

СЕЛЕКТИВНИЙ ПІДХІД ДО ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ У ХВОРИХ НА НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ХІМІОТЕРАПІЮ

Рак підшлункової залози (РПЗ) асоціюється з високим ризиком розвитку тромбоемболій (ТЕ). При цьому питання щодо амбулаторної тромбoproфілактики та доцільності її проведення хворим на РПЗ, які отримують хіміотерапію, досі залишається дискусійним. Метою даної роботи було оцінити ефективність застосування еноксапарину на основі індексу Khorana для профілактики ТЕ у хворих на нерезектабельний РПЗ під час хіміотерапії. У дослідження ретроспективно послідовно було відібрано хворих на нерезектабельний РПЗ, які отримували амбулаторну хіміотерапію. В основну і контрольну групи входило по 43 пацієнти. Хворі основної групи отримували для тромбoproфілактики еноксапарин у дозі 40 мг/добу при наявності індексу ризику ТЕ Khorana >3 протягом як мінімум 7 днів або до зниження індексу ризику <3. У контрольній групі тромбoproфілактику не проводили. Загальна частота ТЕ-ускладнень у контрольній групі склала 37,2 % (16 з 43) протягом 24 тижнів спостереження. За той же проміжок часу в основній групі було зареєстровано 14 % (6 з 43). Різниця в безвипадковій виживаності при порівнянні тестом log-rank була статистично значущою (p=0,02). Профузних кровотеч в основній групі не відзначено. Зроблено висновок, що тромбoproфілактика еноксапарином залежно від індексу ризику ТЕ Khorana в амбулаторних хворих на нерезектабельний РПЗ під час хіміотерапії дозволяє знизити частоту тромбозів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тромбoproфілактика, тромбоемболії, рак підшлункової залози, еноксапарин.

ВСТУП. Відомо, що рак підшлункової залози (РПЗ) асоціюється з високим ризиком розвитку тромбоемболій (ТЕ). Частота ТЕ при РПЗ становить, за даними різних автопсій, від 17 до 57 % [1]. Також є публікації про негативний вплив симптомних ТЕ на виживаність пацієнтів із РПЗ [2, 3]. Незважаючи на це, до сьогодні профілактику ТЕ рутинно не було рекомендовано амбулаторним хворим на РПЗ.

На даний час уже опубліковано результати рандомізованих досліджень, присвячених тромбoproфілактиці при РПЗ в амбулаторних хворих, які підтверджують ефективність низькомолекулярних гепаринів у зниженні ризику розвитку ТЕ [4, 5]. Однак питання щодо відбору пацієнтів для тромбoproфілактики та доцільності її проведення досі залишається дискусійним внаслідок низької частоти ТЕ, зареєстрованих у цих дослідженнях. Поряд із цим нещодавно в літературі з'явилися дані про недооцінку частоти тромбозів у амбулаторних хворих на РПЗ [6]. А. А. Khorana та ін. запропонували свою концепцію не тільки для прогнозування ризику розвитку ТЕ у хворих

на РПЗ, але й для відбору хворих із метою проведення тромбoproфілактики з використанням розробленого ним індексу [7].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У період з 2014 до 2016 р. на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, в Київському центрі хірургії печінки, підшлункової залози і жовчних проток імені В. С. Земскова (КМЛК № 10) було виконано симптоматичні операції з приводу механічної жовтяниці та/або дуоденальної непрохідності 152 хворим на нерезектабельний РПЗ, 43 з них проходили паліативну хіміотерапію (ХТ) за місцем виконання операцій і залишалися під наглядом. У ході ХТ щотижня контролювали показники загального аналізу крові всіх пацієнтів. Залежно від цих показників визначали ризик розвитку тромбозу згідно з предиктивною моделлю Khorana [8] (табл. 1).

Хворим, в яких на фоні ХТ індекс ризику ТЕ становив 3 і більше, призначали еноксапарин у дозі 40 мг/добу як мінімум на 7 днів або до зниження індексу ≤2. Ці пацієнти сформували ос-

© С. В. Земсков, 2016.

Таблиця 1 – Предиктивна модель оцінки ризику розвитку ТЕ, асоційованого з ХТ (індекс Khorana)

Характеристика пацієнта	Індекс ризику
Локалізація первинного раку: Дуже високий ризик: шлунок, підшлункова залоза	2
Високий ризик: легені, матка, сечовий міхур, яєчки, лімфома	1
Рівень тромбоцитів до початку ХТ ≥ 350 тис./мл	1
Рівень гемоглобіну до початку ХТ < 100 г/мл та/або призначення еритропоетинів	1
Рівень лейкоцитів до початку ХТ $> 11 \times 10^9$ /мл	1
Індекс маси тіла 35 кг/м^2	1
Високий ризик ≥ 3 ; середній ризик 1–2; низький ризик 0	

новну групу даного дослідження. Як контроль ретроспективно послідовно було проаналізовано результати лікування 43 пацієнтів з нерезектабельним РПЗ, які проходили паліативну ХТ з 2010 до 2014 р. і не отримували антикоагулянтів у комплексі з ХТ. Характеристику груп дослідження наведено в таблиці 2.

Загальноприйнятими протипоказаннями до призначення низькомолекулярних гепаринів є: активна неконтрольована кровотеча, геморагічний інсульт, аневризма, бактеріальний ендокардит, виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, тяжка неконтрольована артеріальна гіпертензія, тяжка черепно-мозкова травма, 12-годинний період до або після установки/зняття перидурального чи інтратекального катетера. В жодного з пацієнтів, яким проводили тромбопрофілактику, не було таких протипоказань. Дослідження схвалила локальна етична комісія. Склад груп порівняння був однорідним і репрезентативним (табл. 2). Як ХТ усі хворі отримували гемцитабін або його комбінації з цис-платином або фторпіримідинами.

Розрахунок безвипадкового виживання виконували шляхом побудови кривих Каплана–Майєра. Випадком вважали факт периферичного тромбозу, підтверджений клінічно і при доплерографії, або безсимптомну тромбоемболію, виявлену при плановому КТ-контролі. Порівнювали криві за допомогою тесту log-rank.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Варто зауважити, що протягом усього курсу ХТ (24 тижні) в усіх пацієнтів основної та контрольної груп хоча б раз підвищувався індекс Khorana. Відпо-

відно, всі хворі основної групи хоча б раз отримували профілактичний курс еноксапарину. Хоча б двічі тромбопрофілактику проводили 37 (86 %) пацієнтам, з них тричі та більше – 13 (30 %). Середня тривалість одного курсу тромбопрофілактики становила 8,7 дня (від 7 до 15 днів).

Загальна частота ТЕ-ускладнень у контрольній групі склала 37,2 % (16 з 43) протягом 24 тижнів спостереження. За той же проміжок часу в основній групі було зареєстровано 14 % (6 з 43) випадків. Різниця в безвипадковому виживанні при порівнянні тестом log-rank була статистично значущою ($p=0,02$). При цьому симптомних тромбозів, діагностованих при огляді в контрольній та основній групах, виявлено, відповідно, 8 з 43 (18,6 %) і 2 з 43 (4,7 %).

У контрольній групі безсимптомних тромбозів діагностовано при томографії черевної порожнини з періодичністю у 12 тижнів 4 з 16 (25 %) за перший 12-тижневий період і стільки ж за другий. Характер виявлення випадкових тромбозів в основній групі був аналогічним. У цілому випадки тромбозів розподілялися рівномірно в часі за весь період спостереження в обох групах (рис.).

Симптомні тромбоемболії було діагностовано при рутинному щотижневому контролі й підтверджено доплерографічно. До них найчастіше належали тромби в клубовій, стегновій, підколінній венах, басейні великої підшкірної вени і венах гомілки, а також у венах верхніх кінцівок і яєчок. Крім того, кожні 12 тижнів хворим виконували томографію черевної порожнини з внутрішньовенним підсиленням для оцінки відповіді на ХТ. При цьому було діагностовано безсимптомні тромбози в басейні ворітної і нижньої

Таблиця 2 – Характеристика пацієнтів

Показник	Основна група	Контрольна група
Кількість	43 (100 %)	43 (100 %)
Середній вік, міс.	58,6 (35–72)	61,4 (49–75)
Чоловіки	24 (55,8 %)	27 (62,8 %)
Жінки	19 (44,2 %)	16 (37,2 %)
Локально-поширена форма РПЗ	21 (48,8 %)	19 (44,2 %)
Метастатична форма РПЗ	22 (51,2 %)	24 (55,8 %)
Режим хіміотерапії: монотерапія або комбінація з гемцитабіном	43 (100 %)	43 (100 %)
Комбінація із цис-платином	17 (39,5 %)	20 (46,5 %)
Комбінація з фторпіримідинами	25 (60,5 %)	23 (53,5 %)

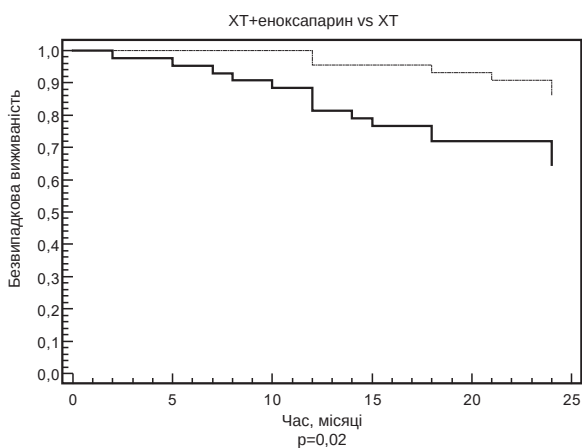


Рис. Безвипадкова виживаність у хворих на РПЗ під час ХТ: основної (пунктирна лінія) і контрольної (жирна лінія) груп.

порожнистої вен. Два випадки тромбоемболії легеневої артерії встановлено при КТ грудної порожнини з контрастним підсиленням. Хронічну тромбоемболію, яка визначалась як наявність тромбу без змін в одній і тій же локалізації при наступних томографічних дослідженнях, розцінювали як один випадок.

Профузних кровотеч у хворих, які отримували еноксапарин, під час спостереження не було виявлено. В одного пацієнта основної групи відзначали гемороїдальні кровотечі, що не потребувало його госпіталізації.

На сьогодні, згідно з рекомендаціями ASCO і NCCN, госпіталізація є абсолютним показанням до проведення тромбопрофілактики онкологічним хворим. Ці рекомендації ґрунтуються на даних, екстрапольованих з великих досліджень на стаціонарних хворих, серед яких онкохворі становили меншість. Подібних досліджень у пацієнтів з певною локалізацією раку, на жаль, поки що немає. Відсутність останніх пояснює величезну прогалину в нашій уяві про це питання. Сучасні спроби вдосконалити підходи до профілактики

(ТЕ) сфокусовано в основному на стаціонарних і хірургічних хворих. Однак в останні роки спостерігають зміну парадигми в лікуванні раку з переважанням амбулаторного підходу. Як наслідок більшість ТЕ має місце саме в амбулаторних хворих, що було недавно продемонстровано аналізом результатів лікування 17 000 пацієнтів, серед яких 80 % ТЕ зареєстровано амбулаторно. Це визначає важливість створення нових підходів до тромбопрофілактики в онкохворих в амбулаторному режимі [7].

В останні роки вже було опубліковано результати двох рандомізованих досліджень, присвячених тромбопрофілактиці при РПЗ в амбулаторних хворих. У дослідженні CONKO-004 частота тромбоемболій складала 5 % серед пацієнтів, які отримували еноксапарин (у дозі 100 МО/кг на день протягом 3 місяців, потім 4 тис. МО на день), проти 14,5 % в контролі ($p < 0,01$) [4]. Дослідження FRAGEM показало, що в пацієнтів, які одержували дальтепарин (у повній терапевтичній дозі протягом до 100 днів від рандомізації), частота ТЕ зменшилася з 23 до 3,4 % ($p = 0,002$), при цьому зниження ризику розвитку тромбоемболій склало 83 % [5].

ВИСНОВКИ. Дані цього дослідження підтверджують матеріали, що були опубліковані раніше, і демонструють безпеку й ефективність амбулаторної тромбопрофілактики в пацієнтів з нерезектабельною формою РПЗ, які отримують ХТ. Результати дослідження також вказують на доречність використання індексу Khorana >3 як критерію для призначення тромбопрофілактики, тому що в цієї категорії хворих у кожного третього відзначають симптомну або випадково діагностовану ТЕ, причому застосування еноксапарину в дозі 0,4 мл/добу протягом 7 днів або до зменшення індексу Khorana <3 може знизити частоту ТЕ більш ніж у 2 рази.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Khorana A. A. Pancreatic cancer and thromboembolic disease / A. A. Khorana // *Lancet Oncol.* – 2004. – **5**. – P. 655–663.
2. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients / M. Mandala, M. Reni, S. Cascinu [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2007. – **18**. – P. 1660–1665.
3. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer / L. A. Menapace, D. R. Peterson, A. Berry [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2011. – **106**. – P. 371–378.

4. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): Results of the CONKO 004 trial [abstract] / U. P. Riess, G. Deuschinoff, B. Opitz [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – **27** (18 Suppl. 309).
5. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer / A. Maraveyas, J. Waters, R. Roy [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2012. – **48** (9). – P. 1283–1292

6. Thromboembolism in Pancreatic / A. L. De Souza, M. W. Saif Cancer JOP // J. Pancreas. – 2014. – **15** (4). – P. 292–294.

7. Khorana A. A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies / A. A. Khorana // Hematolo-

gy. – 2012. – P. 626–630; doi: 10.1182/asheducation-2012.1.626.

8. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis / A. A. Khorana, N. M. Kuderer, E. Culakova [et al.] // Blood. – 2008. – **111** (10). – P. 4902–4907.

С. В. Земсков

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЦИНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ А. А. БОГОМОЛЬЦА, КИЇВ

СЕЛЕКТИВНИЙ ПОДХІД К ТРОМБОПРОФИЛАКТИКЕ У БОЛЬНИХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЇ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХІМІОТЕРАПІЮ

Резюме

Рак піджелудочної залози (РПЖ) асоціюється з високим ризиком розвитку тромбоемболій (ТЭ). При цьому питання щодо амбулаторної тромбопрофілактики та цільовості її проведення у хворих РПЖ, які отримують хіміотерапію, до сих пор залишається дискусійним. Метою даної роботи було оцінити ефективність застосування еноксапарину на основі індексу Khorana для профілактики ТЭ у хворих нерезектабельним РПЖ під час хіміотерапії. У дослідження ретроспективно послідовно були відібрані хворі нерезектабельним РПЖ, які отримували амбулаторну хіміотерапію. У основну та контрольну групи входило по 43 пацієнта. Хворі основної групи отримували для тромбопрофілактики еноксапарин в дозі 40 мг/сутки при наявності індексу ризику ТЭ Khorana >3 на протязі як мінімум 7 днів або до зниження індексу ризику <3. У контрольній групі тромбопрофілактику не проводили. Загальна частота ТЭ-осложнень у контрольній групі становила 37,2 % (16 із 43) на протязі 24 тижнів спостереження. За той же проміжок часу в основній групі було зареєстровано 14 % (6 із 43). Різниця в вільній виживаності при порівнянні тестом log-rank була статистично значимою (p=0,02). Масивних кровотеч у основній групі не відзначено. Сделано висновок, що тромбопрофілактика еноксапарином залежно від індексу ризику ТЭ Khorana у хворих нерезектабельним РПЖ під час хіміотерапії дозволяє знизити частоту тромбозів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тромбопрофілактика, тромбоемболії, рак піджелудочної залози, еноксапарин.

S. V. Zemskov

O. BOHOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV

SELECTIVE APPROACH IN THROMBOPROPHILAXIS IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER ON CHEMOTHERAPY

Summary

Pancreatic cancer (PC) is associated with high risk of thromboembolism (TE). However, the question of outpatient thromboprophylaxis and its feasibility in patients with PC is still disputable. The purpose of the study was to evaluate the efficacy of enoxaparin application as thromboprophylaxis based on Khorana index in patients with unresectable PC on chemotherapy. Out-patients with PC on chemotherapy were retrospectively consecutively included in the study. Main and control group included 43 patients each. Patients of the main group were treated with 40mg of enoxaparin daily if Khorana index was >3 for at least 7 days or until Khorana index went <3. No thromboprophylaxis was applied in control group. Follow up time was 24 weeks and coincided with chemotherapy period. The rate TE in control group was 37.2 % (16 of 43) and 14 % (6 of 43) in the main group. The difference in event-free survival when calculated by log-rank test was statistically considerable (p=0.02). No massive bleeding was detected in the main group. Thromboprophylaxis with enoxaparin based on Khorana index in PC patients on chemotherapy may decrease the rate of TE.

KEY WORDS: thromboprophylaxis, venous thromboembolism, pancreatic cancer, enoxaparin.

Отримано 08.11.16

Адреса для листування: С. В. Земсков, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, б-р Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна.