

Καρκίνος και θρόμβωση

Podcast σε μορφή κειμένου

Είναι μια προσφορά των:

Καθ. Δημήτριος Τσακίρης, Πανεπιστήμιο Βασιλείας, Ελβετία
Δρ. Lars Asmis, Πανεπιστήμιο Ζυρίχης, Ελβετία

Την εισαγωγή έκανε ο:

Tonke de Jong (COR2ED)

Σημείωση:

Τα podcast της HEMOSTASIS CONNECT είναι σχεδιασμένα για ακρόαση. Αν έχετε τη δυνατότητα, σας προτρέπουμε να ακούσετε τον ήχο, καθώς περιλαμβάνει συναισθήματα και δίνει έμφαση σε σημεία που δεν είναι τόσο εύκολα κατανοητά από το κείμενο. Το απομαγνητοφωνημένο κείμενο έχει υποστεί επεξεργασία για λόγους αναγνωσιμότητας. Ελέγξτε τι ακούτε πριν το διαβάσετε.

Αυτό το podcast είναι μια πρωτοβουλία της COR2ED και αναπτύχθηκε από την HEMOSTASIS CONNECT, μια ομάδα διεθνών ειδικών που εργάζονται στον τομέα της αιματολογίας. Αυτό το podcast υποστηρίζεται μια ανεξάρτητη εκπαιδευτική επιχορήγηση (Independent Education Grant) από την Viatrix

Οι απόψεις που εκφράζονται είναι οι προσωπικές απόψεις των ειδικών. Δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα τις απόψεις των οργανισμών τους ή της υπόλοιπης ομάδας HEMOSTASIS CONNECT

Για γνωστοποιήσεις των ειδικών σχετικά με τυχόν σύγκρουση συμφερόντων, επισκεφθείτε τον ιστότοπο COR2ED.

Dimitrios Tsakiris

Καλημέρα σε όλους. Ονομάζομαι Δημήτριος Τσακίρης, είμαι αιματολόγος στο Πανεπιστήμιο της Βασιλείας στην Ελβετία και έχω εξειδικευθεί στην κλινική και διαγνωστική αιμόσταση. Είμαι στην ευχάριστη θέση να μοιραστώ μαζί σας σήμερα ένα podcast με θέμα τη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο. Εγώ και ο συνεργάτης μου στη συζήτηση, Δρ. Asmis, χαιρόμαστε να το συζητήσουμε μαζί σας και πιστεύουμε ότι είναι σημαντικό για τους ακροατές μας επειδή το podcast μπορεί να σας βοηθήσει να διαστρωματώσετε τους ασθενείς όσον αφορά τον κίνδυνο θρόμβωσης σε έδαφος καρκινικής νόσου και να σας βοηθήσει να επιλέξετε τη βέλτιστη θεραπεία σε αυτή την περίπτωση. Επιτρέψτε μου όμως πρώτα να καλέσω στη συζήτηση τον Δρ. Lars Asmis. Είναι επίσης αιματολόγος και έχει επίσης εξειδικευθεί στην αιμόσταση. Δρ. Asmis, θα μπορούσατε να μας πείτε, παρακαλώ, λίγα λόγια για το πεδίο των ενδιαφερόντων σας;

Lars Amis

Καλημέρα Δημήτρη. Ονομάζομαι Lars Amis. Είμαι συνεργάτης του Πανεπιστημίου της Ζυρίχης. Εργάζομαι στον ιδιωτικό τομέα ως αιματολόγος με εξειδίκευση στην πήξη. Με ενδιαφέρει ο καρκίνος και η θρόμβωση εδώ και πολλά χρόνια. Κάναμε κάποια ερευνητικά προγράμματα πριν από πολλά χρόνια για τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα και το πώς αυτό μπορεί μειωθεί.

Dimitrios Tsakiris

Σε ευχαριστώ για την εισαγωγή Lars. Ας ξεκινήσουμε τη συζήτηση. Όταν μιλάμε για θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο, θα πρέπει να αναφέρουμε τον λόγο για τον οποίο υπάρχει αυτός ο θρομβωτικός κίνδυνος και αυτό διότι ο όγκος δρα διαφορετικά σε αυτούς τους ασθενείς.

Διακρίνουμε κυρίως δύο μοντέλα κινδύνου θρόμβωσης. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν είτε ιστικό παράγοντα είτε ουσίες που μοιάζουν με ιστικό παράγοντα ή προπηκτικές ουσίες, οι οποίες μπορούν να ενεργοποιήσουν την αιμόσταση και να προκαλέσουν θρόμβωση. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, αλλά ο τύπος του όγκου είναι αυτός που καθορίζει τον κίνδυνο όσον αφορά την έντασή του. Εκτιμάται ότι οι ασθενείς με καρκίνο έχουν περίπου 5 έως 6 φορές υψηλότερο σχετικό κίνδυνο από τους ασθενείς χωρίς καρκίνο να παρουσιάσουν θρομβωτικό επεισόδιο, αλλά ανάλογα με τον τύπο του όγκου, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να είναι ακόμη πιο μεταβλητός.

Lars, θα μπορούσες να μας αναφέρεις μερικά στοιχεία σχετικά με τους τύπους όγκων και τον κίνδυνο θρόμβωσης;

Lars Amis

Για παράδειγμα, ποιος είναι πιο επικίνδυνος από άλλους; Λοιπόν, αναφέρατε την παθοφυσιολογία με τις προπηκτικές ουσίες του καρκίνου που μπορούν να παραχθούν από τους όγκους. Αναφέρατε επίσης τους όγκους που είτε μόνοι τους μπορούν να εκφράσουν ιστικούς παράγοντες ή όταν ο ανθρώπινος οργανισμός αντιδρά στον όγκο θα οδηγήσει σε έκτοπη έκφραση ιστικών παραγόντων, για παράδειγμα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το πρόγραμμα που ανέφερα προηγουμένως.

Τα αδenoκαρκινώματα είναι γνωστό ότι παράγουν προπηκτικές ουσίες καρκίνου. Σχεδόν όλοι οι όγκοι μπορούν να προκαλέσουν παραγωγή αυτών που ονομάζονται μικρο-κυστίδια. Αυτά είναι υποκυτταρικά τμήματα των καρκινικών κυττάρων που μπορούν να κυκλοφορήσουν, αλλά επίσης και ο οργανισμός σαν αντίδραση στον όγκο μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή μικρο-κυστιδίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα ή στα αιμοπετάλια. Συνεπώς, υπάρχουν πολλοί ενεργοί μηχανισμοί.

Γνωρίζουμε ότι τα βλεννώδη αδenoκαρκινώματα είναι εξαιρετικά προπηκτικά. Γνωρίζουμε, για παράδειγμα, ότι οι αιματολογικοί καρκίνοι μέσω των σχετικών κυτταροκινών, μπορεί να είναι εξαιρετικά προπηκτικοί. Δεν έχω κάποια συγκεντρωτική λίστα για το ποιος όγκος κάνει το κάθε τι καλύτερα, αλλά αυτοί οι διάφοροι μηχανισμοί μπορούν να αλληλεπιδρούν και σίγουρα μπορούν να συνυπάρχουν.

Dimitrios Tsakiris

Σωστά. Πριν από 20 χρόνια δεν γνωρίζαμε τόσα πολλά για το πλήθος αυτών των λόγων και αιτιών της θρόμβωσης. Όσον αφορά τους τύπους όγκων, υπάρχουν ορισμένες λίστες στη βιβλιογραφία που αναφέρουν ότι οι όγκοι του εγκεφάλου ή οι όγκοι του παγκρέατος ή οι όγκοι των ωοθηκών συμβάλλουν περισσότερο στην πρόκληση θρόμβωσης από άλλους. Αυτό βέβαια, όπως αναφέρατε, σχετίζεται και εξαρτάται από τον ασθενή. Πιστεύετε όμως ότι το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς διαδραματίζει κάποιο ρόλο; Όταν μιλάμε για θρόμβωση, το πρώτο πράγμα που μου έρχεται στο μυαλό ως αιματολόγος είναι η συγγενής θρομβοφιλία. Θεωρείτε ότι αυτό είναι μια πρόσθετη επιβάρυνση; Ή ότι ο τύπος του όγκου υπερισχύει του κινδύνου μέσω ενός γενετικού υποβάθρου θρομβοφιλίας;

Lars Amis

Κατά την προετοιμασία αυτού του διαδικτυακού σεμιναρίου βρήκα μία εργασία, η οποία είναι σε φάση έκδοσης αυτή τη στιγμή, από την ομάδα του Wells από τον Καναδά, η οποία ερεύνησε τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και την αλληλεπίδρασή τους επίσης με την συγγενή θρομβοφιλία, και διαπίστωσε ότι μεταξύ των κλασικών θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου ήταν μόνο ο παράγοντας V Leiden, ο οποίος αλληλοεπιδρούσε με το μοντέλο τους, αυξάνοντας τον κίνδυνο ΦΘΕ ή τον κίνδυνο θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο. Εκτός από τον παράγοντα V Leiden, υπήρχαν τα άτομα με ομάδα αίματος διαφορετική από την Ο που είχαν αυξημένο κίνδυνο και αυτοί οι παράγοντες δεν είναι μόνο αθροιστικοί, αλλά είναι περισσότερο πολλαπλασιαστικοί, σε μια απλουστευμένη εκδοχή.

Dimitrios Tsakiris

Αυτό σημαίνει ότι, ανάλογα με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, μπορούμε να εξετάσουμε το ενδεχόμενο διερεύνησης της θρομβοφιλίας και να επιλέξουμε με σύνεση αν την χρειαζόμαστε ή όχι.

Αλλά ας περάσουμε στο πιο ελκυστικό μέρος της συζήτησής μας, που είναι η θεραπεία. Όταν παρουσιαστεί θρόμβωση, θα πρέπει να την αντιμετωπίσετε. Και η αντιμετώπισή της είναι μια σύνθετη διεργασία, επειδή αυτοί οι ασθενείς δεν είναι όπως εκείνοι χωρίς καρκίνο οι οποίοι έχουν θρόμβωση. Τώρα, το πρώτο θέμα που θα ήθελα να συζητήσουμε είναι η διαθεσιμότητα των εργαλείων που έχουμε για την πρόβλεψη ή τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για θρόμβωση και την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε «θρομβωτικούς» ή «περισσότερο θρομβωτικούς» ή «λιγότερο θρομβωτικούς». Έχω βρει στη βιβλιογραφία περίπου επτά ή οκτώ διαφορετικές δημοσιευμένες βαθμολογίες που αφορούν την πρόβλεψη του κινδύνου θρόμβωσης, όμως μόνο λίγες από αυτές, όπως η βαθμολογία Khorana ή η βαθμολογία Βιέννης και η βαθμολογία Pabinger έχουν επικυρωθεί προοπτικά σε κλινικές μελέτες. Πρώτον, ποια είναι η εμπειρία σας σχετικά με τη χρήση των βαθμολογιών και, δεύτερον, έχετε κάποια προτίμηση σε κάποια βαθμολογία;

Lars Amis

Νομίζω ότι υπάρχουν αρκετές βαθμολογίες που έχουν επικυρωθεί, όπως αναφέρατε, ανάλογα με τη μελέτη στην οποία μπορείτε να ανατρέξετε. Μπορείτε να δεχτείτε ότι η βαθμολογία Khorana είναι επικυρωμένη. Μπορείτε να δεχτείτε ότι η βαθμολογία Βιέννης είναι επικυρωμένη και επίσης, για παράδειγμα, η βαθμολογία PROTECHT είναι επικυρωμένη. Όμως και πάλι, η λίστα αυτή δεν είναι πλήρης.

Έχω αντιμετωπίσει προβλήματα με αυτές τις βαθμολογίες και προτιμώ να μη χρησιμοποιώ μόνο μία βαθμολογία για την αξιολόγηση του κινδύνου και γι' αυτό θα επανέλθω παρακάτω. Οι βαθμολογίες αυτές τείνουν να έχουν μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου, οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες στη συνήθη ιατρική πρακτική, για παράδειγμα, η βαθμολογία της Βιέννης έχει ως παράμετρο τη seleκτίνη P. Αυτό είναι καλό σε ερευνητικό περιβάλλον, αλλά αυτό δεν την μετρούμε σε κανένα κλινικό εργαστήριο σε καθημερινή βάση. Η βαθμολογία Khorana στην πραγματικότητα περιλαμβάνει μόνο έναν γνωστό, επικυρωμένο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου ΦΘΕ, τον δείκτη μάζας σώματος. Οι άλλες παράμετροι, όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ο τύπος του όγκου και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν από τη χημειοθεραπεία, δεν αποτελούν κλασικούς παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ που περιλαμβάνονται σε αυτήν. Κατά συνέπεια, σε στατιστικό επίπεδο, αυτό μπορεί να λειτουργεί, αλλά ως μοναδικό χαρακτηριστικό πιστεύω ότι έχει περιορισμένη αξία.

Επομένως, το συμπέρασμά μου είναι ότι χρησιμοποιώ την κλινική αξιολόγηση ή την εκτίμησή μου για τον βασικό κίνδυνο ΦΘΕ και λαμβάνω υπόψη την ηλικία του ασθενούς, τον δείκτη μάζας σώματος του ασθενούς, το προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ του ασθενούς, το οικογενειακό ιστορικό ΦΘΕ, εάν συνυπάρχουν γνωστές καταστάσεις θρομβοφιλίας. Και προσπαθώ να τα ενσωματώσω σε ολόκληρη την εξίσωση. Προσπαθώ λοιπόν να συνδυάσω μια γνωστή βαθμολογία κινδύνου με την κλινική αξιολόγηση ή την αξιολόγηση βάσει εμπειρίας.

Dimitrios Tsakiris

Ναι, σε ευχαριστώ. Όμως, κάποιες βαθμολογίες, για παράδειγμα η βαθμολογία Khorana, έχουν εισαχθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την ένδειξη για θεραπεία σε εξωτερικούς ασθενείς με καρκίνο και χημειοθεραπεία. Στο σημείο αυτό θα ήθελα ένα μικρό σχόλιο, υπάρχει διαφορά μεταξύ ενός νοσηλευόμενου ασθενούς με καρκίνο και ενός εξωτερικού ασθενούς; Γιατί έχουμε σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες, σαφείς ενδείξεις για θεραπεία όσον αφορά τους νοσηλευόμενους ασθενείς, ενώ οι εξωτερικοί ασθενείς με χημειοθεραπεία δεν περιλαμβάνονται, τουλάχιστον όσον αφορά γενικούς τύπους καρκίνου, δεν περιλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή θρομβοπροφύλαξη;

Lars Amis

Νομίζω ότι αυτό έχει να κάνει με τις συνήθειες των γιατρών, οι οποίες μπορεί να είναι πολύ δύσκολο να αλλάξουν. Οι ογκολόγοι, ίσως περισσότερο από τους αιματολόγους που ασχολούνται πολύ με την πήξη, δεν είναι πρόθυμοι να χορηγήσουν προφύλαξη για ΦΘΕ. Κατά τη γνώμη μου, είναι πολύ πιο εύκολο να χορηγήσουν σε έναν ασθενή έναν σχετικά ισχυρό και αποτελεσματικό χημειοθεραπευτικό παράγοντα, ακόμη και με ενδοφλέβια

έγχυση ή υποδόρια, πολύ πριν συμφωνήσουν να χορηγήσουν σε έναν ασθενή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για μεγαλύτερο διάστημα.

Αυτή είναι μια αντίληψη εκ μέρους μου, αλλά υπάρχουν επίσης κάποια δημοσιευμένα δεδομένα γι' αυτό. Και νομίζω ότι μόλις ο ασθενής εισαχθεί στο νοσοκομείο, οι γιατροί μπορούν πιο εύκολα να αποδεχθούν το γεγονός ότι χρειάζονται προφύλαξη για ΦΘΕ, ενώ όταν πρόκειται για εξωτερικούς ασθενείς, είναι απρόθυμοι να το κάνουν. Αυτό εν μέρει μπορεί επίσης να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έπρεπε να χορηγούνται με ένεση, ενώ τώρα με τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης από του στόματος έχουμε εναλλακτικές λύσεις σε αυτό. Αλλά αυτό, κατά την άποψή μου, δεν οδήγησε σε μια γενικευμένη αποδοχή του γεγονότος ότι ο κίνδυνος ΦΘΕ σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να είναι τόσο υψηλός, ώστε να απαιτεί ή να μπορεί να δικαιολογήσει μια πρωτογενή προφύλαξη για ΦΘΕ.

Dimitrios Tsakiris

Ναι, σωστά. Κατά την εμπειρία μου, οι ογκολόγοι ήταν πιο επιφυλακτικοί όσον αφορά αυτό το ζήτημα, αλλά τώρα αναγκάζονται, για παράδειγμα, από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας, να ενημερώνουν τουλάχιστον τους ασθενείς τους για τους κινδύνους για θρόμβωση και υπό ορισμένες συνθήκες με βάση τον τύπο του όγκου και τον κίνδυνο πρόγνωσης με τη βαθμολογία Khorana, η πρωτογενής προφύλαξη ενδείκνυται είτε με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους είτε με τα νεότερα αντιπηκτικά άμεσης δράσης.

Αλλά ας επιστρέψουμε στη διαπιστωμένη θρόμβωση. Έχετε έναν ασθενή με όγκο και εμφανίζει θρόμβωση. Πρέπει λοιπόν να τον θεραπεύσουμε. Και παραδοσιακά η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι ήδη, από την εποχή της μελέτης «ορόσημο», της μελέτης CLOT πριν από περισσότερα από 30 χρόνια, το φάρμακο πρώτης επιλογής για αυτό. Στο μεταξύ, άρχισαν να χρησιμοποιούνται τα νεότερα αντιπηκτικά άμεσης δράσης από του στόματος. Και αρχικά δοκιμάστηκαν σε μελέτες καταγραφής σε γενικούς ασθενείς και στη συνέχεια με επιτυχία σε εστιασμένους ασθενείς με καρκινική νόσο, και ήταν αποτελεσματικά και ασφαλή. Τώρα, πώς κάνουμε επιλογή; Χορηγούμε σε αυτούς τους ασθενείς ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους ή χορηγούμε DOAC; Ποια είναι η εμπειρία σου με αυτό Lars;

Lars Amis

Λοιπόν, έχω ασκήσει κριτική στους ογκολόγους για την αργή αλλαγή των συνηθειών τους. Πρέπει να παραδεχτώ ότι κι εγώ είμαι εξίσου αργός στην αλλαγή ορισμένων συνηθειών. Είμαι οπαδός της μελέτης CLOT του 2003. Σχεδιάστηκε ως μελέτη ανωτερότητας. Εξέτασε την υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και την αντίστοιχη παράμετρο σε σχέση με τη συμπτωματική ΦΘΕ. Όλες οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με αντιπηκτικά άμεσης δράσης από του στόματος ήταν σχεδιασμένες ως μελέτες μη κατωτερότητας. Περιλάμβαναν επίσης την περιστασιακή ΦΘΕ και υπήρχαν αρκετοί άλλοι παράγοντες που καθιστούν δύσκολη τη σύγκριση αυτών των μελετών.

Για να το θέσω απλά, κατά την προσωπική μου άποψη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους εξακολουθούν να είναι η κύρια μέθοδος για τη θεραπεία της ΦΘΕ που σχετίζεται με τον καρκίνο. Γνωρίζω καλά τις κατευθυντήριες οδηγίες και τις μετα-αναλύσεις που αναφέρουν ότι τα DOAC θεραπεύουν την ΦΘΕ που σχετίζεται με τον καρκίνο καλύτερα από τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, με αντίτιμο τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Υπάρχει μια στρατηγική από τη συγγραφέα της μελέτης CLOT, την Agnes Lee, που τη θεωρώ πολύ χρήσιμη και προσπαθώ να την ακολουθώ, στην οποία έχετε μια προσέγγιση τριών σταδίων. Πρώτον, ελέγχετε τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ποιος είναι ο κίνδυνος αιμορραγίας για τον ασθενή μου; Ελέγχετε την αλληλεπίδραση με το φάρμακο. Δηλαδή, τις αλληλεπιδράσεις με την πιθανή θεραπεία του όγκου, θα υπάρξει πρόβλημα; Και τρίτον, ελέγχετε επίσης τον τύπο του όγκου που εμπλέκεται, όπως οι γαστρεντερικοί ή οι ουρολογικοί καρκίνοι, μορφές καρκίνου που εξαιρούνται ή υποεκπροσωπούνται στις μελέτες των DOAC σε θρομβώσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο.

Έτσι, αν ισχύει κάποιο από αυτά τα τρία, τότε επιστρέφετε στις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Αν δεν ισχύει κανένα από αυτά, τότε μπορείτε σίγουρα να ξεκινήσετε με ένα αντιπηκτικό άμεσης δράσης από του στόματος της επιλογής σας. Αυτή είναι η προσέγγιση της Agnes Lee που έχω υιοθετήσει ή χρησιμοποιώ.

Dimitrios Tsakiris

Αυτή η πρόταση από την Agnes Lee είναι πολύ επεξηγηματική και πολύ εύκολη στην αφομοίωση και στην εφαρμογή. Όμως, υπάρχουν ακόμα ασθενείς που δεν μπορούν να κριθούν υπό τις ίδιες συνθήκες. Τι κάνετε με τη θρομβοπενία, για παράδειγμα; Τι κάνετε με τη διάρκεια της θεραπείας; Πόσο διάστημα χορηγείτε θεραπεία με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους; Η μελέτη CLOT δεν είχε μεγάλη διάρκεια. Πώς το αντιμετωπίζετε αυτό;

Lars Amis

Λοιπόν, η διάρκεια της θεραπείας είναι μια εξαιρετική ερώτηση. Για έξι μήνες έχουμε ισχυρά δεδομένα, τρεις έως έξι μήνες στη μελέτη CLOT και επίσης στις μελέτες DOAC. Μετά τους έξι μήνες, απλά δεν γνωρίζουμε. Όπως είπε ο Armand Trousseau που είναι ουσιαστικά ο πρώτος που ασχολήθηκε με τη θρόμβωση στον καρκίνο, οι γιατροί δεν πρέπει να διστάζουν να παραδεχτούν την άγνοιά τους.

Δεν ξέρουμε ποια είναι η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας, τελεία. Έτσι μπορούμε να προσαρμόσουμε, να μιλήσουμε με τους ασθενείς μας, να συμπεριλάβουμε την προτίμηση των ασθενών, μπορούμε να εξετάσουμε, για παράδειγμα, βήματα μείωσης της δόσης. Για παράδειγμα, στη μελέτη CLOT, η αρχική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ήταν 200 διεθνείς μονάδες και αργότερα μειώθηκε στις 150. Ομοίως, υπάρχουν δεδομένα εκτός των συνθηκών καρκίνου για το arixaban και το rivaroxaban, όπου μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει θεραπευτικά επίπεδα μειωμένα στο μισό, με αποδεκτό λόγο κινδύνου-οφέλους για την πρόληψη της αιμορραγίας και της θρόμβωσης. Ίσως, δεν ξέρω, ίσως αυτές οι μειωμένες δόσεις λειτουργούν επίσης σε συνθήκες καρκίνου. Δεν γνωρίζουμε. Υπάρχουν μελέτες σε εξέλιξη που μπορεί να μας βοηθήσουν σε αυτό.

Dimitrios Tsakiris

Ναι, αλλά γενικά, νομίζω ότι, όσο υπάρχει ο όγκος, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται

Lars Amis

Συμφωνώ ότι η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί. Αλλά σε ποια δόση; Αυτό είναι το σημείο που θα ήθελα να τονίσω. Ίσως δεν χρειαζόμαστε μια θεραπευτική δόση. Δεν έχουμε απόδειξη για αυτό σε συνθήκες καρκίνου για τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης από του στόματος, αλλά θα ήταν ένας πολύ ενδιαφέρον στόχος ή ένα ενδιαφέρον πλαίσιο μελέτης για να το εξετάσουμε.

Dimitrios Tsakiris

Τώρα, θα ήθελα να θίξω αυτό το σημείο πριν φτάσουμε στο τέλος του podcast. Δύο οριακά ζητήματα που φαίνονται ενδιαφέροντα. Όλο και περισσότερη βιβλιογραφία δημοσιεύεται πρόσφατα για το ζήτημα της ογκοκαρδιολογίας. Ότι αυτοί οι ασθενείς με όγκους έχουν καρδιακή νόσο. Για παράδειγμα, ένας τυπικός ασθενής με καρδιοπάθεια που θα χρειαζόταν αντιπηκτική αγωγή είναι ένας ασθενής με κολπική μαρμαρυγή και γνωρίζουμε, ή τουλάχιστον η βιβλιογραφία αναφέρει, ότι οι θεραπείες για τους όγκους και ο ίδιος ο όγκος θεωρούνται παράγοντες ενεργοποίησης της κολπικής μαρμαρυγής. Τώρα, πώς θεραπεύετε την κολπική μαρμαρυγή σε έναν ασθενή με όγκο; Του δίνετε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους όπως συνήθως λόγω του όγκου ή του δίνετε τα DOAC, που είναι η τυπική επιλογή για την κολπική μαρμαρυγή εκτός του φάσματος του όγκου; Επίσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με DOAC έχουν κάποιους περιορισμούς όσον αφορά την επιλογή του φαρμάκου επειδή οι όγκοι του γαστρεντερικού εξαιρούνται από αυτή την ένδειξη ή οι ασθενείς με αιμορραγική διάθεση εξαιρούνται από αυτή την ένδειξη. Έτσι το ζήτημα είναι τι κάνουμε. Δεν γνωρίζουμε επειδή η κολπική μαρμαρυγή στους ασθενείς με όγκους είναι ακόμα ένα ανοιχτό ζήτημα. Δεν έχουμε τις εστιασμένες προοπτικές μελέτες που μπορούν να διαχειριστούν αυτά τα ζητήματα. Lars θα μπορούσες να μας πεις εάν έχεις ασχοληθεί με αυτό το ζήτημα;

Lars Amis

Θα προσπαθήσω. Η ερώτησή σου ήταν, πώς θεραπεύουμε αυτούς τους ασθενείς; Θα έλεγα πολύ προσεκτικά. Η αυξημένη επίβλεψη, η αυξημένη παρακολούθηση, νομίζω ότι είναι το Α και το Ω σε αυτούς τους ασθενείς. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι πιο συχνή στους ασθενείς με καρκίνο και παίζει ρόλο στη θεραπεία με DOAC, οπότε πρέπει να εξετάσουμε αυτούς τους παράγοντες. Πρέπει να εξετάσουμε τον μεταβολισμό του ήπατος. Τα DOAC σε συνδυασμό με μονοθεραπεία για τον καρκίνο, υπάρχει μια εργασία από τον Cihan Ay από τη Βιέννη, που αναφέρει ότι σε πολύ λίγες περιπτώσεις θα υπάρχει σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ του από του στόματος αντιπηκτικού άμεσης δράσης και της θεραπείας του όγκου. Αλλά η απάντησή μου σε αυτό θα ήταν ότι μόλις εισέλθουν στην εξίσωση άλλοι μεταβολίτες του CYP3A4 ή φάρμακα που μεταβολίζονται σε αυτό, αν αυτοί οι ασθενείς αρχίσουν να λαμβάνουν ψυχοθεραπείες ή νευροληπτικά ή φάρμακα για τον ύπνο που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τις οδούς του κυτοχρώματος P450, τότε θα πρέπει να μετράμε πιο συχνά έναν αντι-παράγοντα Χα ή έναν αντι-παράγοντα Ηα, ανάλογα με το DOAC που χρησιμοποιούμε.

Έτσι, απλά πρέπει να γνωρίζουμε καλύτερα τι συμβαίνει στον ασθενή μας. Πρέπει να παρακολουθούμε τις σχετικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας και επίσης τις αλληλεπιδράσεις που μπορεί να υπάρξουν με το κυτόχρωμα CYP3A4 ή άλλες οδούς.

Dimitrios Tsakiris

Σε ευχαριστούμε. Δεν έχουμε πολύ χρόνο, αλλά θα ήθελα να θίξω ένα σχετικό θέμα, που κατά τη γνώμη μου δεν είναι πλέον σχετικό, αλλά μπορεί να έχετε διαφορετική άποψη γι' αυτό, την πιθανή αντικαρκινική επίδραση της αντιπηκτικής αγωγής. Την εποχή της μελέτης CLOT πριν από 20 χρόνια, αναφέρθηκε μια πιθανή αντικαρκινική επίδραση σε ασθενείς που δεν είχαν εκτεταμένη νόσο. Αργότερα εστιασμένες μελέτες δεν το υποστήριξαν, δεν το επιβεβαίωσαν και η συζήτηση για την αντικαρκινική επίδραση εγκαταλείφθηκε. Θα μπορούσατε να μας πείτε, με μία πρόταση γιατί δεν έχουμε χρόνο, συμφωνείτε με αυτό ή έχετε κάποια άλλη άποψη;

Lars Amis

Δεδομένου ότι είμαι απρόθυμος να αλλάξω τις συνήθειές μου, βλέπω έναν πιθανό ρόλο για τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Έτσι, εφόσον υπάρχουν στην κυκλοφορία κυτταροκίνες, νομίζω ότι οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να είναι χρήσιμες. Συμφωνώ με την εκτίμησή σας ότι γύρω στο 2000 υπήρχαν μετα-αναλύσεις που έδειχναν σαφώς βελτιωμένη επιβίωση. Στη δεκαετία του 2010 αυτές οι μετα-αναλύσεις άρχισαν να αλλάζουν τις διατυπώσεις τους και το 2016 πιστεύω ότι είδα μια μετα-ανάλυση που αναφέρει ότι η επίδραση στην επιβίωση δεν μπορεί πλέον να αποδειχθεί, αλλά ότι μπορεί να υπάρχει ακόμη μια επίδραση κατά των μεταστάσεων. Νομίζω ότι το πλαίσιο έχει αλλάξει, καθώς παλαιότερα οι ασθενείς δεν εκτίθονταν σε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, ενώ τώρα εκτίθενται πολύ περισσότερο. Αυτό μπορεί να είναι ένας συγχυτικός παράγοντας για τον οποίο χάνουμε αυτήν την επίδραση στις μετα-αναλύσεις. Η κατάλληλη μελέτη δεν έχω δει να αποδεικνύει το ναι ή το όχι. Είμαι οπαδός των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους βάσει του γεγονότος ότι είναι ένα μείγμα μορίων που διαθέτουν όλα τα είδη δεσμευτικών στόχων. Θεωρώ ότι παίζουν ρόλο, ιδιαίτερα σε φλεγμονώδεις συνθήκες ή σε καταστάσεις που σχετίζονται με φλεγμονή.

Dimitrios Tsakiris

Σε ευχαριστώ Lars. Φτάσαμε στο τέλος αυτού του podcast. Πριν κλείσουμε, θα ήθελα να σας δώσω δύο βασικά σημεία για να τα λάβετε υπόψη. Πρώτον, οι ηπαρίνες ή/και τα DOAC είναι ασφαλή και αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο. Και δεύτερον, η πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική σε επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο, αλλά παραμένει αμφισβητήσιμη για τους περισσότερους όγκους. Lars, θα ήθελες να προσθέσεις κάτι;

Lars Amis

Συμφωνώ απολύτως με τα συμπεράσματά σου. Επιπλέον, θα ήθελα να επικεντρωθώ στη σημασία της επικοινωνίας με τους ασθενείς σας, συμπεριλαμβανομένης της προτίμησης του ασθενούς για το σχέδιο θεραπείας και κάνοντας αυτό, νομίζω ότι μπορούμε να βελτιώσουμε σημαντικά την ποιότητα ζωής στο πλαίσιο του καρκίνου.

Dimitrios Tsakiris

Ευχαριστώ Lars για τη συμβολή σου στη συζήτηση. Ευχαριστούμε τους ακροατές που ήταν μαζί μας σήμερα. Σας ευχαριστούμε.

Tonke de Jong

Το podcast είναι μια πρωτοβουλία της COR2ED και αναπτύχθηκε από την HEMOSTASIS CONNECT, μια ομάδα ειδικών διεθνούς εμβέλειας που εργάζονται στον τομέα της αιμόστασης. Οι απόψεις που εκφράζονται είναι οι προσωπικές απόψεις των ειδικών και δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα τις απόψεις των οργανισμών των ειδικών ή της υπόλοιπης ομάδας HEMOSTASIS CONNECT. Για γνωστοποιήσεις των ειδικών σχετικά με τυχόν σύγκρουση συμφερόντων, επισκεφθείτε τον ιστότοπο COR2ED.