

Hvorfor har denne patient arteriel trombose?

Sammenhæng med:

- **Cancer**
- **Trombofili**

Anne-Mette Hvas

Center for Hæmofili og Trombose
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
annehvas@rm.dk



Cancer og arteriel tromboembolisk sygdom

- Akut myokardie infarkt, stroke, perifer arteriel embolisme
- Rapporteret at forekomme hos 1.5-3.1% af cancerpatienter^{1,2}
- Opgørelse (1995-2002) af 66.106 hospitaliserede neutropene cancerpatienter (88.074 indlæggelser)²:
 - 1,5% fik arteriel trombose under første indlæggelse
 - Mortaliteten under indlæggelse var signifikant højere hos patienter med arteriel trombose (odds ratio 5,04; 95 % CI 4,38-5,79)

¹V Kyriazi et al. Arch Pathol Lab Med 2013;137:1286-1295

²Khorana AA et al. J Clin Oncol 2006;24(3):484-490

Sammenhæng mellem cancertype og arterielle iskæmiske events

- **Solid cancer**

ATE beskrevet hos både prostata, mamma, lunge – og kolorektalcancer
Ikke særligt dominans af en bestemt cancer^{1,2}

- **Hæmatologisk malign sygdom – mere om det i morgen**

Ses øget risiko for arterielt event:

- Akut leukæmi (arterielt event hos 1,3%)³
- Primær amyloidose (autopsimateriale – hos 33 % fandtes tromboser i hjertet – hos de fleste 2-5 trombi)⁴
- Myeloproliferativ neoplasme⁵

¹Khorana AA et al. J Clin Oncol 2006;24(3):484-490

²Zöller B et al. Euro J Cancer 2012;48:1875-1883

³V De Stefano et al. JTH 2005;3(9):1985-1992

⁴DL Feng et al. Circulation 2007; 116(21):2420-2426

⁵R Landolfi et al. Leukemia 2008;22(11):2020-2028

Stroke – en særlig risiko?

Autopsimateriale på 3.426 patienter med systemisk cancer:

- 15% af alle cancerpatienter havde tegn på cerebrovaskulær sygdom
- Cerebralt infarkt hos 7% (af det samlede antal) og 3% havde haft symptomatisk stroke¹

Risiko for stroke og AMI hos nydiagnosticerede cancerpatienter

Matchet kohortestudie 2002-2011 med opfølgning til slut 2012

Cases: Nydiagnosticeret cancer

N=279.719

Mamma, kolo-rektal, lunge,
pancreas, prostata, blære,
non-Hodgkin lymfom, ventrikel

Kontroller: Ikke cancer

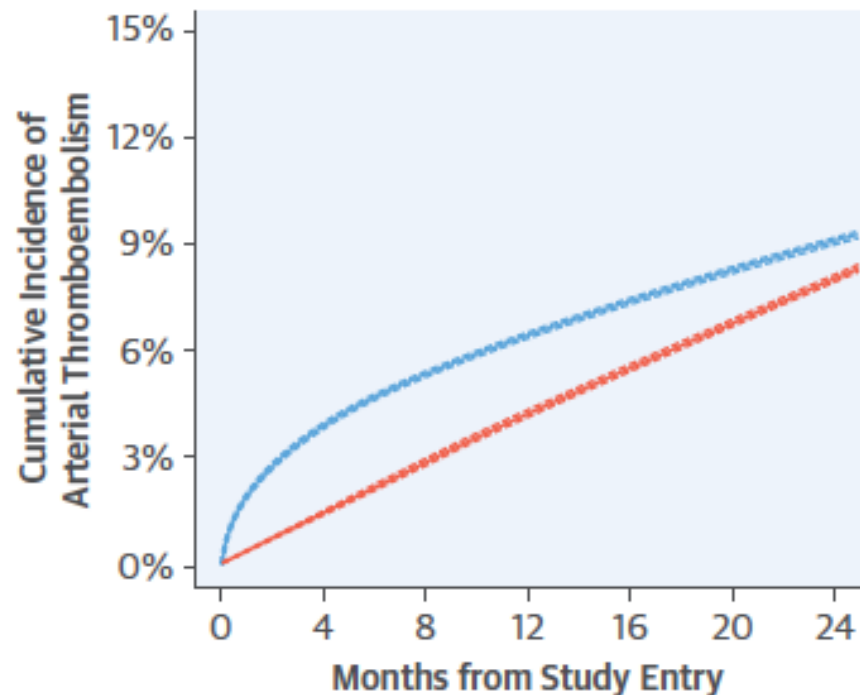
Matchet 1:1 på:

Alder, køn, race (hvid/ikke-hvid),
geografisk region, Charlson
comorbidity index, hypertension og
AFLI i året før study entry

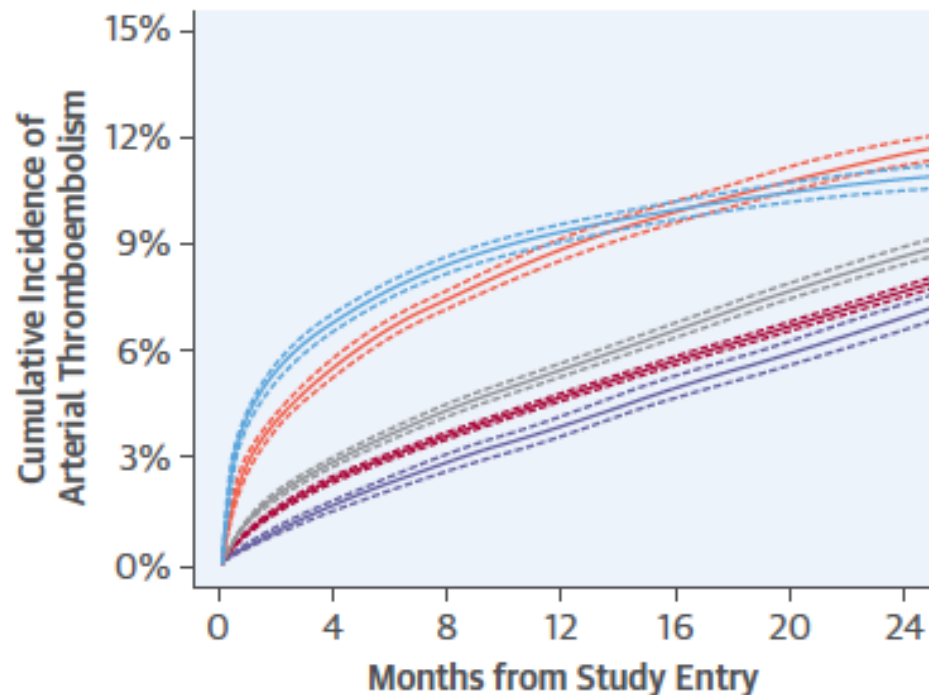
Primært outcome, komposit mål:

Iskæmisk stroke og myokardieinfarkt

CENTRAL ILLUSTRATION Cumulative Incidence of Arterial Thromboembolism in Cancer Patients



— Patients with Cancer (of any Stage)
— Matched Controls without Cancer

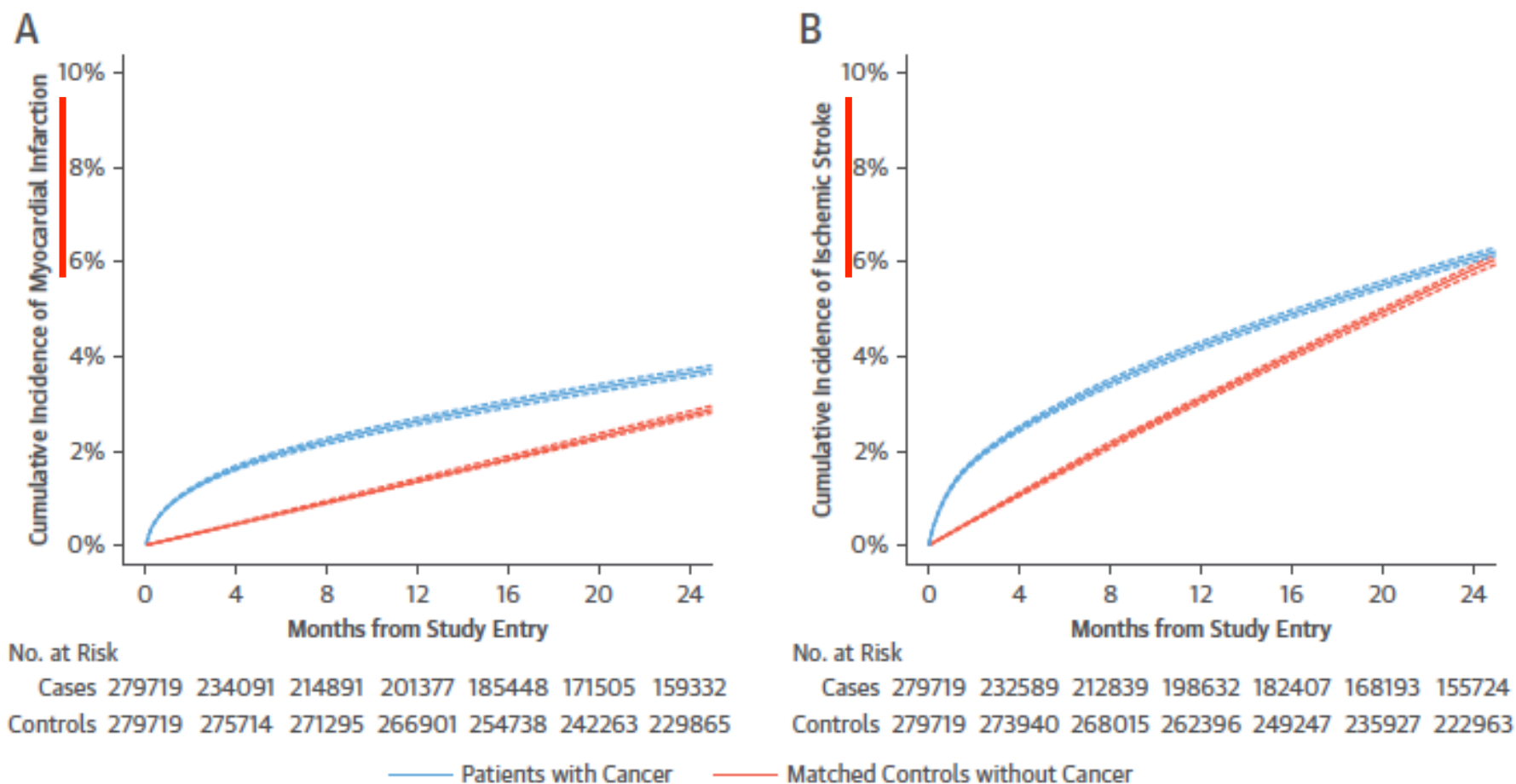


— Patients with Stage 4 Cancer
— Patients with Stage 3 Cancer
— Patients with Stage 2 Cancer
— Patients with Stage 1 Cancer
— Patients with Stage 0 Cancer

Navi, B.B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):926-38.

Cumulative incidence of arterial thromboembolism (composite of myocardial infarction and ischemic stroke) in patients with cancer compared to matched control patients (left panel) and when stratified by cancer stage at the time of cancer diagnosis (right panel). Competing risk survival statistics were used to calculate incidence. Dashed lines are used to indicate 95% confidence intervals.

FIGURE 1 Cumulative Incidence of Myocardial Infarction and Ischemic Stroke in Cancer Patients and Matched Control Patients



(A) Cumulative incidence of myocardial infarction in patients with cancer (all types combined) compared to matched control patients. **(B)** Cumulative incidence of ischemic stroke in patients with cancer (all types combined) compared to matched control patients.

Risiko for ATE hos nydiagnosticerede cancerpatienter

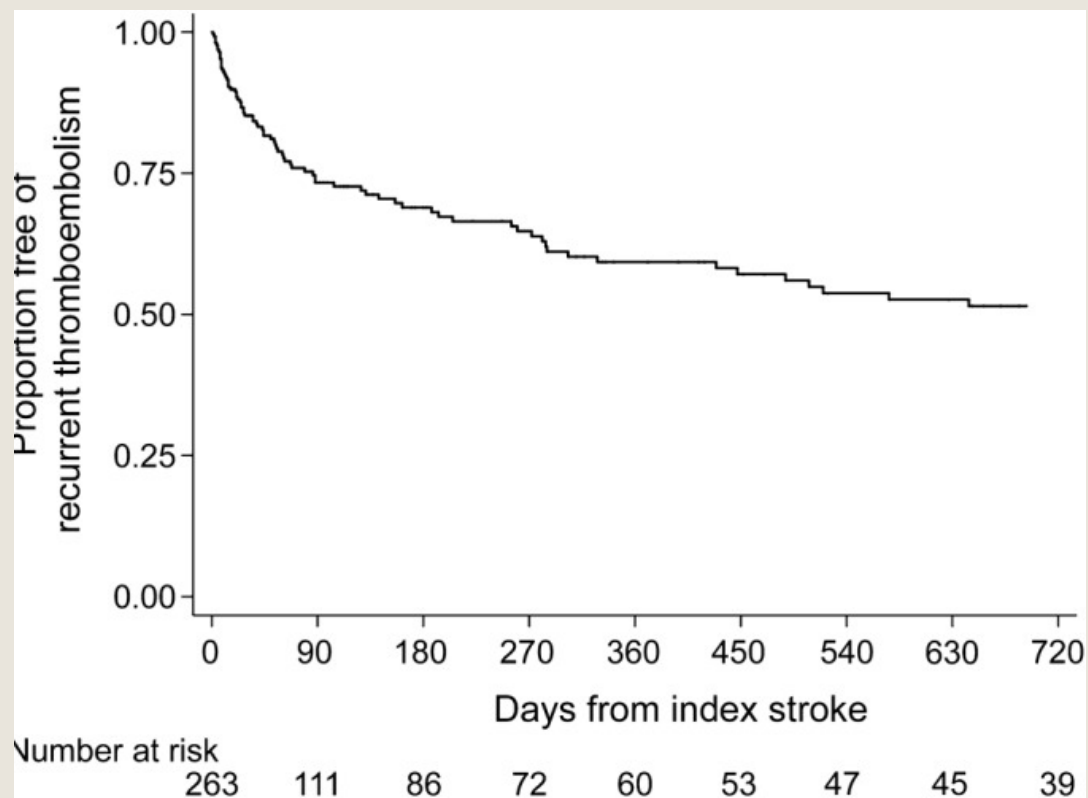
- Sammenhæng mellem cancer og risiko for efterfølgende ATE;
 - primært iskæmisk stroke¹
 - risikoen størst inden for de første 3 mdr efter cancerdiagnosen^{1,2}
- Sammenhæng mellem stroke og aggressivitet af den underliggende cancer
 - Højest risiko hos lunge, pancreas og kolo-rektal cancer som ofte er mere avanceret når de diagnosticeres^{1,2}
 - Lavest risiko hos mamma og prostata – som hyppigere er lokaliserede^{1,2}

¹Navi BB et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:26-38

²Navi BB et al. Ann Neurol 2015;77:291-300

Risiko for recidiv af iskæmisk stroke

Cancerpatienter har betydelig risiko for nyt iskæmisk event



Cancer og øget risiko for stroke

- **Koagulopati¹**
 - Non-bakteriel trombotisk endokarditits: Systemisk koagulopati, der resulterer i sterile trombocyt-thrombin-vegetationer på hjerteklapperne – emboliserer til cerebrale kar¹.
 - Cerebral intravaskulær koagulation: Kan vise sig ved udbredt fibrinokklusion af de små kar i hjernen²
- **Tumor-relateret¹**
 - Metastaser (fx leptomeningeal metastase - arteriel trombose)
 - Paraselær tumor – arteriel kompression eller invasion
 - Tumor-embolisme: Embolisk infarkt fx fra solid lungecancer eller fra kardielt sarcom³
- **Behandlings-relateret¹**
 - Kemoterapeutika: Asparaginase → nedsat antitrombin, nedsat plasminogen, nedsat protein C, vaskulitis, vasospasmer⁴ → Endothelcelleskade og clotaktivering
 - Stråleinduceret vaskulopati: Inducerer eller forværrer aterosklerose. Kan resultere i a. carotis stenose eller trombose⁵
- **Infektøst¹**
 - Svampeinfektioner: Emboliske infarkter (oftest leukæmi eller KM-transplantation⁶)

¹LR Rogers. Neurol Clin N Am 2003;21:167-192

²RC Collins et al. Neurology 1975;25:795-806

³Pickering L et al. Lancet Oncol 2001;2:705-6

⁴L Gugliotta et al. Eur J Haematol 1992;49:63-6

⁵KE Murros et al. Arch Neurol 1989;46:449-55

⁶WM Coplin et al. Brain 2001;124:1043-51

Stroke på baggrund af udiagnosticeret cancer

Trousseau's syndrome (1865):

Tromboembolisme som det første tegn/præsenterende tegn på malignitet¹

Kasuistisk beskrevet

The Bergen NORSTROKE Study²:

- 1.282 patienter med iskæmisk stroke, ingen cancer
- 4,3% blev diagnosticeret med cancer indenfor median 14 mdr (IQR 6,2-24,5 mdr)
- Cancer efter stroke var associeret med:
 - Forhøjet d-dimer ved ankomst
 - Alder
 - Rygning

¹AA Khorana. J Thromb Haemost 2003;1:2463-5

²HA Selvik et al. Cerebrovasc Dis Extra 2015;5:107-113

Opsummering

- Risikoen for ATE er øget hos cancerpatienter
- Risikoen er særlig stor de første 3 måneder efter diagnosen er stillet
- Risikoen er størst ved fremskreden cancer

Cancer → stroke

- Undervurderer vi risikoen for stroke hos cancerpatienter?
- Behov for mere viden om mekanismen bag den øget ATE-risiko ved cancer
- Hvordan forebygges og behandles ATE hos cancerpatienter?

Stroke → cancer

- Hvilke stroke-patienter skal undersøges for eventuelt underliggende cancer?
- Hvad skal det primære udredningsprogram indeholde?



CANCER OG VENØS TROMBOEMBOLISME



RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:
DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE
& DANSK SELSKAB FOR KLINISK ONKOLOGI

Agenda

- ❑ Cancer og risiko for arteriel trombose
- ❑ Cancer og risiko for stroke

- ❑ Har trombofiliudredning en plads hos patienter med arteriel tromboembolisk sygdom?



Trombofili

Hyppighed i baggrundsbefolkningen

Arvelige

	Hyppighed
Antitrombinmangel	~ 0,1%
Protein C mangel	~ 0,3%
Protein S mangel	~ 0,3%
Faktor V Leiden variant	~ 7%
Faktor II (protrombin) variant	~ 2%

Erhvervede

Antifosfolipid antistoffer

- Lupus antikoagulans
- Kardiolipin antistoffer
- Anti-beta2-glykoprotein-1-antistoffer

Antifosfolipid-antistoffer

- ❑ Lupusantikoagulans
- ❑ Cardiolipinantistoffer
- ❑ Anti- β_2 -glykoprotein-1 antistoffer

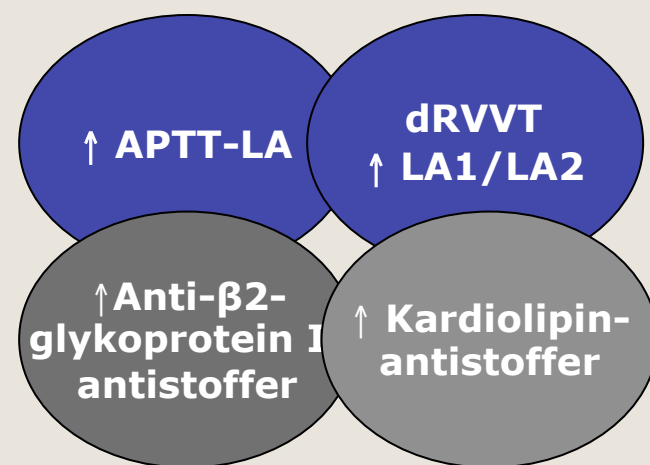
Antifosfolipidsyndrom (beskrevet første gang 1983)

Positivt lab.fund ved 2 undersøgelser med mindst 12 ugers mellemrum¹

og

Kliniske manifestationer:

- Venøs eller arteriel tromboembolisk sygdom
- Kvinder med placentamedierede graviditetskomplikationer



Arvelig trombofili og arteriel tromboserisiko

Trombofili	Arteriel trombose	Venøs trombose	Bemærkninger
Antitrombinmangel	-	+	Sammenhængen med arteriel tromboserisiko er yderst tvivlsom. Risikoen for venøs trombose er øget.
Protein S eller C mangel	(+)	+	Beskrevet let øget risiko for iskæmisk apoplexi ved protein C mangel. Den arterielle risiko ved protein S mangel er yderst sparsomt beskrevet. Risikoen for venøs trombose er beskrevet øget.
Faktor V Leiden variant	-	+	Der er fundet sammenhæng mellem faktor V Leiden varianten og øget risiko for arteriel trombose hos børn, men ikke hos voksne. Risikoen for venøs tromboembolisk sygdom er 2-3 gange øget, hvis man er heterozygot og betydeligt højere, hvis man er homozygot.
Faktor II variant	-	+	De fleste studier tyder ikke på en sammenhæng mellem faktor II variant og øget risiko for arteriel trombose. Risikoen for venøs tromboembolisk sygdom er 1,5 gange øget, hvis man er heterozygot.

Antifosfolipid-antistoffer

- ❑ Lupusantikoagulans
- ❑ Cardiolipinantistoffer
- ❑ Anti- β_2 -glykoprotein-1 antistoffer

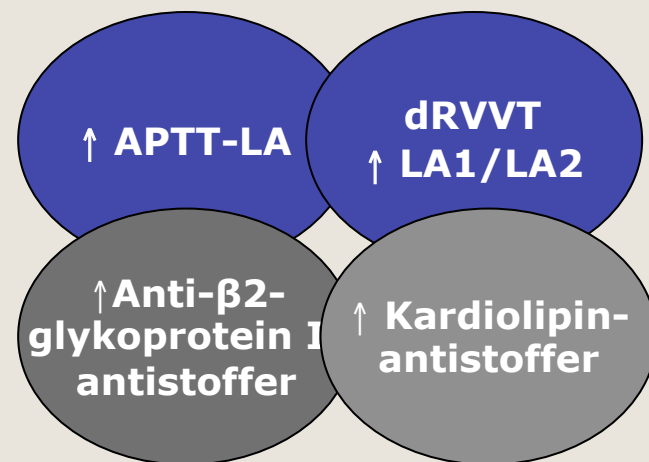
Antifosfolipidsyndrom (beskrevet første gang 1983)

Positivt lab.fund ved 2 undersøgelser med mindst 12 ugers mellemrum¹

og

Kliniske manifestationer:

- Venøs eller arteriel tromboembolisk sygdom
- Kvinder med placentamedierede graviditetskomplikationer



Antifosfolipidantistoffer, særligt lupus antikoagulans, ser ud til at være en uafhængig risikofaktor hos unge patienter med stroke²

¹Miyakis S et al. JTH 2006;4:295-306

²Brey RL. J Thromb Thrombolysis 2005;20:105-12

Trombofili	Arteriel trombose	Venøs trombose	Bemærkninger
Antitrombinmangel	-	+	Sammenhængen med arteriel trombose risiko er tvivlsom. Ændringen er så sjælden, at det er vanskeligt at få stærk evidens. Risikoen for venøs trombose er 10-20 gange øget.
Protein S eller C mangel	(+)	+	Beskrevet let øget risiko for iskæmisk apoplexi ved protein C mangel. Risikoen ved protein S mangel er sparsomt beskrevet. Ændringerne er så sjældne, at det er vanskeligt at få stærk evidens. Risikoen for venøs trombose er mindst 10 gange øget.
Faktor V Leiden variant	-	+	Fundet sammenhæng mellem faktor V Leiden varianten og øget risiko for arteriel trombose hos børn, men ikke hos voksne. Risiko for venøs tromboembolisk sygdom er 5-8 gange øget, hvis man er heterozygot og ca. 25 gange øget, hvis man er homozygot.
Faktor II variant	-	+	De fleste studier tyder ikke på en sammenhæng mellem faktor II variant og øget risiko for arteriel trombose. Risikoen for venøs tromboembolisk sygdom er øget ca. 2 gange, hvis man er heterozygot.
Antifosfolipidantistoffer	+	+	Vedvarende tilstedeværelse af lupus antikoagulans udgør en risiko for tromboembolisk sygdom og er en positiv prædikator for recidivrisiko af både arteriel og venøs trombose.
↑ Faktor VIII/von Willebrand faktor	?	+	Et vedvarende forhøjet niveau af faktor VIII er positiv prædikator for recidiv af venøs trombose men uvist om det gælder for arteriel
↑ Fibrinogen	?	+	Med hensyn til arteriel trombose er causal betydning af forhøjet fibrinogen usikker. Et studie tyder dog på, at forhøjet fibrinogen udgør en risiko for iskæmisk apoplexi. Vedvarende forhøjet fibrinogen udgør en risiko for venøs tromboembolisk sygdom
↑ Fibrin d-dimer	?	+	Det er ikke klart, om vedvarende forhøjet fibrin d-dimer er positiv prædikator for recidivrisiko ved arteriel trombose. Vedvarende forhøjet fibrin d-dimer er positiv prædikator for øget recidivrisiko ved venøs trombose.
↑ Homocystein	(+)	(+)	Sammenhæng mellem forhøjet homocystein og forekomst af arteriel tromboembolisk sygdom, men ingen klinisk effekt af at behandle let forhøjet HCY.

Studiekvalitet

- ❑ Hovedparten er retrospektive opgørelser
- ❑ Kan ikke belyse kausalitet
- ❑ I mange studier er prøverne taget efter stroke – hvad kom først?
- ❑ Risiko for publikationsbias – negative fund evt ikke publiceret

- ❑ OBS traditionelle risikofaktorer for arteriel trombose er vist at være hyppigt til stede hos yngre patienter med stroke
 - Rolfs et al: "The Stroke in Young Fabry Patients Study" ¹
3396 patienter med iskæmisk stroke
1971 patienter med TCI
 - Egen opgørelse af trombofiliudredninger 2004-2012, n= 685²
 - Ingen sammenhæng med arvelig trombofili
 - Øget risiko hos patienter med persisterende lupus antikoagulans

¹Rolfs A et al. Stroke 2013;44:340-349

²Pahus SH et al. Thromb Res 2016;137:108-112

Har trombofiliudredning en plads efter stroke?

Delvist



Hvem?

Uforklaret iskæmisk stroke
< 50 år

Hvad?

Antifosfolipidantistoffer

OBS PFO

Faktor V Leiden
Protrombin varianten