

Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer

JACC Review Topic of the Week

J Am Coll Cardiol 2019;73:1336–49

Στρατηγικές αντιπηκτικής για Θρομβοφλεβίτιδα-Κολπική Μαρμαρυγή σε ασθενείς με καρκίνο

**Cancer and Thrombosis --
A Long-recognized Association**

"There appears in the cachexiae...a particular condition of the blood that predisposes it to spontaneous coagulation."

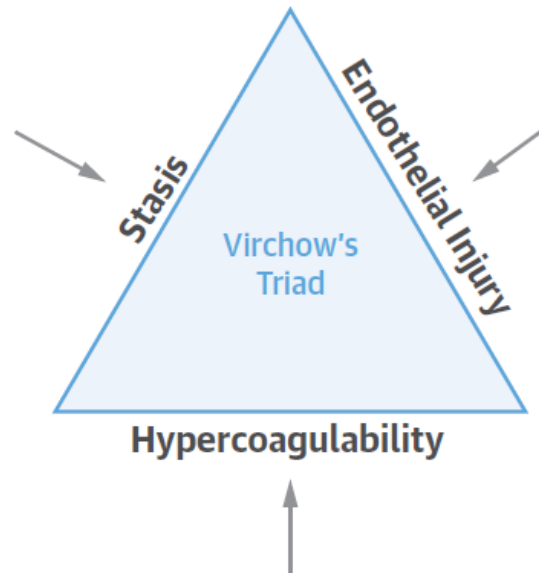
- Armand Trousseau

Lectures in Clinical Medicine, 1865

Η οξεία θρομβοφλεβίτιδα (ΘΜΦ) αποτελεί μια συχνή επιπλοκή των ασθενών με νεοπλασία. Αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου και ευθύνεται για το 20% όλων των ΘΜΦ. Με άλλα λόγια οι ασθενείς με νεοπλασία έχουν κατά μέσο όρο 4-7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νεοπλασία να παρουσιάσουν ΘΜΦ και 1 στις 5 πρωτοεμφανιζόμενες ΘΜΦ σχετίζονται με νεοπλασία. Η πρόγνωση των ασθενών είναι φτωχή αφού η ΘΜΦ αποτελεί τη δεύτερη σε σειρά αιτία θανάτου.

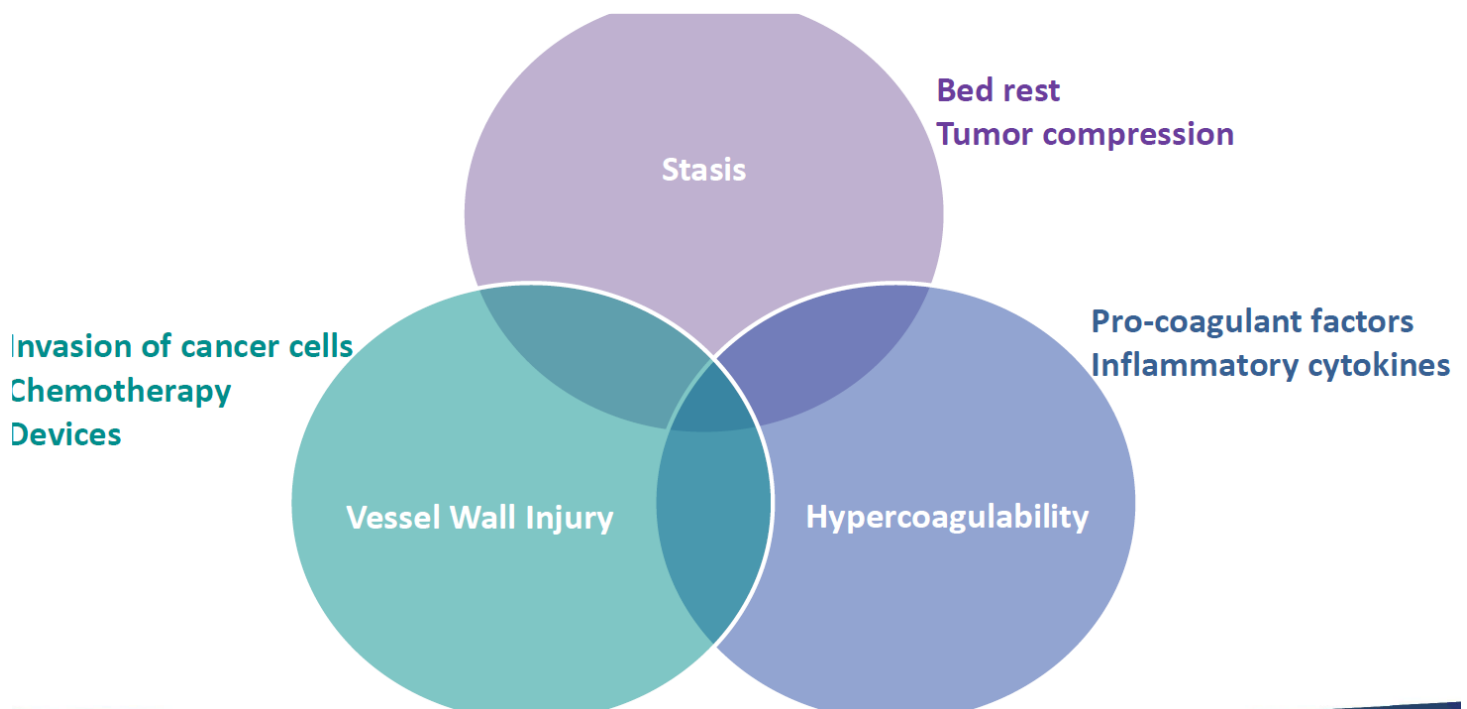
Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβώσεις τόσο στις αρτηρίες όσο και στις φλέβες και για αιμορραγίες. Αυτό αποτελεί κατάληξη και των τριών παραγόντων της τριάδας του Virchow's (στάση, βλάβη ενδοθηλίου, υπερπηκτικότητα).

- Immobility
- Frequent hospitalizations
- Mass effect/vascular compression from tumor
- Vascular invasion
- Blood hyperviscosity
- Volume depletion
- Arrhythmia
- Left atrial size/function



- Cancer treatment (chemotherapy, surgery, radiation)
- Central venous catheters
- Left atrial remodeling

- Local and circulating procoagulant factors
 - ↑ Tissue factor ↑ Inflammatory cytokines
 - ↑ Platelet activation ↓ Fibrinolysis
- Certain cancer therapies (e.g., hormonal therapies, erythropoiesis stimulating agents, proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, checkpoint inhibitors)
- Adjunctive therapies / blood products
- Patient factors and comorbidities



Ορισμένοι καρκίνοι όπως του παγκρέατος, στομάχου, μεταστατικοί, γυναικολογικοί, πνεύμονα, εγκεφάλου, αιματολογικοί και του ουροποιητικού σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο ΘΜΦ. Παρόλα αυτά οι περισσότερες ΘΒΦ που σχετίζονται με καρκίνο παρατηρούνται στους καρκίνους του προστάτη, του

μαστού και του παχ. εντέρου λόγω της υψηλής επίπτωσης και παρά το χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο που διατρέχουν.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Μερικές χημειοθεραπείες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κολπικών αρρυθμιών και συνήθως κολπικής μαρμαρυγής. Σχεδόν ένας στους 4 ασθενείς με ΚΜ έχει σαν συνοσηρότητα νεοπλασία. Αρκετοί ασθενείς με νέας έναρξης ΚΜ έχουν υποκλινική νεοπλασία.

TABLE 1 Select Cancers Associated With Thrombotic Adverse Events			
	Cancers	Unique Phenotypes and Select Examples	Thrombotic Presentations
Very high risk	Pancreas	—	Migratory thrombophlebitis; Portal vein thrombosis
	Stomach	—	Migratory thrombophlebitis
	Metastatic		
High risk	Gynecological	Clear cell carcinoma	Pelvic venous obstruction
	Lung	Mucinous adenocarcinoma	
	Brain	High-grade gliomas	↑ Post-operative venous thromboses
	Hematological	Multiple myeloma; high-grade/bulky lymphomas	
	Genitourinary (excluding prostate)	Renal cell carcinoma	Renal vein and caval tumor invasion and thrombosis
Modest risk	Breast	Highly prevalent, with modest/low thrombotic risks	
	Prostate		
	Colon		

Ο διαχωρισμός του θρομβωτικού κινδύνου σε κατηγορίες έχει γίνει σύμφωνα με το Khorana score. Οι περιορισμοί αυτού του score είναι ότι δεν έχει καλή προγνωστική αξία σε μερικούς καρκίνους όπως πχ του πνεύμονα που αποτελεί το 13% όλων των καρκίνων και ευθύνεται για το 24% των καρκινικών θανάτων. Επίσης δεν λαμβάνει υπόψη τα χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Parameters	Patient characteristics	Risk score
Cancer site	Very high risk (brain, stomach, pancreas)	2
	High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular, myeloma, kidney)	1
Blood work	Pre-chemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9 /L$	1
	Hemoglobin < 10 g per decilitre or use of red blood cell growth factors	1
	Pre-chemotherapy leukocyte count $> 11 \times 10^9 /L$	1
Body Mass Index	$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

*As per references ^{2,3}; Score 0: low; 1-2: intermediate; ≥ 3 : high.

Με τον αυξημένο κίνδυνο για ΘΒΦ σχετίζεται και το είδος της θεραπείας. Η εγχείρηση για παράδειγμα έχει 2 φορές αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητική ΘΒΦ και 4 φορές αυξημένο κίνδυνο για θάνατο από πνευμονική εμβολή.

Κλασσικά για τους καρκινοπαθείς το αντιπηκτικό εκλογής για τη θεραπεία της ΘΒΦ είναι οι ΧΜΒΗ, ενώ για την πρόληψη των Εγκεφαλικών στην Κολπική Μαρμαρυγή οι Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ. Περιορισμένα δεδομένα έχουν δείξει καλή αποτελεσματικότητα των ΝΑΣΑ σε ασθενείς με ΚΜ και καρκίνο αλλά περισσότερες αιμορραγίες από τους μη καρκινοπαθείς.

Στις 4 κλασσικές μελέτες ΚΜ όπου συγκρίθηκαν οι ΑΒΚ με ΝΑΣΑ οι ασθενείς με καρκίνο αποκλείονταν αν η διάγνωση του καρκίνου είχε γίνει μέσα στους 6 μήνες (RE-LY), <5 χρόνια (ENGAGE) ή αν το προσδόκιμο επιβίωσης ήταν μικρότερο από 3 χρόνια (RE-LY), <2 (ROCKET), <1 χρόνο. Συνολικά στη ROCKET AF από 14.264 ασθενείς οι 640 είχαν ιστορικό νεοπλασίας, στην ARISTOTLE από 18.701 οι 1236 (6.8%) είχαν ιστορικό καρκίνου ενώ στην ENGAGE από 21.105 ασθενείς οι 157 είχαν ενεργό καρκίνο και οι 1.079 ιστορικό καρκίνου.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν αποτελεσματικότητα με τα νέα αντιπηκτικά (ριβαροξαμπάνη) σε σύγκριση με τη δαλτεπρίνη (όχι δημοφιλής στη χώρα μας) στη θεραπεία της ΘΜΦ από καρκίνο. Αναλύση υπομάδων από τις βασικές μελέτες θεραπείας των ΘΜΒ έδειξαν καλά αποτελέσματα με τη δαμπιγκατράνη, ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Οι συχνότητες των αιμορραγιών ποικίλουν ανάλογα με τη μελέτη.

Μετα ανάλυση 4.461 ασθενών με καρκίνο και ΘΜΦ έδειξε ότι τα ΝΑΣΑ και οι ΧΜΒΗ σε σύγκριση με τους ΑΒΚ μειώνουν τις υποτροπές αλλά αυξάνουν τις αιμορραγίες από το πεπτικό. Russel A et al. PLOSONE 2019

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΝΑΣΑ, ΑΛΛΗΛΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΟΠΕΝΙΑ

Η χρήση της θεραπείας με DOAC σε καρκινοπαθείς ίσως να περιορίζεται από τη δυνητική αλληλαντίδραση φαρμάκων όπως με τη P-glycoprotein (όλα τα DOACs) και CYP3A4 (κυρίως με τη ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη).

TABLE 5 Anticipated Drug-Drug Interactions Between Common Anticancer Drug Classes and DOACs

	P-Glycoprotein Interaction (All DOACs Affected)	CYP3A4 Interaction (Strongly Affects Rivaroxaban and Apixaban)
Inhibition	• Immune-modulating agents (e.g., tacrolimus; strong to moderate to competition to none) • Tyrosine kinase inhibitors (e.g., imatinib; strong to moderate to competition to none) • Hormonal agents (e.g., abiraterone; strong to competition to none)	• Immune modulating agents (e.g., cyclosporine; moderate to mild to competition) • Tyrosine kinase inhibitors (e.g., nilotinib; moderate to mild to competition) • Hormonal agents (e.g., bicalutamide; moderate to mild to competition to none) • Topoisomerase inhibitors (e.g., etoposide; mild to competition to none) • Anthracyclines (e.g., idarubicin; mild to competition to none) • Alkylating agents (e.g., cyclophosphamide; mild to competition to none)
Induction	• Anthracyclines (e.g., doxorubicin; strong to competition to none) • Antimitotic agents (e.g., vinblastine; strong to competition) • Immune-modulating agents (e.g., dexamethasone; strong to competition to none)	• Immune-modulating agents (e.g., dexamethasone; strong to moderate to competition) • Antimitotic agents (e.g., paclitaxel; moderate to mild to competition) • Tyrosine kinase inhibitors (e.g., vemurafenib; moderate to competition) • Hormonal agents (e.g., enzalutamide; strong to competition to none)
Minimal to no Interaction	• Alkylating agents (e.g., bendamustine; competition to none) • Antimetabolites (e.g., methotrexate; competition to none) • Monoclonal antibodies (e.g., rituximab; none) • Platinum based agents (e.g., cisplatin; none) • Intercalating agents (e.g., bleomycin; none)	• Monoclonal antibodies (e.g., brentuximab; competition to none) • Antimetabolites (e.g., pemetrexed; none) • Platinum based agents (e.g., oxaliplatin; none) • Intercalating agents (e.g., mitomycin C; none)

Η νεφρική δυσλειτουργία και η θρομβοκυτοπενία συνυπάρχουν συχνά στους καρκινοπαθείς και αυτό επηρεάζει την ασφάλεια από τη θεραπεία με ΝΑΣΑ. Τα ΝΑΣΑ μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και πρέπει τα γενικά να αποφεύγονται σε καταστάσεις με αριθμούς αιμοπεταλίων <50,000-70,000/μL.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΩΝ

Θρόμβωση κεντρικών καθετήρων

Ευθύνεται για το 70% των θρομβώσεων των άνω άκρων. Θεραπευτικά συνιστάται ΧΜΒΗ για 12 μήνες και όχι αφαίρεση του καθετήρα εκτός και αν έχει βουλώσει, μολυνθεί ή δεν ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ.

Διακοπή αντιπηκτικών περιεγχειρητικά

Πολύ λίγα είναι γνωστά για την περιεγχειρητική διαχείριση των αντιπηκτικών σε καρκινοπαθείς.

Αποτυχία θεραπείας και τοποθέτηση φίλτρων

Η αποτυχία των αντιπηκτικών σε καρκινοπαθείς είναι γνωστή και αντιμετωπίζεται με την αύξηση της δόσης της ΧΜΒΗ χωρίς όμως επιτυχία. Η σκέψη για τοποθέτηση φίλτρων υπάρχει αλλά με έλλειψη δεδομένων σε καρκινοπαθείς.

Θρόμβωση κάτω κοίλης φλέβας

Σχετικά ασυνήθης κατάσταση σε καρκίνους του ΓΕΣ και ουροποιογενετικού και με φίλτρα. Αντιπηκτικά και θρομβεκτομή σε ειδικές καταστάσεις.

Δόση σε ελλειποβαρείς ασθενείς

Οι καρκινοπαθείς είναι αδύνατοι μέχρι καχεκτικοί. Γνωρίζουμε από τη ΚΜ ότι η δόση της απιξαμπάνης είναι μειωμένη κατά το ήμισυ (από 5 σε 2.5mg) σε ΒΣ <60 Kg, ηλικία >80 ετών και κρεατινίνη >1.5 mg/dL.

Κακοήθειες του ΓΕΣ

Η έγνοια για το φόβο σοβαρής αιμορραγίας με την έναρξη αντιπηκτικών και ειδικά ΝΑΣΑ είναι υπαρκτή.

Εγκεφαλικές Μεταστάσεις

Παρότι μια αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με μεταστάσεις εγκεφάλου δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας με ΧΜΒΗ σε σύγκριση με μη θεραπεία είναι λίγο δύσκολο να γενικευθεί σε όλους τους ασθενείς με εγκεφαλική μετάσταση. Τα δεδομένα όμως που δείχνουν υπεροχή των ΝΑΣΑ έναντι της βαρφαρίνης στις εγκεφαλικές αιμορραγίες και η δυνατότητα παραγόντων αναστροφής μπορεί να γυρίσει τη ζυγαριά προς την πλευρά των ΝΑΣΑ.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

ΘΒΦ σε καρκινοπαθείς

Στους νοσηλευόμενους με ενεργό καρκίνο λόγω αυξημένου κινδύνου πρέπει να χορηγηθεί θρομβοπροφύλαξη με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει απαγορευτικός κίνδυνος για αιμορραγία. **Ως ενεργός καρκίνος** ορίζεται η διάγνωση τους προηγούμενους 12 μήνες ή τρέχουσα αντικαρκινική θεραπεία (εγχείρηση, ακτινοβολία, χημειο- ή ανοσοθεραπεία). Ο καρκίνος που θεωρείται σε πλήρη ύφεση ή χρειάζεται μόνο θεραπεία συντήρησης (πχ ταμοξιφέν για καρκίνο του μαστού) δεν θεωρείται ενεργός.

Το Khorana score μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών. (>-2). Δυο πρόσφατες μελέτες ήταν ενθαρρυντικές για την απιξαμπάνη και εντοξαμπάνη όσον αφορά την προφύλαξη ΘΜΒ σε καρκινοπαθείς. Οι διεθνείς οδηγίες δεν

συνιστούν προφύλαξη με αντιπηκτικά σε ρουτίνα βάση εκτός από την περίπτωση του πολλαπλού μυελώματος.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η πλειοψηφία των ασθενών με θρόμβωση από καρκίνο θα χρειασθεί θεραπεία όσο ο καρκίνος είναι ενεργός (μέχρι την ύφεση ή εξαίρεση). Η παράταση θα εξαρτηθεί από την γενική παραδοχή εκτίμηση κινδύνου-οφέλους. Οι οδηγίες δεν καθορίζουν το χρόνο, περίπου 3-6 μήνες, αλλά σε υψηλού κινδύνου και επ' άοριστο.

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ

Μελλοντικά θα χρειασθεί εξατομικευμένη στρατηγική στις περιπτώσεις ΘΜΦ και καρκίνου. Ειδικά scores και προσαρμοσμένες αντιπηκτικές αγωγές σε ειδικούς καρκίνους (πχ. η χρήση ΝΑΣΑ σε καρκίνους του ΓΕΣ). Επί του παρόντος συνιστάται οι ασθενείς με καρκίνο και ΚΜ να αντιμετωπίζονται με την κλασική στρατηγική προσέγγιση (πχ., CHA₂DS₂-VASc).

Drugs known to affect P-gp and/or CYP3A4

	P-gp	CYP3A4
Inhibitors	Verapamil Dronedarone Itraconazole Ketoconazole Voriconazole Clarithromycin	Atazanavir Darunavir Itraconazole Ketoconazole Nefazodone Clarithromycin
 DOAC effect		
Inducers	Rifampin Carbamazepine Phenytoin Barbiturates St. John's wort	Rifampin Carbamazepine Phenytoin Barbiturates St. John's wort
 DOAC effect		

Συμπλήρωμα Σύνταξης Έλεγχος για υποκλινικό καρκίνο σε περίπτωση μη προκλητής (unprovoked) ΘΒΦ

Ένας στους 20 ασθενείς με μη προκλητή ΘΒΦ θα παρουσιάσει καρκίνο στον 1 χρόνο. Το ερώτημα αν αυτοί οι ασθενείς με θρομβοφλεβίτιδα πρέπει να ψαχθούν με PET/CT και σε τι βαθμό για λανθάνοντα υποκλινικό καρκίνο δεν έχει απαντηθεί. Συνιστάται ρουτίνα λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση, αιματολογικός έλεγχος, α/α θώρακα και ηλικιο- φυλο ειδική νεοπλασία.

CENTRAL ILLUSTRATION Approach to Anticoagulation in Patients With Active Cancer

