imobilizácia

Rizikové faktory VTE súvisiace s onkologickou liečbou

1. Hormonálna liečba (**tamoxifén, inhibítory aromatázy**)
2. Klasické cytostatiká, napr. **cisplatina**
3. Biologické lieky, napr. inhibítory angiogenézy - **bevacizumab**
4. Imunosupresíva, napr. **lenalidomid, talidomid**
5. Veľké brušné alebo pelvické operačné výkony

Dlhodobó zavedené CVK

Infekčné komplikácie

Incidenca (VTE) v onkológii

Incidenca symptomatickej VTE udalosti

u onkologického pacienta je do 10 %

Karcinóm pankreasu = 30% HVT,

telo a chvost pankreasu = 50% HVT

Timpf JF, et al. Blood 2013

Pabinger I, et al. Blood 2013

Barsam SJ, et al. Br J Haematol, 2013

Falanga A, et al. 2013

Sproul EE. Am J Cancer, 1938

VTE u pacientov s MUC – 1. línia GC

Obdobie sledovania	Január 2000 – September 2015
Počet pacientov	209
Ženy	49 (23,4%)
Medián veku	65 rokov (37-86 rokov)
Medián KPS	90% (40-100%)
Medián počtu mts miest	2 (1-5)
Lokalizácia	
Močový mechúr	173 pac.
Renálna panvička	25 pac.
Ureter	5 pac.
<i>e loco ignoto</i>	6 pac.

VTE u pacientov s (MUC) - výsledky

- celkový počet VTE udalostí
HŽT n=42 (20,1%)
PE n=30 (71,4%)
n=13 (31,0%)
- NS lepší mOS u pacientov bez VTE oproti pacientom s VTE (10,4 mesiacov vs. 9,5 mesiacov, $p=0,071$)
- podskupinová analýza: pacienti s $KPS < 80\%$ bez VTE mali signifikantne dlhší mOS oproti pacientom s VTE (nedosiahnutý mOS vs. 2,1 mesiaca, $p < 0,0001$)
- vysoká prevalancia VTE udalostí u pacientov s MUC liečených CHT (GC) v prvej línii
- VTE zhoršuje prežívanie pacientov s MUC v horšom výkonnostnom stave

Vplyv adjuvantnej HT (HR+ karcinóm prsníka) na VTE

Metaanalýza (7 štúdií, n = 30 023)

Výskyt VTE udalostí u pacientok s HR+ Ca prsníka liečených adjuvantnou hormonálnou liečbou:

- a) **tamoxifénom (antiestrogén) 2,8%**
- b) **aromatázovými inhibítormi
(letrozol, anastrozol exemestan) 1,6%**

Prínos liečby tamoxifénom oproti placebo

- **signifikantné zníženie rizika recidívy Ca prsníka v 15. roku (RR 0,61)**
- **signifikantné zníženie rizika mortality na Ca prsníka v 15. roku (RR 0,70)**

Bevacizumab v liečbe high-grade gliómov

Relatívne riziko vzniku VTE udalosti (21,4) u pacientov s mozgovými nádormi – najrizikovejší je pritom **glioblastóm**

Monoterapia bevacizumabom = 2%-3% riziko intrakraniálnej hemorágie

Súčasná liečba bevacizumabom s antikoagulanciami (warfarin, LMWH) signifikantne **zvyšuje výskyt intrakraniálnej hemorágie stupňa 3 a 4** ($p=0,02$).

→ kombináciu bevacizumabu s antikoagulanciami je potrebné zvažovať prísne individuálne na základe zhodnotenia pomeru riziko/benefit

Liečba VTE – štúdiá CLOT a LITE

CLOT: Onkologickí pacienti s akútnou VTE dalteparin vs. warfarin

Dalteparín:

- **menej recidív VTE** v čase 6 mesiacov (9% vs. 17%, HR 0,48)
- porovnateľný výskyt krvácavých komplikácií (14% vs. 19%) vrátane závažných (6% vs. 4%)
- **viac pacientov preživalo v podskupine bez mts** (36% vs. 20%, HR 0,50) - post-hoc analýza

LITE: Onkologickí pacienti s akútnou VTE tinzaparín vs. warfarin

Tinzaparín:

- **menej recidív VTE** udalostí (16% vs. 7%)
- porovnateľný výskyt krvácavých komplikácií (27% vs. 24%)
- identická mortalita (47% vs. 47%) v čase 12 mesiacov

Lee AY, et al. N Engl J Med, 2003.

Lee AY, et al. J Clin Oncol, 2005.

Hull RD, et al. Am J Med, 2006.

Priame perorálne antikoagulanciá vs. warfarín

Meta-analýza (6 štúdií, n= 1132 onkologických pacientov s HŽT):

- porovnateľný výskyt VTE recidív (4% vs. 6%, OR 0,63)
- porovnateľný výskyt závažného krvácania (OR 0,77)

Dve poolované analýzy: **rivaroxaban** alebo **dabigatran**

- **vyšší výskyt recidív VTE a krvácania u onkologických pacientov** oproti neoonkologickým chorým
- **bez rozdielu vo výskyte VTE udalostí u onkologických pacientov**

Apixaban vs. warfarín

Dodatočná analýza podskupiny onkologických pacientov s aktívnym onkologickým ochorením a súčasným VTE:

- **nevýznamné zníženie výskytu recidív VTE (4% vs. 6%, RR 0,56)**
- **nevýznamné zníženie výskytu krvácavých komplikácií (2% vs. 5%, RR 0,45)**

Priame perorálne antokoagulanciá vs. warfarín

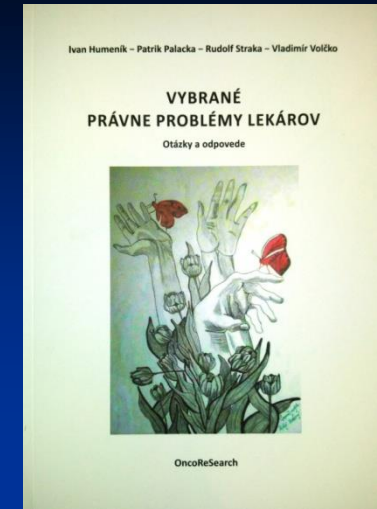
- porovnateľná účinnosť s warfarínom
- **problém č. 1:** heterogénna skupina onkologických pacientov zaradených do štúdií
 - do štúdií **boli zaradení** pacienti **s ukončenou CHT** alebo s len s **anamnézou nádorového ochorenia**
 - do štúdií **neboli zaradení CHT liečení pacienti s aktívnym onkologickým ochorením**
- **problém č. 2:** málo údajov o použití PPA v prvej línii liečby VTE oproti bežnej (neonkologickej) populácii

Záver 1.

- **1 z 10 onkologických pacientov má počas svojho „onkologického života“ VTE udalosť**
- **Pacienti s MUC liečení CHT: 1 z 5 → VTE skracuje OS najmä v podskupine v horšom výkonnostnom stave**
- **Adjuvantná HT karcinómu prsníka síce zvyšuje riziko VTE, avšak jej prínos je podstatne väčší oproti možným rizikám**
- **Súčasnú liečbu bevacizumabom a antikoagulanciami u pacientov s high-grade gliómami treba zvažovať prísne individuálne**

Záver 2.

- **Z hľadiska liečby VTE je potrebné rozlišovať medzi onkologickým ochorením v kompletnej remisii (KR) a aktívnym liečeným/neliečeným onkologickým ochorením**
- **Onkologické ochorenie v KR = postup ako bežná populácia**
- **Aktívne liečené/neliečené onkologické ochorenie = liek prvej voľby HŽT (VTE) LMWH, prípadne NFH**
- **Warfarín alebo PPA ako alternatíva v prípade kontraindikácie heparínov**



Ďakujem za pozornosť

MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA
II. onkologická klinika LF UK v Bratislave a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava 3
Telefón 02/59 378 366
Fax 02/54 774 943
E-mail info@onkol.sk