

Management nežádoucích účinků v průběhu léčby karcinomu anu

Alžběta Hlodáková, Ondřej Kubeček, Jindřich Kopecký

Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové

Spinocelulární karcinom anu představuje vzácné onemocnění gastrointestinálního traktu. Díky přítomnosti časných příznaků, mezi které patří krvácení, bolestivost a pocit rezistence v konečníku, bývá toto onemocnění diagnostikováno v časných stádiích. V současné době je standardním léčebným postupem multimodální přístup, který kombinuje radioterapii a chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu s mytomicinem nebo cisplatinou. Prognóza je u většiny pacientů s onemocněním lokalizovaným pouze na anus velmi příznivá, přesto je léčba spjata s jistými riziky. Tato kazuistika popisuje management širokého spektra komplikací včetně kardiotoxicity spojené s 5-fluorouracilem, rozvoje heparinem indukované trombocytopenie a trombotických komplikací u jinak standardně léčené pacientky pro spinocelulární karcinom anu.

Klíčové slova: spinocelulární karcinom anu, kardiotoxicita, 5-fluorouracil, heparinem indukovaná trombocytopenie, trombóza.

Management of adverse reactions during treatment of anal cancer

Squamous cell carcinoma of the anus is a rare gastrointestinal tract disease. Due to the early presence of symptoms, which include bleeding, soreness and a feeling of resistance in the anus, this disease is usually diagnosed in its initial stages. The standard treatment consists of a multimodal approach combining radiotherapy and 5-fluorouracil-based chemotherapy with mitomycin or cisplatin. The prognosis is very favorable for most patients with the disease localized only to the anus, yet there are some risks associated with the treatment. This case report describes the management of a wide range of complications, including 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity, development of heparin-induced thrombocytopenia, and thrombotic complications in a patient otherwise standardly treated for squamous cell carcinoma of the anus.

Key words: squamous cell carcinoma of the anus, 5-fluorouracil cardiotoxicity, heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis.

Úvod

Spinocelulární karcinom anu představuje 4 % všech anorektálních nádorů a pouze 0,5 % všech nových případů zhoubných nádorů ročně (1). V posledních letech však dochází celosvětově k nárůstu jeho incidence (2).

Mezi hlavní rizikové faktory patří infekce lidským papilomavirem, pohlavně přenosné choroby, karcinom vulvy nebo děložního hrdla v anamnéze, imunosuprese související s infekcí virem lidské imunodeficiency nebo po orgánové transplantaci. Nejčastějším příznakem karcinomu anu je krvácení z ko-

nečníku a bolest či pocit útvaru v konečníku. Kromě histologického vyšetření je diagnóza založena na kombinaci klinického (palpce, anoskopie) a radiologického (CT a MR) vyšetření. V době diagnózy je až 48 % případů lokalizováno pouze na anus, 32 % jsou lokálně pokročilá onemocnění a pouze 13 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu generalizace (3).

V průběhu let došlo k významnému zlepšení léčebných výsledků a dlouhodobému přežívání pacientů s lokálně pokročilým onemocněním. Původní chirurgický přístup

založený na abdominoperineální amputaci byl nahrazen multimodální léčbou spočívající v kombinaci radioterapie a chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu (5-FU) spolu s mytomicinem či cisplatinou (4, 5). Tímto způsobem je možné dosáhnout až u 80–90 % pacientů kompletní léčebné odpovědi (6).

Následující kazuistika demonstruje důležitost správného managementu očekávaných i neočekávaných nežádoucích účinků a zdravotních komplikací u jinak standardně léčené pacientky se spinocelulárním karcinomem anu.

Kazuistika

73letá pacientka byla poprvé vyšetřena na našem onkologickém pracovišti na podzim 2022. Pacientka byla v srpnu 2022 vyšetřována na chirurgické klinice pro měsíci trvající nález rezistence v konečníku. Při sigmoidoskopii byla biptována ulcerující afekce s navlitým okrajem z oblasti análního kanálu. Histologicky byl potvrzen středně diferencovaný, invazivně rostoucí spinocelulární karcinom anorekta. Bylo doplněno PET-CT vyšetření, které vyloučilo diseminaci onemocnění a rozsah onemocnění byl uzavřen jako cT2cN0M0 (stadium IIa).

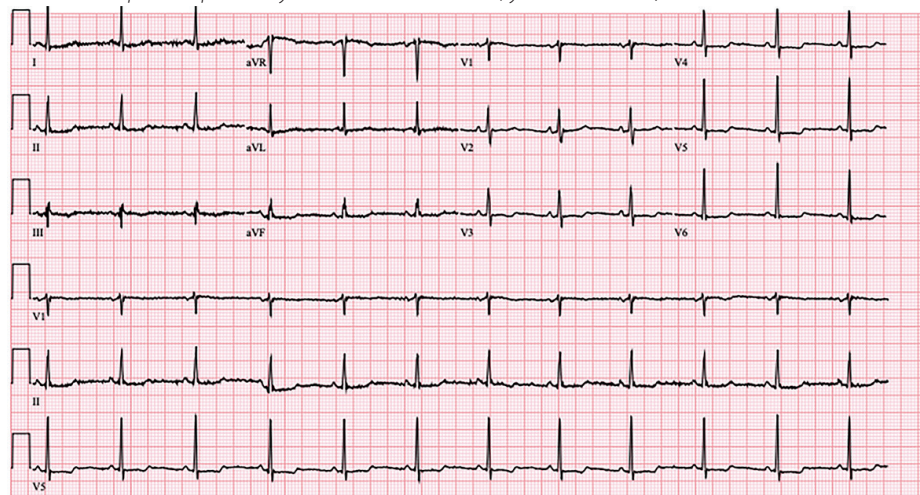
Pacientka byla indikována k radikální radioterapii na oblast pánve a lymfatických uzlin v dávce 30,6 Gy v 17 frakcích s následným zmenšením pole 14,4 Gy v 8 frakcích a boostem na tumor 14,4 Gy v 17 frakcích. Současně byla indikována konkomitantní chemoterapie ve složení mitomycin 10 mg/m² D1 a 5-FU 1000 mg/m² kontinuálně D1–D4 v průběhu 1. a 5. týdne radioterapie.

První komplikace nastala již v průběhu prvního cyklu konkomitantní chemoterapie. Po 16 hodinách od zahájení aplikace 5-FU se u pacientky objevila tíseň na hrudníku, opocení a bolest s maximem v oblasti sternu bez propagace. Iničiálně provedený elektrokardiogram (EKG) a srdeční enzymy byly zprvu bez patologie (Obr. 1). Vzhledem k těmto časným obtížím bylo podání chemoterapie 5-FU přerušeno. Kardiální tíseň se u pacientky znovu objevila v dopoledních hodinách následujícího dne, kdy na EKG již byly změny charakteru negativních T vln ve svodech V1–4 (Obr. 2).

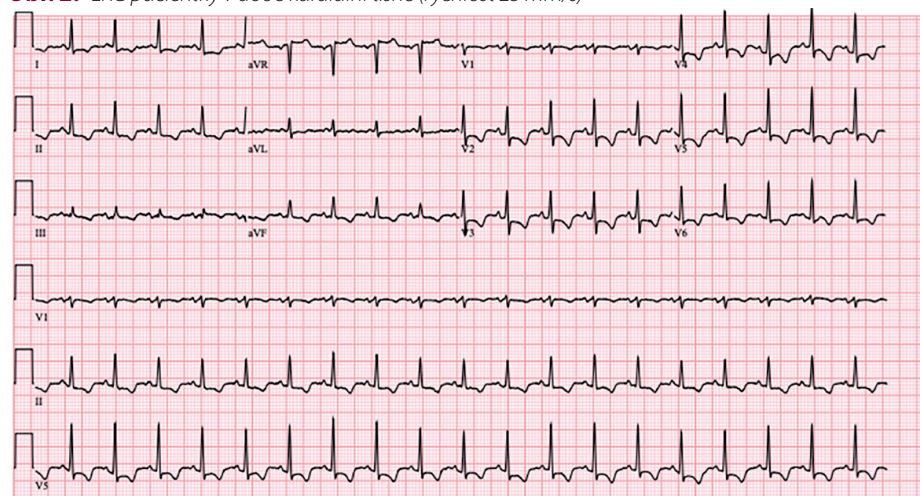
Pacientka byla přeložena na kardiologickou jednotku intenzivní péče, kde se opakovaly kardiální obtíže, které dobře reagovaly na intravenózní podání nitrátů. S ohledem na tyto obtíže byla indikována časná koronarografie, kde však nebyla shledána jakákoliv patologie na koronárních cévách. Transtorakální echokardiografie prokázala normální velikost srdečních oddílů se zachováním ejekční frakce levé komory 60 %. Příhoda byla uzavřena jako koronarospasmus související s podáním 5-FU. Do medikace byl nově přidán nízkomolekulární heparin (LMWH) (Fraxiparine) v profylaktický dávkou 2850 IU (0,3 ml).

Po přeložení pacientky zpět na standardní oddělení onkologické kliniky se u pacientky

Obr. 1. Vstupní EKG pacientky s normálním nálezem (rychlost 25 mm/s)



Obr. 2. EKG pacientky v době kardiální tísně (rychlost 25 mm/s)



rozvinula neutropenie G2 a trombocytopenie G3, které byly vyhodnoceny jako následek proběhlé konkomitantní chemoterapie. Krátce na to se však u pacientky objevily febrilie. S ohledem na epidemiologickou situaci (pandemie covidu-19) byl proveden PCR test na SARS-CoV-2 s pozitivním výsledkem. Pacientka nebyla očkována proti onemocnění covidem-19. Z těchto důvodů byla zavzata režimová opatření a současně byla zahájena léčba remdesivirem v tří denním režimu (D1 200 mg, D2–3 100 mg), vycházející v té době z platného doporučení pro léčbu infekce covidu-19. S ohledem na neutropenii a elevaci CRP byla pacientka současně zajištěna parenterálně podáváním amoxicilinem/klavulanátem v dávce 1000 mg/200 mg po 8 hodinách. Vzhledem k prokázané močové infekci (*Escherichia coli* 10⁶ CFU/ml), další elevaci zánětlivých parametrů a nové febrilní epizodě byla léčba po konzultaci s antibiotickým centrem eskalována na piperacilin/tazobactam 4 g/0,5 g po 8 hodinách.

S ohledem na periferní žilní nedostatečnost a potřebu dočasného kvalitního žilního vstupu byl pacientce v úvodu onkologické terapie zaveden periferní centrální žilní katetr (PICC). V průběhu antivirové a antibiotické terapie se u pacientky objevil bolestivý otok pravé horní končetiny v okolí zavedeného PICC. Ultrazvukem byla potvrzena hluboká žilní trombóza v této lokalitě. Vzhledem k souběžné trombocytopenii byla po konzultaci s hematologem zahájena terapie LMWH v redukováné dávce 2850 IU (0,3 ml) dvakrát denně.

Stran onkologické terapie bylo vzhledem k proběhlým komplikacím rozhodnuto o pokračování samotné radioterapie. I tak v kontrolních odběrech došlo k prohloubení trombocytopenie až do úrovně G4 s nejnižší hodnotou 17 × 10⁹/l, a proto byla pacientce jednorázově podána substituce trombocytů.

Zanedlouho po zahájení léčby LMWH se objevily nové bolesti pravé dolní končetiny a současně došlo k vzniku sinusové ta-

chykardie s ST depresemi na EKG vyšetření. Ultrazvuk hlubokého žilního systému prokázal další trombózu zasahující až do vena iliaca communis a na CT angiografii plic byla potvrzena segmentální plicní embolie současně s radiologickými známkami pravostranné pneumonie. Kromě opětovného průkazu *E. coli* 10⁵ CFU/ml v moči nebyl detekován jakýkoliv další patogen v moči (negativní legionelový a pneumokokový antigen) ani krvi (negativní hemokultury z periferie i PICC). Vzhledem k radiologickému průkazu pneumonie a močové infekci byl opět po konzultaci s antibiotickým centrem nasazen piperacilin/tazobactam 4 g/0,5 g po 8 hodinách.

S ohledem na nezvykle dlouho přetrvávající trombocytopenii a současně nově vzniklou trombózu a embolii i přes adekvátní antikoagulační léčbu byla pro podezření na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) opětovně vyžádána konzultace hematologa. Byl proveden screeningový test na HIT s pozitivním výsledkem a stav byl uzavřen jako HIT typu II. Terapie LMWH byla nahrazena fondaparinuxem v dávce 0,5 ml jednou denně s postupnou úpravou trombocytopenie.

V průběhu pokračující radioterapie byla pacientka opět přeléčena antibiotiky dle citlivosti (nitrofurantoin 200 mg po 6 hodinách) pro opakovaný relaps močové infekce (*E. coli* 10⁵ CFU/ml). Pacientka dokončila předepsanou radikální léčbu již bez dalších komplikací a byla propuštěna koncem listopadu 2022.

Dle kontrolního zobrazovacího vyšetření z března 2023 bylo dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi a pacientka dochází nadále na pravidelné kontroly.

Diskuze

Výsledky protinádorové terapie se v důsledku zavádění nových léčebných postupů v posledních letech obecně významně zlepšily. To platí i pro anální karcinom. V posledním půl století došlo u lokalizovaných a lokálně pokročilých spinocelulárních karcinomů anu ke změně léčby z ryze chirurgického přístupu, který je zatížen vysokou mortalitou, na multimodální kombinovaný přístup využívající radioterapii a chemoterapii.

Na druhou stranu neexistuje v onkologii terapie, která by neměla nežádoucí účinky. Spektrum nežádoucích účinků může být varia-

bilní. Jejich výskyt je závislý na druhu zvolené terapie a stavu pacienta. Pro správný management nežádoucích účinků je důležitá nejen znalost spektra, incidence a standardního průběhu nežádoucích účinků, ale také odpovídající zázemí pro jejich řešení. Neadekvátní management nežádoucích účinků může vést k přerušení, oddálení či dokonce ukončení onkologické terapie, což může v konečném důsledku vést k tomu, že z kurabilního onemocnění se může stát nevyléčitelná choroba.

Naše kazuistika dokládá, že kromě běžných nežádoucích účinků (hematotoxicita, močová infekce apod.), je nutné očekávat i méně časté nežádoucí účinky (koronární spazmy při podávání 5-FU). Stejně tak je nutné reagovat i na další nečekané komplikace (infekce covid-19, HIT typu II), které nemusejí primárně souviset se samotnou protinádorovou léčbou.

Fluoropyrimidiny, jako 5-FU a kapecitabin, jsou hlavními cytostatiky používanými v různých režimech pro léčbu široké škály nádorových onemocnění gastrointestinálního traktu (7). Avšak stejně jako u jiných cytostatik je jejich použití spojeno s určitým rizikem výskytu nežádoucích účinků. Po antracyclinech je 5-FU druhým cytostatickým lékem, který je spojen s kardiotoxicitou, včetně koronárních vazospasmů, ischemie myokardu, myokarditidy, arytmií, srdečního selhání i náhlé srdeční smrti (8, 9).

V literatuře se incidence kardiotoxicity spojené s 5-FU pohybuje od 1 % do 35 % (10). Důvod pro takto široké rozpětí může být vysvětlen heterogenní populací v rámci jednotlivých studií, různorodou definicí pro kardiotoxicitu a různým dávkováním 5-FU. V případě ischemických změn projevujících se na EKG depresemi ST úseku či prodloužením QT intervalu se jednalo až o 68 % pacientů (11). V případě asymptomatických projevů na EKG až o 88 % případů (10).

Obvyklým klinickým příznakem kardiotoxicity je atypická bolest na hrudi při námaze nebo v klidu, která vzniká na podkladě akutního koronárního syndromu, včetně infarktu myokardu. Hlavními diagnostickými nástroji pro průkaz kardiotoxicity způsobené 5-FU je zhodnocení změn na EKG, změření hladiny troponinu, ultrazvukové vyšetření srdce a koronární angiografie (12).

Nejčastěji se kardiální příznaky vyskytují během podání prvního cyklu s 5-FU. Medián doby nástupu příznaků je přibližně 12 hodin po zahájení infuze (9). Nicméně s možným výskytem kardiotoxicity je nutné počítat kdykoliv a může se objevit i dva dny po ukončení léčby s 5-FU. Stejně jako je variabilita v nástupu kardiotoxicity, existuje i variabilita v odeznívání těchto symptomů po vysazení 5-FU, které může nastat ihned po přerušení léčby, ale může trvat i několik dní (9).

Dva potenciální mechanismy, které jsou pravděpodobně zodpovědné za kardiotoxicitu související s 5-FU, jsou koronární vazospazmy a přímé poškození myokardiálních buněk (9). Předpokládá se, že koronární vazospasmus může souviset s endoteliální dysfunkcí představující typickou reakci poškozené cévy na přítomný inzult. Za fyziologických podmínek vyvolá uvolnění acetylcholinu vazodilataci a následně uvolňování oxidu dusnatého z endoteliálních buněk, což umožňuje svalovou relaxaci a dilataci cév. Pokud však dojde k poškození endoteliálních buněk, je tento proces narušen a uvolnění acetylcholinu vede naopak k vazokonstrikci (13). Další mechanismus, který vede k projevům kardiotoxicity, je přímé poškození endoteliálních buněk myokardu prostřednictvím buněčné hypoxie a oxidačního stresu (9).

Dopad kardiotoxicity způsobené 5-FU může být fatální. Neexistuje žádný jednoznačný klinický či laboratorní test, který by mohl prokázat souvislost mezi kardiotoxicitou a 5-FU. Pro stanovení diagnózy je zásadní zhodnocení časové souvislosti mezi rozvojem symptomů a doby podání 5-FU. Při podezření na kardiotoxicitu je nutné chemoterapii přerušit a poskytnout symptomatickou léčbu antiangionózními léky, jako jsou nitráty nebo blokátory kalciových kanálů. Tento přístup zmírňuje symptomy u téměř 69 % postižených pacientů (10).

Závažnou komplikací v průběhu onkologické léčby představuje trombembolismus (VTE), který zahrnuje hlubokou žilní trombózu a plicní embolii a je významnou příčinou vysoké mortality i morbidit onkologických pacientů. Tito pacienti mají nejen signifikantně vyšší riziko vzniku rekurence VTE, ale jedná se o celkově druhou nejčastější příčinou úmrtí v této populaci (14).

Patogeneze trombózy související s maligním nádorem je různá. Maligní buňky ve zvýšené míře produkují tkáňový faktor, který spouští cestu koagulační kaskády vedoucí k tvorbě faktoru Xa (15). Kromě tkáňového faktoru mohou některé nádorové buňky produkovat také další látky, jako jsou různé nádorové prokoagulační faktory, které přímo stimulují faktor Xa. Nejčastěji se jedná o zá-
nětlivé cytokiny vedoucí k endoteliální dys-
funkci, a další látky syntetizované nádorem, jako jsou muciny nebo inhibitory aktivátoru plazminogenu-1 (15). Kromě potenciálního prokoagulačního účinku nádorových buněk se ukázalo, že samotná onkologická léčba včetně chemoterapie, antiangiogenní terapie, tyrosin kinázových inhibitorů a imunoterapie signifikantně zvyšuje riziko VTE (16).

Mezi další příčiny vzniku VTE patří veno-
stáza v důsledku stlačení cév nádorem nebo prodloužená imobilizace u kriticky nemocných pacientů s onkologickým onemocněním (15).

Pro stratifikaci rizika VTE na základě klinické anamnézy a základních krevních testů lze použít Khoranovo skóre (Tab. 1) (17).

Dle aktuálních doporučení odborných společností zabývajících se touto problematikou by hospitalizovaným pacientům s aktivním onkologickým onemocněním a akutním onemocněním nebo omezenou hybností měla být nabídnuta farmakologická profylaxe VTE, pokud není přítomné krvácení nebo jiná kontraindikace (16, 18).

Při podezření na VTE u onkologických pacientů je indikováno provedení příslušného zobrazovacího vyšetření: duplexní sonografii žil při podezření na hlubokou žilní trombózu končetin nebo spirální plicní CT angiografii při podezření na plicní embolii. V léčbě potvrzené trombózy lze využít LMWH i perorální antikoagulační (DOAC). U nádoru GIT je preferovanou volbou LMWH, který je preferován také v případě závažnější trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$) (18).

Dalším hyperkoagulačním stavem spojeným s vyšší incidencí hluboké žilní trombózy a plicní embolií je infekce covidem-19 (19).

S výskytem pandemie infekce SARS-CoV-2 jsme byli zpočátku postaveni před velkou neznámou nejen stran přístupu k pacientům obecně, ale i tomu, jak přistupovat k pacientům s nádorovým onemocněním. Od počátku

Tab. 1. Rizikové skóre vzniku CAT a jeho hodnocení (dle Khorany) (16)

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity	
■ Velmi vysoké riziko (karcinom žaludku a pankreatu)	2
■ Vysoké riziko (nádory plic, maligní lymfomy, gynekologické nádory, nádory močového měchýře a varlat)	1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hemoglobin $< 100 g/l$ nebo užívání růstových faktorů erytrocytů (erythropoetin)	1
Počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 11 \times 10^9/l$	1
Body mass index $\geq 35 kg/m^2$	1

Celkové skóre rizika	Riziková kategorie	Riziko symptomatické CAT
0	nízká	0,3–1,5 %
1–2	střední	2,0–4,8 %
≥ 3	vysoká	6,7–12,9 %

pandemie se ukazovalo, že pacienti s nádorovým onemocněním jsou populací zvláště ohroženou infekcí vyvolanou SARS-CoV-2 (20). Toto bylo zpočátku dáváno do souvislosti s častějšími návštěvami spojenými s onkologickou léčbou ve zdravotnických zařízeních, která byla v prvních fázích pandemie zahle-
na infekčními pacienty. Avšak rozhodujícím rizikovým faktorem, stejně jako v případě jiných infekčních onemocnění, je systémová imunosuprese vznikající primárně v důsledku samotné přítomnosti nádorového onemocnění a sekundárně na podkladě protinádorové léčby.

V průběhu první fáze pandemie se objevovaly informace o vyšším riziku výskytu infekce covidu-19 při probíhající onkologické léčbě (chemoterapii nebo imunoterapii) a současně byla deklarována vyšší tendence k závažnějšímu průběhu, vyšší riziko hospitalizace na jednotce intenzivní péče i potřeby invazivní ventilace (39 % vs. 8 %) ve srovnání s neonkologickými pacienty (21). V průběhu pandemie covidu-19 jsme se učili, jak přistupovat k onkologickým pacientům a jak řešit jednotlivé komplikace. Postupně byly vytvořeny terapeutické algoritmy pro léčbu aktivní infekce pomocí antivirotik a podání monoklonálních protilátek. Od počátku se ukazovalo, že onemocnění covidem-19 je spojeno s hyperkoagulačním stavem a vyšším rizikem výskytu VTE. Proto se standardní součástí podpůrné terapie stala aplikace LMWH.

Avšak hlavním nástrojem pro zvládnutí pandemie a ochranu onkologických pacientů před rozvojem infekce způsobené SARS-CoV-2 se stalo očkování proti tomuto viru. A v současné době, kdy se můžeme zpětně ohlédnout

do doby probíhající pandemie, můžeme konstatovat, že očkování je a má být považováno za první linii prevence před komplikovaným průběhem infekce covidem-19 (22).

Podobně jako u naší pacientky je trombocytopenie dalším běžným problémem, se kterým se v průběhu léčby onkologický pacient potýká, ať už kvůli základnímu onemocnění, přítomnosti infekce, působení jiných léků nebo samotné onkologické léčbě. Výskyt, závažnost a trvání trombocytopenie se liší v závislosti na typu onkologického onemocnění, protinádorové léčbě, postižení kostní dřeně a přítomnosti další komorbidit.

Mezi nejčastější příčiny snížené produkce krevních destiček patří myelotoxická vyvolaná chemoterapií a/nebo radioterapií. Chemoterapií indukovaná trombocytopenie se typicky objevuje 6–10 dní po podání cytostatik a přetrvává několik dalších dnů (23). Některá cytostatika, jako například mitomycin-C a gemcitabin, mohou vyvolat endoteliální poškození s výslednou trombotickou mikroangiopatií, jejímž hlavním projevem je selhání ledvin a trombocytopenie (24).

Management léčbou indukované trombocytopenie je závislý na absolutním počtu trombocytů, klinickém stavu, fázi onkologické léčby a přítomnosti známek krvácení. V rámci trombocytopenie je možné buď jen přerušit, odložit, či zredukovat dávky podávané terapie, nebo v případě těžké trombocytopenie pod $10 \times 10^9/l$ či v případě známek krvácení může být indikována substituční terapie destičkami (23). Při hodnocení trombocytopenie je třeba vzít v úvahu, zda se nejedná o nedostatek krevních destiček z důvodu nádorové infiltrace kostní dřeně a v případě onkohema-

tologických pacientů je nutné pomýšlet na rozvoj sekundární imunitní trombocytopenie.

Určení etiologie trombocytopenie může ztěžovat současně probíhající infekce. V případě infekční etiologie přichází v úvahu i možnost vyvolání konzumpční koagulopatie (např. diseminovaná intravaskulární koagulace [DIC]) (25). Některé bakterie také uvolňují neuraminidázu, která snižuje přezívání trombocytů tím, že odstraňuje povlak kyseliny sialové na jejich povrchu, a tím zvyšuje jejich odbourávání prostřednictvím Ashwell-Morelova receptoru, který se nachází na povrchu hepatocytů (26). Vždy by měla být zvažována možnost podílu vlivu jiných léků na vznik trombocytopenie.

Příkladem takových léků může být i amoxicilin/klavulanát, který byl podáván i u naší pacientky. Dle SPC je použití tohoto léku asociováno s výskytem trombocytopenie u 1/10 000 až 1/1 000 případů. A ačkoliv je to vzácnější výskyt, v kombinaci s dalšími faktory může být příčinou prohloubení trombocytopenie.

V neposlední řadě je nutné pomýšlet i na možnost vzniku trombocytopenie v souvislosti s podáním LMWH. Heparin může snížit počet krevních destiček dvěma mechanismy. Přímým účinkem na krevní destičky, který se objeví do dvou dnů od zahájení léčby LMWH. Trombocytopenie vzniká tímto způsobem obvykle odezní navzdory pokračující léčbě a nemá klinický význam. Druhý způsob vzniku trombocytopenie je na podkladě imunitní cesty, která je označována jako HIT. HIT patří mezi potencionálně život ohrožující stav s vysokým rizikem vzniku trombózy. HIT se obvykle rozvine mezi 5.–10. dnem léčby heparinem, ale může se objevit okamžitě, pokud jsou přítomny předem vytvořené protilátky z předchozí expozice heparinu (27).

Protilátky proti PF4/heparin komplexu (HIT protilátky) se vytvoří až u 5 % pacientů vystavených heparinovým přípravkům a způsobují hyperkoagulační stav, který se až u 50 % pacientů může projevit tromboembolickými komplikacemi s mortalitou až 30 %. U těchto pacientů váží protilátky HIT komplexy PF4/heparin, které se dále váží na aktivované krevní destičky. Tím stimulují uvolňování dalšího PF4, což vede ke smyčce pozitivní zpětné vazby (28). Postižené trombocyty jsou náchylné k agregaci, což má za následek jejich odstranění z oběhu a trombocytopenii.

Zatímco HIT není častá, její rozpoznání je kriticky důležité, aby bylo možné zastavit podněcující expozici heparinu a podat alternativní antikoagulaci nezbytnou k léčbě nebo prevenci trombózy. I při rychlém rozpoznání a léčbě mohou pacienti s HIT trpět masivní až fatálním tromboembolizmem nebo jinými komplikacemi, jako je kožní nekróza, iktus nebo ztráta končetiny (27).

Dle retrospektivní studie z Royal Victoria Hospital, kam byli zařazeni pacienti s HIT, byla zjištěna souvislost mezi pacienty s aktivním onkologickým onemocněním a vyšším rizikem trombotických příhod ve srovnání s pacienty bez maligního onemocnění (29). To je i příčinou, proč pacienti s onkologickým onemocněním a HIT jsou předmětem zájmu, a to jak kvůli složité diferenciální diagnostice, tak i vysoké expozici heparinu.

Aktuální doporučení k posouzení rizika HIT používají bodovací systém 4 T (30, 31) (Tab. 1), který využívá čtyři snadno hodnotitelné faktory: 1) čas vzniku trombocytopenie s ohledem na expozici heparinu; 2) závažnost poklesu trombocytů; 3) přítomnost trombózy; 4) přítomnost jiných příčin způsobujících trombocytopenii. Každý z těchto čtyř parametrů je ohodnocen skórem 0 až 2. Celkové

skóre se pohybuje od 0 do 8 a je seskupeno do tří kategorií, které klasifikují pacienty jako nízké (0–3), středně (4–5) nebo vysoce rizikové (6–8) pro HIT (Tab. 2).

Pokud tedy zohledníme fakt, že trombocytopenie může vzniknout na podkladě chemoterapií indukované myelosuprese, pak maximální skóre pro většinu onkologických pacientů je 6 (místo 8).

Další nepřesností pro využití tohoto skórovacího systému u onkologických pacientů je posuzování času vzniku trombocytopenie od expozice pacienta heparinu, která se ve většině případů může prolínat s časem aplikace samotné chemoterapie jako hlavního induktoru trombocytopenie. Dalším faktorem, který ztěžuje diagnostiku HIT, může být recidivující trombóza v důsledku hyperkoagulačního stavu spojeného s onkologickým onemocněním.

V případě naší pacientky bylo stanovení konečné diagnózy HIT ztíženo dalšími souběžnými klinickými událostmi, jako probíhající infekce, onkologická léčba, konkomitantní podpůrná medikace a v neposlední řadě také aktivní infekce covidu-19. Všechny tyto faktory u naší pacientky ovlivnily hodnotící škálu rizika HIT. Ale právě přítomnost vzácnějších příčin trombocytopenie je nutné vzít u konkrétního pacienta v potaz, zejména pokud klinický průběh není typický. Díky včasnému a adekvátnímu managementu všech popsanych komplikací se u naší pacientky podařilo dokončit plánovanou léčbu a pacientka je v současnosti v kompletní remisi onkologického onemocnění.

Závěr

Onkologická terapie dosáhla v posledních letech významných pokroků, což platí i v případě radikální léčby lokálně pokroči-

Tab. 2. 4 T klinické skóre při diagnostice heparinem indukované trombocytopenie (adaptováno z Cuker et al.) (30)

4 T	2 body	1 bod	0 bodů
Trombocytopenie	pokles trombocytů > 50 %, nadir > 20 × 10 ⁹ /l	pokles trombocytů 30–50 %, nadir > 10–19 × 10 ⁹ /l	pokles trombocytů < 30 %, nadir > 10 × 10 ⁹ /l
Timing (čas vzniku trombocytopenie od expozice heparinu)	jasný průkaz 5–10 den; ≤ 1 den po předchozím podání heparinu v průběhu 30 dnů	pokles 5–10 den, ale ne jasný (chybí výsledky); vznik po 10. dnu nebo ≤ 1 den po předchozím podání heparinu před 30–100 dny	pokles < 4 dny bez předchozí expozice heparinu
Trombóza	nová prokázaná trombóza, kožní nekróza, akutní systémová reakce po intravenózním podání nefrakcionovaného heparinu	progredující nebo rekurentní trombóza, nenekrotizující kožní léze, suspekt ní trombóza (neprokázána)	žádný z těchto nálezů
Trombocytopenie – jiné možné příčiny	není zjevná	možná	přesvědčivá

lého karcinomu anu. Přes tyto úspěchy je léčba doposud spjata s nezanedbatelným rizikem nežádoucích účinků. Ty bývají často spojeny se samotnou léčbou a jsou předvídatelné. Ve většině případů také existuje

přesný algoritmus, jak tyto nežádoucí účinky zvládat. Avšak v průběhu léčby se mohou vyskytnout i nežádoucí účinky, které jsou buď velmi vzácné, nebo nemusí s onkologickou léčbou přímo souviset. Na všechny

tyto možnosti je nutné v průběhu terapie myslet, protože jejich správný management může být rozhodující pro úspěšné dokončení onkologické léčby, jak demonstruje také případ naší pacientky.

LITERATURA

1. Cancer Stat Facts: Anal Cancer. [cited 2023 22.5.2023]; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(2):281-288.
3. Truelsen CG, Serup-Hansen E, Storm KS, et al. Nonplatinum-based therapy with Paclitaxel and Capecitabine for advanced squamous cell carcinomas of the anal canal: A population-based Danish anal cancer group study. *Cancer Med*. 2021;10(10):3224-3230.
4. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(16):1914-1921.
5. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-524.
6. Rao S, Guren MG, Khan K, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol*. 2021;32(9):1087-1100.
7. Chintala L, Vaka S, Baranda J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal cancer: where are we now? *Oncology Reviews*. 2011;5(2):129-140.
8. Faheem B, Kania B, Ashkar H, et al. 5-Fluorouracil-related Cardiotoxicity with Coronary Vasospasms. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022;12(5):71-74.
9. Chong JH and Ghosh AK Coronary Artery Vasospasm Induced by 5-fluorouracil: Proposed Mechanisms, Existing Management Options and Future Directions. *Interv Cardiol*. 2019;14(2):89-94.
10. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780140.
11. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J*. 2012;19(5):453-458.
12. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;42(14):1289-1367.
13. Schwartz BG, Economides C, Mayeda GS, et al. The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy. *Int J Impot Res*. 2010;22(2):77-90.
14. Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology*. 2016;1(1):196-205.
15. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JLJ, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151).
16. Barbosa M. What is the Best Treatment for a Cancer Patient with Thrombosis? *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:49-55.
17. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-4907.
18. Tesařová P, Karetová D, Hirmerová J, et al. Prevence, diagnostika a léčba trombózy spojené se zhoubným nádorem. *Transfúze a hematologie dnes*. 2023;29(1):61-67.
19. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinical-Medicine*. 2020;29:100639.
20. Kamposioras K, Mauri D, Papadimitriou K, et al. Synthesis of Recommendations From 25 Countries and 31 Oncology Societies: How to Navigate Through Covid-19 Labyrinth. *Front Oncol*. 2020;10:575148.
21. Rucinska M, Nawrocki S. COVID-19 Pandemic: Impact on Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19).
22. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. COVID-19 Vaccinations: Summary Guidance for Cancer Patients in 28 Languages: Breaking Barriers to Cancer Patient Information. *Rev Recent Clin Trials*. 2022;17(1):11-14.
23. Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica*. 2022;107(6):1243-1263.
24. Daviet F, Rouby F, Poullin P, et al. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine use: Presentation and outcome in a national French retrospective cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(2):403-412.
25. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *J Intensive Care*. 2019;7:32.
26. Grewal PK, Uchiyama S, Ditto D, et al. The Ashwell receptor mitigates the lethal coagulopathy of sepsis. *Nat Med*. 2008;14(6):648-655.
27. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J*. 2007;83(983):575-582.
28. Gallo T, Curry SC, Padilla-Jones A, et al. A computerized scoring system to improve assessment of heparin-induced thrombocytopenia risk. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):383-388.
29. Opatrný L, Warner MN. Risk of thrombosis in patients with malignancy and heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2004;76(3):240-4.
30. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep*. 2003;2(2):148-157.
31. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;120(20):4160-4167.