

Cancer și tromboză

Transcrierea podcastului

Oferit de:

Prof. Dimitrios Tsakiris, Universitatea Basel, Elveția
Dr. Lars Asmis, Universitatea Zurich, Elveția

Moderat de:

Tonke de Jong (COR2ED)

Rețineți:

Podcasturile HEMOSTASIS CONNECT sunt concepute să fie ascultate.

Dacă aveți această posibilitate, vă recomandăm să ascultați versiunea audio, care include emoții și o expresivitate ce nu pot fi percepute la fel de ușor doar prin citirea textului tipărit.

Transcrierile sunt editate pentru a putea fi citite.

Vă rugăm să consultați versiunea audio corespunzătoare înainte de a urmări textul din versiunea tipărită.

Acest podcast este o inițiativă a COR2ED și a fost realizat de HEMOSTASIS CONNECT, un grup de experți internaționali care lucrează în domeniul hematologiei.

Acest podcast este susținut printr-un grant educațional independent, de la Viatris.

Opiniile exprimate reprezintă păreri personale ale experților. Acestea nu reprezintă neapărat opiniile instituțiilor experților sau ale celorlalți membri ai grupului HEMOSTASIS CONNECT.

Pentru declarațiile experților privind eventuale conflicte de interese, vă rugăm să accesați site-ul web COR2ED.

Dimitrios Tsakiris

Bună dimineața tuturor. Numele meu este Dimitrios Tsakiris și sunt hematolog la Universitatea Basel din Elveția, specializat în hemostază clinică și de laborator.

Mă bucur să vă prezint astăzi un podcast pe tema trombozei asociate cancerului.

Eu și partenerul meu de discuție, dr. Asmis, suntem încântați să discutăm cu dvs. acest subiect și credem că este important pentru ascultătorii noștri, deoarece acest podcast vă poate ajuta în cuantificarea riscului de tromboză în rândul pacienților cu cancer ca boală de bază și vă poate ghida alegerea tratamentului optim în această situație.

Permiteți-mi, mai întâi, să-l invit în discuție pe dr. Lars Asmis. El este, de asemenea, hematolog și este specializat în hemostază.

Dr. Asmis, ne puteți spune, vă rog, câteva cuvinte despre domeniul dvs. de interes?

Lars Amis

Bună dimineața, Dimitrios.

Da, numele meu este Lars Amis. Sunt colaborator al Universității din Zürich. Lucrez într-un cabinet privat ca hematolog specializat în domeniul coagulării sângelui. De mulți ani, mă pasionează subiectul legat de cancer și tromboză.

Cu mulți ani în urmă, am realizat câteva proiecte de cercetare pe tema celulelor endoteliale care exprimă factorul tisular și despre modul în care acest fenomen poate fi atenuat.

Dimitrios Tsakiris

Mulțumesc, Dr. Lars, pentru această introducere.

Să începem discuția.

Când vorbim despre tromboza asociată cancerului, este inevitabil să nu menționăm motivul pentru care există acest risc trombotic, iar acesta este legat de modul diferit în care acționează tumora în cazul acestor pacienți.

În principal, distingem două modele de risc pentru tromboză. Celulele canceroase au capacitatea de a produce fie factor tisular, fie substanțe asemănătoare factorului tisular sau procoagulante, care pot activa hemostaza și pot declanșa tromboza.

Acest risc poate fi influențat de mai mulți factori, însă tipul de tumoră este cel care determină intensitatea riscului. Se estimează că pacienții cu cancer au un risc relativ de 5-6 ori mai mare față de pacienții fără cancer, de a dezvolta un eveniment trombotic, dar, în funcție de tipul de tumoră, acest risc poate varia chiar mai mult.

Dr. Lars, ne-ați putea oferi câteva detalii despre tipurile de tumori și riscul de tromboză? Care dintre acestea este mai periculoasă, de exemplu?

Lars Amis

Ei bine, ați menționat deja fiziopatologia cu substanțe canceroase procoagulante ce pot fi produse de tumori. De asemenea, ați menționat fie că tumorile pot să exprime direct factori tisulari, fie când organismului uman reacționează față de tumoră, situație ce duce la exprimarea ectopică a acestor factori tisulari, la nivelul celulelor endoteliale, de exemplu în proiectul pe care l-am menționat anterior.

Este cunoscut faptul că adenocarcinoamele produc substanțe procoagulante canceroase. Aproape toate tipurile de tumori pot duce la producerea așa-numitelor microvezicule. Acestea sunt fragmente subcelulare ale celulelor tumorale, care pot circula, dar și reacția organismului la tumoră poate determina producerea de microvezicule endoteliale sau trombocitare.

Există, așadar, o multitudine de mecanisme active.

De exemplu, știm că adenocarcinoamele producătoare de mucus au o activitate procoagulantă foarte ridicată.

Știm că, de exemplu, cancerele hematologice pot fi extrem de procoagulante din cauza citokinelor asociate.

Nu am cunoștință despre o listă clară care să indice ce tipuri de tumori declanșează cel mai bine un anumit mecanism, dar este cert că aceste mecanisme pot interacționa între ele și pot fi prezente simultan.

Dimitrios Tsakiris

E corect!

Ce vreau să spun e că acum 20 de ani, nu aveam o înțelegere atât de profundă a multitudinii de motive și cauze ale trombozei.

În ceea ce privește tipurile de tumori, există liste în literatura de specialitate care indică faptul că tumorile precum cele cerebrale, pancreatice sau ovariene au un risc mai mare de a provoca tromboze comparativ cu altele.

Totuși, așa cum ați menționat, acest lucru este relevant pentru pacient și depinde de pacient.

Dar credeți că fondul genetic al pacientului joacă vreun rol?

Atunci când vorbim despre tromboză, primul lucru care îmi vine în minte ca hematolog, este trombofilia ereditară.

Credeți că aceasta reprezintă o problemă suplimentară?

Sau tipul de tumoră prevalează asupra riscului asociat cu un fond genetic de trombofilie?

Lars Amis

Pregătindu-mă pentru acest webinar, am găsit un articol care este în curs de publicare, realizat de Wells Group, cred că din Canada, care a analizat factorii de risc clasici și de asemenea, interacțiunea acestora cu trombofilia ereditară.

Au constatat că, printre factorii de risc trombofilic clasici, doar factorul V Leiden a interacționat cu modelul lor, crescând riscul de TEV sau riscul de tromboză asociată cu cancer. Pe lângă factorul V Leiden, persoanele cu o grupă sanguină non-O aveau un risc mai mare, iar acești factori nu sunt doar cumulativi, ci sunt mai mult multiplicativi, într-o formă simplificată.

Dimitrios Tsakiris

Aceasta înseamnă că, în funcție de istoricul medical al pacientului, putem lua în considerare investigarea trombofiliei și putem decide cu înțelepciune dacă în cazul lor este necesară sau nu.

Dar să ajungem la partea mai interesantă a discuției noastre, și anume tratamentul.

Când tromboza este prezentă, trebuie tratată. Iar tratarea acesteia este, să zicem, o acțiune complexă, deoarece acești pacienți nu sunt aceiași cu cei care nu au cancer și au tromboză.

Primul subiect pe care aş dori să-l discut, este disponibilitatea instrumentelor pe care le avem pentru a prezice sau a cuantifica riscul de tromboză şi pentru a clasifica pacienţii în funcţie de riscul trombotic, fie mai mare, fie mai mic.

În literatura de specialitate am găsit aproximativ şapte sau opt scoruri diferite publicate pentru evaluarea predicţiei riscului de tromboză, dar doar câteva dintre acestea, precum scorul Khorana, scorul Viena şi scorul Pabinger, au fost validate prospectiv în studiile clinice.

În primul rând, ce experienţă aveţi în utilizarea scorurilor şi în al doilea rând, aveţi o preferinţă pentru un anumit scor?

Lars Amis

Ei bine, cred că există mai multe scoruri care au fost validate, aşa cum aţi menţionat, în funcţie de studiile pe care doriţi să le luaţi în considerare.

Puteţi argumenta că scorul Khorana este validat. Puteţi argumenta că scorul Vienna este validat şi, de asemenea, că scorul PROTECHT este validat. Totuşi, repet, aceasta nu este o listă exclusivă.

Am însă unele rezerve faţă de aceste scoruri sau prefer să nu folosesc doar un scor pentru evaluarea riscului şi voi reveni imediat asupra acestui aspect.

Aceste scoruri tind să includă variabile utilizate pentru evaluarea riscului care, uneori, nu sunt disponibile în practica medicală cotidiană.

De exemplu, scorul Vienna include P-selectina ca parametru. Este un element foarte util în cercetare, dar nu este disponibil zilnic în niciun laborator clinic obişnuit.

Scorul Khorana, pe de altă parte, include un singur factor de risc predictiv pentru TEV recunoscut şi validat, şi anume indicele de masă corporală. Ceilalţi parametri, cum ar fi numărul de trombocite, tipul de tumoră şi nivelurile de hemoglobină pre-chimioterapie, nu sunt factori clasici de risc pentru TEV incluşi aici.

Aşa că da, din punct de vedere statistic, acest lucru poate funcţiona, dar, ca o singură caracteristică, consider că are o valoare limitată.

Aşadar, concluzia mea este că prefer să folosesc evaluarea clinică sau estimarea mea a riscului de bază pentru TEV luând în considerare vârsta pacientului, indicele de masă corporală, istoricul personal şi familial de TEV, dacă este cunoscut, precum şi condiţiile trombofilice şi încerc să integrez aceste informaţii în întreaga ecuaţie.

Aşadar, încerc să combin scorul unui risc cunoscut cu o evaluare bazată pe datele clinice sau pe experienţă.

Dimitrios Tsakiris

Da, mulţumesc pentru explicaţii.

Dar totuşi, anumite scoruri, cum ar fi scorul Khorana, au fost incluse în recomandările din ghiduri pentru indicaţia tratamentului la pacienţii cu cancer, din ambulator, care fac chimioterapie.

Acum și aici, ați putea comenta puțin dacă există o diferență între un pacient cu cancer internat în spital și unul din ambulator?

De ce avem recomandări clare în ghiduri, indicații clare pentru tratamentul pacienților internați, în timp ce pacienții din ambulator care fac chimioterapie, cel puțin în ceea ce privește tipul general de cancer, nu sunt incluși în recomandările din ghidurile pentru tromboprofilaxia primară?

Lars Amis

Cred că acest lucru ține de obiceiurile medicilor, care pot fi foarte dificil de schimbat.

Oncologii, poate mai mult decât hematologii care lucrează mult cu tulburările de coagulare, sunt reticenți în a introduce profilaxia TEV.

În percepția mea personală, le este mult mai ușor să administreze unui pacient un agent chimioterapeutic relativ puternic și eficient, chiar și prin perfuzie intravenoasă sau prin administrare subcutanată, cu mult înainte să fie de acord să-i prescrie pacientului heparină cu greutate moleculară mică pe termen lung.

Aceasta este percepția mea personală, dar există, de fapt, și date publicate care susțin această idee.

Cred că, odată ce un pacient este internat în spital, medicii pot accepta mai ușor că are nevoie de profilaxia TEV. În schimb, pentru pacienții din ambulator, sunt mai ezitanți în acest sens.

Acest lucru poate fi, în parte, legat de faptul că heparinele cu greutate moleculară mică trebuiau administrate prin injecții, iar acum, cu anticoagulatele orale cu acțiune directă, avem alternative la acest tip de tratament.

Totuși, în percepția mea, acest aspect nu a dus la o acceptare generală a faptului că riscul de TEV la pacienții cu cancer poate fi atât de mare încât să necesite sau să justifice o profilaxie primară a TEV.

Dimitrios Tsakiris

Da, este corect.

Din experiența mea, și oncologii au fost mai reticenți în privința acestui subiect, însă acum sunt încurajați, de exemplu, de recomandările din ghidurile Societății Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology), cel puțin să-și informeze pacienții despre riscurile de tromboză și, în anumite circumstanțe, despre tipul tumorii și riscul prezis prin scorul Khorana.

Profilaxia primară este indicată fie cu heparine cu greutate moleculară mică, fie cu noile anticoagulate cu acțiune directă.

Dar să revenim la tromboza deja instalată.

Avem un pacient cu o tumoră și el dezvoltă o tromboză. Așadar, trebuie să îl tratăm.

În mod tradițional, heparina cu greutate moleculară mică este, încă din momentul studiului „de referință”, studiul CLOT, care datează de acum mai bine de 30 de ani, medicamentul de primă alegere pentru acest lucru.

Între timp, au început să fie folosite noile anticoagulante orale cu acțiune directă. Acestea au fost testate inițial în studii de tip registru, la pacienți din populația generală și apoi, cu succes, în studii la pacienți cu cancer, și s-au demonstrat a fi eficiente și cu profil bun de siguranță.

Acum, cum alegem?

Oferim acestor pacienți heparine cu greutate moleculară mică sau DOAC-uri?

Ce experiență aveți în acest sens, Dr. Lars?

Lars Amis

Ei bine, am criticat oncologii pentru că sunt mai lenți în a-și schimba obiceiurile. Trebuie să recunosc că și eu sunt la fel de lent în a-mi schimba anumite obiceiuri.

Sunt un mare fan al studiului CLOT din 2003. A fost conceput ca un studiu de superioritate. Acesta a analizat TEV recurent și parametrul țintă relevant față de TEV simptomatic. Toate studiile realizate în domeniul anticoagulantelor orale cu acțiune directă au fost concepute ca studii de non-inferioritate. Acestea au inclus și TEV incidental și au existat mai mulți factori care fac dificilă compararea acestor studii.

Pe scurt, din punctul meu de vedere, heparinele cu greutate moleculară mică sunt, încă, prima modalitate de tratament pentru TVE asociat cu cancerul. Sunt pe deplin conștient de recomandările din ghiduri și de meta-analizele care acum susțin că DOAC-urile tratează mai bine TVE asociat cu cancerul decât heparinele cu greutate moleculară mică, dar cu prețul unui risc mai mare de sângerare.

Din nou, există o strategie a autoarei studiului CLOT, Agnes Lee, pe care o consider foarte utilă și pe care încerc să o urmez, care presupune o abordare în trei etape.

Prima etapă este evaluarea riscului de sângerare. Care este riscul de sângerare al pacientului meu?

Apoi, analizarea interacțiunilor medicale. Deci interacțiunile cu posibila terapie tumorală, ar putea constitui vreo problemă?

Iar a treia etapă vizează tipul de tumoră implicat în cazul cancerelor gastrointestinale sau urologice, forme de cancer care au fost, în general, excluse sau subreprezentate în studiile despre trombozele asociate cu cancerul, tratate cu DOAC-uri.

Așadar, dacă oricare dintre aceste trei aspecte este îndeplinit, atunci recurgeți la heparinele cu greutate moleculară mică. Dacă nu sunt îndeplinite, atunci puteți începe cu un anticoagulant oral cu acțiune directă, la alegerea dumneavoastră.

Așadar, aceasta este abordarea pe care o adopt sau o aplic, inspirată din strategia dnei Agnes Lee.

Dimitrios Tsakiris

Această propunere a dnei Agnes Lee este foarte ilustrativă și foarte ușor de înțeles și de aplicat. Însă, în continuare, există pacienți care nu se pot încadra în aceste condiții.

Ce faci în cazul trombocitopeniei, de exemplu?

Ce faci în ceea ce privește durata studiului?

Cât timp tratezi cu heparine cu greutate moleculară mică? Studiul CLOT nu a avut durate de tratament extinse.

Cum abordezi aceste situații?

Lars Amis

Ei bine, durata tratamentului este o întrebare excelentă.

Timp de șase luni avem date solide, trei până la șase luni în studiul CLOT și, de asemenea, în studiile cu DOAC-uri.

După șase luni, pur și simplu nu știm. Așa cum spunea Armand Trousseau, care este, în principiu, fondatorul trombozei asociate cu cancerul, medicii nu ar trebui să ezite să-și recunoască ignoranța.

Pur și simplu, nu știm care este durata optimă a tratamentului. Așadar, ne putem adapta, putem discuta cu pacienții, putem include preferințele acestora, putem analiza, de exemplu, etapele de reducere a dozei.

De exemplu, în studiul CLOT, doza inițială de heparină cu greutate moleculară mică a fost de 200 de unități internaționale, dar ulterior a fost redusă la 150.

În mod similar, există date din afara contextului oncologic unde, în cazul apixabanului și rivaroxabanului, se pot utiliza niveluri reduse la jumătate din dozele terapeutice, cu un raport acceptabil între riscul de sângerare și beneficiul prevenirii trombozei.

Poate, nu știu, dar poate că aceste doze reduse ar funcționa și într-un context oncologic. Nu știm.

Există, însă, studii în desfășurare care ne-ar putea oferi răspunsuri.

Dimitrios Tsakiris

Da, dar în general, consider că tratamentul ar trebui să continue atât timp cât tumora este prezentă.

Lars Amis

Sunt de acord, tratamentul trebuie continuat. Dar la ce doză? Acesta este punctul pe care vreau să-l subliniez. Poate că nu avem nevoie de o doză terapeutică. Repet, nu am dovezi care să susțină acest lucru în context oncologic pentru anticoagulantele orale cu acțiune directă, dar ar fi un obiectiv sau un context de studiu foarte interesant de explorat.

Dimitrios Tsakiris

Acum, înainte de încheierea podcastului, aș dori să ating un punct suplimentar.

Două aspecte marginale care par interesante.

În ultima perioadă, din ce în ce mai multe lucrări de specialitate sunt publicate pe tema onco-cardiologiei. Asupra faptului că pacienții cu tumori au și boli cardiace asociate. De exemplu, un pacient tipic cu boală cardiacă ce necesită anticoagulare este cel cu fibrilație atrială și știm, sau cel puțin literatura raportează, că se consideră că tratamentele pentru tumori și tumorile în sine sunt factori declanșatori ai fibrilației atriale.

Cum tratăm, așadar, fibrilația atrială la un pacient cu tumoră?

Îi administrăm heparină cu greutate moleculară mică, așa cum facem din cauza tumorii, sau îi administrăm DOAC-uri, care sunt standardul de tratament pentru fibrilația atrială în afara spectrului tumoral?

Cu toate acestea, pacienții tratați cu DOAC-uri au unele restricții în ceea ce privește alegerea medicamentului, deoarece tumorile gastrointestinale sunt excluse de la această indicație sau pacienții cu tendință la sângerare sunt excluși de la această indicație.

Așadar, ce facem în acest caz? Aceasta este întrebarea.

Nu știm, deoarece problema fibrilației atriale la pacienții cu tumori rămâne o problemă încă deschisă. Nu avem studii prospective specifice care să abordeze această situație.

Vă rog, dr. Lars, ne-ați putea spune dacă ați lucrat la asta?

Lars Amis

Voi încerca. Deci întrebarea dvs. este cum tratăm acești pacienți?

Aș răspunde: cu foarte mare grijă.

Așadar, cred că o supraveghere mai strictă și o monitorizare mai atentă sunt esențiale în cazul acestor pacienți. Insuficiența renală este mai frecventă la pacienții cu cancer și joacă un rol în tratamentul cu DOAC-uri.

Prin urmare, trebuie să analizăm acești factori. Trebuie să analizăm metabolismul hepatic. În ceea ce privește combinația DOAC și terapia unică împotriva cancerului, există un articol scris de Cihan Ay, din Viena, care susține că în foarte puține cazuri va exista o interacțiune relevantă între anticoagulantul oral cu acțiune directă și terapia împotriva tumorii.

Însă răspunsul meu la această întrebare ar fi că, de îndată ce în ecuație intervin alți metaboliți ai CYP3A4 sau alte medicamente ce influențează metabolismul hepatic, deci, dacă acești pacienți încep tratamente psihiatrice, sau iau medicamente neuroleptice sau medicamente pentru somn care pot interacționa cu căile citocromului P450, atunci am putea fi mult mai îndreptățiți să măsurăm activitatea anti-factor Xa sau anti-factor IIa, în funcție de DOAC -ul pe care îl utilizăm.

Așadar, trebuie să fim mai conștienți de situația clinică a pacientului. Trebuie să monitorizăm parametrii relevanți, inclusiv funcția renală și hepatică, și de asemenea să fim atenți la posibilele interacțiuni care pot apărea pe baza CYP3A4 sau a altei baze.

Dimitrios Tsakiris

Mulțumesc pentru explicații.

Nu mai avem mult timp la dispoziție, dar aș dori să atingem un subiect relativ asociat, care, după părerea mea, nu mai este relevant, dar despre care s-ar putea să aveți o altă opinie: posibilul efect antitumoral al anticoagulării.

La momentul studiului CLOT, acum 20 de ani, s-a raportat un posibil efect antitumoral la pacienții fără boală extinsă. Studiile ulterioare concentrate pe acest subiect nu au susținut, nu au confirmat acest lucru, iar discuția despre efectul antitumoral a fost abandonată.

Ne puteți spune, vă rog, într-o propoziție, pentru că nu mai avem timp, dacă sunteți de acord cu această concluzie sau vedeți alte perspective?

Lars Amis

Repet, sunt reticent în a-mi schimba obiceiurile. Cred că există un potențial rol pentru heparinele cu greutate moleculară mică în afecțiunile inflamatorii.

Deci, de îndată ce sunt implicate citokinele, cred că aceste heparine cu greutate moleculară mică pot fi utile.

Sunt de acord cu evaluarea dvs. că în jurul anilor 2000, meta-analizele arătau clar o rată de supraviețuire îmbunătățită. Începând cu anii 2010, formulările acestor meta-analize au început să se schimbe și cred că în 2016 am văzut o meta-analiză care concluziona că efectul asupra ratei de supraviețuire nu mai poate fi demonstrat, dar că ar putea, în continuare, exista un efect anti-metastatic.

Cred că s-a schimbat contextul. Dacă în trecut pacienții nu erau expuși la heparine cu greutate moleculară mică, în prezent sunt mult mai expuși. Acest lucru ar putea fi un factor de confuzie, care ar explica de ce nu mai observăm acest efect în meta-analize.

Nu am văzut un studiu clar care să confirme sau să infirme această ipoteză. Sunt un mare fan al heparinelor cu greutate moleculară mică, datorită faptului că acestea sunt un amestec de molecule care se pot lega de o varietate de ținte. Îmi place să cred că ele joacă un rol, în special în afecțiunile inflamatorii sau asociate cu inflamația.

Dimitrios Tsakiris

Mulțumesc, dr. Lars, pentru explicații.

Așadar, am ajuns la finalul acestui podcast.

Înainte de a încheia, aș dori să subliniez două idei principale de care trebuie să ținem cont.

În primul rând, heparinele și/sau DOAC -urile sunt cu un bun profil de siguranță și eficiente în tratarea trombozei la pacienții cu cancer.

Și în al doilea rând, tromboprolaxia primară este eficientă la anumiți pacienți cu cancer, dar rămâne, în continuare, un subiect de dezbatere pentru majoritatea tumorilor.

Dr. Lars, vreți să adăugați un ultim cuvânt?

Lars Amis

Sunt complet de acord cu concluziile dvs.

În plus, aș vrea să subliniez importanța dialogului cu pacienții, inclusiv implicarea preferințelor pacienților în planul de tratament și, făcând acest lucru, cred că putem contribui semnificativ la îmbunătățirea calității vieții în contextul asociat cancerului.

Dimitrios Tsakiris

Mulțumesc, Dr. Lars, pentru contribuțiile aduse în această discuție.

Și dvs., ascultătorilor, vă mulțumesc că ați fost alături de noi astăzi.

Vă mulțumesc.

Tonke de Jong

Dacă v-a plăcut acest podcast și doriți să aflați mai multe, căutați „Hematology Medical Conversation Podcast” în contul COR2ED Medical Education.

De asemenea, nu uitați să evaluați acest podcast, să vă abonați la canalul nostru și să distribuiți colegilor voștri.

Vă mulțumesc că ne-ați ascultat și ne vedem data viitoare!

Acest podcast este o inițiativă a COR2ED și a fost realizat de HEMOSTASIS CONNECT, un grup de experți internaționali care lucrează în domeniul hemostazei.

Opiniile exprimate reprezintă păreri personale ale experților. Acestea nu reprezintă neapărat punctele de vedere ale organizațiilor experților sau ale celorlalți membri ai grupului HEMOSTASIS CONNECT.

Pentru declarațiile experților privind eventuale conflicte de interese, vizitați site-ul web COR2ED.