



# Δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας θρομβοπροφύλαξης με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ΧΜΒΗ) σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα από ένα κέντρο

Κούβελα Μ., Στεφάνου Δ., Ευαγγέλου Γ., Τουρκαντώνης Ι., Νάση Δ., Παπαφίλη Α., Κοττέας Η., Συρίγος Κ.

Γ' Παθολογική Κλινική, Ογκολογική Μονάδα, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ), που περιλαμβάνει τόσο την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση όσο και την πνευμονική εμβολή, είναι μια πολύ συχνή επιπλοκή στην κακοήθεια του πνεύμονα και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο. Όμως, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για το ποιοι ασθενείς με καρκίνο πρέπει να λάβουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή και σε ποια δόση. Σκοπός: Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας θρομβοπροφύλαξης με ΧΜΒΗ σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα

Μέθοδοι: Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρατήρησης. Ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου αξιολογήθηκαν στον 1<sup>ο</sup> κύκλο οποιασδήποτε γραμμής θεραπείας για τον κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΝ. Όσοι ήταν αυξημένου κινδύνου τέθηκαν σε προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με ΧΜΒΗ σε δόση 10.000 anti-XaIU OD, ενώ όσοι είχαν ένδειξη να λάβουν θεραπευτική δόση (κολπική μαρμαρυγή ή προϋπάρχουσα θρόμβωση) τέθηκαν σε δόση 175 Anti-Xa IU/Kgr, OD.

Αποτελέσματα: Συνολικά 60 ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα τέθηκαν σε ΧΜΒΗ. Από αυτούς, 5 ασθενείς τέθηκαν σε θεραπευτική και οι υπόλοιποι σε προφυλακτική δόση. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 65 έτη και ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν το αδενοκαρκίνωμα (47%). Στο διάστημα παρακολούθησης των 6 μηνών η συμμόρφωση ήταν καλή. Εννιά άτομα απεβίωσαν λόγω προόδου νόσου (15%), 10 άτομα διέκοψαν την αγωγή διότι έπαψαν να είναι υψηλού κινδύνου για ΦΘΝ (17%), ενώ 6 άτομα διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (10%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες, χωρίς να χρειαστεί ιατρική παρέμβαση ή νοσηλεία και περιλάμβαναν αιμόφυρτα πτύελα ή ήπια αιμόπτυση. Παρατηρήθηκε μία περίπτωση ήπιας αλλεργικής αντίδρασης. Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας μόνο ένας ασθενής παρουσίασε επεισόδιο ΦΘΝ. Συμπέρασμα: Η θρομβοπροφύλαξη με ΧΜΒΗ σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης δυνητικά θανατηφόρων επεισοδίων ΦΘΝ, ενώ ταυτόχρονα είναι ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

## ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Μαρούσα Κούβελα  
Γ' Παθολογική Κλινική, Ογκολογική Μονάδα, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα  
Email: gpp.sotiria@med.uoa.gr  
Phone: 210 770022

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ), που περιλαμβάνει τόσο την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) όσο και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ), είναι μια πολύ συχνή επιπλοκή της κακοήθειας. Η ανάπτυξη της ΦΘΝ σε ασθενείς με καρκίνο επιβαρύνει την πρόγνωση της νόσου και μειώνει την επιβίωση, αυξάνοντας τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Ο ασθενής που θα εμφανίσει ΦΘΝ ενδεχομένως θα χρειαστεί να αναβάλει χημειοθεραπείες, πιθανόν θα νοσηλευτεί και θα τεθεί μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με πιθανότητα για αιμορραγικές επιπλοκές και με υψηλά ποσοστά υποτροπιάζουσας ΦΘΝ. Ο κίνδυνος ΦΘΝ είναι 4 φορές υψηλότερος σε ασθενείς με καρκίνο και η ΦΘΝ είναι η δεύτερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο. Ο κίνδυνος διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου, με υψηλότερη συχνότητα ΦΘΝ σε αιματολογικές κακοήθειες, αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα, ωοθηκών, ενδομητρίου, παγκρέατος, νεφρού και στομάχου. Άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η χημειοθεραπεία, οι χειρουργικές παρεμβάσεις, οι μειωμένη κινητικότητα, οι νοσηλείες, η συχνή τοποθέτηση φλεβοκαθετήρων και οι συννοσηρότητες, αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο θρόμβωσης σε καρκινοπαθείς. Στην παρούσα φάση, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για το ποιοι ασθενείς με καρκίνο πρέπει να λάβουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή και σε ποια δόση. Οι τρέχουσες οδηγίες ESMO και ASCO υποδεικνύουν να εξετάζεται η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε περιπατητικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ΧΜΒΗ).

**ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:** αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μακροχρόνιας θρομβοπροφύλαξης με Τινζαπαρίνη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για μια καταγραφή της καθημερινής κλινικής πρακτικής σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη με Τινζαπαρίνη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στον 1ο ή 2ο κύκλο σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας και αν κάλυπταν τουλάχιστον 2 από τους παράγοντες κινδύνου έγινε έναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε δόση προφύλαξης (tinzaparin 10.000 anti-XaIU OD) (Εικόνα 1). Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγικών ή άλλων επιπλοκών δεν εντάχθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν έως και 6 μήνες από την έναρξη της αγωγής.

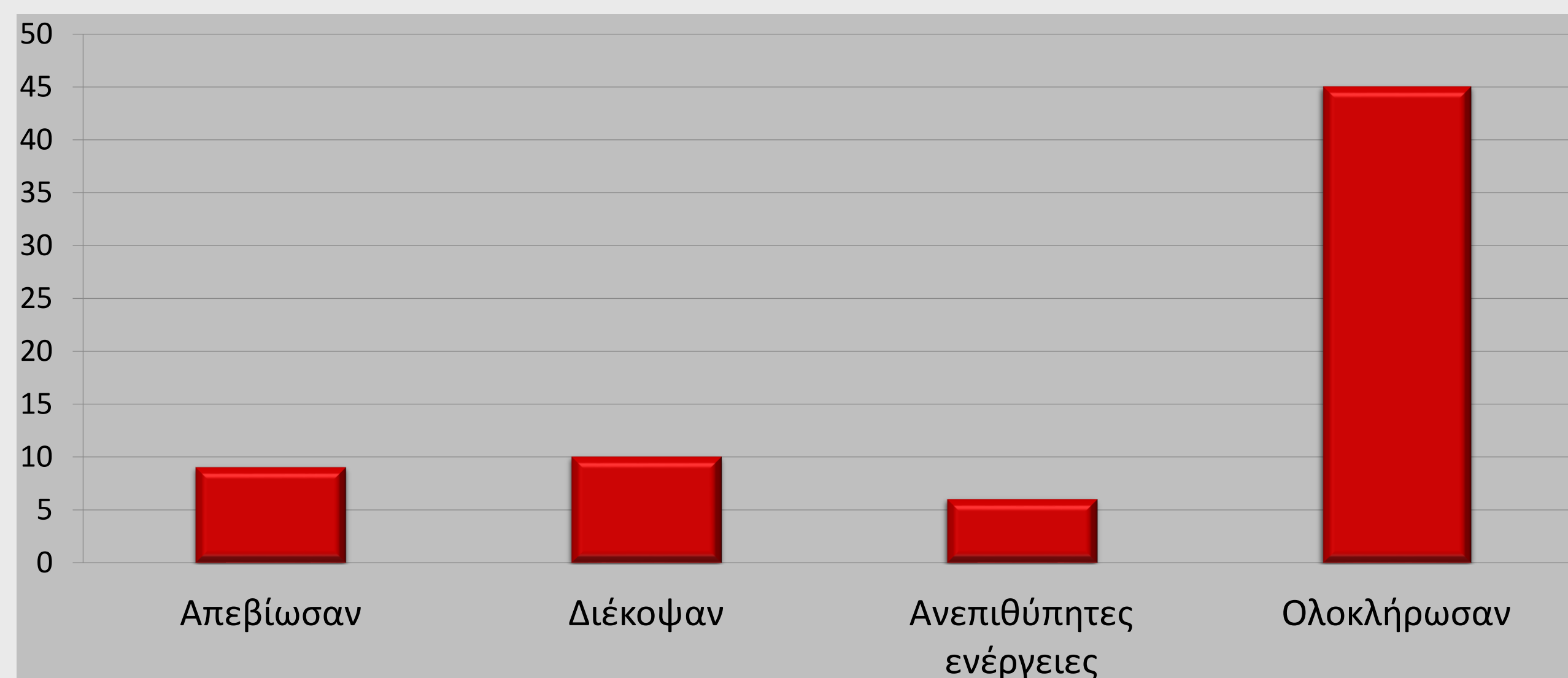
Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε ως απουσία συμπτωματικής ή τυχαία ευρισκόμενης φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε από το θεράποντα ιατρό και πραγματοποιήθηκε καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των αιμορραγικών συμβάντων (μείζονα, κλινικά σημαντικά μη μείζονα ή ελάχιστα αιμορραγικά συμβάντα).

## Τουλάχιστον 2 από τους παρακάτω παράγοντες:

- Χρόνος διάγνωσης του καρκίνου < από 6 μήνες
- Μεταστατικός καρκίνος ή με μεγάλο φορτίο νόσου (στάδιο ≥ IIIB)
- Χημειοθεραπεία με πλατίνα
- Θεραπεία με αντι αγγειοενετικούς παράγοντες
- Ανοσοθεραπεία
- Αιμοπετάλια >350.000
- Αιμοσφαιρίνη <10
- Λευκά αιμοσφαίρια >11000
- Παχυσαρκία (BMI>35)
- Μετάγγιση ή χρήση ερυθροποιητικών παραγόντων
- Πρόσφατη νοσηλεία
- Μειωμένη κινητικότητα
- Ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης
- Γνωστή υψηλού κινδύνου κληρονομική θρομβοφιλία
- Προδιαθεσικούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου (τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω: ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσος, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης)
- Κολπική μαρμαρυγή

Εικόνα 1. Κριτήρια εισαγωγής.

Δημογραφικά στοιχεία		
Χαρακτηριστικά	Ποσοστό (%)	Απόλυτος αριθμός (N)
<b>Φύλλο</b>		
Άνδρες	83	50
Γυναίκες	17	10
<b>Ηλικία</b>		
<55	20	12
56-69	47	28
>70	33	20
<b>Ιστολογικός τύπος</b>		
Αδενοκαρκίνωμα	50	30
Πλακώδες Καρκίνωμα	23	14
Μικροκυτταρικό καρκίνωμα	17	10
LCNEC	3	2
Άλλο	7	4
<b>Γραμμή Θεραπείας</b>		
1 <sup>η</sup>	53	32
2 <sup>η</sup>	15	9
>3 <sup>η</sup>	25	15
Επικουρική	7	4



Διάγραμμα 1. Ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα σε ανθοθρομβωτική αγωγή

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο ογκολογικό τμήμα της Γ' Παθολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», από τον Ιούνιο 2020, συνολικά 60 ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου με καρκίνο πνεύμονα τέθηκαν σε αντιθρομβωτική αγωγή με τινζαπαρίνη, πληρώντας τουλάχιστον δύο από τα κριτήρια εισαγωγής. Από αυτούς, 5 τέθηκαν σε θεραπευτική δόση (175 Anti-Xa IU/Kgr, OD) λόγω κολπικής μαρμαρυγής ή προϋπάρχουσας θρόμβωσης και οι υπόλοιποι 55 τέθηκαν σε δόση 10.000 anti-XaIU OD. Η ηλικία των ασθενών ήταν από 46 έως 82 έτη, με διάμεση ηλικία τα 65 έτη. Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος ήταν το αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα (50%). Στο διάστημα της παρακολούθησης (6 μήνες) δεν υπήρξαν ζητήματα συμμόρφωσης των ασθενών. Από τους 60 ασθενείς, 9 ασθενείς απεβίωσαν λόγω προόδου νόσου (15%), 10 ασθενείς διέκοψαν την αντιπηκτική αγωγή διότι έπαψαν να πληρούν τα κριτήρια και να θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ΦΘΝ (17%), ενώ 6 άτομα διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (10%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν κυρίως ελάχιστα αιμορραγίες και ήταν ήπια συμβάντα για τα οποία δεν απαιτήθηκε ιατρική παρέμβαση ή νοσηλεία. Μία περίπτωση ανεπιθύμητης ενέργειας αφορούσε ήπια αλλεργική αντίδραση. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, από το σύνολο των ασθενών μόνο ένας παρουσίασε επεισόδιο ΦΘΝ κατά τη διάρκεια που λάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή σε προφυλακτική δόση.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η θρομβοπροφύλαξη με ΧΜΒΗ σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης δυνητικά θανατηφόρων επεισοδίων ΦΘΝ, ενώ ταυτόχρονα είναι ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς.