ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕ ΤΙΝΖΑΠΑΡΙΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Κούβελα Μ, Γραμμουστιάνου Μ, Σαρροπούλου Φ, Τσάμης Ι, Γομάτου Γ, Γκιόζος Ι, Νικολαΐδου Β, Κοττέας Η, Συρίγος ΚΝ
Ογκολογικό Τμήμα, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Είναι γνωστό ότι οι κακοήθειες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης έως και στο 20%, ενώ στον καρκίνο του πνεύμονα (ΚΠ) η θρόμβωση μπορεί να εμφανιστεί έως και στο 14% των ασθενών. Επιπρόσθετα, η θρόμβωση επιβαρύνει την πρόγνωση του καρκίνου. Η παθοφυσιολογία που προάγει την σχετιζόμενη με τον καρκίνο θρόμβωση αλλά και ο αυξημένος κίνδυνος για δυσμενέστερη πρόγνωση του ΚΠ λόγω της θρόμβωσης είναι πολυπαραγοντικοί και διαφέρουν ανάλογα με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του ΚΠ, το είδος της θεραπείας, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς αλλά και διάφορους βιοδείκτες. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη και τη θεραπεία ασθενών με υψηλό θρομβωτικό φορτίο.
Μέθοδοι: Η iCaLT είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που αξιολογεί το ρόλο της θρομβοπροφύλαξης με ενδιάμεση δόση τινζαπαρίνης 10.000 Anti-XaIU, OD κατά τη διάρκεια της συστηματικής αντικαρκινικής θεραπείας (ΣΑΘ). Οι ασθενείς με ΚΠ, με ενεργή νόσο και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης, που βρίσκονται υπό θεραπεία λαμβάνουν προφυλακτική δόση τινζαπαρίνης και παρακολουθούνται έως να ολοκληρωθεί η γραμμή της θεραπείας τους και κατά το μέγιστο έξι μήνες.
Αποτελέσματα: Από 106 ασθενείς που έχουν ενταχθεί στην μελέτη το 79% ήταν άνδρες. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν: αδενοκαρκινώματα 54%, πλακώδη 25%, μικροκυτταρικά 15% και άλλα. Κατά μέσο όρο,οι ασθενείς συγκέντρωσαν 3,7±1,1 παράγοντες κινδύνου και το 91% αυτών συγκέντρωσε ≥3 παράγοντες κινδύνου. Η διάμεση διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης ήταν 4,8 μήνες. Ένας ασθενής παρουσίασε θρομβωτικό επεισόδιο (αποτελεσματικότητα 99,1%, 95%CI: 94,6-99,8%), πέντε ασθενείς εμφάνισαν ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια (αιμόπτυση) (4,7%, 95%CI: 2,0-10,6%), και δύο ασθενείς παρουσίασαν αντίδραση υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς με αιμόπτυση είχαν μικρότερη ηλικία σε έτη (60 έναντι 67, p=0,1357).
Συμπεράσματα: Η θρομβοπροφύλαξη με ενδιάμεση δόση τινζαπαρίνης σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο πνεύμονα και υψηλό θρομβωτικό φορτίο είναι αποτελεσματική και ασφαλής. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα.
.

Μαρούσα Κούβελα
Ογκολογικό Τμήμα, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
E-mail: pop.sotiria@med.uoa.gr
Τηλ: 2107700222

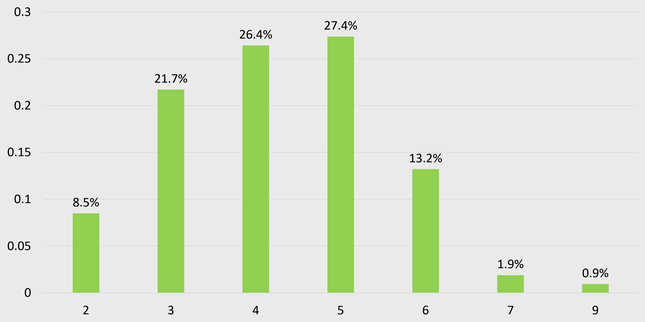
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβοθρόμβωσης σε ογκολογικούς ασθενείς είναι ιδιαίτερα αυξημένος έως και 20% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι ειδικά ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας από τους καρκίνους με την υψηλότερα ποσοστά εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, η οποία περιλαμβάνει τόσο την Πνευμονική Εμβολή όσο και την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση περιφεριακών φλεβών, συνδέεται με πολλαπλά ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως η επιδείνωση της βραχυ- και μακροπρόθεσμης πρόγνωσης και επιβίωσης του ασθενή η αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας, η καθυστέρηση των χημειοθεραπευτικών σχημάτων, ο κίνδυνος νοσηλείας και η ανάγκη μακροπρόθεσμης χορήγησης θεραπευτικής αντιθρομβωτικής αγωγής με τον συνεπαγόμενο κίνδυνο αιμορραγίας και υποτροπής της θρόμβωσης.
Γενικά, η συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο διαφέρει ανάλογα με παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με τον όγκο, με τον ασθενή και με τη θεραπεία που λαμβάνει
Η μονοθεραπεία με Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (ΗΧΜΒ) είναι το standard of care για την αντιμετώπιση ογκολογικών ασθενών με θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι σύγχρονες οδηγίες της ESMO και ASCO προτείνουν να εξετάζεται η χρήση θρομβοπροφύλαξης σε περιπατητικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου. Όμως, η βέλτιστη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης και η δόση της ΗΧΜΒ δεν έχουν αποσαφηνιστεί.

Στόχος της μελέτης: Η καταγραφή και αξιολόγηση των δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θρομβοπροφύλαξης με ενδιάμεση δόση Τινζαπαρίνης σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα υψηλού θρομβωτικού κινδύνου.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη με στόχο την καταγραφή της καθημερινής κλινικής πρακτικής της θρομβοπροφύλαξης με Τινζαπαρίνη σε περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα υψηλού θρομβωτικού κινδύνου με ενεργή νόσο. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αξιολογούνται στον 1ο ή στον 2ο κύκλο και αν πληρούν τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση τίθενται σε προφυλακτική δόση τινζαπαρίνης 10.000IU OD και παρακολουθούνται έως να ολοκληρωθεί η γραμμή της θεραπείας τους και κατά το μέγιστο έξι μήνες.



Διάγραμμα 1. Αριθμός παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση ανά ασθενή

Κατάσταση	Ασθενείς	Ποσοστό
ΑΕ	9	8.49
Ολοκλήρωσαν	48	45.28
Απεβίωσαν	16	15.09
Συνεχίζουν	29	27.36
Διέκοψαν λόγω PD	4	3.77

Πίνακας 1. Κατάσταση ασθενών στη φάση των αποτελεσμάτων της μελέτης

Ιστολογικός τύπος	%	Θεραπεία	%	Βιοδείκτες	%	Ασθενής	%
Αδενοκαρκίνωμα	54	Χημειοθεραπεία με πλατίνα	10	PLT>350 K	20	BMI>35	2
Στάδιο ≥ IIIB	93	Αντι-αγγειογενετικός παράγοντας	5	Hg<10	7	Μειωμένη κινητικότητα	11
<6 μήνες από τη διάγνωση	59	Ανοσοθεραπεία	38	WBC>11000	18	Ιστορικό φλεβοθρόμβωσης	9
		Πρόσφατη νοσηλεία	5			Κολπική Μαρμαρυγή	5
		Άλλοι παράγοντες σχετιζόμενοι με φάρμακα	64			Ιστορικό αγγειακής νόσου	26
		Μετάγγιση ή χρήση ερυθροποιητικών παραγόντων	2			Ηλικία >65 ετών	58

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου ασθενών με ενεργό καρκίνο πνεύμονα για θρόμβωση

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναφέρονται τα αποτελέσματα από 106 ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη. Από αυτούς οι 29 (27%) λαμβάνουν ακόμα προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή, 48 έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία, 16 έχουν αποβιώσει, 9 ασθενείς έχουν διακόψει λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και 4 ασθενείς έχουν διακόψει τη θεραπεία λόγω προόδου νόσου ή επιθυμίας του ίδιου του ασθενούς(Πίνακας 1). Η πλειοψηφία (79%) ήταν άρρενες. Ο ιστολογικός τύπος περιλάμβανε το αδενοκαρκίνωμα (54%), το πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα (25%), το μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα (15%) ενώ σε μικρότερο ποσοστό άλλοι σπανιότεροι ιστολογικοί τύποι.
Οι ασθενείς κατά την ένταξή τους στη μελέτη βρίσκονταν κυρίως σε 1η (55%) ή 2η (23%) γραμμή θεραπείας. Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο πνεύμονα είχαν παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με τη νόσο, τη θεραπεία που λάμβαναν, βιοδείκτες και χαρακτηριστικά των ίδιων των ασθενών. Οι κυριότεροι από αυτούς παρουσιάζονται στον πίνακα 2.
Κατά μέσο όρο οι ασθενείς συγκέντρωσαν 4,3±1,3 παράγοντες κινδύνου ενώ το 92% των ασθενών συγκέντρωσαν περισσότερους από 3 παράγοντες κινδύνου (Διάγραμμα 1). Η μέση διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης ήταν 4,8 μήνες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ένας ασθενής υπέστη θροβωτικό επεισόδιο (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση κάτω άκρων) και στη συνέχεια πνευμονική εμβολή (αποτελεσματικότητα 99,1%, 95%CI: 94.6-99.8%), 5 ασθενείς παρουσίασαν ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια (αιμόπτυση) τα οποία όμως δεν οδήγησαν σε νοσηλεία του ασθενή. Δύο ασθενείς παρουσίασαν αλλεργική αντίδραση στην Τινζαπαρίνη και δύο ασθενείς παρουσίασαν αιματολογική τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία (θρομβοπενία) οπότε και διέκοψαν τη θεραπεία. Οι ασθενείς με αιμόπτυση ήταν μικρότεροι σε ηλικία (60 vs. 67, p=0.1357)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θρομβοπροφύλαξη με Τινζαπαρίνη ενδιάμεσης δόσης σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου με καρκίνο πνεύμονα και ενεργή νόσο είναι αποτελεσματική και ασφαλής. Απαιτείται περισσότερη έρευνα.