

6^e TED symposium

“Trombose en Kanker”

dr. Marten R. Nijziel
Internist-hematoloog
Maxima Medisch Centrum Eindhoven/Veldhoven

Ede, 25 september 2009



Waarom is trombose en kanker een probleem ?

komt vaak voor

gedraagt zich anders dan gewone VTE

consequenties voor:

diagnostiek

behandeling

prognose



Mw. Z. 1955

2002 T₁N₀M₀ mammacarcinoom

→ lumpectomie en SN procedure

→ radiotherapie op de mamma

→ geen adjuvante therapie

2009 moe, conditie achteruit, dyspnoe d'effort



Mw. Z. 1955 (2)

O/ geen pathologische klieren

hart en longen: geen afwijkingen

mammae: geen palpabele afwijkingen

geen hepatosplenomegalie

Lab BSE 40, ASAT/ALAT verhoogd



Mw. Z. 1955 (3)

dd recidief ziekte
 andere pathologie

X-thorax geen afwijkingen

echo bb verdenking levermetastasen

→ histologisch leverbiopt



Mw. Z. 1955 (4)

beloop:

progressieve dyspnoe

CT angio: longembolieën beiderzijds

start Fragmin® 1 dd 15000 E

ontslag



Mw. Z. 1955 ⁽⁵⁾


2 dagen later: snel progressieve dyspnoe

CT angio: massale longembolieën

geen trombolyse

Fragmin[®] 1 dd 18000 E

respiratoir insufficiënt → overleden

 PA leverbiopt: cholangiocarcinoom

Hr. V. 1935

2000 hypertensie, dyslipidemie

12/2008 dik been rechts (chirurg)

→ DVT v. poplitea, v. femoralis open

→ start Fragmin[®] 1 dd 15000 E en

acenocoumarol via TD



Hr. V. 1935 ⁽²⁾

2/2009 toename omvang R been onder acenocoumarol

- INR 3.0
- echo: v. femoralis dicht
- X-thorax: spoor pleuravocht R
- over op Fragmin[®] 1 dd 15000 E



Hr. V. 1935 ⁽³⁾

4/2009 achteruitgang, toenemend moe, dyspnoe, gewichtsverlies

- Lab: geen duidelijke afwijkingen
- CT thorax: geen afwijkingen
- CT abdomen: geen afwijkingen
- expectatief



Hr. V. 1935 (4)

5/2009 progressieve dyspnoe

- CT angio: longembolieën
- Fragmin® 1 dd 18000 E
- 2 dagen later: reanimatie †
- obductie toegestaan



Hr. V. 1935 (5)

obductie:

recent myocardinfarct

stolsel a. cerebri media

geen zichtbare maligniteiten of
lymfadenopathie

microscopie: long diffuus geïnfiltreerd door
slecht gedifferentieerd
grootcellig carcinoom



Conclusies:

uitbreiding VTE onder antistolling

gemetastaseerde maligniteit

massale activering van het stollingssysteem

oorzaak ?

goed gehandeld ?

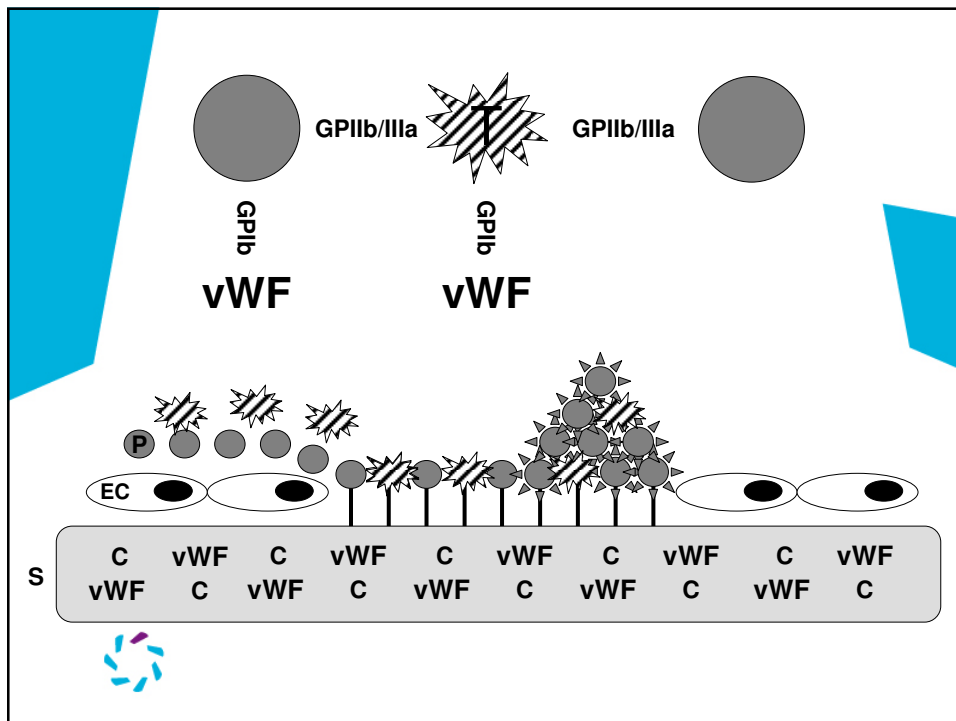
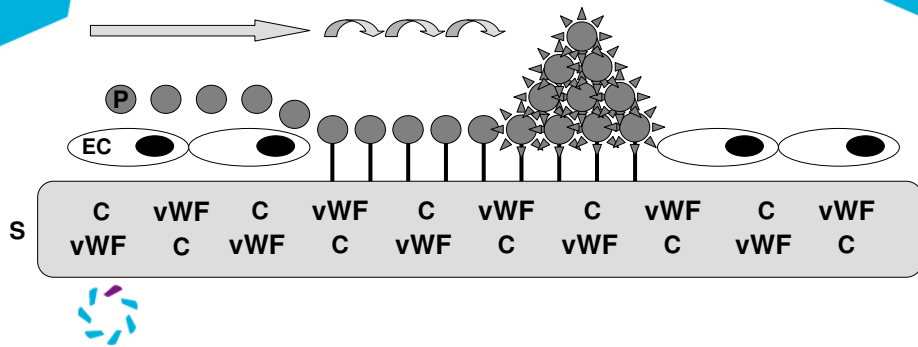


Armand Trousseau (1801-1867)

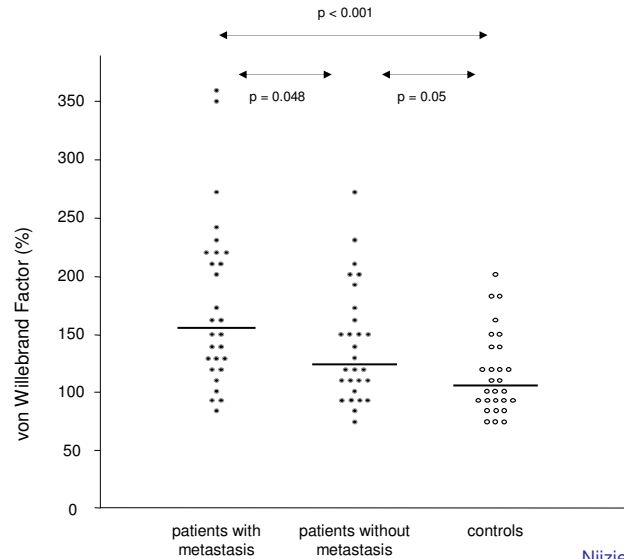


primaire hemostase

bloedstroom adhesie/rollen aggregatie

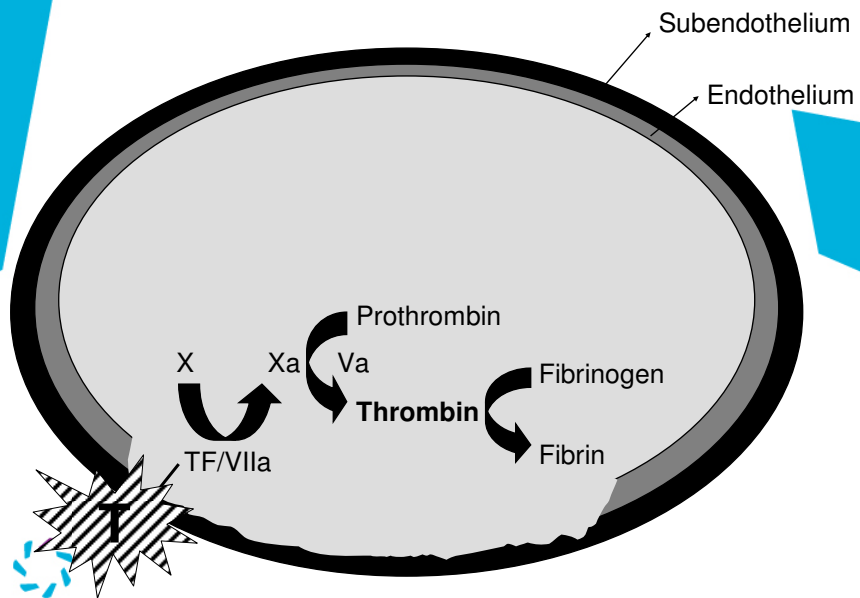


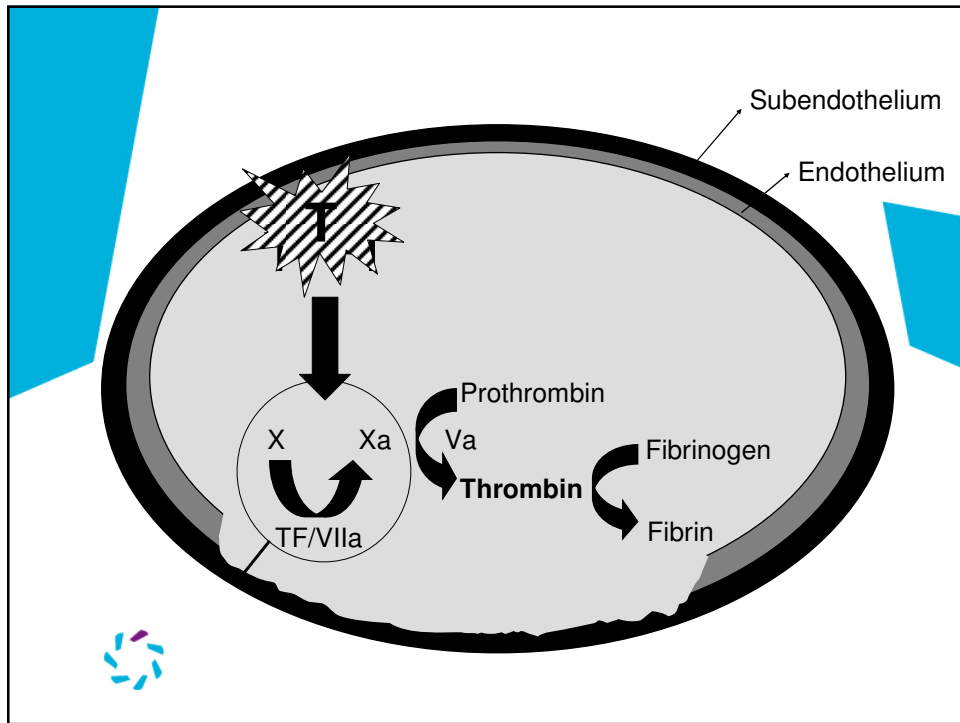
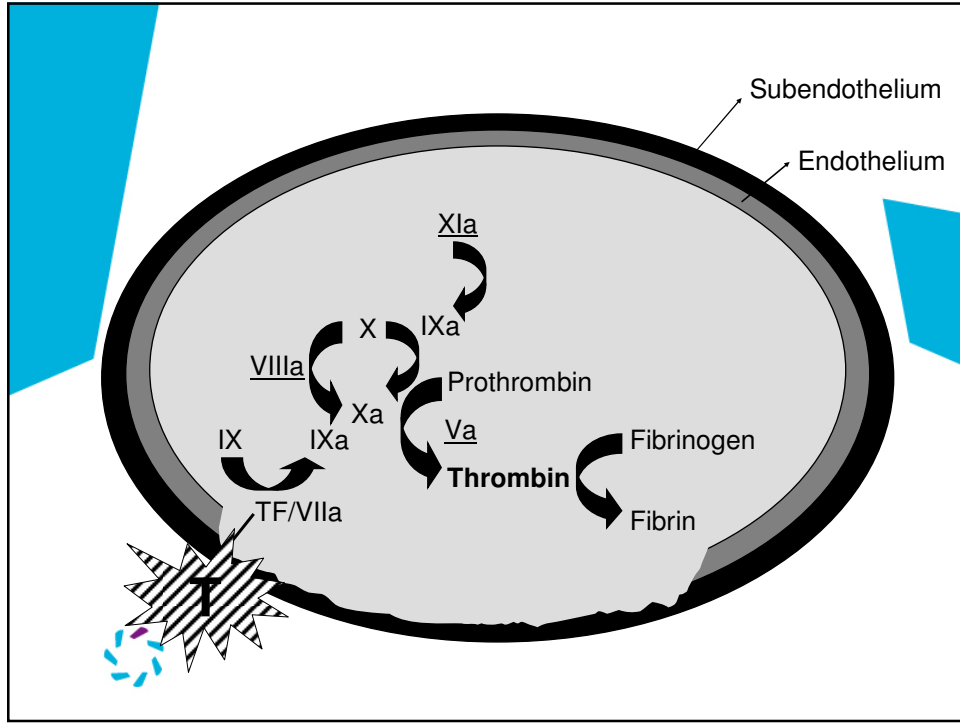
von Willebrand Factor



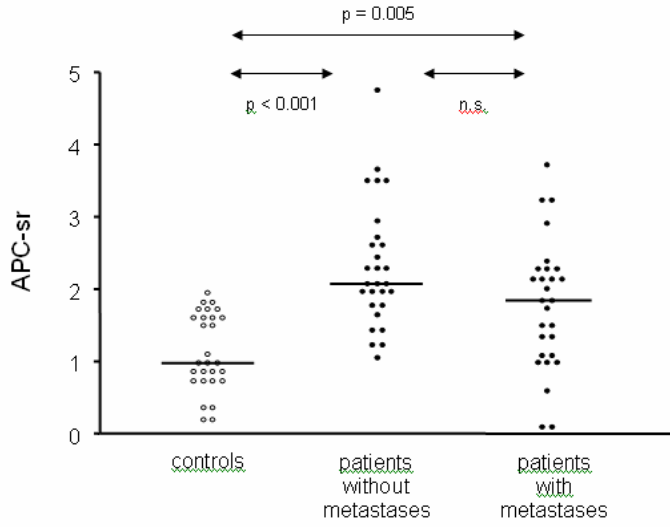
Nijziel et al. 2008

secundaire hemostase

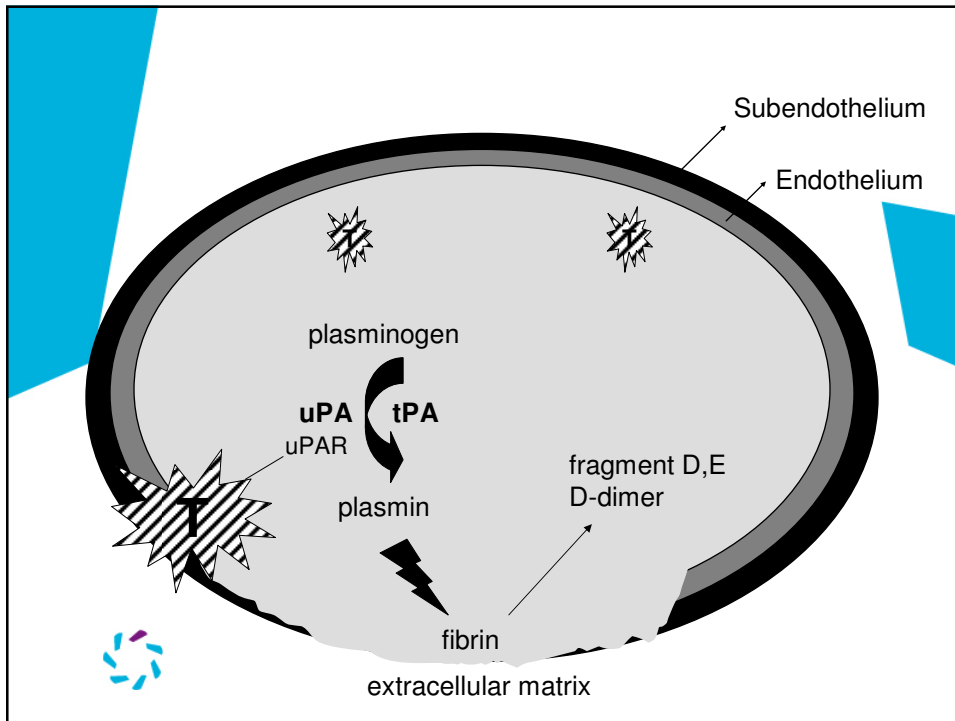


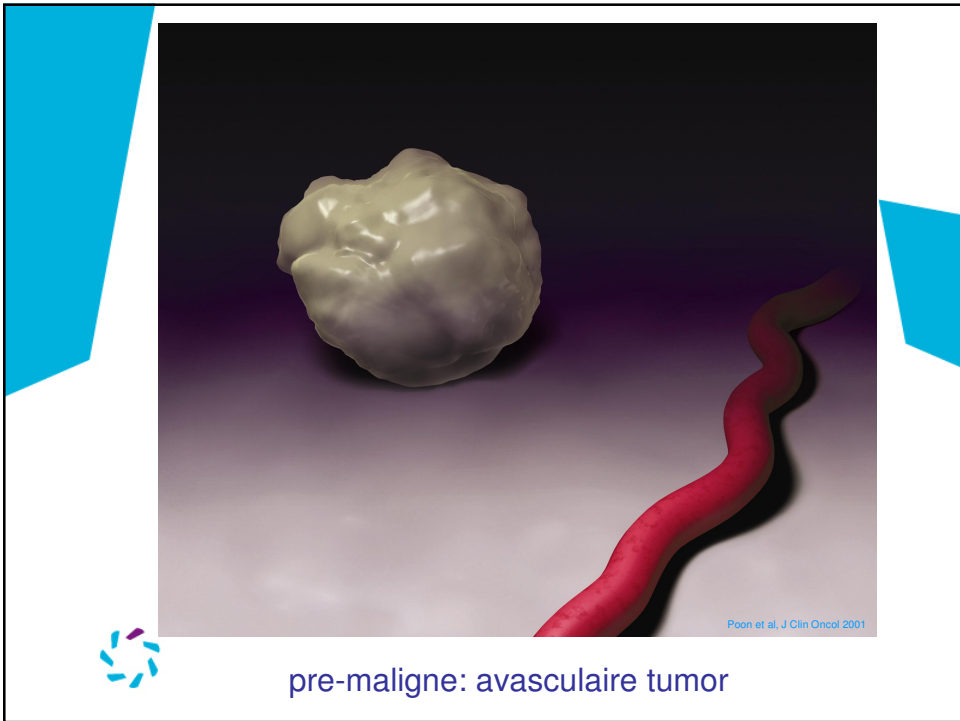
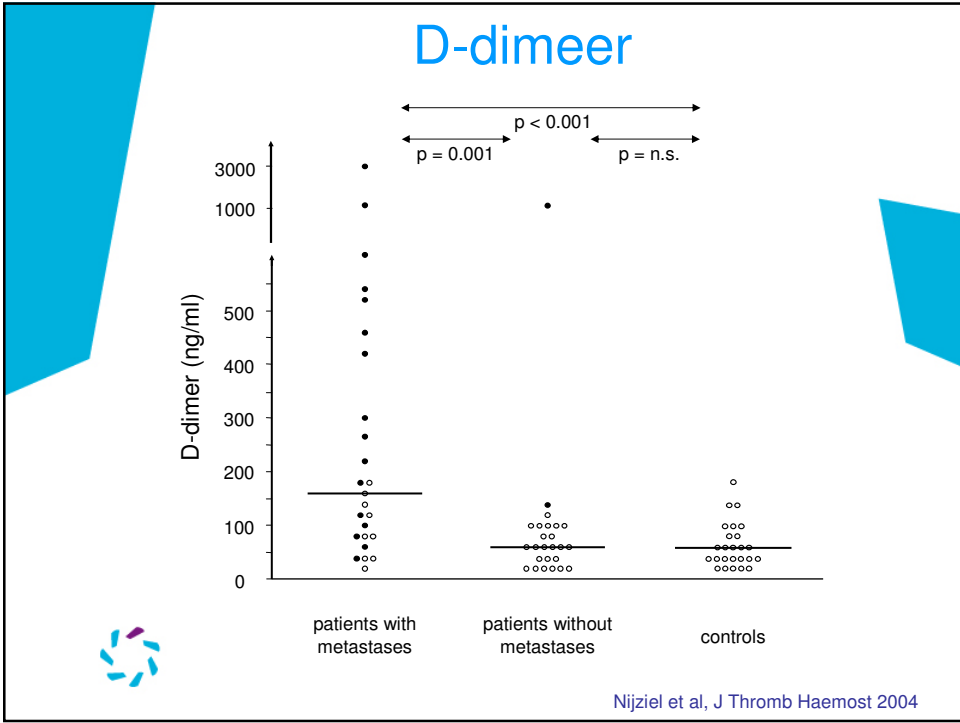


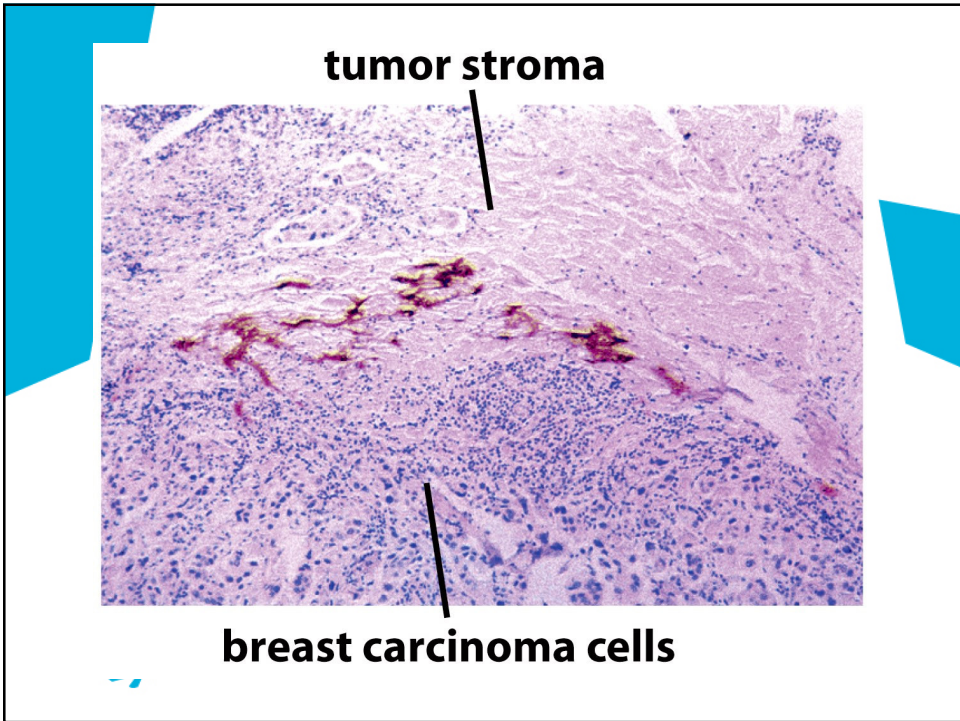
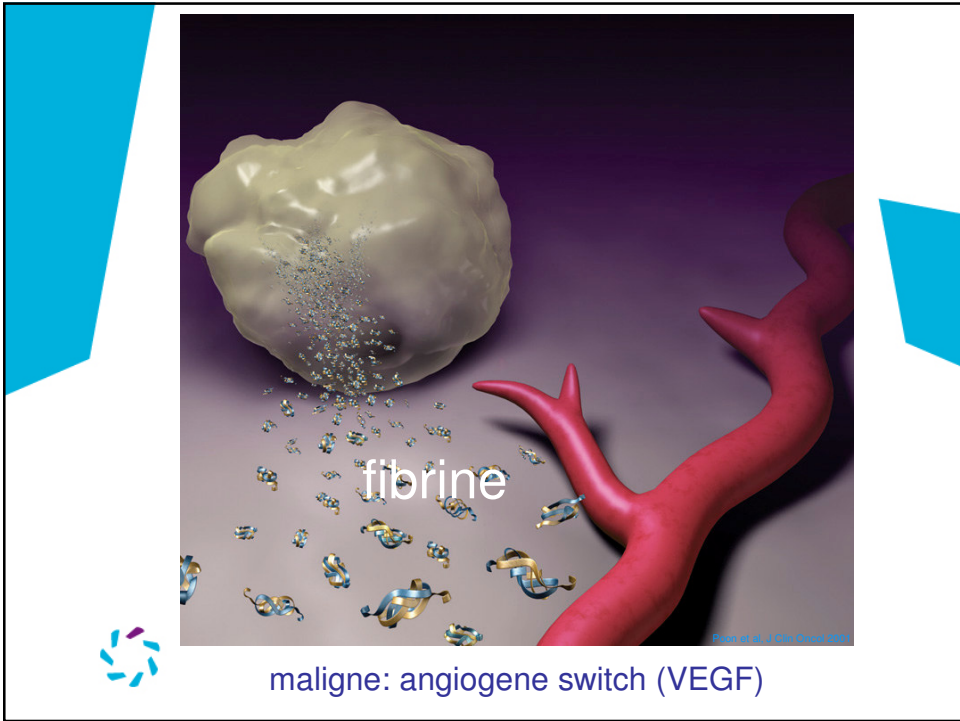
aPC resistentie



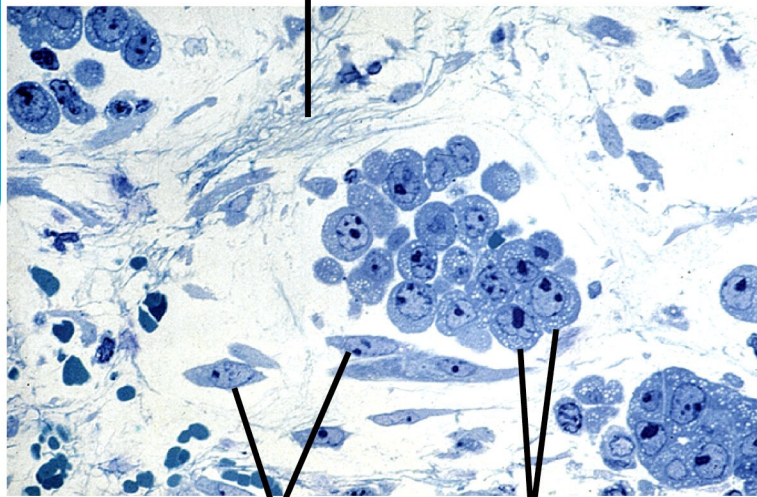
Nijziel et al, Br J Haematol 2003





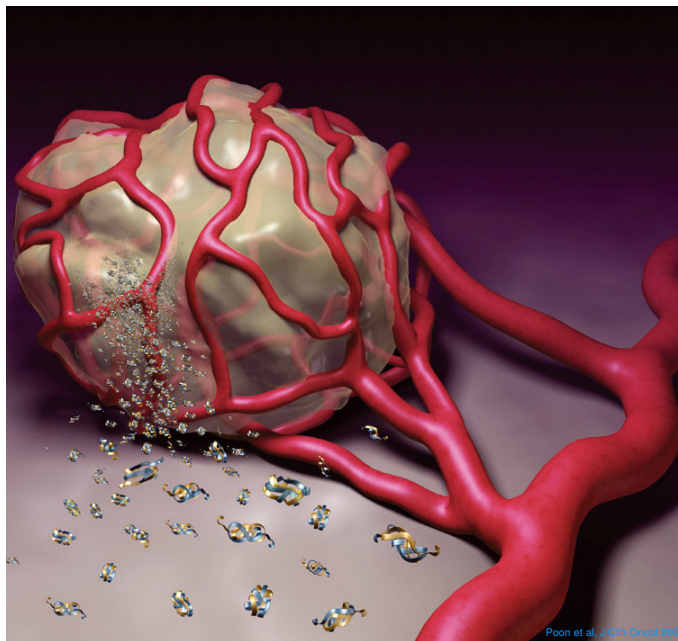


fibrin bundle

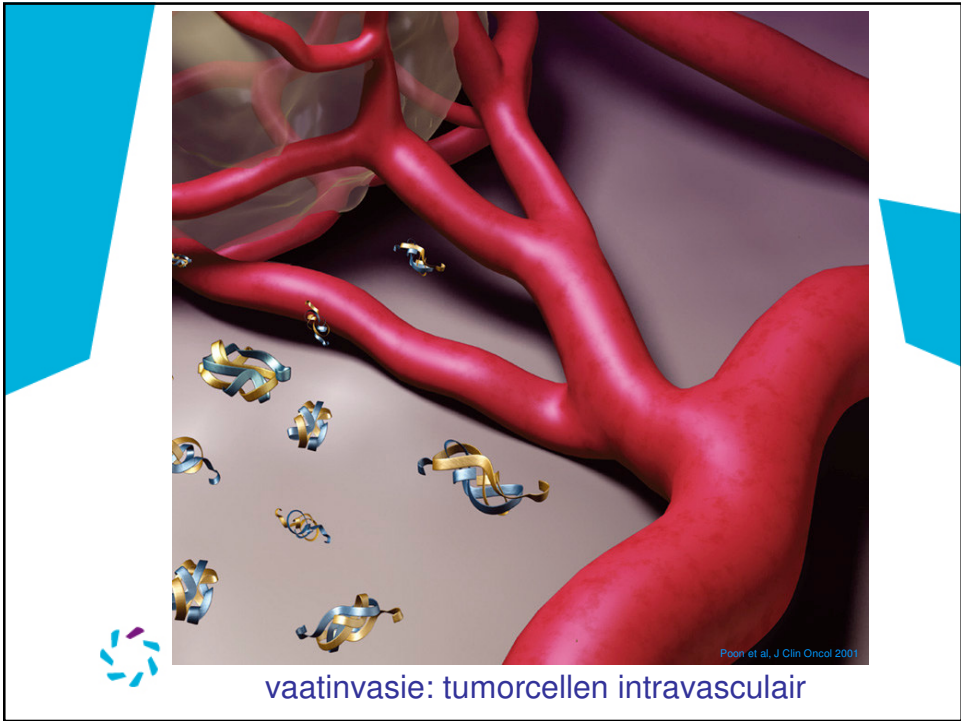


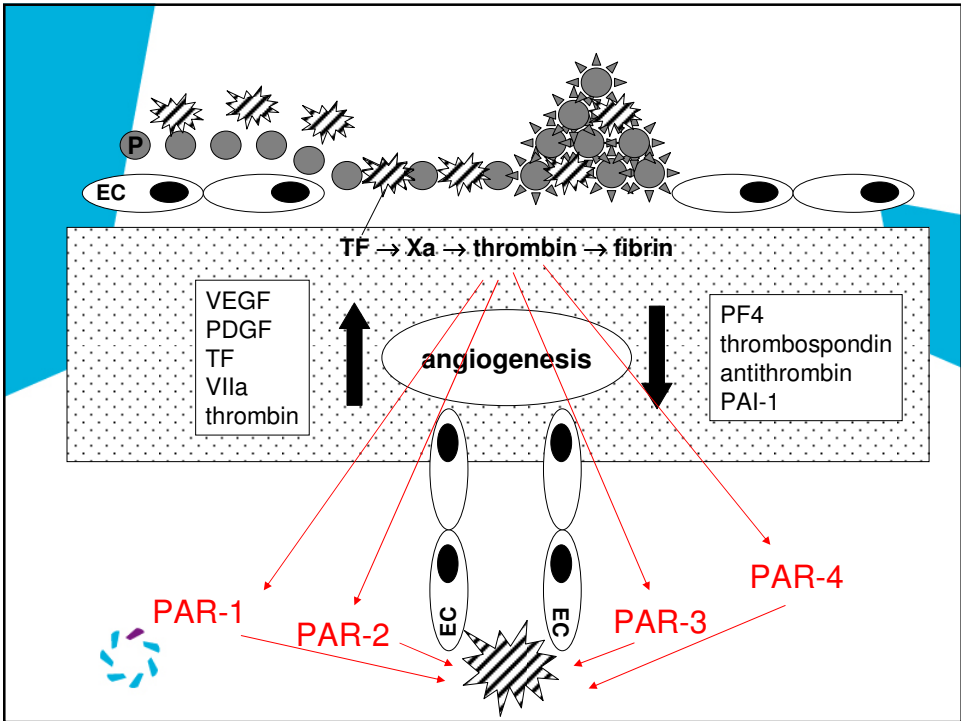
fibroblasts

cancer cells



vaatnieuwvorming → tumorgroei





conclusie

tumor gebruikt de stolling voor:

angiogenese

groei

metastasering

als afgeleide hiervan: VTE



occulte maligniteit bij 8-10 % alle iVTE !

standaard behandeling VTE anno 2009

minimaal 5 dagen LMWH (UFH)

coumarine 3 - 6 maanden

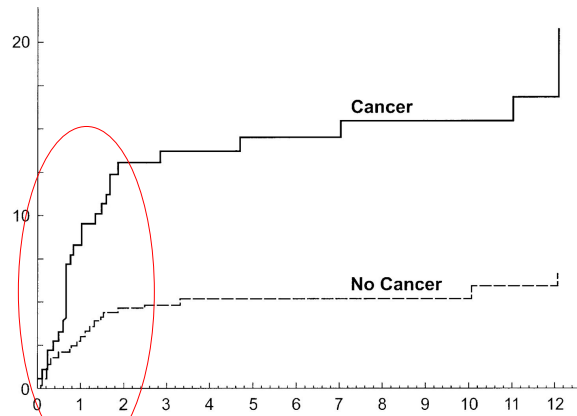
INR 2.0 - 3.0

is dit ook zo bij patiënten met een maligniteit ?



of moet de behandeling anders ?

in 20 % recidief / uitbreiding VTE met standaardregime



Prandoni et al. Blood 2002

CLOT studie

multicenter, gerandomiseerde, openlabel trial

48 centra, 8 landen

mei 1999 - oktober 2001

patiënten (≥ 18 jaar) met maligniteit met VTE

WHO 0 - 2, > 40 kg

coumarine vs. LMWH

Lee et al, N Engl J Med 2003

CLOT studie

regime 1 (standaard):

dalteparine (Fragmin®)	200E/kg	5-7 dagen
coumarine	INR 2 - 3	6 maanden

regime 2:

dalteparine (Fragmin®)	200E/kg	1 maand
	150E/kg	5 maanden

eindpunt: recidief VTE (bloeding, overlijden)

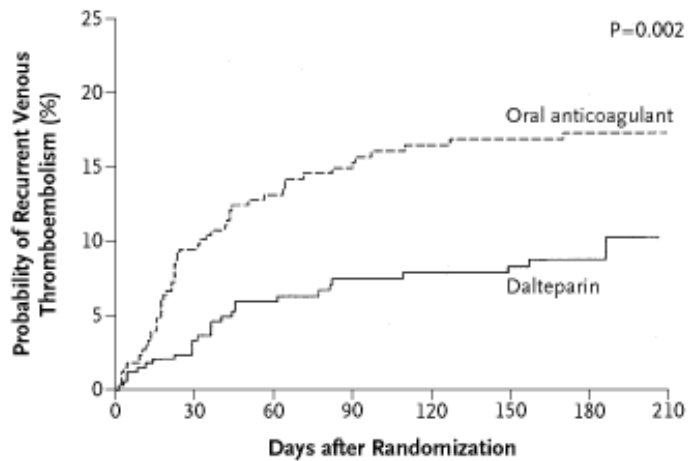


Lee et al, N Engl J Med 2003

Characteristic	Dalteparin (N=338)	Oral Anticoagulant (N=338)
Mean age (yr)	62±12	63±13
Female sex (no. of patients)	179	169
ECOG performance score (no. of patients)		
0	80	63
1	135	150
2	118	122
3†	5	3
Hospitalization status (no. of patients)		
Outpatient	169	156
Inpatient	169	182
Hematologic cancer (no. of patients)	40	30
Solid tumor (no. of patients)		
No clinical evidence of disease	36	33
Localized disease	39	43
Metastatic disease	223	232
Antineoplastic treatment (no. of patients)‡	266	259
Current smoker (no. of patients)	33	42
History of DVT or PE (no. of patients)	39	36
Recent major surgery (no. of patients)	62	67
Central venous catheter (no. of patients)	46	40
Qualifying thrombotic event (no. of patients)		
DVT alone	235	230
PE, with or without DVT	103	108



CLOT studie - recidief VTE



Lee et al, N Engl J Med 2003

CLOT studie - bloedingen

majeur:

dalteparine/coumarine	12 (3.6 %)
dalteparine	19 (5.6 %)
	p = 0.27

alle bloedingen

dalteparine/coumarine	62 (18.5 %)
dalteparine	46 (13.6 %)
	p = 0.093

Lee et al, N Engl J Med 2003

CLOT studie - conclusies

dalteparine (6 mnd) is effectiever dan coumarine

bij (solide) kankerpatiënten met VTE

minder recidief VTE

geen verhoogde kans bloedingen



advies consensus VTE 2009:

alle patiënten met solide maligniteit en VTE:

6 maanden LMWH therapeutisch 1 dd

onbeantwoorde vragen:

6 maanden voldoende ? continueren ?

osteoporose ?



betere overleving ?

uitbreiding onder LMWH - wat te doen ?

Carrier et al, JTH 2009:

70 kankerpatiënten

recidief/uitbreiding tijdens LMWH of coumarine

ophogen LMWH of over op LMWH

8.6 % verdere uitbreiding, 4.3% bloeding

mediane overleving 11.4 maanden



bij VTE screenen op kanker ?

idiopatische VTE: 8-10 % kanker in 1^e jaar

genezing mogelijk ?

niet iedereen ongerust maken ?

(invasieve) diagnostiek kan schadelijk zijn



SOMIT studie 2004

Arm 1: zeer uitgebreid

CT th/abd, gastro, colo, mammografie,
lab, tumormarkers, cystoscopie,
gynaecoloog, sputumcytologie

Arm 2: beperkt

anamnese, LO, beperkt lab, X-thorax



Trousseau studie 2009

Arm 1: uitgebreid

Anamnese, LO, beperkt Lab, X-thorax
+ CT thorax/abdomen + mammografie

Arm 2: beperkt

Anamnese, LO, beperkt Lab, X-thorax



Trousseau uitkomsten ⁽¹⁾

Anamnese, LO, Lab, X-thorax:

- 30 % verdacht
- diagnostiek: kanker bij 3 %
- 50 % gemetastaseerd:
oesofagus, maag, long



Trousseau uitkomsten ⁽²⁾

CT thorax/abdomen + mammografie:

- 2 % extra maligniteiten
- 1 jaar follow-up: 3 % vs. 5 % maligne
- geen verschil in mortaliteit



Advies: goede anamnese en LO → diagnostiek

conclusies

1. tumor heeft stolling nodig voor angiogenese, groei en metastasering
2. standaardbehandeling bij kankerpatiënten met VTE minimaal 6 maanden LMWH
3. bij uitbreiding onder Fragmin: dosis ophogen, prognose slecht
4. geen indicatie uitgebreide screening op kanker bij iVTE

