

# Syöpäpotilaan laskimotukoksen hoito

Joka viides syöpäpotilas sairastaa laskimotukoksen. Syöpäpotilailla onkin syövän tyypistä, levinneisyydestä ja hoidosta riippuen 4–7-kertainen laskimotukoksen riski normaaliväestöön verrattuna. Verisuonitukokset aiheuttavat usein syöpäpotilaan kuoleman, sillä niihin liittyy syöpäpotilailla muita tukospotilaita suurempi kuolleisuus. Laskimotukoksen varhainen havaitseminen, tehokas hoito sekä riittävän pitkä ja oikein suunniteltu tukoksen jälkeinen profylaksi parantavat ennustetta. Lääkärien tulisi huomioida syöpäpotilaiden suurentunut tukosriski erotusdiagnoosiikassa. Lisäksi syöpäpotilaita tulisi opettaa tunnistamaan laskimotukoksen oireet, varhaisen diagnoosin mahdollistamiseksi. Syöpäpotilaan laskimotukoksen hoito eroaa muiden potilaiden tukosten hoidosta, sillä pitkäkestoinen hoito pienimolekyylisillä hepariineilla on osoitettu muuta hoitoa tehokkaammaksi ja siihen liittyy myös syöpäbiologian kannalta edullisia vaikutuksia. Tukoksen hoidossa on huomioitava, että syöpähoidot voivat altistaa potilaita sekä suurentuneelle vuoto- että tukosriskille. Syöpäpotilaiden antikoagulaatiohoidon toteuttaminen vaatiikin tehostettua kliinistä seurantaa ja veren kuvan sekä hyytymisen seulontakokeiden arviointia.

**Verisuonitukokset** ovat syöpäpotilaan yleisin kuolinsyy syövän jälkeen (1). Syöpäpotilaiden laskimotukoksen riski on selvästi suurempi kuin muilla potilailla. Verrattuna normaaliväestöön laskimotukoksen riski on syöpäpotilailla nelinkertainen ja suurentuu edelleen solunsalpaajahoidojen myötä (2, 3). Joka viides syöpäpotilas sairastaa laskimotukoksen (1). Tukoksen sairastaneilla syöpäpotilailla on suurempi kuolleisuus muihin tukoksen sairasta-

neisiin potilaisiin verrattuna ja 2–4-kertainen kuolleisuus muihin syöpäpotilaisiin verrattuna (4, 5, 6, 7). Jopa 40 % tukoksen sairastaneista potilaista kuolee kuuden kuukauden kuluessa tukoksesta (4). Toisaalta laskimotukos voi olla syövän ensimmäisiä ilmentymiä, sillä joka viidennellä laskimotukoksen sairastaneella todetaan syöpä seurannassa (8). Tämä vaatii kliinistä silmää potilaan antikoagulaatiohoidon lopetusta harkittaessa, jolloin syövän ensimmäiset merkitkin voivat paljastua. Ennen antikoagulaation lopettamista tulisi erityisesti idiopaattisen tukoksen sairastaneille harkita anamneesin ja statuksen perusteella suunnattuja lisätutkimuksia.

Myös tukosten uusiutumisen riski on syöpäpotilailla poikkeuksellisen suuri. Syöpäpotilaiden tukoksen vuosittaiseksi uusiutumisen riskiksi on arvioitu 15–20 % (9, 10). Riskin suuruuteen vaikuttavat syövän laatu, mahdollinen metastasointi, sairastetun tukoksen laajuus ja sijainti sekä potilaan aiemmat tukokset (10). Perinnöllisen tukostaipumuksen vaikutuksesta syöpäpotilaan jo valmiiksi suurentuneeseen tukosriskiin on ristiriitaisia tuloksia (5, 10).

Syöpä altistaa tukoksille useilla erilaisilla mekanismeilla, ja tukosriskiä lisääviä tekijöitä tunnetaan useita (TAULUKKO 1). Syöpään liittyy kiihtynyt hyytymisaktiivisuus, joka johtuu prokoagulaatiivisten tekijöiden, kuten syöpäsolujen erittämän kudostekijän lisääntymisestä (11, 12). Hyytymisaktiivisuutta kuvaa lisääntynyt trombiini-antitrombiinikompleksien määrä, fibriinin hajoamistuotteiden lisääntyminen ja protrombiinin aktivaatiotuotteiden lisääntyminen. Fibriinin muodostus ja hajoaminen on kiihtynyttä, ja syöpään liittyy myös lisääntynyt verihiihtalektiivisuus (1). Syövän hoitoihin, erityisesti trombogeeniin lääke- ja hormonihoitoihin sekä kirurgiaan tiedetään liittyvän suurentunut tukosriski. Lisäksi kes-

**TAULUKKO 1.** Syöpäpotilaan tukosriskiä lisäävät tekijät (5, 13).

Syöpään liittyvät riskitekijät
Aktiivinen syöpä Erittäin suuren tukosriskin syöpä: haima-, maha-, aivosyöpä Suuren tukosriskin syöpä: gynekologinen, rakko-, munuais-, keuhkosyöpä, lymfooma, myeloproliferatiivinen tauti (polycythaemia vera, essentiaalinen trombosytoosi, myelofibroosi) Edennyttä tai metastoittavaa syöpä Runsas paikallinen lymfadenopatia tai kasvain, johon liittyy suonikompressiota
Laboratoriolöydöksiin liittyvät riskitekijät
Trombosyyttimäärä > 300 x 10 <sup>9</sup> /l ennen solunsalpaajia Leukosyyttimäärä > 11 x 10 <sup>9</sup> /l ennen solunsalpaajia Hemoglobiini < 100 g/l tai erytropoiesia stimuloivien lääkkeiden käyttö
Hoitoon liittyvät riskitekijät
Merkittävä leikkaus Keskuslaskimokatetri Lääkehoidot, joihin liittyy suurentunut tukosriski talidomidi tai lenalidomidi + suuriannoksinen kortikoidi Hormonihoito hormonikorvaushoito, ehkäisytabletit, tamoksifeeni tai raloksifeeni
Potilaskohtaiset riskitekijät
Aiempi laskimotukos Perinnöllinen tai hankinnainen trombofilia (esim. fosfolipidivasta-aineet, FV Leiden, protrombiini geenimutaatio) tai trombofiilinen tila (esim. raskaus) lääkkäät potilaat Heikentynyt suorituskyky tai aktiivisuus Liitännäissairaudet Infektio, munuaisten vajaatoiminta, keuhkosairaus, sydämen vajaatoiminta, tromboembolinen valtimosairaus Tupakointi Lihavuus

kuslaskimokatreihin on osoitettu liittyvän suurentunut yläraajatukoksen riski vierasesi-  
neen kontaktiaktivaation, mekaanisen ahtau-  
tumisen ja infektioiden seurauksena (5). Syö-  
päkäsivain ja lymfadenopatia voivat vaurioittaa  
verisuonten endoteelia ja ahtauttaa suonien me-  
kaanisesti ja altistaa tukoksille (13). Syöpäpo-  
tilaiden vähentynyt aktiivisuus ja mahdollinen  
immobilisaatio sekä suurentunut infektioriski  
638 vaikuttavat myös tukosalttiuteen (13).

Tavanomaisten alaraajojen laskimotukosten ja keuhkoembolioiden lisäksi syöpäpotilaiden tukokset voivat ilmetä sijainniltaan epätaval-  
lisissa paikoissa, kuten yläraajan tai vatsan alueella (7). Syöpäpotilaiden erityispiirteenä on tukoksen ilmeneminen myös varfariinihoi-  
don aikana. Varfariinilla hoidettujen syöpäpo-  
tilaiden tukoksen uusiutumisen riski (20,7 %) on merkittävästi suurempi kuin syöpää sairasta-  
mattomilla potilailla (6,8 %) (9).

## Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito

**Antikoagulaatiohoito.** Pienimolekyylisten hepariinien (low molecular weight heparin) teho on syöpäpotilailla osoitettu varfariinia paremmaksi sekä uusintatukosten estossa (suhteellinen riskin pienenemä 53 %) että kuolleisuuden vähenemisessä (1,7,13, 14, 15). Aktivoituneella hyytymisjärjestelmällä tiedetään olevan rooli syövän etenemisessä, johon antikoagulaatiohoidolla vaikuttaa olevan edullisia vaikutuksia (12, 13). Syy pienimolekyy-  
listen hepariinien varfariinia suotuisampaan vaikutukseen ei ole täysin selvä. Tutkimukset viittaavat siihen, että hepariineilla olisi tehok-  
kaamman tukoksen eston lisäksi tukoksen hoitoon liittymättömiä antineoplastisia vai-  
kutuksia (12, 13). Pienissä tutkimuksissa on saatu viitteitä edullisesta vaikutuksesta ennus-  
teeseen syöpäpotilailla, joilla ei ole sairastet-  
tua tukosta, eikä tauti ole metastasoituneessa vai-  
heessa (13). Tämä alue on aktiivisen tutki-  
muksen kohteena, mutta koska laaja kliininen näyttö puuttuu vielä, eivät löydökset toistai-  
seksi vaikuta tukosta sairastamattomien poti-  
laiden hoitoon.

Syöpäpotilaiden tukokset tulisi hoitaa pie-  
nimolekyyllisillä hepariineilla tai poikkeusti-  
lanteissa hepariini-infuusiolla. Annos riippuu  
valitusta valmisteesta ja ajankohdasta, jotka  
esitetään **TAULUKOSSA 2**. Syöpätaudin ollessa  
aktiivinen, ei varfariinia ja suoraa suun kautta  
otettavia antikoagulantteja tule käyttää laski-  
motukoksen hoitoon (1, 5, 7, 16, 10). Niillä ei  
ole osoitettu kuolleisuuden vähenemää syö-  
pötilailla, molempiin liittyy interaktioita syö-  
vän hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa,

**TAULUKKO 2.** Syöpäpotilaan tukoksen lääkehoitovaihtoehdot.

Lääkeaine	Profylaksiannos	Hoitoannos	Jatkohoito	Huomioitavaa**
Pienimolekyyliset hepariinit				
daltepariini*	5 000 IU x 1 s.c. 7 500 IU x 1 s.c. jos painoindeksi yli 35 kg/m <sup>2</sup>	200 U/kg x 1 s.c. (korkeintaan 18 000 IU) ensimmäiset 30 vrk, jatkohoito 150 U/kg x 1 s.c.	Alkuvaiheen*** jälkeen suositellaan kaikilla pienimolekyylisillä hepariineilla lääkkeillä jatkohoitoa 20–25 %:n redusoidulla annoksella (27)	Annosreduktio munuaisten vajaatoiminnassa 30–50 %, ja trombosytopeniassa
enoksapariini*	40 mg x 1 s.c.	1 mg/kg x 2 s.c., alkuvaiheen*** jälkeen 1,5 mg/kg x 1 s.c.	Hoitoannoksisen pienimolekyylisen hepariinin läpi tulleen tukoksen hoitoon suositellaan 25 %:n annoksen suurentamista tai vaihtoa fondaparinuuksiin, jos mekaaninen kompressio, HIT tai muu syy ei selitä tukosta (5, 7, 16, 17)	Annosreduktio munuaisten vajaatoiminnassa 30–50 %
tintsapariini*	3 500 IU x 1 s.c. 4 500 IU x 1 s.c.	175 U/kg x 1 s.c.		Varovaisuus maksan vajaatoiminnassa
Fraktioimaton hepariini	ei käytetä	80 U/kg bolus i.v., sitten jatkuva infuusio 18 U/kg i.v, tavoite APTT 2–2.5 x lähtöarvo	Jatkohoito pienimolekyylisellä hepariinilla	
Fondaparinuuksi	2,5 mg x 1 s.c.	5 mg x1 (< 50 kg), 7,5 mg x1 (50–100 kg), 10 mg x1 (> 100 kg)	HIT-potilaiden hoitoon Mahdollisesti suurentunut vuotoriski pidempi T1/2 huomioiden (7, 28, 29).	Varovaisuus/annoksen pienentäminen munuaisten vajaatoiminnassa, iäkkäillä ja < 50 kg

\* Erytyiskorvattava kuusi kuukautta syöpäpotilaan tukoksesta reseptimerkinnällä. Lisäksi daltepariini kuuden kuukauden jälkeen B-lausunnolla.

\*\* Vuotoriski huomioidaan käytännön hoidon toteutuksessa yksilöllisesti

\*\*\*Alkuvaiheen kesto riippuu kliinistä tilanteesta, 1–3 kuukautta. Varovaisuutta annosreduktiossa suositellaan käytettäessä enoksapariinia kerta-annoksena vaikean tukoksen sairastaneilla, sillä tästä annostelusta on muita heikompi näyttö näillä potilailla

s.c. = ihon alle, i.v. = suoneen

ja pahoinvointia aiheuttavien syöpähoitojen aikana niiden imeytyminen voi vaarantua (1, 7). Lisäksi lyhyemmän vaikutusaikansa ja osittaisen kumottavuutensa vuoksi pienimolekyyliset hepariinit ovat niitä turvallisempia, kun huomioidaan syöpään ja sen hoitoihin liittyvä suurentunut vuotoriski. Harvemmin käytetty suora hyytymestekijä X:n estäjä fondaparinuuksi on hoitovaihtoehto erityistilanteissa. Sitä voidaan käyttää hepariinin indusoimaa trombosytopeniaa (HIT) sairastavilla potilailla (5, 7).

Pienimolekyylisten hepariinien valintaan vaikuttavat potilaskohtaiset tekijät. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla suositetaan tintsapariinia ja maksan vajaatoimintapotilailla puolestaan enoksapariinia tai daltepariinia.

Antikoagulaatiohoitoa suunniteltaessa ja toteutettaessa on syytä huomioida, että syöpäpotilailla on suurentunut vuotoriski (7). Tämän vuoksi potilaita tulisi seurata tiiviisti ja tarvittaessa uudelleen arvioida lääkityksen tarve ja annostelu. Antikoagulaatiohoito edellyttää toistuvaa seurantaä verikokeiden, vuotooireiden ja potilaan toiveiden osalta (10). Verikokein suljetaan pois vuotoriskiä aiheuttava anemia ja trombosytopenia. Lisäksi plasman kreatiniinipitoisuutta on syytä seurata pienimolekyylisten hepariinien kumuloitumisriskin arvioimiseksi. Antikoagulaation vasta-aiheet on esitetty **TAULUKOSSA 3**.

Jos syöpäpotilaalla todetaan tukos varfariinihoidon aikana, vaihdetaan hoidoksi pienimolekyyliset hepariinit niiden paremman te-

**TAULUKKO 3.** Antikoagulaatiohoidon vasta-aiheet (5).

Absoluuttiset vasta-aiheet
Tuore keskushermostovuoto
Suuren vuotoriskin kallonsisäinen tai spinaalinen muutos
Merkittävä aktiivinen vuoto
Spinaalianestesia tai lannepisto
Suhteelliset vasta-aiheet
Krooninen, kliinisesti merkittävä vuoto (< 48 t)
Trombosytopenia (< 50 x 10 <sup>9</sup> /l)
Trombosyyttien toimintahäiriö (uremia, lääkkeet, verenvuotosairaus, dysplastinen hematopoiesi)
Tuore merkittävä leikkaus ja suurentunut vuotoriski
Verenvuototauti tai hankinnainen koagulopatia
Suurentunut kaatumisriski

hon vuoksi. INR-pitoisuuden suurentaminen varfariinihoidossa ei lisää hoidon tehoa, mutta altistaa vuodoille (7).

Koska syöpää usein seurataan kuvantamistutkimuksin, löydetään syöpäpotilailta oireettomia syviä laskimotukoksia. Sattumalöydöksen ja oireiseen keuhkoemboliaan on todettu liittyvän yhtä suuri uusintatukoksen ja kuoleman riski (1, 17). Näin ollen sattumalöydöksenä todettu tukos suositellaan hoidettavaksi kuten oireinen tukos (5, 16, 10).

**Hoidon kesto.** Kansainväliset hoitosuosituksot ohjeistavat syöpäpotilailta käytettäväksi pitkäkestoisia, hoitoannoksia pienimolekyylisiä hepariineja (3–6 kuukautta), koska syöpäpotilaan tukoksen uusiutumisen riski on suurentunut (5, 16, 10). Hoitoa suositellaan jatkettavaksi, kunnes syöpähoidot ovat päättyneet ja syöpä on remissiossa (5, 16). Käytännössä voidaan 3–6 kuukautta syvän laskimotukoksen ja kuusi kuukautta keuhkoembolian toteamisen jälkeen siirtyä profylaktiseen annosteluun. Pienimolekyyliset hepariinit ovat syöpäpotilaille erityiskorvattavia kuuden kuukauden ajan sairastetusta tukoksesta (reseptimerkintä vaaditaan), minkä jälkeen lääkkeet ovat peruskorvattavia (TAULUKKO 2).

Poikkeuksena pitkään antikoagulaatiohoitoon ovat keskuslaskimokatetrin provosoimat yläraajatukokset, joiden hoidossa katetrin poistoa ja kolmen kuukauden hoitoa pidetään

riittävänä. Vaihtoehtoisesti voidaan jatkaa antikoagulaatioita kunnes katetri on poistettu (7, 10). Myös pienen ja distaalisen tai selvästi altisteisen alaraajatukoksen uusimismisriskiä pidetään muita tukoksia pienempänä (10). Tällainen tukos voidaan hoitaa lyhempikestoisella antikoagulaatiolla. (10).

#### **Tukoksen hoidon jälkeinen profylaksi.**

Koska syöpähoitoihin liittyy suurentunut tukosriski (solunsalpaajat, sädehoito, leikkaus) antikoagulaatiota suositellaan jatkettavaksi remission saavuttamisen ja syöpähoitojen loppettamisen jälkeen 3–6 kuukauden ajan (10). Pienimolekyyliset hepariinit ovat varfariiniin nähden ensisijainen valinta myös pitkittyvässä antikoagulaatiohoidossa erityisesti potilailla, joilla on edennyt tai metastoittava syöpä (10, 16). Syöpähoitojen loppumisen ja remission saavuttamisen jälkeen voidaan varfariinihoitoon siirtymistä harkita kuusi kuukautta pienimolekyylisen hepariinihoidon jälkeen, jos potilaalla on pysyviä tukosriskitekijöitä (16). Eri-tyistilanteissa, erityisesti muiden sairauksien puoltaessa lääkitystä, voidaan jatkohoidoksi harkita asetyylisalisyylihappoa tai statiinia, joilla on osoitettu laskimotukoksia estävää vaikutusta, jälkimmäisellä myös syöpäsairauden yhteydessä (18). Palliatiivisessa hoidossa tukosprofylaksin käyttöä tulee rajoittaa kliinisen tilanteen mukaan. Käytettäessä pitkäkestoista pienimolekyylistä hepariinihoitoa tulee ottaa huomioon, että siihen voi liittyä suurentunut osteoporoosin riski. Suun kautta otettavaan antikoagulaatioon verrattuna pienimolekyylisiä hepariineja käytävillä luuston tiheyden on raportoitu heikentyneen vuoden seurannassa 1,8 % vs 3,1 % verrokiryhmään nähden ja kahden vuoden seurannassa 2,6 % ja 4,8 % (5, 19). Toisaalta ristiriitaisiakin tuloksia on esitetty (7). Potilaan luuston kuntoon vaikuttavat muut tekijät, kuten riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti, tulee optimoida pitkäaikaisessa hoidossa pienimolekyylisillä hepariineilla.

**Tehostettu hoito.** Hemodynaamisesti epävakaiden keuhkoemboliapotilaiden ja vaikeiden alaraajatukosten hoidossa vaihtoehtoja ovat systeeminen ja paikallisen liuotushoito sekä angioradiologinen tai kirurginen trombektomia (20). On kuitenkin huomioitava,

että metastasoinut syöpä on suhteellinen, ja keskushermoston kasvain ehdoton, liuotushoidon vasta-aihe suurentuneen vuotoriskin vuoksi (20). Suurimmassa osassa liuotushoitoa koskeneista tutkimuksista syöpä on ollut poissulkukriteeri, mutta rajallisessa määrässä pieniä yksikeskustutkimuksia tulokset viittaavat siihen, että syöpäpotilaiden tulokset vastaisivat muun väestön tuloksia (7). Syöpäpotilaan tehostetun ja invasiivisen hoidon hyödyt ja riskit tulee aina arvioida yksilöllisesti.

**Lääkkeetön hoito.** Hoitosukkien käyttöä suositellaan, koska sen on osoitettu puolittavan posttromboottisen oireyhtymän ilmaantumisen (5, 10, 20). Toisaalta hiljattain julkaistussa tutkimuksessa hoitosukat eivät vähentäneet merkittävästi posttromboottisen oireyhtymän riskiä (21). Kun antikoagulaatiohoito on aloitettu, voidaan syvää laskimotukosta sairastava potilas mobilisoida, ja distaalista alaraajatukosta sairastava potilas kotiuttaa (20).

Jos antikoagulaatiohoito on potilaalle vasta-aiheinen (TAULUKKO 3) tai antikoagulaatio ei muusta syystä toteudu ja todetaan alaraajan syvä laskimotukos, voidaan harkita alaonttolaskimoon asennettavaa suodatinta (5, 10, 16). Alaonttolaskimoon asennetuista suodattimista on näillä potilailla lyhytaikainen hyöty, mutta ne eivät sovellu pitkäaikaiseen hoitoon. Antikoagulaatioon tulisi siirtyä, heti kun se on mahdollista, sillä suodattimella hoidetuilla potilailla on todettu enemmän uusiutuvia tukoksia, suodattimen tukoksia, kuolemaan johtaneita keuhkoembolioita sekä suodattimen asennukseen ja käyttöön liittyviä komplikaatioita (7, 22).

**Muut tukokset.** Erityisesti vatsan alueen syöpää sairastavilla potilailla on suurentunut riski saada vatsan alueen laskimotukos (portti-, perna-, mesenteriaali- tai maksalaskimot). Haiman adenokarsinoomaa sairastavilla tukoksia todettiin lähes neljänneksellä potilaista (7). Vatsan alueen laskimotukosten hoidosta on niukasti tietoa erityisesti syöpäpotilailla. Hoitosuosituksien ohjeistavat hoitamaan oireiset tukokset. Jos potilaalla ei esiinny lainkaan (truly asymptomatic) oireita ja radiologisesti todetaan viitteet kroonisesta tukoksesta, voidaan antikoagulaatiohoidon aloittamat-

## YDINASIAT

- ▶ Lääkärin tulee kiinnittää erityistä huomiota syöpäpotilaan tukosriskiin ja lisäksi varmistaa, että potilas tunnistaa tukoksen oireet ja osaa tarvittaessa hakeutua hoitoon.
- ▶ Suurentuneen tukosriskin vuoksi syöpäpotilaan tromboosiprofylaksin tarve tulee arvioida altistetilanteissa.
- ▶ Syöpäpotilaan laskimotukoksen hoitoon liittyy erityispiirteitä: hoito toteutetaan paremman tehon vuoksi pienimolekyylisellä hepariinilla, ja syöpähoitoihin liittyvä vuotoriski tulee huomioida.
- ▶ Antitromboottisen hoidon tulee olla riittävän pitkä, ja sen kesto arvioida tulee ottaa huomioon syöpähoitoon liittyvän aktiivisuuden sekä sen hoitoihin liittyvä suurentunut tukosriski.

ta jättämistä harkita yksilöllisesti riskitekijät huomioiden (aiemmat tukokset, muut tukosriskitekijät, aktiivisuus hyytymistä mittaavissa verikokeissa) (5, 7). Tässä tapauksessa suositellaan kuvantamisen toistamista mahdollisen progression havaitsemiseksi.

Syöpäpotilailla tavataan myös raajojen tromboflebiittejä. Kuten muillakin potilailla, suositellaan tromboflebiitin hoitamista pienimolekyylisillä hepariineilla vähintään 4–6 viikon ajan (10). Lihaslaskimotukos hoidetaan kuten syvä laskimotukos.

### Laskimotukosten ehkäisy syöpäpotilailla

Koska syöpäpotilaiden leikkauksiin liittyy selvästi suurentunut tukosriski, potilaille tulisi antaa tromboosiprofylaksi, jota suuren riskin leikkauksissa (vatsan ja lantion alueen leikkaukset, ortopedia) tulisi jatkaa jopa kuukauden ajan (16, 20, 23). Suurentuneen tukosriskin vuoksi sairaalassa konservatiivisesti hoidetuille syöpäpotilaille tulisi aloittaa tromboosiprofylaksi immobilisaation pitkeytyessä (5, 16). Konservatiivisesti hoidetuilla potilailla

profylaksiannoksen pienimolekyylisen hepariinihoidon on osoitettu puolittavan tukosten ilmaantuvuuden (13). Syöpää sairastavien potilaiden suositus perustuu näihin konservatiivisesti hoidettujen sairaalapotilaiden aineistoihin (syöpäpotilaita 5–15 %), sillä kontrolloituja tutkimuksia ei syöpäpotilailla erikseen ole tehty (13).

Sen sijaan polikliinisesti hoidetuilla syöpäpotilailla profylaksin hyötyä on vaikeampi arvioida. Profylaksista hyötyvät talidomidilla tai lenalidomidilla hoidetut myeloomapotilaat, joiden antiangiogeeniseen lääkitykseen liittyy suurentunut tukosriski. Muilla syöpäpotilasryhmillä tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Potilaiden tukosriskiä ja siten profylaksin tarvetta on pyritty arvioimaan riskilaskurein. Solunsalpaajilla hoidettujen potilaiden erityisen suuren tukosriskin tunnistamiseksi on kehitetty ja validoitu Khorana-pisteytys (TAULUKKO 4) (13, 24). Vaikka riskiluokittelemattomassa polikliinisesti hoidettujen syöpäpotilaiden joukossa profylaksi ei vaikuttanut hyödylliseltä, jälkianalyysien mukaan suuren tukosriskin potilaat hyötyisivät profylaksista (17). Tähän perustuen osa asiantuntijoista suositaa suuren riskiryhmän potilaille yksilöllisesti harkittavaksi tromboosiprofylaksia yhteisymmärryksessä potilaan kanssa (5, 16). Syöpäpotilaat, kuten myös muut suuren tukosriskin potilaat, hyötyvät myös lääkkeettömästä profylaksista (tukisukat, immobilisaation välttäminen ja

riskitilanteiden tunnistaminen) sekä potilasohjauksesta (25).

## Syövän hoitoon liittyvät erityistilanteet

Syöpäpotilaiden antikoagulaatiohoitoon liittyy 2,5-kertaa suurempi vuotoriski kuin antikoaguloituilla syöpää sairastamattomilla potilailla (12,4 % vs 4,9 %) (5). Riski on erityisen suuri ensimmäisten hoitopäivien ajan. Vuotoriskiä lisäävät muun muassa syövän vaikeusaste, tuumoreiden vaskulaarinen invaasio sekä trombosytopenia (5).

Sytostaattihoitojen aiheuttamat trombosytopeniat lisäävät vuotoriskiä erityisesti antikoagulaatiohoidon aikana. Trombosytopenisen potilaan hoitoon on suositeltu kahta vaihtoehtoista strategiaa. Pienimolekyylisen hepariinihoidon annosta on suositeltu pienennettäväksi trombosyyttien laskiessa alle  $50 \times 10^9/l$  ja tauotettavaksi määrän ollessa alle  $25 \times 10^9/l$  tai vaihtoehtoisesti suositellaan annettavaksi trombosyyttisiirtoja (1, 7). Lisäksi on hyvä ottaa huomioon, että myös anemia lisää vuotoriskiä: pienen hematokriitin on osoitettu suurentavan vuotoriskiä merkittävästi (26). Näin ollen antikoagulaatiohoidon aikana tulisi paitsi tarvittaessa korvata trombosyyttivajetta, myös harkita punasolusiirtoja pienillä, alle 30 %:n hematokriittiosuuksilla. Raudanpuute on tavallista, ja myös folaatin

**TAULUKKO 4.** Syöpäpotilaan solunsalpaajahoitoon liittyvän tukosriskin arviointi – Khorana-pisteytys.

Potilaskohtaiset tekijät		Pisteet
Primaarikasvaimen sijainti		
Erittäin suuri riski (maha- tai haimasyöpä)		2
Suuri riski (keuhko-, gynekologinen-, rakko- tai kivessyöpä, lymfooma)		1
Trombosyyttimäärä $\geq 350 \times 10^9/l$ ennen solunsalpaajia		1
Hemoglobiini alle 100 g/l tai erytropoiesia stimuloivien lääkkeiden käyttö		1
Leukosyyttimäärä $> 11 \times 10^9/l$ ennen solunsalpaajia		1
Painoindeksi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$		1
Pistemäärä	Riskiryhmä	Oireisen SLT:n riski, %
0	Pieni	0,8–3
1,2	Kohtalainen	1,8–8,4
3	Suuri	7,1–41

ja B12-vitamiinin vaje voivat aiheuttaa korjattavissa olevaa anemiaa. Verenvuotoriskin arvioimiseksi tulisi kontrolloida aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (APTT) ja tromboplastiiniaika ja tarvittaessa pyrkiä korjaamaan poikkeavuudet jälkimmäisessä K-vitamiinikorvauksella. K-vitamiini korjaa vitamiinin puutteesta johtuvat tromboplastiiniajan poikkeavuudet, muista syistä johtuvaan hyytymistekijävajeeseen siitä ei ole apua. Vuotoriskissä olevalle potilaalle ei K-vitamiinin annosta kuitenkaan ole haittaa.

Sytopenioiden ja lääkeinteraktioiden vuoksi varfariinia ei suositella antikoagulaatioksi niillekään potilaille, joiden hoidon indikaatio ei ole akuutti tukos (esimerkiksi eteisvärinäpotilaat). Pienimolekyylinen hepariinihoito on ketterämpiin tautotettavissa erilaisten toimenpiteiden yhteydessä, ja hoitoihin mahdollisesti liittyvä oksentelu ja syömättömyys ei vaaranna antikoagulaatiohoidon toteutumista (10). Vuotoriskissä olevalle potilaalle voidaan käyttää profylaksiannosta tai suurennettua profylaksiannosta, sillä täysi antikoagulaatiohoitoannos altistaa verenvuodolle.

Jos potilas on hiljattain sairastanut tukoksen, tulisi kiireettömiä leikkauksia siirtää, kunnes antikoagulaatiohoito on ollut käytössä vähintään joitakin viikkoja. Jos tukos on ollut laaja, on suositeltavaa lykätä kiireetöntä leikkausta pidempäänkin, sillä antikoagulaation tauottaminen ja leikkauksesta seuraava lisääntynyt hyytymisaktivaatio voivat altistaa potilaan tukoksen etenemiselle. Syöpäleikkauksen siirtäminen ei kuitenkaan aina ole mahdollista. Näissä tilanteissa antikoagulaatio tulisi tauot-

taa mahdollisimman lyhyeksi aikaa, kuitenkin huomioiden leikkauksen ja potilaan yksilölliset tukos- ja vuotoriskit.

## Lopuksi

Syöpään tiedetään liittyvän lisääntynyt tukosalttius. Toisaalta myös hyytymisaktiivisuus saattaa edistää syövän etenemistä. Syöpäpotilaiden on todettu hyötyvän pienimolekyylisestä hepariinista varfariiniin verrattuna, vaikka muilla potilasryhmillä näiden välillä tukoksen ehkäisyssä ei ole todettu merkittävää eroa. Sen lisäksi syöpäpotilailla vaikuttaisi olevan pienimolekyylisestä hepariinista myös tukoksen hoitoon liittymättömiä etuja. Pienimolekyylisten hepariinien käyttö ei kuitenkaan ole tois-taiseksi indisoitua tukosta sairastamattomalla potilaalla: kliiniset tutkimukset tällä erityisryhmällä ovat käynnissä. Pienimolekyylinen hepariini on edullinen syöpäpotilailla myös vähäisten interaktioiden vuoksi, ja vuototilan-teissa sen lyhytvaikutteisuudesta on hyötyä. Suoria antikoagulantteja ei tule käyttää syöpäpotilailla interaktio- ja vuotoriskin vuoksi. Lisäksi vertailunäyttö pienimolekyyliseen hepariiniin puuttuu. ■

**AINO LEPÄNTALO, LT, HM, kliinisen hematologian erikoislääkäri**  
Hyytymishäiriöyksikkö, hematologian klinikka,  
HYKS Syöpäkeskus

### SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio (LeoPharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Baxter, Bristol-Myers Squibb, LeoPharma, Mundipharma, Pfizer Sanquin)

## Summary

### Treatment of venous thrombosis in a cancer patient

One out of five cancer patients develop venous thrombosis, the risk thereof being 4-7-fold in cancer patients compared with the normal population. Venous thromboses in cancer patients are associated with a higher mortality than in other thrombotic patients. Early detection, effective treatment of venous thrombosis along with sufficiently long and appropriately planned post-thrombotic prophylaxis will improve the prognosis. The treatment of venous thrombosis in a cancer patient differs from that in other patients, as prolonged treatment with low molecular weight heparins has been shown to be more effective than other treatments and is likely to be accompanied by favorable effects as regards cancer biology.

## KIRJALLISUUTTA

1. Soff GA. Pathophysiology and management of thrombosis in cancer: 150 years of progress. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:346–51.
2. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648–55.
3. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712–23.
4. Lee AY, Levine MN, Baker RI, ym. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: venous thromboembolic disease, version 2.2013. NCCN Guidelines 2013. [http://www.nccn.org/professionals/physicians\\_GLS/Pdf/vte.PDF](http://www.nccn.org/professionals/physicians_GLS/Pdf/vte.PDF).
6. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458–64.
7. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013;122:2310–7.
8. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:684–91.
9. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, ym. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, ym. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S–94S.
11. Lassila R. Syöpä ja tromboosi. *Suom Lääkäril* 2007;62:619–23.
12. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401–10.
13. Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:437–49.
14. Akl EA, Barba M, Rohilla S, ym. Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a cochrane systematic review. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:21.
15. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, ym. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123–9.
16. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, ym. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189–204.
17. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:626–30.
18. Khemasuwan D, Divietro ML, Tangdhanakanond K, Pomerantz SC, Eiger G. Statins decrease the occurrence of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Med* 2010;123:60–5.
19. Wawrzyńska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, Hajduk B, Torbicki A. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:64–7.
20. Laskimotukos ja keuhkoembolia [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 28.6.2010]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
21. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, ym. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880–8.
22. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, ym. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998;338:409–15.
23. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, ym. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S–226S.
24. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902–7.
25. Joutsu-Korhonen L, Armstrong E, Mäkipernaa A, ym. Laskimotukostaipumus ja potilasohjaus. *Suom Lääkäril* 2009;64:3535–40.
26. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, ym. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873–82.
27. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi85–92.
28. Nagler M, Haslauer M, Willemin WA. Fondaparinux – data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res* 2012;129:407–17.
29. van Doornaal FF, Raskob GE, Davidson BL, ym. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thromb Haemost* 2009;101:762–9.