

Jana Hirmerová a kolektiv

---

# Trombóza a malignita

---





Jana Hirmerová a kolektiv

---

# Trombóza a malignita

---

**Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy**

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., a kolektiv

## Trombóza a malignita

### Editorka

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika a Biomedicínské centrum Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

Kompletní seznam autorů je uveden na straně 5–6.

### Recenzentka

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

Univerzita Komenského v Bratislavě

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Photo © depositphotos.com 2021

Obrázek 12.1 překreslil a upravil Jiří Hlaváček.

Ostatní obrázky jsou z archivu autorů, není-li uvedeno jinak.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 7955. publikaci

Jazyková redaktorka Mgr. Helena Kuthanová

Sazba a zlom Jaroslav Kolman

Počet stran 192

Praha 2021

Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o., Český Těšín

*Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.*

ISBN 978-80-271-4140-1 (ePub)

ISBN 978-80-271-4139-5 (pdf)

ISBN 978-80-271-3051-1 (print)

## Editorka

### **doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.**

II. interní klinika a Biomedicínské centrum Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

## Autoři

### **prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.**

Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

### **doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.**

IV. interní hematologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

### **prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA**

Onkologická a radioterapeutická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

### **MUDr. Jaromír Gumulec**

Ústav klinické hematologie Fakultní nemocnice Ostrava

### **doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.**

II. interní klinika a Biomedicínské centrum Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

### **doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D., MBA**

Onkologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

### **MUDr. Miroslav Chochola, CSc.**

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

### **doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.**

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

### **MUDr. Petr Kessler**

Oddělení hematologie a transfúziologie Nemocnice Pelhřimov

**doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.**

I. interní kardiologiologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

**MUDr. Jiří Matuška**

Cévní ambulance MATMED s.r.o., Hodonín

**doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.**

I. interní klinika kardiologická Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

**prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.**

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy Centra experimentální medicíny Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha  
Interní klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Karel Roztočil, CSc., FIUA**

Klinika transplantační chirurgie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

**prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.**

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

## Recenzentka

**prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.**

Univerzita Komenského v Bratislavě

# Obsah

<b>Předmluva</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Epidemiologie, prognóza a incidence tromboembolické nemoci u onkologických pacientů</b> .....	<b>15</b>
<i>Karel Roztočil</i>	
1.1 Prognóza pacientů s žilní trombózou .....	15
1.2 Výskyt žilní trombózy .....	16
1.3 Tromboembolická nemoc (TEN) v onkologii .....	17
1.4 Rekurence žilní trombózy .....	19
<b>2 Rizikové faktory a patofyziologické souvislosti</b> .....	<b>21</b>
<i>Jana Hirmerová, Luboš Holubec</i>	
2.1 Přímé protrombotické mechanismy .....	22
2.2 Nepřímé protrombotické mechanismy .....	23
2.3 Markery aktivace koagulace .....	24
<b>3 Onkologický screening u pacientů s žilní tromboembolií</b> .....	<b>26</b>
<i>Debora Karetová</i>	
3.1 Prevalence okultních nádorů u nemocných s neprovokovanou žilní trombózou .....	26
3.2 Je adekvátní limitovaný, nebo extenzivní onkologický screening u idiopatických trombóz / plicních embolií? .....	27
3.3 Lze identifikovat rizikové faktory okultní malignity u nemocných s neprovokovanou tromboembolickou nemocí a podle nich řídit rozsah screeningu? .....	28
<b>4 Současné modality onkologické léčby a jejich trombogenní potenciál</b> .....	<b>33</b>
<i>Luboš Holubec, Jana Hirmerová</i>	
4.1 Chemoterapie a látky používané v chemoterapeutických režimech .....	33
4.2 Cílená léčba a imunoterapie .....	35
4.3 Podpůrná léčba .....	37
<b>5 Prevence žilního tromboembolismu u pacientů s malignitou</b> .....	<b>40</b>
<i>Radovan Malý</i>	
5.1 Riziko tromboembolické nemoci u onkologických pacientů .....	40
5.2 Farmakologická tromboprolaxe u onkologických pacientů .....	42
<b>6 Diagnostika žilní tromboembolické nemoci u onkologických pacientů</b> .....	<b>50</b>
<i>Dalibor Musil</i>	
6.1 Metody pro diagnostiku žilní tromboembolické nemoci .....	50
6.2 Klinická kritéria pro diagnostiku hluboké žilní trombózy .....	51

6.3	D-dimery .....	54
6.4	Zobrazovací metody v diagnostice hluboké žilní trombózy. ....	54
6.5	Zobrazovací metody v diagnostice plicní embolie .....	55
<b>7</b>	<b>Léčba tromboembolie u onkologických pacientů .....</b>	<b>57</b>
	<i>Jana Hirmerová</i>	
7.1	Specifika léčby tromboembolické nemoci u onkologických nemocných.....	57
7.2	Antikoagulační léčba u nemocných s tromboembolismem obecně .....	57
7.3	Léčba tromboembolické nemoci asociované s malignitou.....	61
7.4	Postup při selhání antikoagulační léčby, resp. recidivě tromboembolické nemoci navzdory antikoagulační léčbě ve standardních dávkách .....	69
7.5	Speciální skupiny pacientů .....	71
<b>8</b>	<b>Lékové interakce přímých perorálních antikoagulancií u onkologických pacientů .....</b>	<b>73</b>
	<i>Jan Bultas</i>	
8.1	Jak časté a jak významné jsou lékové interakce DOAC? .....	74
8.2	Jaký je podklad lékových interakcí? .....	75
8.3	Jaké rozdíly v koncentraci a expozici DOAC jsou klinicky významné? .....	77
8.4	Význam interakcí DOAC na farmakodynamickém podkladě, tj. na úrovni ovlivnění účinku léčiva .....	77
8.5	Význam interakcí DOAC na farmakokinetickém podkladě, tj. na úrovni ovlivnění koncentrace a expozice léčivu .....	78
8.6	Volba optimálního antikoagulancia při riziku lékové interakce .....	83
<b>9</b>	<b>Probíhající studie profylaxe a léčby tromboembolické nemoci u onkologických pacientů .....</b>	<b>86</b>
	<i>Jan Bultas, Debora Karetová</i>	
<b>10</b>	<b>Trombocytopenie u onkologických pacientů – možné příčiny a antikoagulační léčba u onkologických nemocných s tromboembolickou nemocí a trombocytopenií .....</b>	<b>90</b>
	<i>Petr Dulíček</i>	
10.1	Obecné příčiny trombocytopenie .....	90
10.2	Klinický obraz .....	92
10.3	Diagnostika trombocytopenie .....	92
10.4	Léčba trombocytopenie .....	93
10.5	Příčiny trombocytopenie v onkologii .....	93
10.6	Antikoagulační léčba u onkologických nemocných s tromboembolickou nemocí a trombocytopenií .....	93
10.7	Strategie léčby tromboembolické nemoci u onkologických nemocných s trombocytopenií .....	94



<b>11 Krvácení po antikoagulační léčbě u onkologických pacientů</b> .....	<b>97</b>
<i>Petr Kessler</i>	
11.1 Riziko krvácení u onkologických nemocných léčených antikoagulancii .....	97
11.2 Pacienti s velkým krvácením při antikoagulační léčbě .....	100
11.3 Pacienti s malým krvácením při antikoagulační léčbě .....	101
11.4 Pacienti s trombocytopenií .....	101
<b>12 Endovaskulární léčba syndromu horní duté žíly</b> .....	<b>104</b>
<i>Miroslav Chochola</i>	
12.1 Patofyziologie .....	104
12.2 Klinika .....	105
12.3 Diagnostika .....	107
12.4 Léčba .....	109
<b>13 Kavální filtry a jejich místo u nemocných s malignitou</b> .....	<b>116</b>
<i>Miroslav Chochola</i>	
13.1 Současná indikační kritéria .....	116
13.2 Typy kaválních filtrů .....	118
13.3 Metodika implantace kaválního filtru .....	118
13.4 Odstranění kaválního filtru .....	119
13.5 Komplikace .....	121
13.6 Studie s kaválními filtry .....	123
13.7 Malignita a kavální filtry .....	125
<b>14 Trombóza v neobvyklých lokalizacích u onkologických pacientů</b> .....	<b>129</b>
<i>Petr Dulíček</i>	
14.1 Neobvyklé lokalizace trombóz, jejich příčiny .....	129
14.2 Terapie .....	131
<b>15 Trombóza centrálního žilního katétru</b> .....	<b>134</b>
<i>Jaromír Gumulec</i>	
15.1 Patofyziologie .....	134
15.2 Incidence katéetrové trombózy .....	137
15.3 Průkaz trombózy centrálního žilního katétru .....	138
15.4 Prevence rozvoje katéetrové trombózy .....	139
15.5 Léčba katéetrové trombózy .....	140
<b>16 Povrchová žilní trombóza u onkologických pacientů</b> .....	<b>145</b>
<i>Jana Hirmerová</i>	
16.1 Definice povrchové žilní trombózy a její klasifikace .....	145
16.2 Patofyziologie povrchové žilní trombózy .....	146
16.3 Epidemiologie povrchové žilní trombózy .....	146

16.4	Možné komplikace povrchové žilní trombózy . . . . .	147
16.5	Povrchová žilní trombóza a malignity – epidemiologie . . . . .	147
16.6	Onkologický screening u nemocných s povrchovou žilní trombózou . . . . .	148
16.7	Dopad povrchové žilní trombózy na prognózu onkologického pacienta . . . . .	149
16.8	Diagnóza povrchové žilní trombózy u onkologického pacienta . . . . .	149
16.9	Léčba povrchové žilní trombózy u onkologických pacientů . . . . .	150
<b>17</b>	<b>Aterotrombóza u onkologických onemocnění . . . . .</b>	<b>153</b>
	<i>Jan Piřha</i>	
17.1	Aterotrombóza a onkologická onemocnění . . . . .	153
17.2	Prevence a léčba aterotrombózy u nádorových onemocnění . . . . .	156
17.3	Pohled do budoucnosti . . . . .	158
<b>18</b>	<b>Tromboembolická nemoc u pacientů s velmi pokročilým onkologickým onemocněním – etické otázky . . . . .</b>	<b>161</b>
	<i>Petra Tesařová</i>	
18.1	Existují standardní doporučení pro léčbu tromboembolické nemoci u onkologických pacientů v terminální fázi? . . . . .	161
18.2	Je etické rezignovat na profylaxi a léčbu tromboembolické nemoci u nemocných s pokročilou malignitou? . . . . .	163
18.3	Je třeba léčit náhodně zjištěnou plicní embolii u pokročilého onkologického onemocnění? . . . . .	164
18.4	Je nutná profylaxe a léčba trombózy centrálních žilních vstupů? . . . . .	165
<b>19</b>	<b>Onkologický pacient s tromboembolickou nemocí v ambulantní péči (praktický lékař, internista, angiolog, kardiolog) . . . . .</b>	<b>170</b>
	<i>Jiří Matuška</i>	
19.1	Zásady vyšetření pacienta ve vaskulárně orientované ambulantní praxi s přihlédnutím k možnosti koincidence cévního a onkologického vyšetření . . . . .	170
19.2	Situace, v nichž se ambulantní lékař může setkat s nádorovým onemocněním . . . . .	173
<b>20</b>	<b>Závěr . . . . .</b>	<b>179</b>
	<i>Jana Hirmerová</i>	
	<b>Souhrn . . . . .</b>	<b>182</b>
	<b>Summary . . . . .</b>	<b>183</b>
	<b>Seznam zkratk . . . . .</b>	<b>185</b>
	<b>Rejstřík . . . . .</b>	<b>187</b>





## Předmluva

Pohybujeme se v kruhu, někdo s touto skutečností počítá, jiný nikoliv. Přicházejí a odcházejí módní vlny (a to i v medicíně), zanechávající nadšení v těch, kteří kostým, obraz, místo dovolené či léčebný postup neviděli a nezažili, a vyvolávající moudré a mírné skeptické pokynutí hlavou u těch, co již měli čest vidět, zažít a prožít.

Možnosti onkologické léčby, a budeme zde hovořit pouze o systémové léčbě, se nebyvale rozšířily. Dokážeme ovlivnit onemocnění, kde jsme byli v minulosti zcela bezbranní, de facto máme pouze dvě limitace – první je celkový stav nemocného s jeho komorbiditami, druhou jsou pak úhradová omezení Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Celkem logicky se snažíme léčit každého, a to s větší či menší šancí na úspěch. Ten měříme časem do progresse onemocnění, časem do selhání léčby, délkou celkového přežití. Žádné z kritérií úspěchu protinádorové léčby není dokonalé, s časem do progresse spojujeme kvalitu života nemocných, kdy progresse znamená bolest. S měřením celkové doby přežívání to také není jednoduché, řada studií umožňuje po progresi cross over do účinnějšího ramene, celkové přežívání pak významně ovlivňuje následná léčba po ukončení studijní medikace, která bývá velmi pestrá a neporovnatelná.

V nedávné minulosti i tápající současnosti jsme významně přecenili schopnosti a možnosti kombinace chemoterapie a cílené léčby u generalizovaných solidních malignit, tyto kombinace jsou schopny významně prodloužit přežití, ovšem vyléčení můžeme od nich těžko očekávat. Cílená léčba u solidních malignit pak přidá cca 20 % účinku, když je štěstí. A to jsme zcela zapomněli, že úspěch každé léčebné intervence nezávisí jen na podané léčbě. Úspěch sestává z placebo efektu, léčebné schopnosti přírody (ono „pomoci si sám“) a pak teprve přichází efekt naší intervence, našeho léku. Stále se potýkáme se skutečností, že až na malé výjimky je generalizovaná solidní malignita infaustním onemocněním.

Měli bychom vážit každý krok a jako tvrdé kritérium našeho úspěchu brát v potaz kvalitu života nemocných. Když po zhodnocení výkonnostního stavu nemocného konečně najdeme optimální terapeutický postup léčby pokročilého či metastatického onkologického onemocnění, až s děsivou pravidelností se objevují komplikace bránící úspěšnému pokračování terapie. A tromboembolická komplikace bývá tou nejčastější. Nemocný pak zůstává heparinizován a cíleně onkologicky neléčen, neb jak přítomnost malignity, tak podání cytotoxické léčby zvyšují riziko tromboembolie. Přerušeni léčby přináší nemocnému logický stres z oddálení léčby, zdravotní následky odkladu jsou obtížně stanovitelné.

Byla by vhodná profylaxe nízkomolekulárním heparinem, který má v této indikaci u nemocných data? Samozřejmě, je doporučována profylaxe u všech nemocných na lůžku. Úhradové omezení SÚKL ovšem tuto indikaci nezná a nízkomolekulární heparin není v profylaxi u onkologicky nemocných hrazen. O to více je třeba věnovat pozornost nemedikamentózní profylaxi, mobilizaci nemocných a rehabilitaci. Rehabilitaci před operačním výkonem, nikoliv pouze po něm.

Jedno ze známých onkologických hesel hlásá: Správná léčba správnému pacientovi. Asi by nikdo nechtěl podávat nesprávnou léčbu, zapomínáme však, že správného nemocného si musíme umět někdy vytvořit, ale vždy udržet.



# 1 Epidemiologie, prognóza a incidence tromboembolické nemoci u onkologických pacientů

*Karel Roztočil*

## Úvod

Určité zjednodušení léčby, ke kterému došlo u žilní trombózy v posledních letech, může vyvolávat dojem, že toto onemocnění už nemá mimořádný dopad. Podobná úvaha ale není namístě, žilní trombóza a její komplikace zůstávají stále závažnou diagnózou. Vyplývá to z obecných vlastností onemocnění, jako je jeho potenciální mortalita, prognóza, frekvence jeho výskytu, souvislost s jinými chorobnými stavy, možnost asymptomatického průběhu, vysoký výskyt rekurencí, akutní a pozdní komplikace, chronický až celoživotní dopad, snížená kvalita života, nákladnost léčby.

## 1.1 Prognóza pacientů s žilní trombózou

Prognóza pacientů s žilní trombózou je obecně horší, než si obvykle uvědomujeme. Jak ukazuje tabulka 1.1, v citované studii byla za 2 roky od diagnózy přibližně jedna pětina pacientů zemřelých. Úmrtnost pacientů s žilní trombózou okolo 20 % převyšuje situaci u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, které máme v povědomí jako příklad závažného kardiovaskulárního onemocnění. Vysoká mortalita se odehrává především v průběhu prvního roku a nejvíce se na ní podílí přítomnost nádorového onemocnění. Odhaduje se, že asi 20–30 % poprvé prodělaných žilních trombóz má v pozadí přítomnost maligního onemocnění. Další časté příčiny úmrtí představují plicní embolie a krvácivé komplikace. Z tabulky je zřejmé, jakým způsobem byl osud nemocných ovlivněn, pokud byl stav v akutní fázi komplikován plicní embolizací. K úmrtí došlo v tomto případě asi u jedné čtvrtiny osob do 7 dnů a u přeživších pacientů pokračovala vysoká mortalita v dalším období takovým způsobem, že za 2 roky dosahovala 40 % a 5 let přežívala méně než polovina nemocných.

**Tab. 1.1** Přežití pacientů s žilní trombózou samotnou a s plicní embolizací (podle Heit et al., 1999)

Čas	Žilní trombóza (v %)	Plicní embolie (v %)
0 dní	97	76,5
7 dní	96,2	71,1
14 dní	95,7	67,7
30 dní	94,5	66,8
90 dní	91,9	62,8
1 rok	85,4	57,4
2 roky	81,4	53,6
5 let	72,6	47,4
8 let	65,2	41,5

Souvislost s maligními onemocněními se ale uplatňuje i opačným způsobem. Studie zaměřená na populaci v Dánsku ukázala významný rozdíl v přežití pacientů s maligními nádory v závislosti na výskytu žilní trombózy. Vznik žilní trombózy odpovídal větší agresivnosti nádorového onemocnění u postižených pacientů. Jen 12 % takových osob přežilo 1 rok, v porovnání s 36 % ve skupině pacientů bez žilní trombózy.

## 1.2 Výskyt žilní trombózy

### 1.2.1 Výskyt žilní trombózy v běžné populaci

Roční incidence hluboké žilní trombózy je v běžné populaci udávána v počtu 100–160 případů na 100 000 osob. Frekvence trombóz povrchových žil je o něco vyšší a odhaduje se přibližně v počtu 400 na 100 000 obyvatel za rok. Incidence žilního tromboembolismu je však v různém rozsahu a často mnohonásobně vyšší ve skupinách pacientů s některými klinickými diagnózami.

Vývoj žilní trombózy je možný ve všech věkových obdobích, ale v době od 50 let strmě stoupá v závislosti na stáří. Charakter žilního tromboembolismu se s věkem mění a do popředí se dostávají více plicní embolizace. Symptomatických nefatálních plicních embolizací se odehraje přibližně 20 na 100 000 obyvatel za 1 rok a fatální embolizace, prokázané při sekci, jsou uváděny v počtu 5 případů na 100 000 osob. V obecné populaci platí, že u 1/3 pacientů s TEN se onemocnění manifestuje plicní embolizací a zbývající 2/3 osob mají žilní trombózu. U onkologických pacientů je situace odlišná a 2/3 podíl z celkového počtu trombotických příhod připadá na plicní embolie.

Další rozdíl, související s věkem, je nárůst asymptomatických případů, způsobujících, že prvním projevem onemocnění se může stát fatální příhoda plicní embolie. Bezpříznakový průběh žilního tromboembolismu je poměrně častým nálezem u pacientů s maligními nádory, především v terminálních stádiích, při paliativní péči. U klinicky němě probíhajících případů dochází k plicním embolizacím relativně častěji než u osob s klinickými známkami žilní trombózy. Taková situace je známá v souvislosti s úmrtími hospitalizovaných nemocných, z nichž je asi 10 % způsobeno nedignostikovanou plicní embolizací.

### 1.2.2 Stavy spojené s žilním tromboembolismem

Seznam klinických situací spojených s různě velkým rizikem tromboembolických příhod je mimořádně dlouhý. Klinické situace, které se nejčastěji uplatňují, jsou obsaženy v tabulce 1.2. Přítomnost maligního onemocnění v tabulce figuruje spolu s infekčními chorobami, imobilizací delší než 2 dny, operací a hospitalizací, ať už aktuálně probíhající, nebo v předchozích 3 měsících. Čísla incidence jednotlivých stavů jsou velmi podobná, pohybují se od 34–45 % a pocházejí z populační studie žilní trombózy u obyvatel amerického města Worcester.



**Tab. 1.2** Nejčastější klinické situace spojené s rizikem žilní trombózy v populaci (podle Spencer et al., 2006)

Klinická situace	Riziko žilní trombózy (v %)
imobilizace	45
hospitalizace	39
operace	34
malignita	34
infekce	34

## 1.3 Tromboembolická nemoc (TEN) v onkologii

### 1.3.1 Incidence TEN u onkologických pacientů

Výskyt žilního tromboembolismu u maligních onemocnění je v souhrnu udáván okolo 14 případů na 1000 osob za rok. V souboru pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním je počet případů několikanásobně vyšší – okolo 70 na 1000 osob za rok. K trombózám dochází nejčastěji v prvních 3 měsících od diagnózy nádorového onemocnění a ve většině případů se jedná o postižení žil na dolních končetinách, výskyt trombóz na horních končetinách je přibližně 10krát nižší. Vazba mezi nádorovými onemocněními a žilní trombózou má dopad na jeho průběh jak z hlediska morbidity, tak mortality.

Ke vzniku trombotické příhody může dojít v průběhu léčby již dříve zjištěného nádorového onemocnění – tak je tomu přibližně u 20 % všech žilních trombóz v době diagnózy. Méně často se onemocnění v úvodu tváří jako idiopatické a malignita je zjištěna až s odstupem měsíců, ale i několika let od trombotické příhody. Žilní trombóza tak může vést k dalším vyšetřením prokazujícím do té doby němé maligní stavy. Retrospektivní studie ukazují, že nejvíce (více než 50 %) takových maligních onemocnění je odhaleno do 6 měsíců, dalších 25 % do 1 roku, do 5 let asi 10 % a interval delší než 5 let je asi u 8 % případů.

### 1.3.2 Vliv typu nádoru

Incidence žilního tromboembolismu je významně zvýšena u všech typů maligních nádorů. Vliv nádorových onemocnění není ale ve všech případech stejný. Liší se v závislosti na jeho typu, stadiu, lokalizaci a prováděné léčbě. Ukazují to údaje z rozsáhlých registrů onkologických pacientů, zahrnujících až stovky tisíc osob.

Tabulka 1.3 uvádí frekvenci jednotlivých typů nádorů u pacientů s žilní trombózou zjištěnou v populaci Olmsted County v USA, která je v působnosti Mayo Clinic. Výsledné počty jsou standardizované podle věku a pohlaví a vyjadřují, v jakém poměru převyšují výskyt očekávaný podle registru onemocnění. Je zřejmé, že nejvyšší prevalence se týká nádorů mozku a pankreatu. Nejnižší frekvence byla spojena s nádory v kolorektální lokalizaci a s karcinomem prostaty.

Pro stratifikaci rizika TEN u onkologických pacientů se v používaných skórovacích systémech za vysoce rizikové považují nemocní s lymfomem, karcinomy plic, močo-

vého měchýře, testes a s gynekologickými nádory. Za ještě závažnější – velmi vysoce rizikové – jsou pak považovány nádory pankreatu a žaludku.

**Tab. 1.3** Prevalence jednotlivých typů nádorů u pacientů s žilním tromboembolismem v poměru k předpokládanému výskytu v populaci (podle Petterson et al., 2015)

Typ nádoru	Relativní frekvence
mozek	47,2
pankreas	42,0
jiné gastrointestinální nádory	30,9
lymfom	28,8
leukemie	19,8
žaludek	18,2
myelom	14,0
ledviny	13,9
plíce	13,0
ovarium	13,0
myeloproliferativní onemocnění	12,6
močový měchýř	11,0
melanom	9,7
prs	8,6
gynekologické nádory	8,4
prostata	7,9
kolon/rektum	7,3

### 1.3.3 Vliv stadia maligního onemocnění

Řada studií ukázala, že existuje rozdíl v riziku u nádorů s výsevem metastáz, které jsou provázeny významně vyšším rizikem žilních trombóz, dosahujícím přibližně dvojnásobku ve srovnání s lokalizovanými tumory. Zvyšující se riziko žilního tromboembolismu v závislosti na pokročilosti nádorového onemocnění ilustrují výsledky pocházející z populační studie v Dánsku, obsažené v tabulce 1.4. Incidence u pacientů v IV. stadiu onemocnění dosahovala sedminásobku frekvence v počátečních stadiích.

**Tab. 1.4** Výskyt tromboembolických příhod v závislosti na stadiu nádorového onemocnění (podle Cronin-Fenton et al., 2010)

Stadium	Incidence / 1000 případů	Relativní riziko
I.	4,4	2,9
II.	4,9	2,9
III.	11,1	7,5
IV.	27,7	17,1

Na výskyt žilního tromboembolismu působí také celá řada preparátů používaných k chemoterapii nádorových onemocnění. Platí to pro tamoxifen, thalidomid, cispla-

tinu, asparaginázu, 5-fluorouracil, bevacizumab, gemtuzumab ozogamicin, rekombinantní erythropoetin, leukocytární růstové faktory a další přípravky zvyšující riziko vývoje trombotické příhody (blíže viz kapitola 4). Intenzivní chemoterapie zahájená po průkazu maligního onemocnění je spojena s významně vyšším rizikem žilního tromboembolismu, který je považován za hlavní příčinu zvýšené mortality u léčených osob. Výsledky registru RIETE ukázaly v těchto případech 26% mortalitu ve srovnání s 4% úmrtností u osob bez nádorů.

## 1.4 Rekurence žilní trombózy

Obecný sklon k rekurencím tromboembolických příhod je přítomným nádorovým onemocněním významně posílen. Opakovaná příhoda má obvykle stejnou klinickou manifestaci, trombózu nebo plicní embolizaci, jako při první příhodě. Jak bylo zjištěno při dlouhodobém sledování pacientů, největší riziko rekurencí je v prvních měsících až v 1 roce po ukončení antikoagulační léčby akutní trombotické příhody. Oproti tomu hyperkoagulační situace při nádorovém onemocnění se projevuje vysokým sklonem k rekurencím i při probíhající a terapeuticky účinné antikoagulační léčbě – 21 % ve srovnání se 7 % za 1 rok u osob bez nádorů. S odstupem od akutní příhody se pravděpodobnost opakované žilní tromboembolické příhody snižuje, avšak ani po desetiletém sledování není na nulové úrovni. Významně vyšší výskyt rekurencí byl pozorován u pacientů s trvale se uplatňujícími rizikovými faktory než u osob s dočasnými rizikovými situacemi. U pacientů s nádorovým onemocněním je riziko rekurence více než trojnásobné ve srovnání s osobami bez malignity. Také rekurence žilního tromboembolismu vykazují závislost na typu nádoru a jejich nejvyšší počty byly zjištěny při karcinomech plic a u gastrointestinálních tumorů.

### Závěr

Maligní onemocnění patří mezi nejčastější klinické stavy v populaci spojené s žilním tromboembolismem. Nádorové onemocnění je v anamnéze u přibližně 20 % pacientů v době diagnózy žilní trombózy. Riziko vzniku žilní trombotické příhody se liší v závislosti na typu nádoru, stadiu, lokalizaci a použité léčbě. Nejvyšší incidence se týká nádoru mozku a pankreatu. Nejnižší výskyt je udáván u kolorektálních nádorů a u karcinomu prostaty. Riziko u metastazujících nádorů je významně vyšší než u lokalizovaných tumorů. Intenzivní chemoterapie je spojena se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu a několikanásobně vyšší mortalitou ve srovnání s osobami bez nádorů. Hyperkoagulační situace u pacientů s nádorovým onemocněním se projevuje vysokým sklonem k rekurencím žilního tromboembolismu při probíhající antikoagulační léčbě.

### Literatura

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715–722.
- Brunson AM, Keegan THM, Mahajan A, et al. Cancer associated venous thromboembolism: incidence and impact on survival. *Thromb Res*. 2018;164(1):S178–S180.