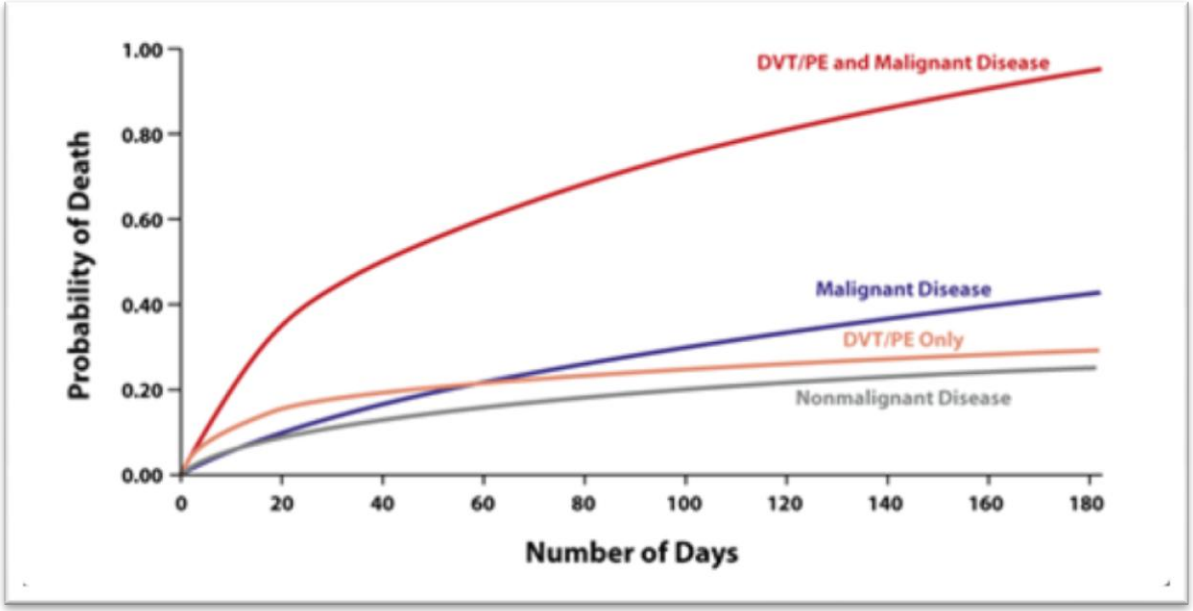
Тромбозы в онкологии, особенности лечения и профилактики рецидивов

Замятин М.Н.

Москва
2018

Рак и тромбоэмболические осложнения

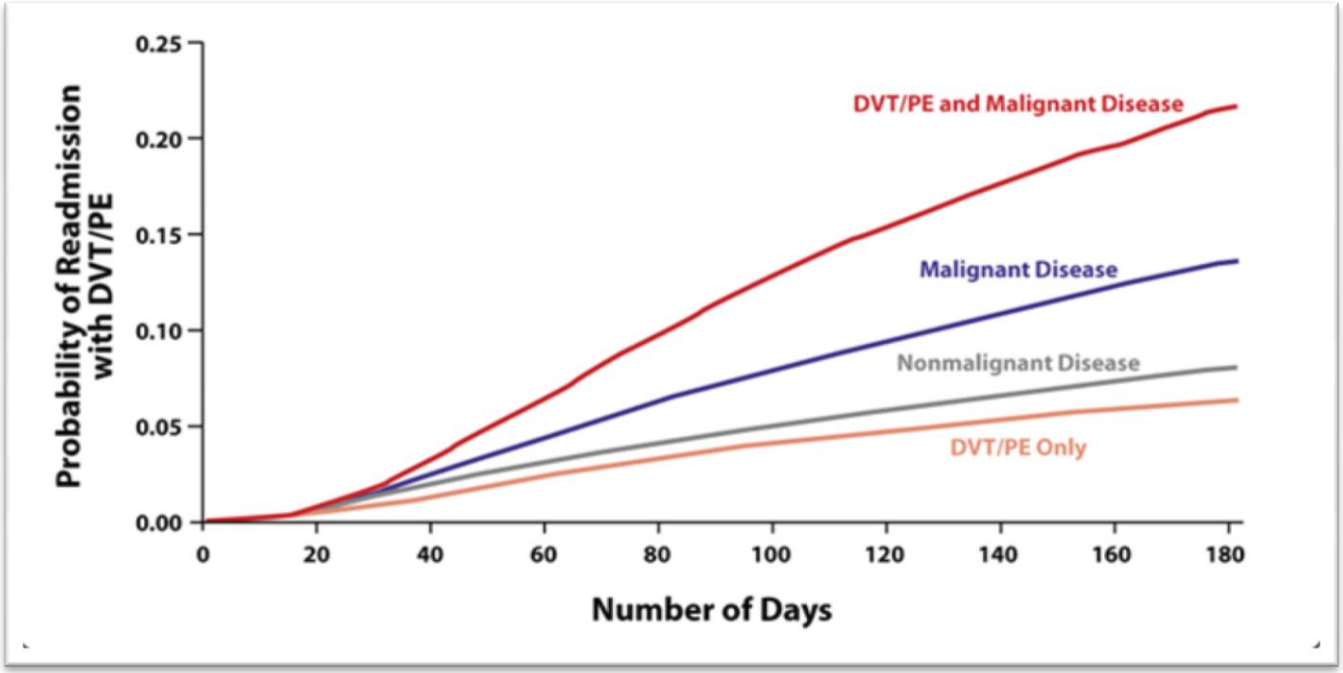
Кумулятивная летальность пациентов с ВТЭО



ТЭЛА является второй по частоте причиной смерти у онкологических больных
Вероятность погибнуть от ВТЭО наиболее высока у пациентов
с опухолью головного мозга, яичников, поджелудочной железы или легкого

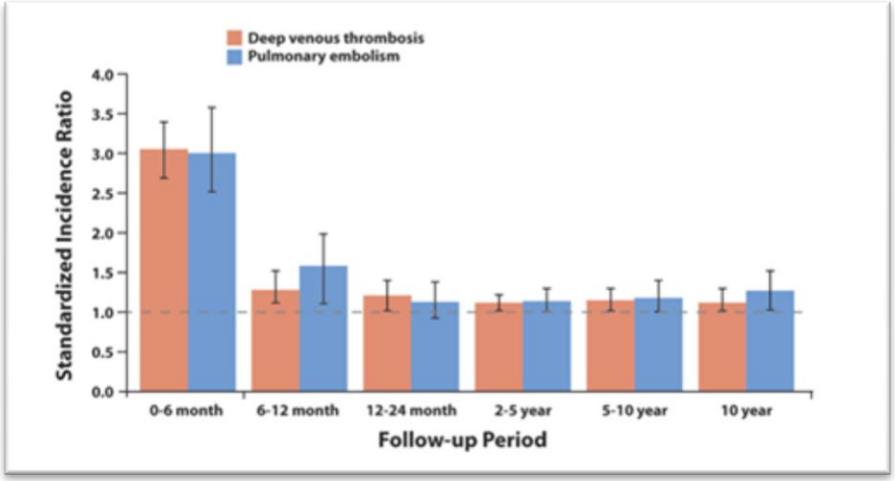
Рак и тромбоэмболические осложнения

Кумулятивная частота повторной госпитализации с рецидивом ВТЭО



Рак и тромбоэмболические осложнения

Вероятность развития онкологического заболевания у больных с неспровоцированными ВТЭО



Среди пациентов с неспровоцированными ВТЭО частота скрытого онкологического заболевания в момент развития ВТЭО составляет 6% , а в течение 12 месяцев достигает 10.0% (95% CI: 8.6–11.3%).

Наиболее часто среди пациентов с ВТЭО отмечается рак легкого, груди, толстой кишки и предстательной железы

Скрининг на рак у пациентов с ВТЭО

- Два исследования, включавших 396 пациентов с неспровоцированными ВТЭО
- Результат: тестирование на наличие рака точно не вредит и, возможно, помогает более ранней диагностике рака (1 и 11,6 месяцев), а также диагностике менее распространенных форм (ОР 0,49).
- Но данных было недостаточно, чтобы определить влияние скрининга на летальность от рака, летальность от ВТЭО, частоту осложнений, связанных с обследованием.
- Нужны дополнительные исследования

Cochrane Library

L.Robertson et al. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE// Cochrane Database Syst Rev 2015 Mar 6(3):CD010837.

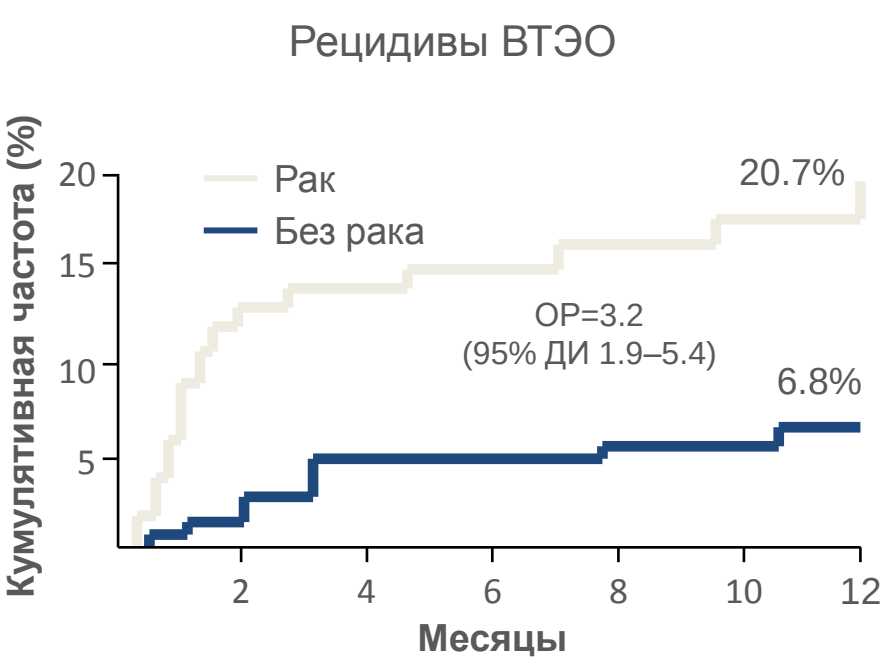
Скрининг на рак у больных с ВТЭО

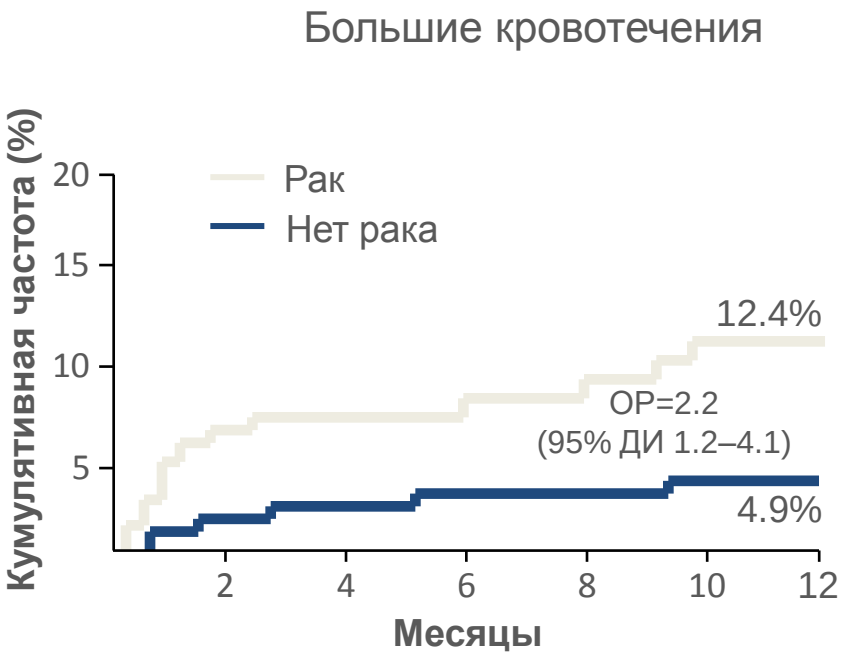
- NICE (2012): КТ органов брюшной полости (а женщинам еще – маммографию) следует выполнять всем больным старше 40 лет с первым неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА, даже если у них нет клинических признаков онкологического процесса.

- BCSH (2015) рекомендовал те же исследования, но выполнять не рутинно всем. А только обсуждать в каждом случае

- AIMO (2015): у всех больных с идиопатическим ТГВ следует предполагать наличие онкозаболевания и проводить соответствующее обследование
- (SOME): КТ не несет дополнительной пользы в сравнении с обычными клиническими исследованиями.

При лечении рак-ассоциированного тромбоза сложно достичь оптимального баланса риска и пользы антикоагулянтной терапии





- У онкологических больных:
  - риск рецидива ВТЭО по сравнению с неонкологическими пациентами выше в 2-3 раза
  - Риск кровотечения выше в 3 раза, а при лечении варфарином в 6 раз

Prandoni P *et al*, *Blood* 2002;100:3484–3488

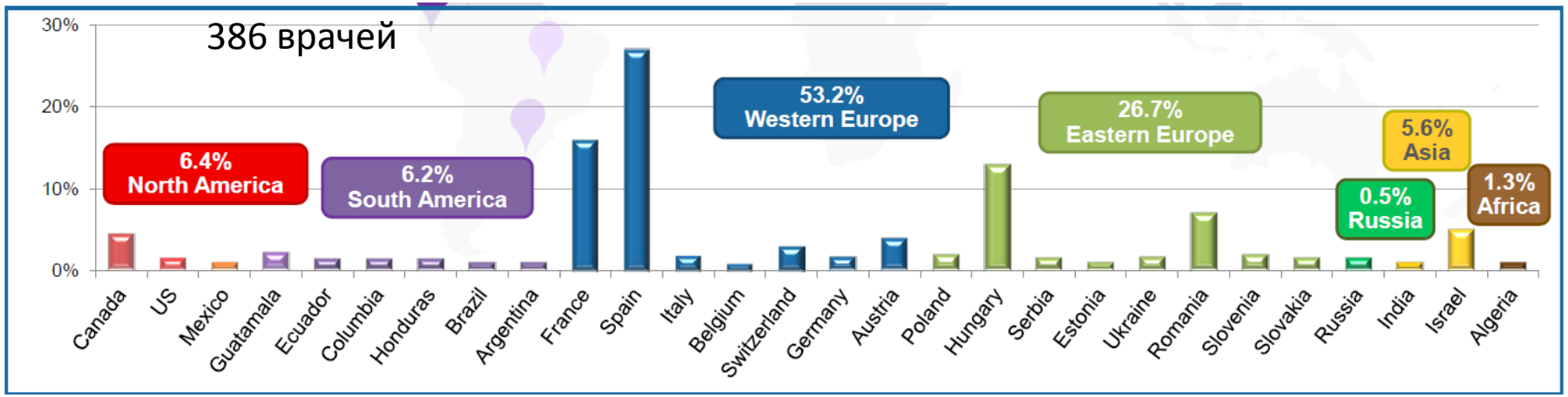
Действующие рекомендации по профилактике и лечению ВТЭ у онкологических пациентов

ACCP, American College of Chest Physicians; ASCO, American Society of Clinical Oncology; BSH, British Society for Haematology; ESMO, European Society for Medical Oncology; ITAC-CME, International Initiative on Thrombosis and Cancer; SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica; VTE, venous thromboembolism.

Global Practice Assessment

ITAC CME
International Initiative on Thrombosis and Cancer

- 18% участников неверно проводили профилактику ВТЭО у онкологических больных
- 34% участников неверно выбирали антикоагулянты или неправильно определяли сроки проведения лечения ВТЭО у онкологических больных



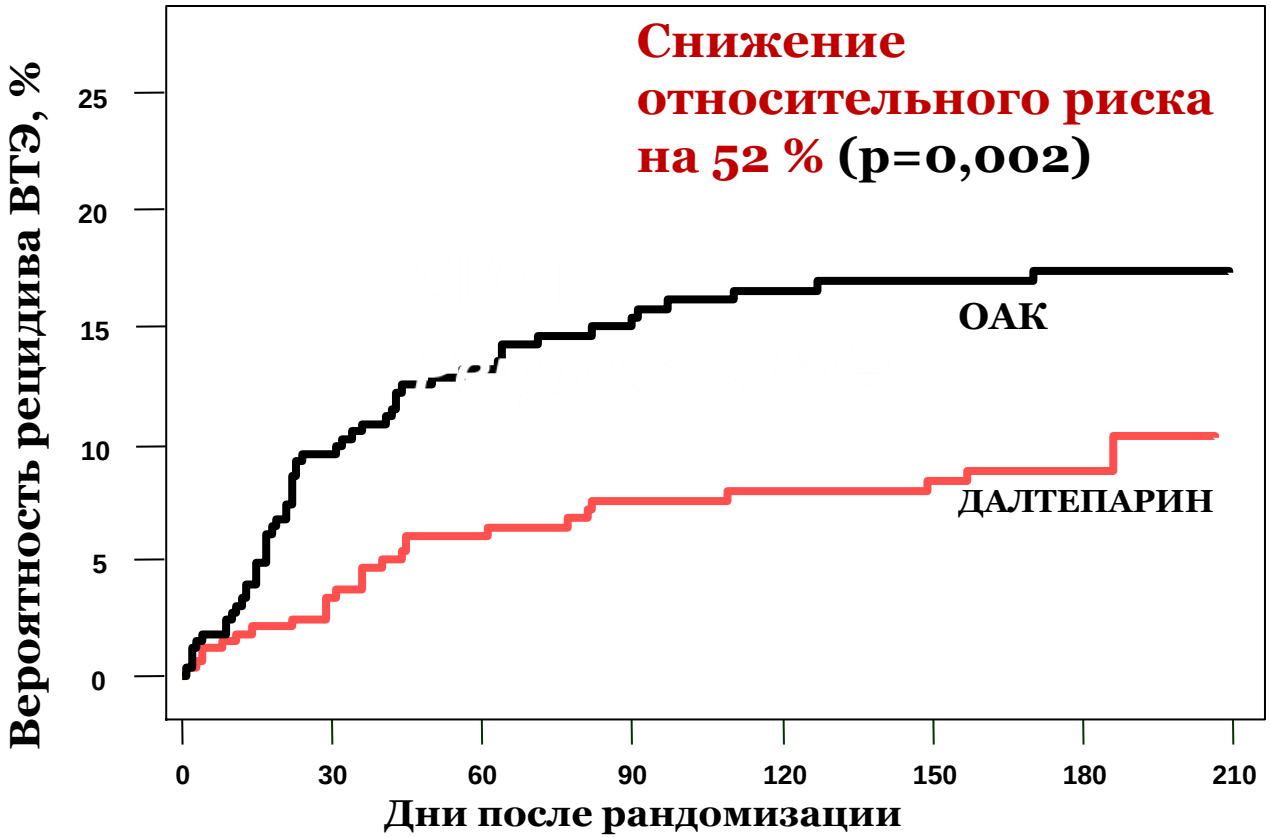
ISTH,2017

CLOT:лечение и профилактика рецидивов ВТЭО в онкологии

- 676 онкологических пациентов с подтвержденным ВТЭО
  - 75% ECOG-Status 1 – 2
  - 90% солидные опухоли, 67% метастазирование

Lee AY et al. *N Engl J Med 2003; 349:146-153*

CLOT:лечение и профилактика рецидивов ВТЭО в онкологии



Lee AY et al. *N Engl J Med 2003; 349:146-153*

CLOT: лечение и профилактика рецидивов ВТЭО в онкологии

У онкологических пациентов с ВТЭО терапия далтепарином в течение 6 месяцев по сравнению с терапией АВК:

- в два раза снизила риск развития симптоматического рецидива ТГВ (p = 0.002)
- не привела к увеличению частоты кровотечений
- Оказалась приемлемой для 96% пациентов, потому что:
  - у онкологических больных сложнее удержать МНО в терапевтическом интервале
  - действие НМГ не зависит от функции ЖКТ (тошнота и рвота у онкологических больных встречаются чаще, чем в популяции)
  - НМГ легче отменить и снова назначить, чем АВК в случае выполнения пациенту каких-либо инвазивных или травматичных процедур.

Lee AY et al. *N Engl J Med 2003; 349:146-153*

Farge D, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):e452-e466.

ITAC CME
International Initiative on Thrombosis and Cancer

International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer

Dominique Farge, Henri Bounameaux, Benjamin Brenner, Francis Cajfinger, Philippe Debourdeau, Alok A Khorana, Ingrid Pabinger, Susan Solymoss, James Douketis, Ajay Kakkar

Venous thromboembolism (VTE) is the second leading cause of death in patients with cancer. These patients are at an increased risk of developing VTE and are more likely to have a recurrence of VTE and bleeding while taking anticoagulants. Management of VTE in patients with cancer is a major therapeutic challenge and remains suboptimal worldwide. In 2013, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC-CME), established to reduce the global burden of VTE in patients with cancer, published international guidelines for the treatment and prophylaxis of VTE and central venous catheter-associated thrombosis. The rapid global adoption of direct oral anticoagulants for management of VTE in patients with cancer is an emerging treatment trend that needs to be addressed based on the current level of evidence. In this Review, we provide an update of the ITAC-CME consensus recommendations based on a systematic review of the literature ranked according to the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation scale. These guidelines aim to address in-hospital and outpatient cancer-associated VTE in specific subgroups of patients with cancer.

Lancet Oncol 2016; 17: e452–66

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Internal Medicine: Autoimmune and Vascular Disease Unit, Saint-Louis Hospital, Paris, France (Prof D Farge MD); Sorbonne Paris Cité, Paris 7 Diderot University, Paris, France (Prof D Farge); Division of Angiology and Hemostasis, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

ISTH™
International Society on Thrombosis and Haemostasis

Advisory Board

ABO-EL-NAZAR Pr. Essam	DUCHOSAL Pr. Michel	KOTSI Dr. Paraskevi	MOUSA Pr. Shaker	SEVESTRE Pr. Marie-Antionette
AL HIJJI Dr. Ibrahim Ahmad	ELAYOUBI Dr. Hanadi Rafii	KRUIP Dr. Marieke J.	NOBLE Dr. Simon	SHARF Mr. Giora
ALIKHAN Dr. Raza	ELIAS Dr. Antoine	LAROCHE Dr. Jean-Pierre	NOWAK-GOETTL Pr. Ulrike	SRIVASTAVA Pr. Alok
ANDRÉ Pr. Thierry	ELLIS Dr. Martin	LECUMBERRI Dr. Ramon	OTTEN Dr. Hans-Martin	STRICKER Dr. Hans
ANDRÈS Pr. Emmanuel	ESPIÉ Dr. Marc	LONG Pr. Anne	PÉREZ-SEGURA Dr. Pedro	SYRIGOS Pr. Kostas
BAUERSACHS Pr. Rupert	FAIVRE-LESCAT Helene	MAKATSARIYA Pr. Alexander	PRINS Dr. Martin Hans	TAZI-MEZALEK Pr. Zoubida
BECKERS Dr. Mariëlle	FALANGA Pr. Anna	MANDALA Dr. Mario	QARI Pr. Mohammed	TEIXEIRA Dr. Luis M.
BLAIS Dr. Normand	FRERE Dr. Corinne	MARCY Dr. Pierre-Yves	RHODES Ms. Sue	TRUJILLO SANTOS Dr. A. Javier
BRILHANTE Dr. Dialina	GEROTZIAFAS Dr. Grigoris	MARJANOVIC Dr. Zora	RIBERDY Louise	TZORAN-ROSENTHAL Dr. Inna
CARRIER Dr. Marc	HAIM Pr. Nissim	MAZZOLAI Pr. Lucia	RIGHINI Pr. Marc	VILLIERS Dr. Stephane
DIMAKAKOS Dr. Evangelos P.	HULL Pr. Russell	MEILLON Pr. Luis	ROHAN Dr. Ivan	
DUBOIS Pr. Christophe	JOHNSON Pr. Miriam	MONRÉAL Pr. Manuel	SAHAROV Gleb	

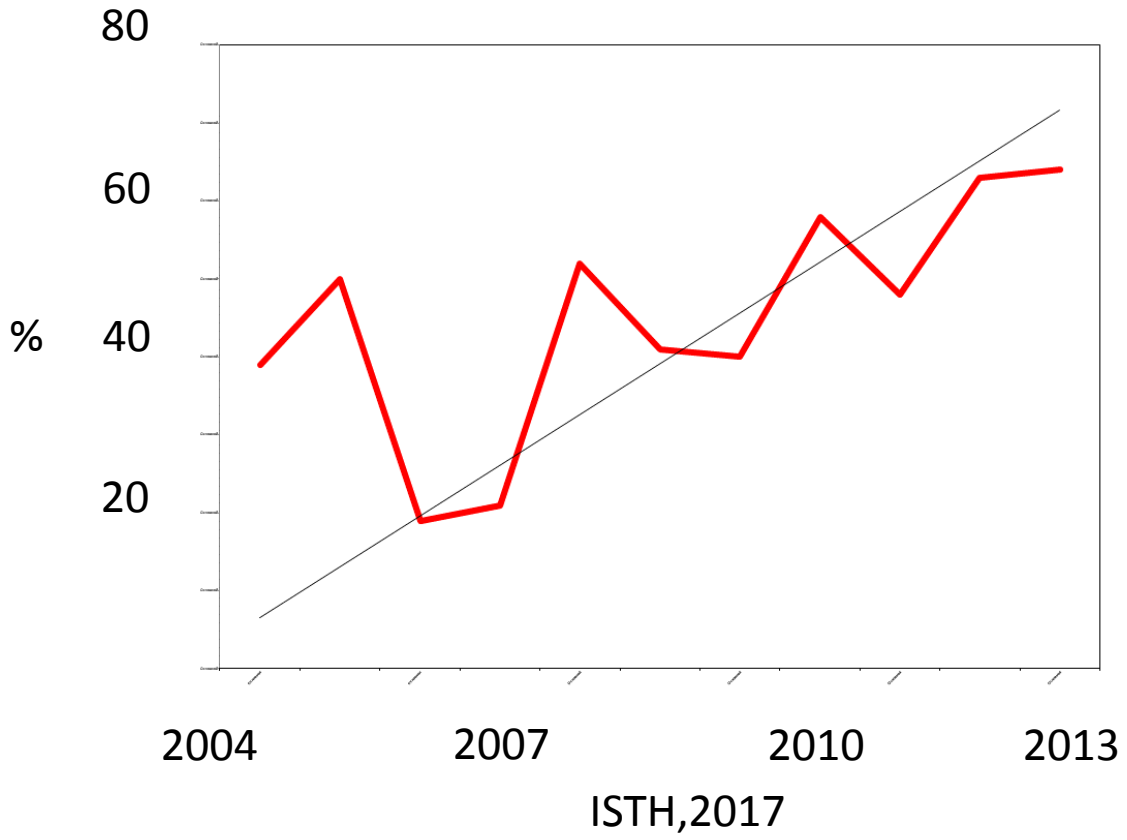
Лечение ВТЭО в онкологии

- Специфическая первичная профилактика:
  - В первые 10 дней: любые из НМГ, НФГ, фондапаринукс
  - После 10 дней:
    - НМГ имеют преимущество перед АВК;
    - НМГ следует применять не менее 3-х месяцев. Каких- либо доказательств необходимости у всех больных продолжать профилактику до 6 месяцев нет.
    - Через 3-6 месяцев прекращение специфической профилактики основывается на индивидуальной оценке риска/пользы, активности онкологического процесса, предпочтений пациента.
- В случае развития ВТЭО на фоне профилактики:
    - Если пациент получал АВК, то следует перейти на НМГ
    - Если пациент получал НМГ, то следует увеличить дозу до лечебной
    - Возможно, некоторым пациентам потребуется установить кава-фильтр

(уровень доказательств – очень низкий)

ITAC CME
International Initiative on Thrombosis and Cancer

Частота проведения терапии ВТЭО в соответствии с рекомендациями у больных раком



ISTH,2017

14 исследований
> 20 000 пациентов

ITAC CME
International Initiative on Thrombosis and Cancer

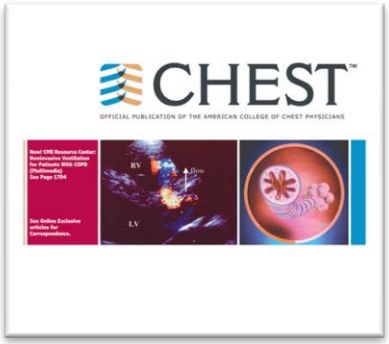
Факторы, влияющие на выполнение рекомендаций

- Традиции и привычки (назначение варфарина)
- Недостаток знаний о новых рекомендациях
- Сомнения в безопасности (риск кровотечения и пр.)
- Особые обстоятельства (коморбидный фон, тромбоцитопения и пр.)
- Возможность негативного влияния ежедневных инъекций на качество жизни
- Отсутствие преемственности в лечении пациентов
- Высокая цена

Mahé I, et al. J Thromb Haemost. 2016;14(11):2107-2113.
Mahé I, et al. PLoS One. 2015;10(6):e0128741.

ISTH,2017

Выбор антикоагулянта для лечения ВТЭО в онкологии



«При лечении онкологических больных с ТГВ или ТЭЛА средством выбора продленной (в течение 3 месяцев) антикоагулянтной терапии остаются НМГ, которые имеют преимущества перед АВК, дабигатраном, апиксабаном и ривароксабаном»(**Grade 2C**).

ITAC CME
International Initiative on Thrombosis and Cancer

«Назначение ПОАК можно обсуждать у пациентов со стабильным раком, не получающих системной противораковой терапии, а также в тех случаях, когда АВК является приемлемой, но не доступной опцией»

Kearon C, et al., Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline, *CHEST (2016)*
Farge D et al. Lancet Oncol. 2016;17:e452-466.

Лечение и профилактика рецидива ВТЭО в онкологии

Текущий стандарт в онкологии	Дальтепарин По 200 МЕ/кг в сутки - 1 месяц		Далее по 150 мг/кг в сутки как минимум 6 месяцев
Текущий стандарт	Антагонисты витамина К день1	день 5-11	Как минимум 3 месяца
RE-cover	НМГ день1	Дабигатран 2 р.д. день 5-11	Как минимум 3 месяца
EINSTEIN-DVT/PE	Ривароксабан 15 мг 2 р.д. – 3 недели; день 1		далее 20 мг 1 р.д. Как минимум 3 месяца
AMPLIFY	Апиксабан 10 мг 2 р.д. день 1	- 1 неделя ;	далее 5 мг 2 р.д. Как минимум 3 месяца

Eur Heart J 2012 © Oxford University Press, с изменениями; 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

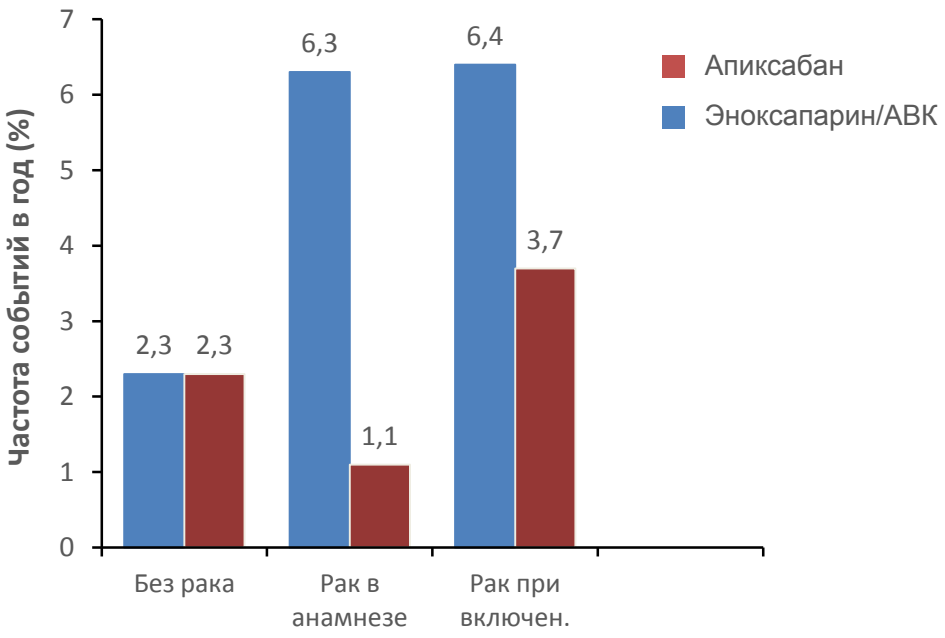
Эффективность ПОАК в подгруппе онкологических пациентов

НОАК	Препарат сравнения	Исследование	Кол-во онко больных	Риск рецидива ВТЭО (%)		
				НОАК	Варфарин	ОР
Дабигатран	Варфарин	RE-COVER I и RE-COVER II	335	5.8	7.4	0,78
Ривароксабан	Энокса /варфарин	EINSTEIN-DVT	597	3.4	5.6	0,64
Ривароксабан	Энокса /варфарин	EINSTEIN-PE		1.8	2.8	
Апиксабан	Энокса /варфарин	AMPLIFY	169	2.3	2.7	0,58

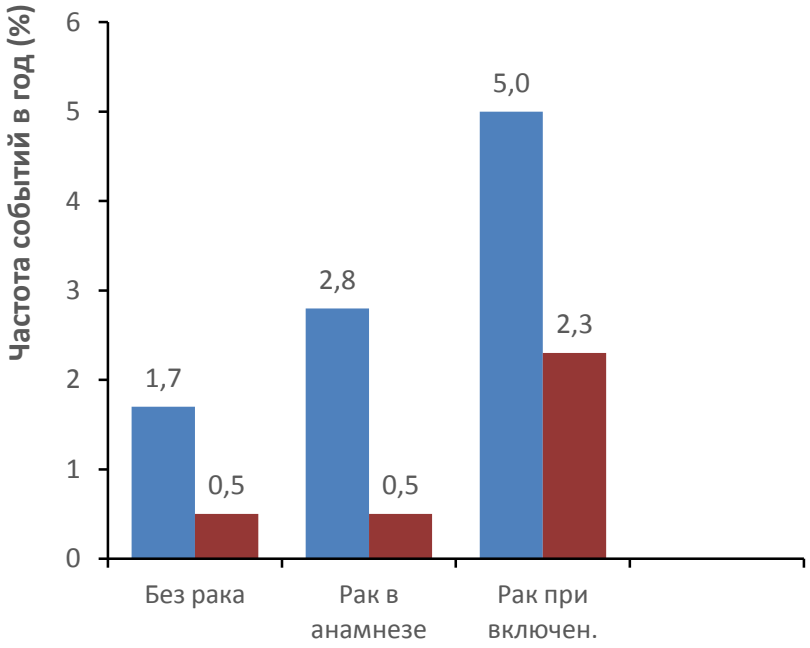
EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-510; EINSTEIN–PE Investigators. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287-97; Schulman S *et al. Circulation* 2014; 129(7):764-72; Agnelli G *et al. N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.

Результаты субанализа AMPLIFY

Рецидив ВТЭО



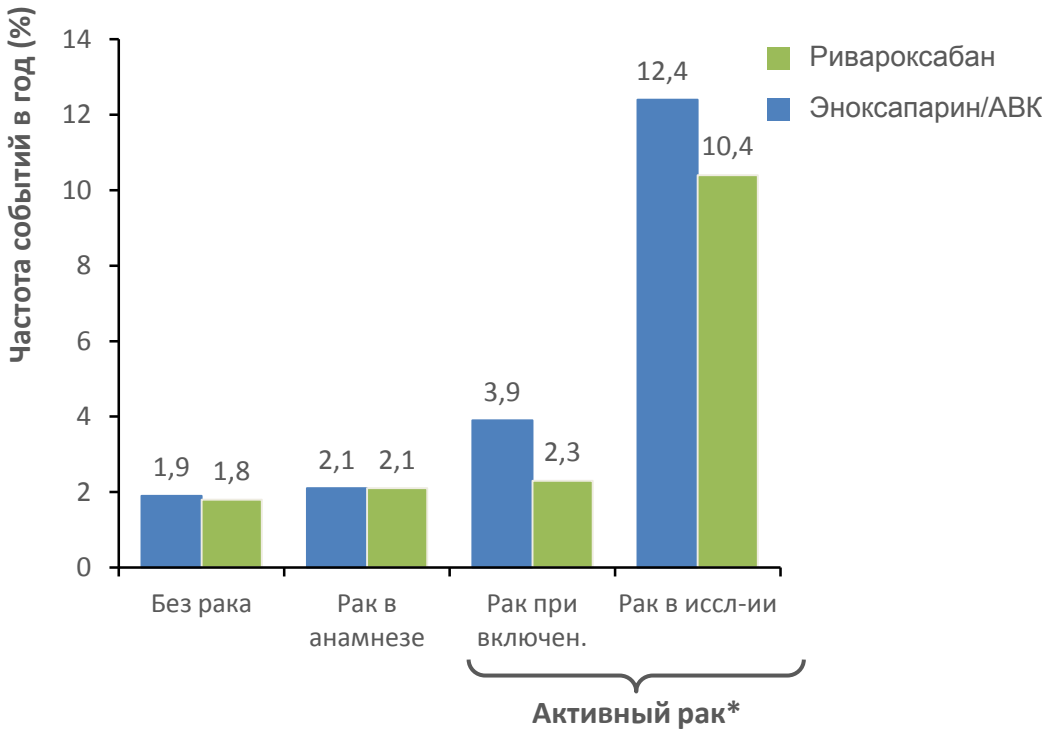
Большие кровотечения



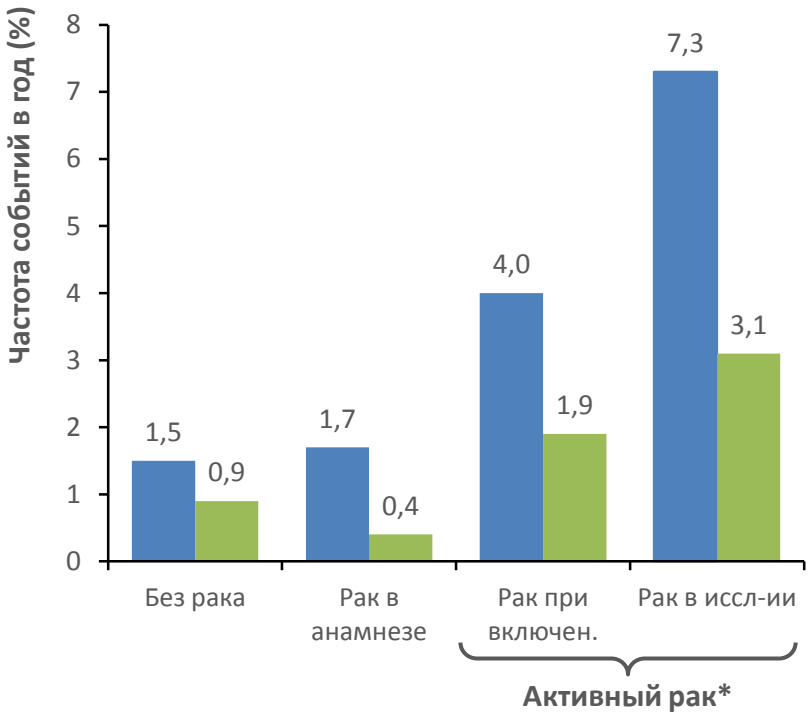
* при включении или выявленный во время исследования,
Prins MH *et al*, *Lancet Haematol* 2014;1:e37–e46

Результаты объединённого анализа исследований EINSTEIN

Рецидив ВТЭО

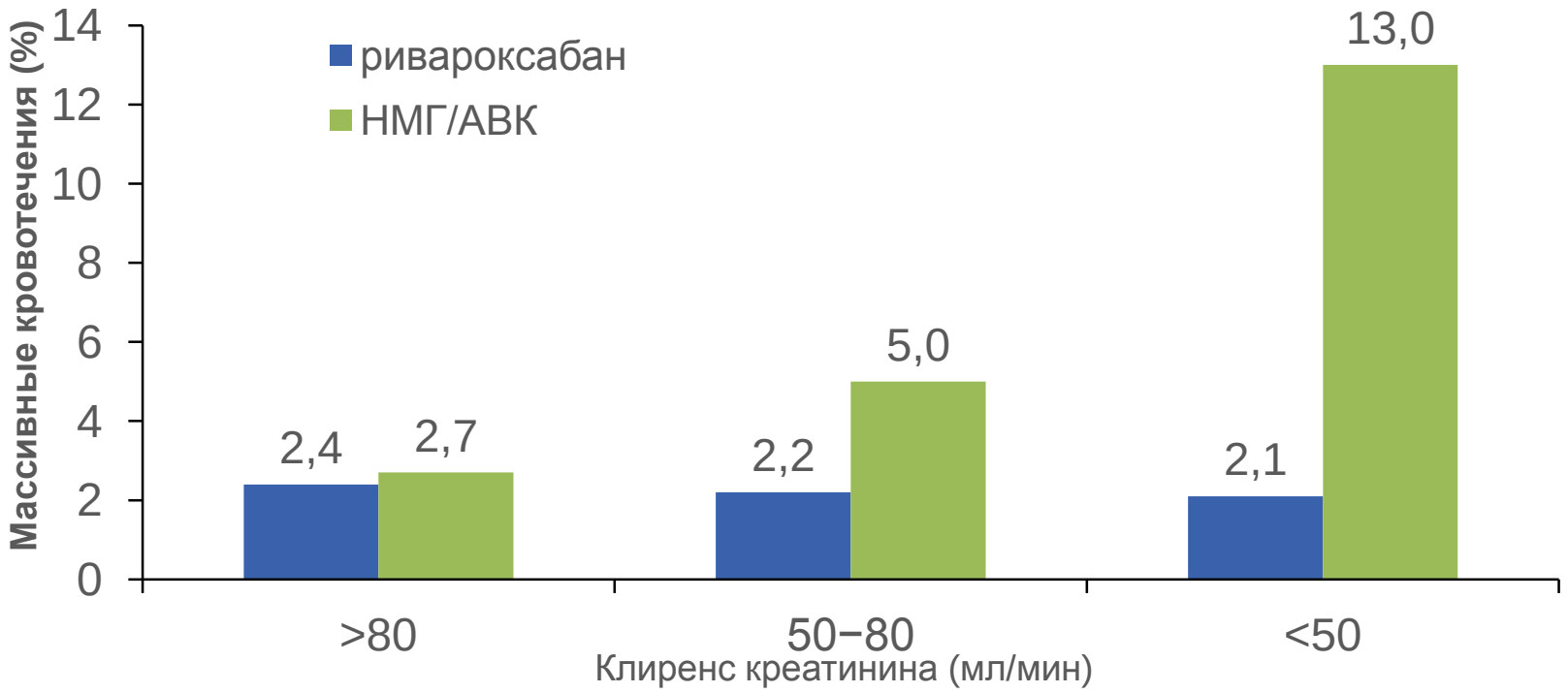


Большие кровотечения



* при включении или выявленный во время исследования,
Prins MH *et al*, *Lancet Haematol* 2014;1:e37–e46

Результаты объединённого анализа исследований EINSTEIN



НМГ – низкомолекулярный гепарин, АВК – антагонисты витамина К

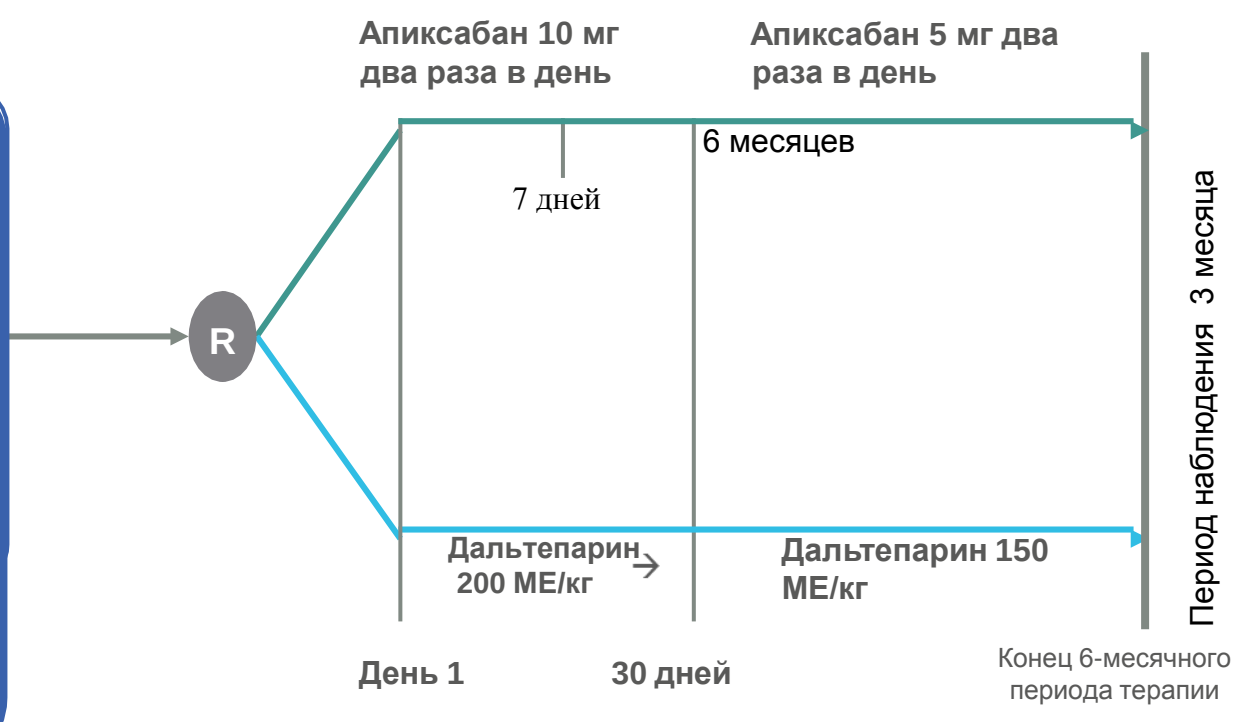
1. Prins MH *et al, Lancet Haematol* 2014;1:e37–e46

L.RU.COM.11.2017.0535

ПОАК для лечения ВТЭО в онкологии

CARAVAGGIO

- Активный рак, определяемый как метастазы и/или наличие признаков рака при визуализации, хирургическое лечение рака, химиотерапия или радиотерапия <6 месяцев назад
- Подтвержденный острый венозный тромбоз

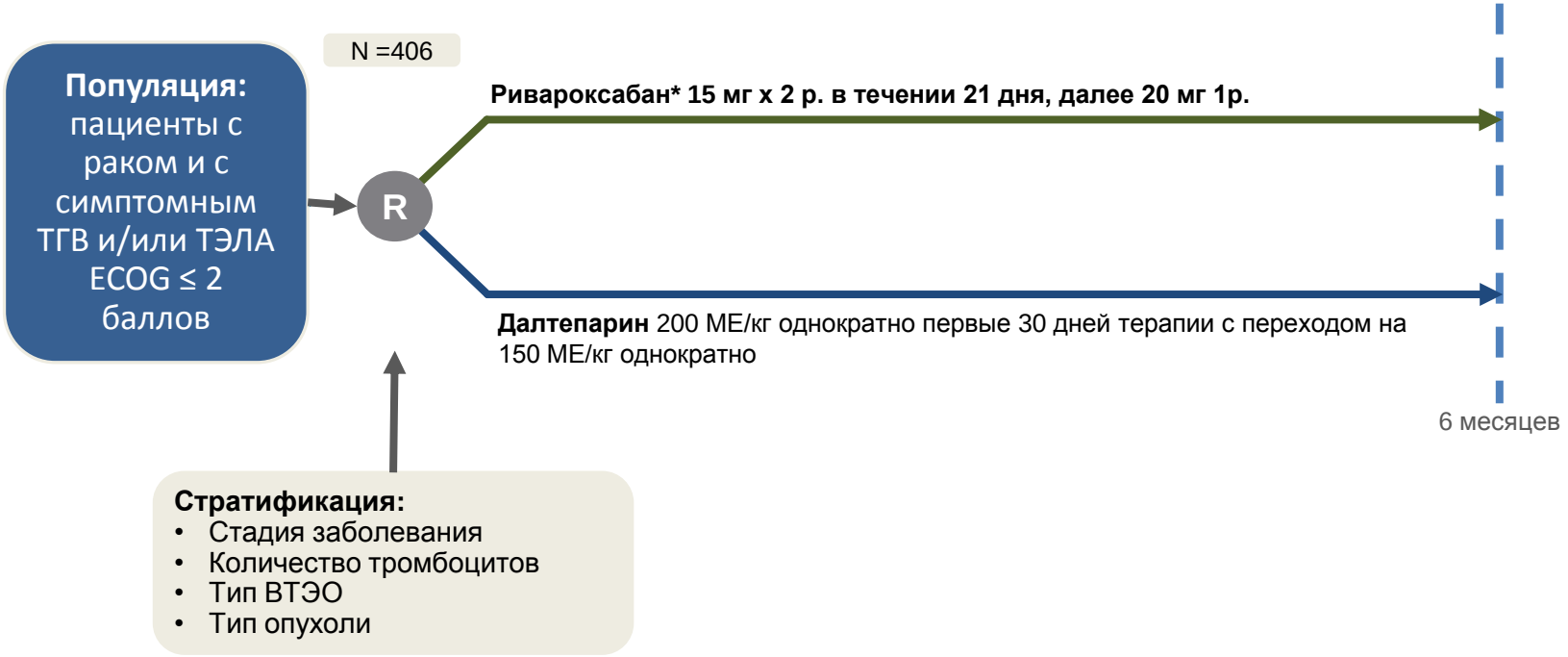


- Открытое рандомизированное исследование III фазы (**CARAVAGGIO**)

- Запланировано включение около 1400 пациентов из 120 исследовательских центров в Европе
- Первичная конечная точка эффективности: рецидив ТГВ или ТЭЛА в течение 6 месяцев терапии
- Первичный исход: любой эпизод большого кровотечения включая фатальное кровотечение

ПОАК для лечения ВТЭО в онкологии

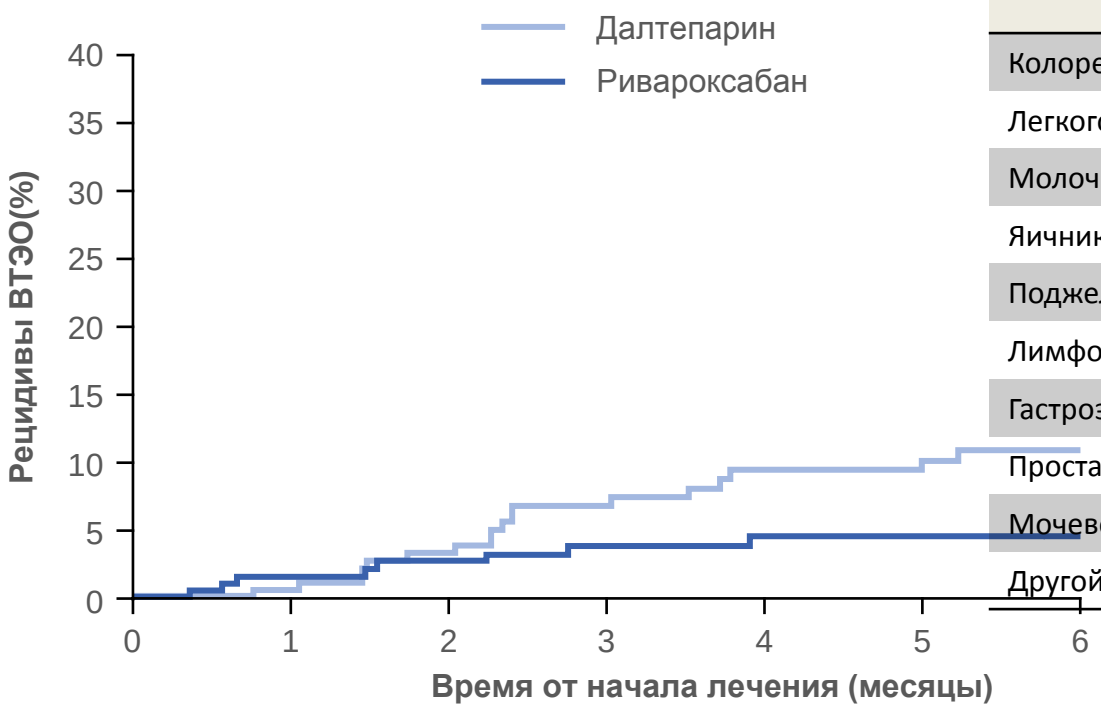
SELECT-D: пилотное исследование III фазы сравнения ривароксабана и далтепарина для лечения рак-ассоциированного тромбоза



Young A *et al*, *Thromb Res* 2016;140:S172–S173; EudraCT number: 2012-005589-37; Bach M *et al*, *Thromb Haemost* 2016;116:S24–S32; Data on File

ПОАК для лечения ВТЭО в онкологии

select-d

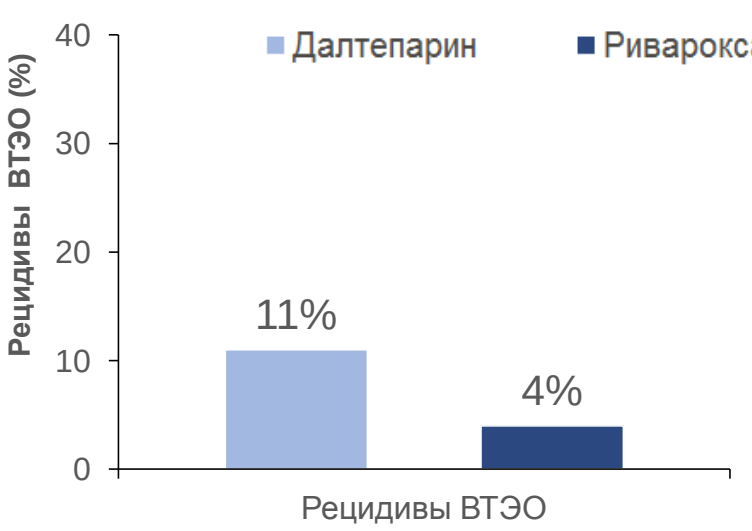


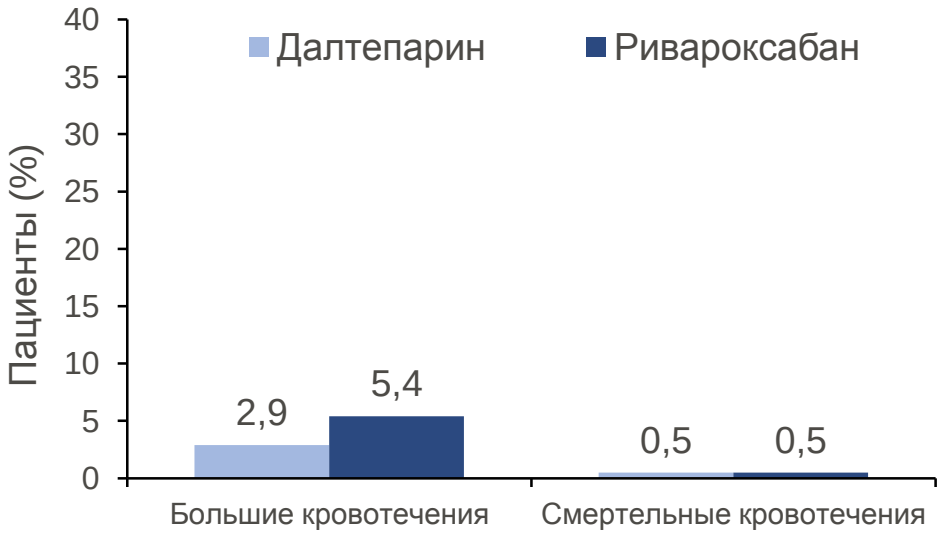
Тип рака, %	Ривароксабан (n=203)	Далтепарин (n=203)
Колоректальный	27	23
Легкого	11	12
Молочной железы	9	10
Яичников	5	9
Поджел.железы	9	5
Лимфома	5	6
Гастроэзофаг.	5	9
Простаты	6	3
Мочевого пузыря	5	2
Другой	18	21

Количество пациентов, подвергающихся риску				
Далтепарин	203	171	139	115
Ривароксабан	203	174	149	134

Young A *et al*, ASH 2017: Abstract 625; Available at: http://www.clinicaltrialresults.org/

ПОАК для лечения ВТЭО в онкологии





Общая выживаемость в исследуемых группах была сопоставима и составила в группе ривароксабана 70%(63-76%) и в группе далтепарина 75%(69-81%)

Young A *et al*, ASH 2017: Abstract 625; Available at: http://www.clinicaltrialresults.org/

Проспективное исследование по лечению внезапной ТЭЛА у онкологических пациентов
Marcello Di Nisio et al.
NCT01727427

Апиксабан в профилактике вторичного тромбообразования у онкопациентов, которые завершили антикоагулянтную терапию
Robert McBane et al.
NCT03080883

Апиксабан или дальтепарин в снижении тромбообразования у пациентов с CAT
Robert McBane et al.
NCT02585713

Апиксабан в лечении венозного тормбоза у пациентов с раком
Anders Dahm et al.
(CAP) - NCT02581176

Пилотное исследование у онкопациоентов с центр.венозным катетером, ассоциированным ТГВ верхних конечностей, леченных НМГ и апиксабаном
Michael Kovacs et al.
(CATHETER 3) - NCT03100071

Апиксабан vs эноксапарин для тромбопрофилактики у женщин с подозреваемым раком малого таза
Saketh Guntupalli et al.
NCT02366871

Апиксабан для первичной профилактики ВТЭ у пациентов с множественной миеломой, получающих иммуномодулирующую терапию
Frank Cornell et al.
NCT02958969

Пилотное исследование по взаимодействию апиксабана и дексаметазона при множественной миеломе
Agnes Lee et al.
(ADAM) - NCT02749617

Апиксабан для профилактики ВТЭ у амбулаторных онкопациентов высокого риска
Phil Wells & Marc Carrier et al.
(AVERT) - NCT02048865

NOAC vs НМГ +/- варфарин для ВТЭ при раке
Alliance Foundation Trials et al.
(CANVAS) - NCT02744092

Апиксабан для лечения ВТЭ у пациентов с раком
Fadoi Foundation et al.
(CARAVAGGIO) - NCT03045406

Безопасность и эффективность апиксабана в профилактике тромбообразования у детей с лейкемией, имеющих центральный венозный катетер и леченных пегилированной L-аспарагиназой
Bristol-Myers Squibb et al.
(AESOP) - NCT02369653

VTE первичная профилактика
VTE вторичная профилактика
VTE лечение

www.ClinicalTrials.gov

LOCAL APPROVAL MAY BE REQUIRED BEFORE EXTERNAL USE. REFER TO

Профилактика ВТЭО в Пироговском Центре: наш опыт решения проблемы

Результаты лечения больных онкологического профиля	Общее количество	Умерло всего	Умерло от ТЭЛА
1.Нейрохирургия	800	3 (0,4%)	2 (0,3%)
2.Заболевания легких и плевры	440	16 (3,6%)	-
3.Заболевания пищевода и желудка	210	5 (2,4%)	1 (0,5%)
4.Заболевания гепатопанкреатодуоденальной зоны	43	2 (4,6%)	-
5.Онкологические заболевания тонкой кишки	21	-	-
6.Онкологические заболевания толстой кишки	264	2 (0,8%)	1 (0,3%)
7.Онкологические заболевания прямой кишки	67	1 (1,5%)	-
8.Урология	215	1(0,5%)	-
9.Эндокринология	54	—	—
ИТОГО:	1814	30 (3,7%)	4 (0,2%)

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА

Тромбозы в онкологии, особенности лечения и профилактики рецидивов

Замятин М.Н.

Москва
2018