

# Trombose Associada ao Câncer

**Daniel Mendes Pinto**

**Equipe de Angiologia e Cirurgia Vascular**

Maio 2019

# Objetivos

- Descrever a trombose associada ao câncer
- Apresentar dados sobre o tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer com rivaroxabana (Xarelto)

# Metas de aprendizagem

- Reconhecer a importância do problema: trombose associada ao câncer
- Reconhecer indicações e contra-indicações do tratamento do TEV com rivaroxabana, em pacientes com câncer

# Câncer é um estado de hipercoagulabilidade

- Primeira descrição: Trousseau, 1865
  - Síndrome de Trousseau: estado de hipercoagulabilidade em pacientes com câncer caracterizado por trombose venosa recorrente mesmo em pacientes anticoagulados
- CAT: *cancer associated thrombosis*

# Trombose Associada ao Câncer

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- TVP
- Embolia pulmonar
- Trombose arterial
- Coagulação vascular disseminada

# Trombose Associada ao Câncer

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- TVP
- Embolia pulmonar
- Trombose arterial
- Coagulação vascular disseminada
- Tromboflebitides superficiais
- Trombose associada ao cateter
- Endocardite não bacteriana

# TEV e câncer: TVP e embolia pulmonar

- Apresentação clínica mais comum
- Ocorre 4 – 20% dos pacientes com câncer
- ~20% dos pacientes com TVP espontânea têm câncer
- Chance de TEV 4 a 7x maior em pacientes com câncer

# Principais tumores em pacientes com TEV

- Pâncreas (17%)
- Pulmão (10%)
- Cólon e reto (8%)
- Rins (8%)
- Próstata (7%)



# Trombose arterial e câncer

- Pode ocorrer em artérias cerebrais (mais acometidas), MMSS, MMII
- 2 a 5% dos pacientes com câncer

# Fatores de risco para trombose associada ao câncer

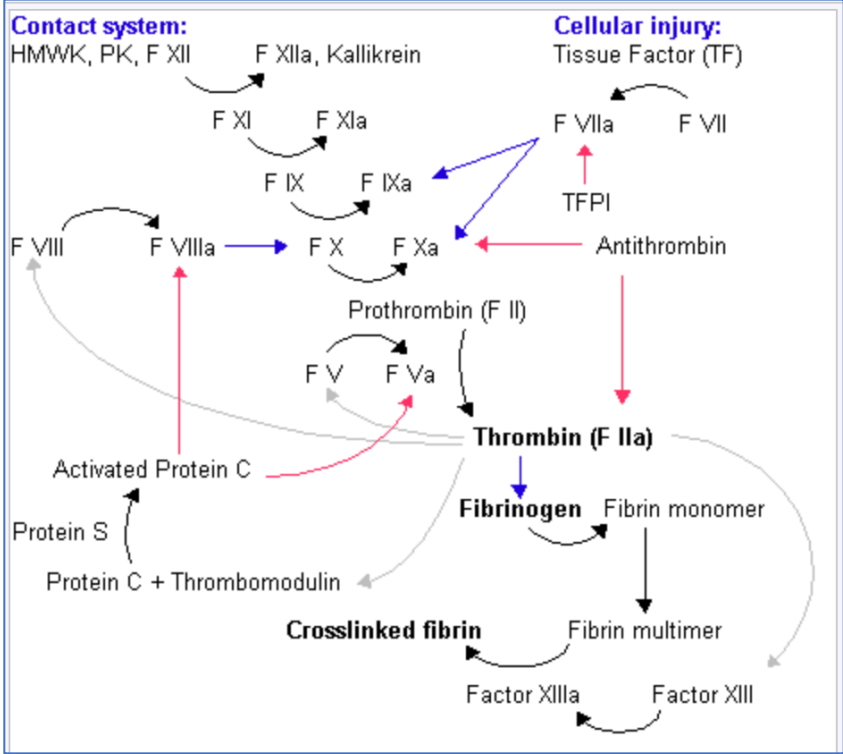
**Table 1.** Risk factors for cancer-associated thrombosis

Patient related	Treatment related	Cancer related
Older age	Chemotherapy	Primary site of cancer
Prolonged immobility	Hormonal agents	Stage of cancer
Prior history of thrombosis	Growth factors	Compression or directly invasion of large vessels
Elevated leukocyte and platelet counts	Antiangiogenic agents	Mucin from adenocarcinoma
Acute infection	Surgery	Tissue factor expression
Comorbidity (e.g. heart disease)	Central venous catheters	
Obesity		

# Fatores pró-coagulantes produzidos por células cancerosas

- Fator tissular (fator III)
- Citoquinas inflamatórias
- Ativação de fatores de coagulação

# Ocorre ativação tanto da via extrínseca quanto da via intrínseca



# Escore de Khorana para estimativa de TEV

Fator de risco	Pontos
Sítio do tumor primário	
Muito alto risco: pâncreas, estômago	2
Alto risco: pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo	1
Outros locais	0
Outras características	
Plaquetas > 350.000	1
Hemoglobina < 10 g/dl	1
Leucócitos > 11.000	1
IMC > = 35 kg/m <sup>2</sup>	1

# Escore de Khorana para estimativa de TEV

## Escore

- $\geq 3$             risco alto, 7 – 18% TEV
- 1 – 2            risco intermediário, 2 – 5% TEV
- 0                risco baixo, 0,8 – 1,5% TEV

# Pacientes com câncer e TEV

## DIFICULDADES NO TRATAMENTO

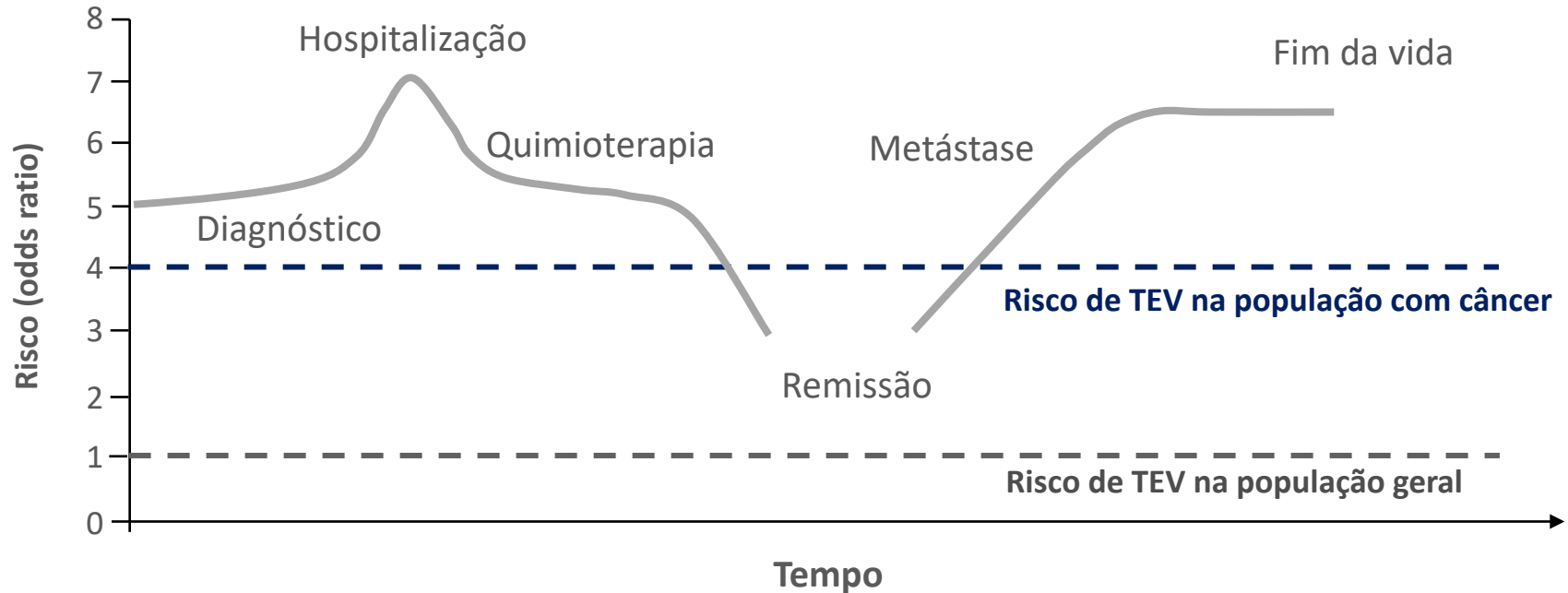
- Alta taxa de recorrência de TEV
- Alto risco de sangramento

# Tratamento da trombose associada ao câncer

- HBPM
- Warfarina
  - Profilaxia secundária
  - Preferível a nenhuma terapia, porém, tem baixa eficácia e alta taxa de recorrência, mesmo com RNI 2-3
- Anticoagulantes orais diretos (DOACs)
  - Vantagens: menor interação com drogas, ação mais predizível
  - Desvantagens: risco de sangramento

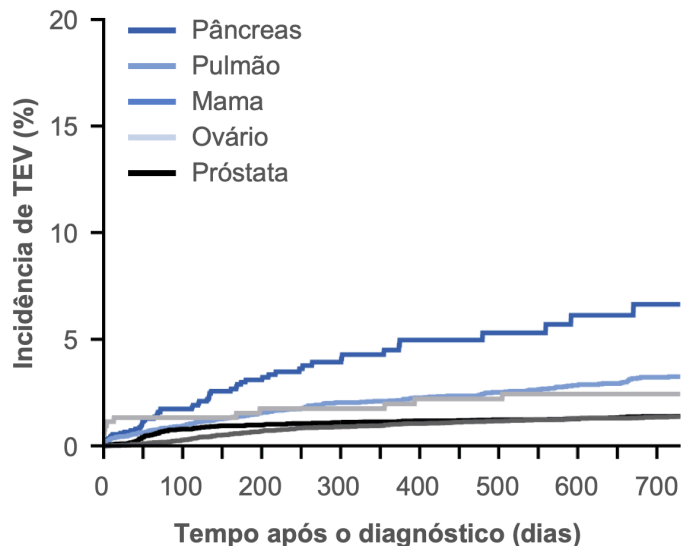


# Risco de TEV varia durante a história natural do câncer

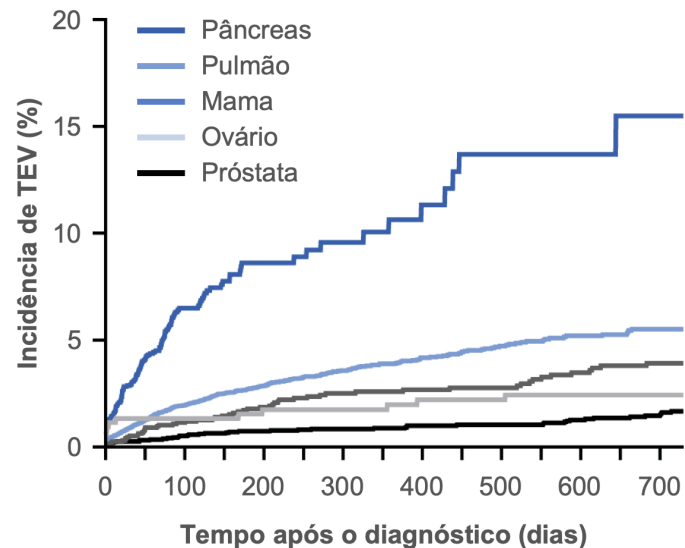


# Incidência de TEV dentro de 2 anos do diagnóstico de cinco diferentes tipos de câncer (235.149 casos)

## Com doença regional

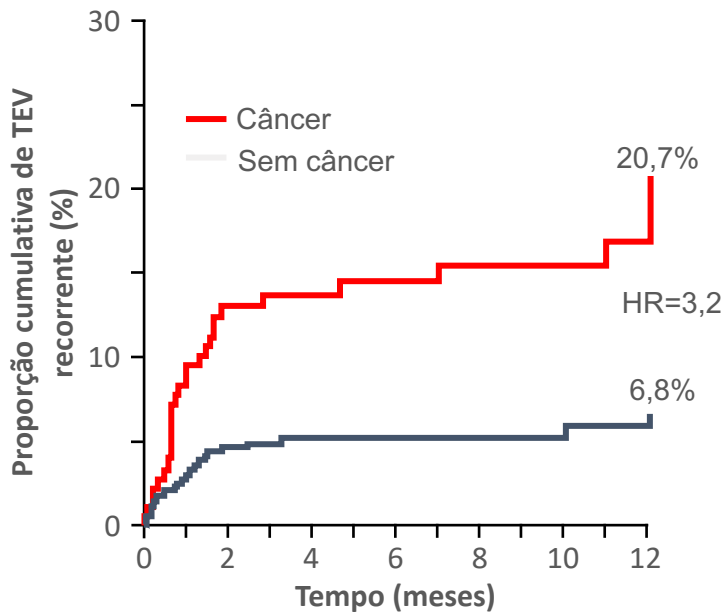


## Com doença metastática

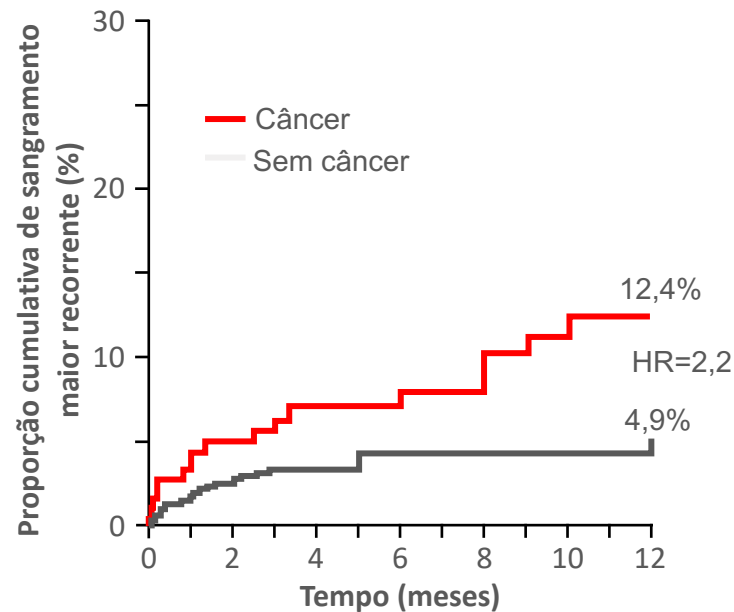


# Risco da anticoagulação em pacientes com câncer

## TEV recorrente



## Sangramento maior\*



\*Definido como associado a uma diminuição de hemoglobina (pelo menos 2.0 g/dl) ou necessidade de transfusão ( $\geq 2$  unidades de sangue), se fosse retroperitoneal ou intracraniano ou se o tratamento tivesse sido descontinuado permanentemente

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

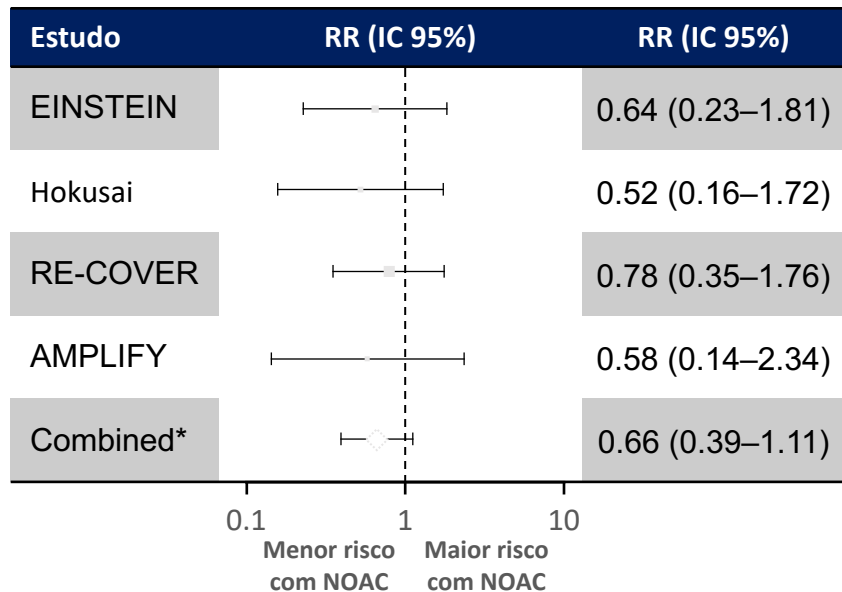
# Guideline ACCP 2016: Tratamento agudo e prevenção secundária de TEV

Kearon C *et al*, *Chest* 2016;149:315–352

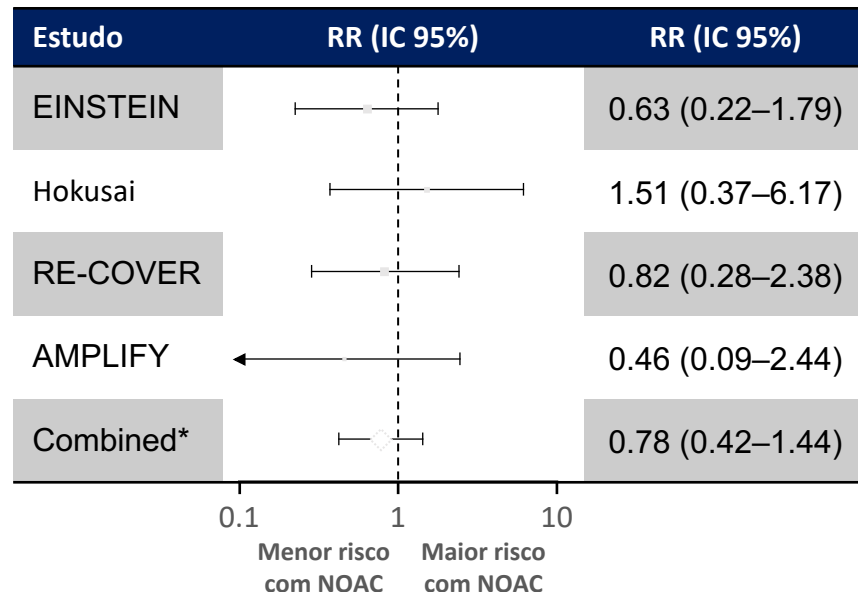
Recomendação do ACCP		Grau de recomendação
<b>Anticoagulação inicial</b>		
TVP aguda ou EP hemodinamicamente estável e sem câncer	DOAC preferível a HBPM/AVK	2B
	HBPM/AVK preferível a HBPM sozinha	2C
EP com hipotensão	Terapia trombolítica (sistêmica melhor que cateter dirigida, a menos que o risco de sangramento seja alto)	2B (2C)
TVP ou EP com câncer	HBPM sugerida sobre DOAC ou AVK	2C
<b>Duração da terapia anticoagulante</b>		
TVP proximal ou EP	3 meses recomendado sobre duração mais curta	1B
Primeiro episódio de TVP proximal ou EP provocadas por cirurgia ou outro fator de risco transitório	3 meses	1B (2B se baixo/moderado risco de sangramento; 1B se alto)
TVP ou EP não provocadas	Terapia estendida se risco de sangramento for baixo/moderado	2B
	3 meses se risco de sangramento for alto	1B
TVP ou EP associada com câncer ativo	Terapia estendida recomendada sobre 3 meses de tratamento	1B (2B se alto risco de sangramento)

# Eficácia e segurança dos DOACs versus AVK no tratamento de câncer associado a trombose

## TEV recorrente



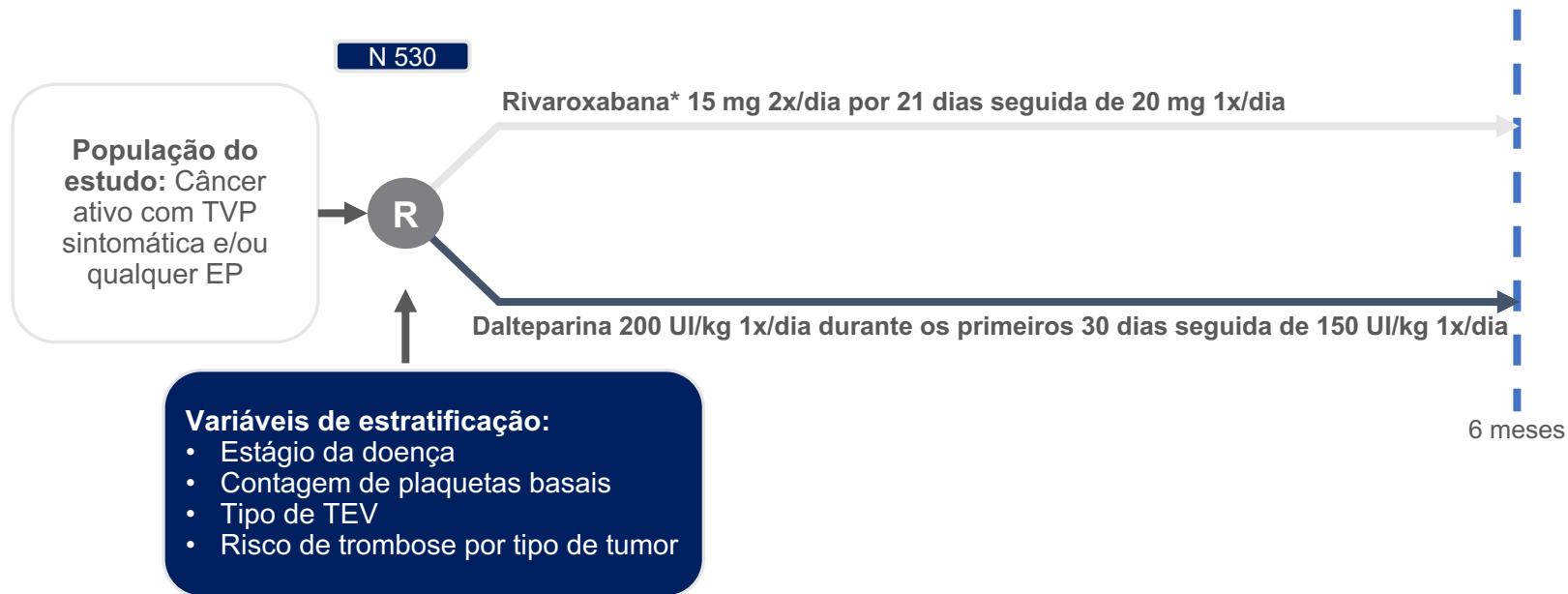
## Eventos de sangramento maior



DOACs não são inferiores a AVK, com mesmo risco de sangramento

# Select-d: Estudo piloto fase III que compara rivaroxabana versus dalteparina para o tratamento de trombose associada a câncer

**Desenho do estudo:** Estudo piloto fase III, prospectivo, randomizado, aberto e multicêntrico



# Select-d: características basais dos pacientes

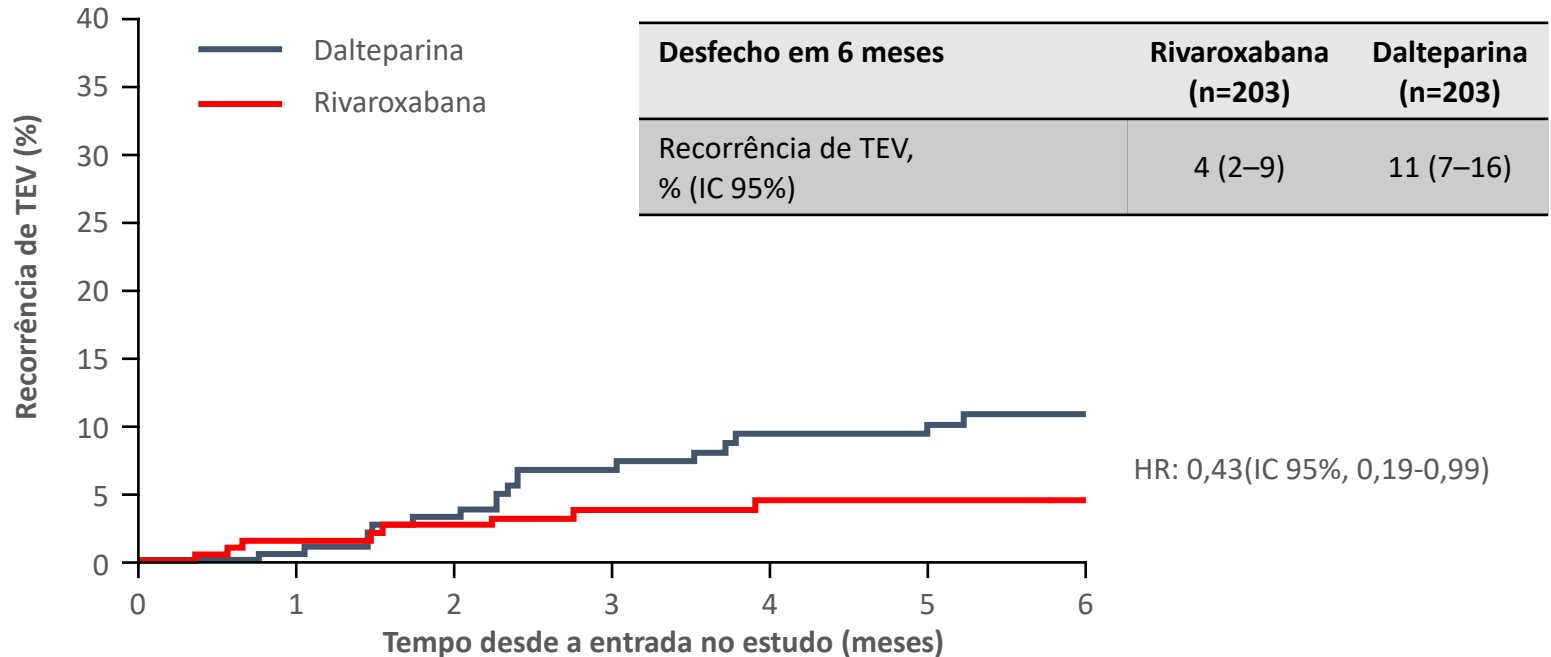
## Características basais

	Rivaroxabana (n=203)	Dalteparina (n=203)
Idade, anos, mediana (variação)	67 (22–87)	67 (34–87)
Sexo masculino, %	57	48
Câncer metastático, %	58	58
ECOG performance status, %		
0 or 1	73	77
2	26	21
TEV, %		
TEV sintomático	47	48
EP incidental	53	52

## Tipo de tumor primário

Tipo de tumor, %	Rivaroxabana (n=203)	Dalteparina (n=203)
Colorretal	27	23
Pulmão	11	12
Mama	10	10
Ovário	6	9
Pâncreas	9	5
Linfoma	5	6
Esofágico/ gastro-esofágico	5	9
Próstata	7	4
Bexiga	5	2

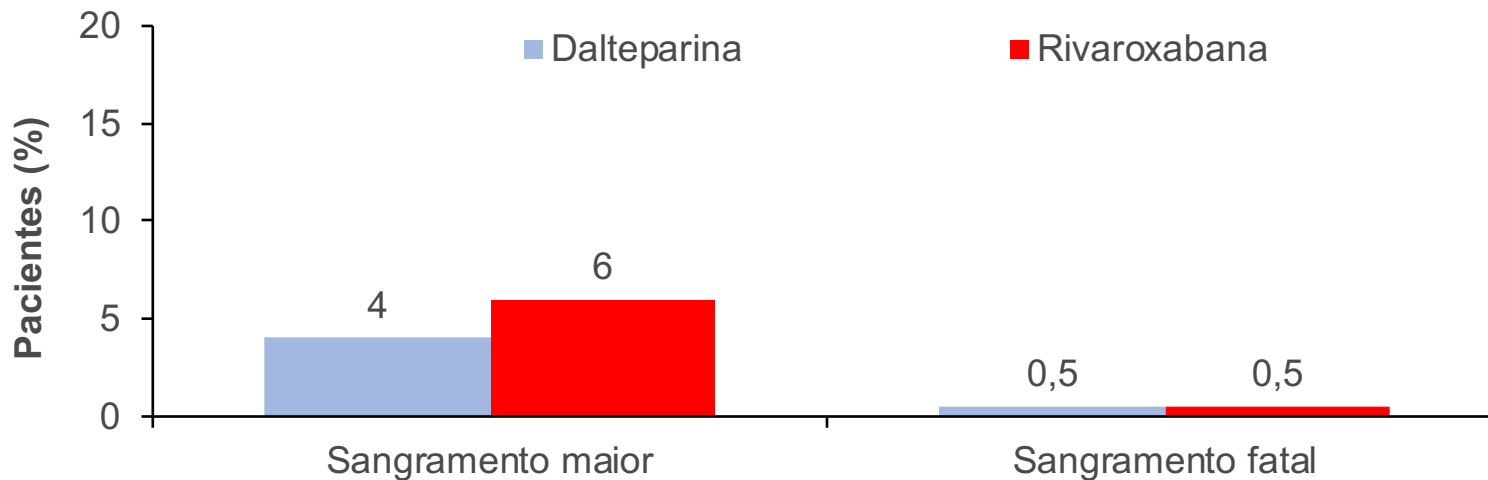
# Select-d Desfecho Primário: Incidência Menor de TEV Recorrente com Rivaroxabana Versus Dalteparina



Número em risco				
Dalteparina	203	171	139	115
Rivaroxabana	203	174	149	134



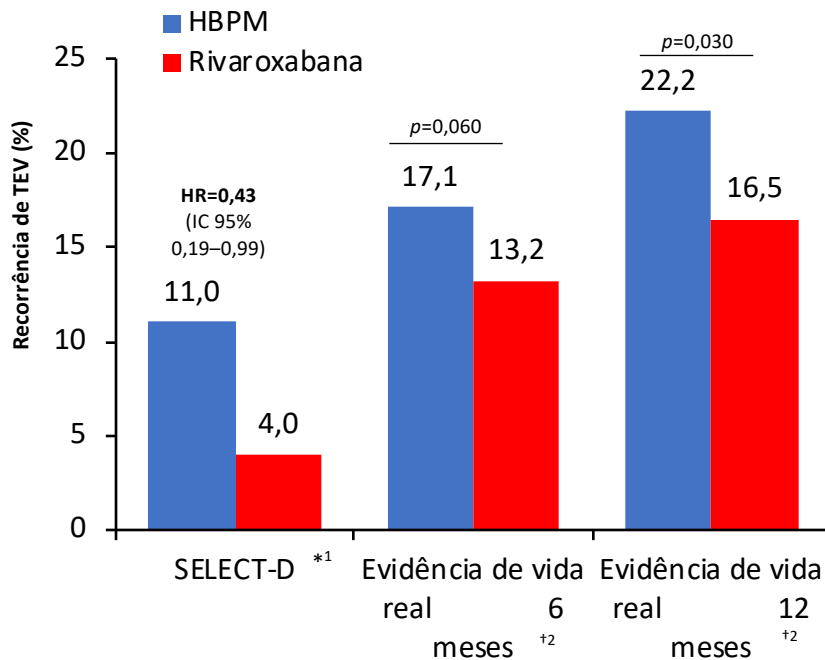
## Select-d Desfecho Secundário: Baixa Incidência de Sangramento Maior com Taxa Semelhante de Sangramento Fatal



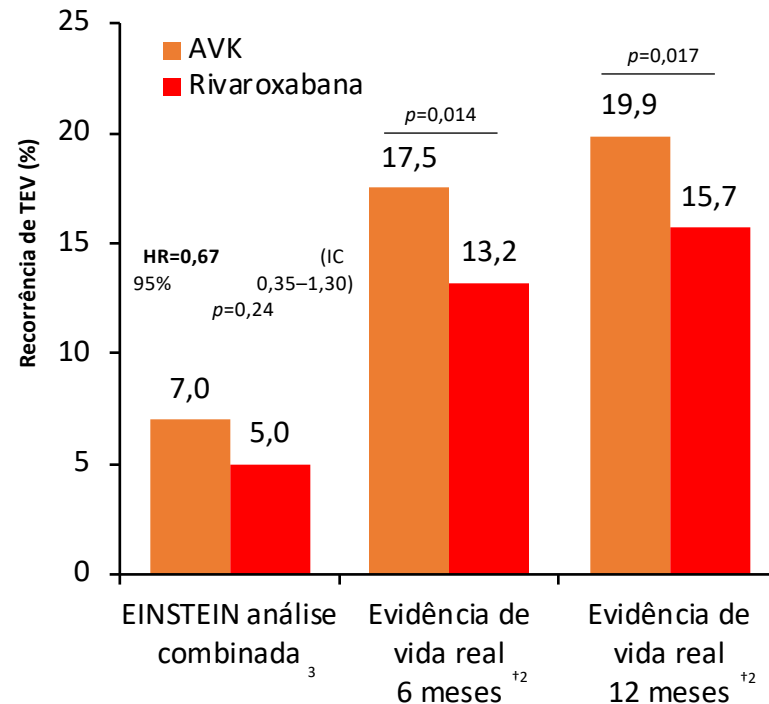
A maioria dos eventos de sangramento maior foi de sangramento gastrointestinal.\*  
Nenhum sangramento no SNC foi observado nos grupos de rivaroxabana ou dalteparina

# Rivaroxabana demonstrou eficácia consistente *versus* AVK e *versus* HBPM em pacientes com câncer ativo em estudos clínicos randomizados e de vida real

## Rivaroxabana vs HBPM

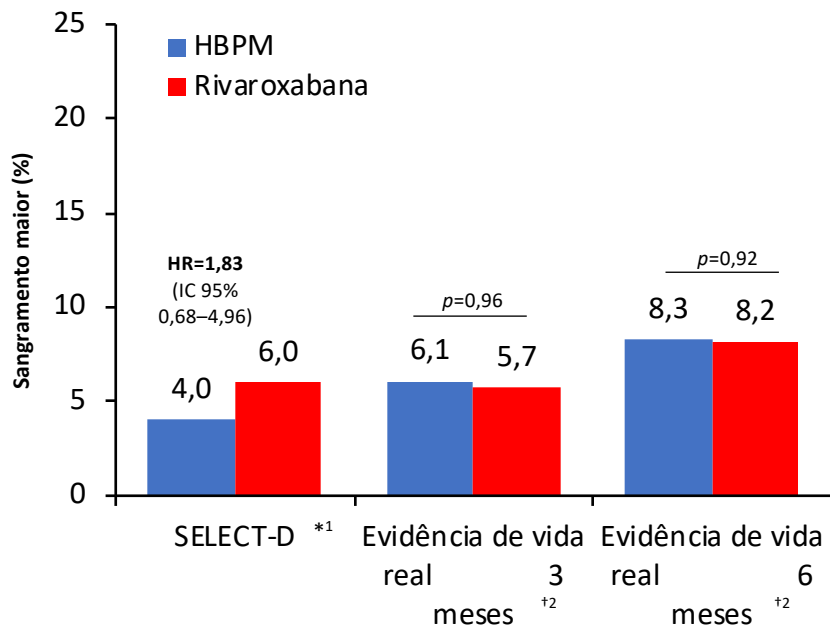


## Rivaroxabana vs AVK

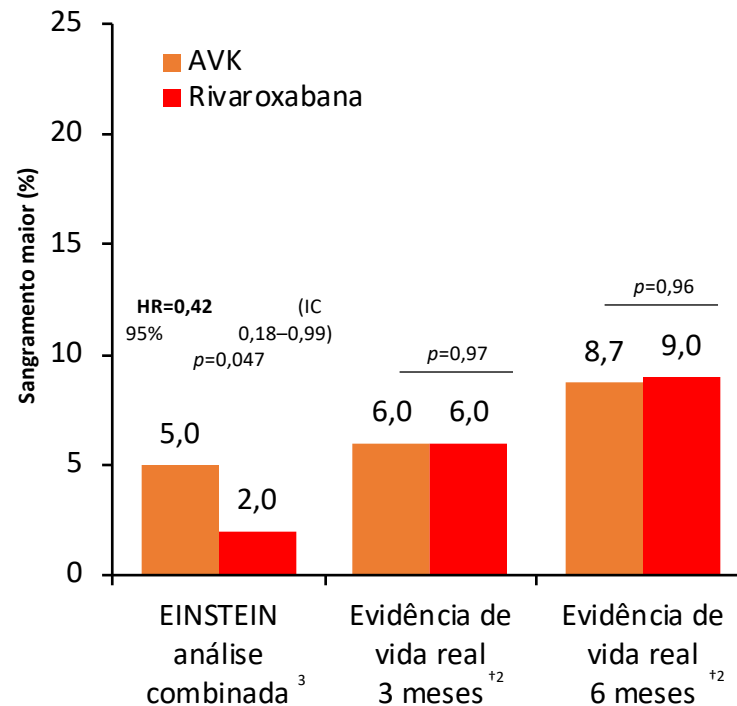


# Rivaroxabana demonstra segurança *versus* AVK e *versus* HBPM em pacientes com câncer ativo em estudos clínicos randomizados e de vida real

## Rivaroxabana vs HBPM



## Rivaroxabana vs AVK



# Recomendações da ISTH

- Atualmente rivaroxabana e edoxabana são os únicos DOACs que foram comparados a HBPM em estudos clínicos randomizados em populações com câncer
- A decisão quanto ao tratamento deve considerar as preferências e valores dos pacientes.

# Sumário

- O risco de TEV varia ao longo da história natural do câncer.
- As evidências de rivaroxabana em pacientes com câncer são consistentes em estudos fase III e fase IV vs Warfarina.
- A comparação entre rivaroxabana vs HBPM (estudo Select-d) mostrou:
  - Risco de recorrência de TEV é menor com rivaroxabana
  - Risco de sangramento é semelhante, exceto para pacientes com tumores do trato gastrointestinal com risco de sangramento