PLUĆNA EMBOLIJA I MALIGNE BOLESTI

Pleš, Lidija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:463799

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lidija Pleš

PLUĆNA EMBOLIJA I MALIGNE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lidija Pleš

PLUĆNA EMBOLIJA I MALIGNE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Teodora Zaninović Jurjević, dr.med.

Komentor rada: prof.dr.sc. Štefica Dvornik, dipl.ing.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr. sc. Alen Ružić, dr.med.
2. doc.dr.sc. Zlatko Čubranić, dr.med.
3. doc.dr.sc. Ingrid Belac-Lovasić, dr.med.

Rad sadrži 43 stranice, 1 sliku, 7 tablica, 25 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Teodori Zaninović Jurjević na iskazanom trudu, strpljenju i susretljivosti prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i razumijevanju koje su mi pružali tijekom cijelog studija.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
   1.1. Epidemiologija i etiologija 2
   1.2. Patofiziologija i patologija 5
   1.3. Klinička slika 7
   1.4. Dijagnoza 9
   1.5. Liječenje 13
2. SVRHA RADA 16
3. MATERIJALI I METODE 17
4. REZULTATI 19
   4.1. Opći i demografski podaci 19
   4.2. Komorbiditeti 20
   4.3. Tip maligniteta 22
   4.4. Simptomatologija i klinička prezentacija 23
   4.5. Laboratorijski nalazi 24
   4.6. Dijagnostičke metode 26
   4.7. Terapija 29
   4.8. Rizik i intrahospitalni ishod 30
5. RASPRAVA 31
6. ZAKLJUČAK 35
7. SAŽETAK 36
8. SUMMARY 37
9. LITERATURA 39
10. ŽIVOTOPIS 43

Popis skraćenica i akronima

ALT – alanin aminotransferaza

AP – alkalna fosfataza

AST – aspartat aminotransferaza

BNP – brain natriuretic peptid (moždani natriuretski peptid)

CATCH – Comparison of Acute Treatments in Cancer Haemostasis

CLOT – Comparison of Low-molecular-weight heparin versus Oral anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

CRP – C-reaktivni protein

CTPA – computed tomography pulmonary angiography

DK – desna klijetka

DVT – duboka venska tromboza

EKG – elektrokardiografija

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

GGT – gama-glutamiltransferaza

HDL – high density lipoprotein

KEK – klirens kreatinina

LDH – laktat dehidrogenaza

LDL – low density lipoprotein

LMWH – low molecular weight heparin (niskomolekularni heparin)

MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration (prosječna koncentracija hemoglobina)

MSCT – multislice computed tomography (višeslojna kompjuterizirana tomografija)

MTHFR – metiltetrahidroholaf reduktaza

NOAK – non vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi

NT-proBNP – N-terminalni proBNP

PAPs – pulmonary artery systolic pressure

PESI – pulmonary embolism severity index

PTE – plućna tromboembolija

RDW – red blood cell distribution width (širina distribucije volumena eritrocita)

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography (jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija)

sPESI – simplified pulmonary embolism severity index

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion

TIBC – total iron binding capacity

TNF – tumor necrosis factor

UIBC – unsaturated iron binding capacity

1. UVOD

Plućna embolija označava akutnu opstrukciju plućnog krvotoka. Dijeli se na trombotsku i netrombotsku, te je u većini slučajeva uzrok ugrušak porijeklom iz dubokih vena nogu i zdjelice, dok rjeđe ono može biti porijekla iz desnog srca, vena gornjih ekstremiteta ili drugih. Stanja koja precipitiraju nastanak tromba zajedno čine Virchowljev trijas, podrazumijevajući pritom svu patologiju koja precipitira hiperkoagulabilnost, stazu krvi i oštećenje endotela. Oštećenje endotela je često početna karika u formiranju tromba, a uzrokuju ga različiti fizikalni, kemijski i biološki agensi. Staza krvi posljedica je dugotrajne imobilizacije i ležanja kao posljedica traume ili nepokretnosti, pri čemu dolazi do stvaranja ugruška i potencijalne embolizacije. Hiperkoagulabilnost može biti nasljedna i stečena, pri čemu maligne bolesti čine važnu komponentu u stvaranju protrombotskog miljea u kardiovaskularnom sustavu. Posljedično tome, pojedinci s malignim bolestima svrstavaju se u rizičnu populaciju za tromboembolijski incident, koji se tada uglavnom očituje kao posljedica, dok u manjem broju slučajeva tromboembolija može prethoditi dijagnozi maligniteta.(1-4)

1.1.Epidemiologija i etiologija

Plućna embolija je treća najčešća kardiovaskularna bolest, nakon cerebrovaskularne i ishemijske bolesti srca, s incidencijom od 1-2% u općoj populaciji, te 12-20% u hospitaliziranih pacijenata. Pojavnost se prvenstveno veže uz određene konstitucijske i okolišne čimbenike, no također ne treba zanemariti i značajan porast incidencije uz unaprijeđenu dijagnostiku koja bi bolest detektirala, kao što su upotreba D-dimera i MSCT angiografije. Tromboembolija se češće javlja u muškog spola te je vezana uz stariju dob, uz određene iznimke vezane za život žene koje dodatno precipitiraju tromboemboliju, kao što su trudnoća te korištenje oralne kontracepcije ili hormonske terapije.(1,3,5,6,)

Najčešći uzrok plućne tromboembolije je prethodna tromboza donjeg ekstremiteta, pri čemu je embolus većinom porijekla iz dubokih vena natkoljenice i zdjelice, dok onaj koji nastaje u području potkoljenice uglavnom ne izaziva plućnu emboliju bez prethodne propagacije u proksimalni dio donjeg ekstremiteta. Osim toga, rjeđi izvori embolusa uključuju desno srce, vene gornjih ekstremiteta i ramenog obruča, te vrlo rijetko tromb u plućnoj cirkulaciji može nastati in situ. Nadalje, netrombotska embolija, zastupljena u manjem omjeru, podrazumijeva pojavu različitih stanica i materijala koji mogu embolizirati u plućnu cirkulaciju, a nisu porijekla krvnog ugruška. Embolije takvog tipa poznaju se pod različitim nazivima kao što su masna, tumorska, zračna, embolija amnijskom tekućinom, septička, embolija stranim tijelom ili embolija tkivom koštane srži. Rizični faktori za tromboemboliju uključuju stanja i poremećaje koji promoviraju zgrušavanje krvi na način da izazivaju vensku stazu, oštećenje endotela ili hiperkoagulabilnost, patofiziološki mehanizam poznat također i kao Virchowljev trijas. Oštećenje endotela ili stijenke krvne žile nastaje kao posljedica različitih lijekova, toksina, cigaretnog dima ili vaskulitisa. Staza krvi povećava sklonost agregaciji trombocita, a očekuje se kod dugotrajnih imobilizacija nakon trauma, dugotrajnog sjedenja pri putovanjima ili zbog mehaničke kompresije na venu. Imobilizacija pri sjedenju počinje se posebno definirati

kao e-tromboza, koja nastaje posljedično produljenom vremenu rada za računalima, te je time ono aktualan i rastući problem 21. stoljeća. Hiperkoagulabilnost se razvija uslijed nasljednih ili stečenih čimbenika. Nasljeđe je uvjetovano mutacijama gena odgovornih za održavanje hemostaze krvi, čineći određene proteine disfunkcionalnima za održavanje istog, te osobu koja je heterozigot ili homozigot za urođenu trombofiliju sklonu venskoj tromboemboliji. Najčešći poremećaji su mutacija faktora V Leiden, mutacija gena za protrombin, MTHFR mutacija te mutacija inhibitora aktivacije plazminogena. Dodatne pretrage rade se u svrhu otkrivanja deficijencije proteina C, proteina S i antitrombina III. U stečene ili predisponirajuće faktore ubrajaju se prethodna trauma, nedavni trombotski incident, prisutnost centralnog venskog katetera, trudnoća, upotreba oralnih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije, antifosfolipidni sindrom, mijeloproliferativne bolesti, maligniteti i operacije, pri čemu je uočena veća incidencija tromboembolije nakon ortopedskih operacija nego u općoj kirurgiji. Drugim riječima, navedeni faktori rizika izazvat će takozvanu provociranu epizodu tromboembolije, s obzirom na njihovo poznato protrombotsko djelovanje. U slučaju odsustva provocirajućih faktora trombotski incident definira se kao neprovociran, te pobuđuje predmet interesa u traženju uzroka, naglašavajući još neotkrivenu malignu bolest kao potencijalnu etiologiju.

Duboka venska tromboza i plućna embolija dvije su najčešće tromboembolijske komplikacije kod pacijenata s karcinomom. Rizik od zgrušavanja razlikuje se s obzirom na vrstu maligniteta, stadij progresije i lokaciju tumora. Dodatnu predispoziciju stvorit će vrsta liječenja i kemoterapije, gdje su određeni lijekovi označeni kao oni jačeg i slabijeg protrombotskog djelovanja. Dugotrajna imobilizacija, operacija i infekcije također igraju ulogu u procesu. Brojne studije rangiraju hematološke zloćudne bolesti, karcinom pluća, gastrointestinalne karcinome, karcinom pankreasa te maligni tumor mozga kao one s najvišim rizikom od tromboze. Patogeneza hiperkoagulabilnosti tumora kao dva glavna faktora navodi sposobnost

malignih stanica na ekspresiju prokoagulantnih i fibrinolitičkih supstanci, kao i prokoagulantnu aktivnost kao odgovor na tumor. Dokazano je kako maligna stanica ima sposobnost proizvodnje tkivnog faktora koji tada autonomno trigerira vanjski put zgrušavanja. Tumorski prokoagulant je kalcij-ovisna cistein proteinaza koja ima sposobnost direktne aktivacije faktora X, promovirajući koagulaciju, te kao takva nije nađena ni u jednom diferenciranom tkivu. S druge strane, fibrinoliza je podržana činjenicom da tumorske stanice posjeduju tkivni i urokinazni aktivator plazminogena, kao i inhibitor aktivatora plazminogena, te time mogu aktivirati i fibrinolitičku kaskadu. Nadalje, alterirano tkivo će reagirati sa zdravim, također potičući koagulaciju podržanu lučenjem brojnih proupalnih citokina kao što su TNF-alfa i interleukini. Djelujući na endotelnu stanicu, TNF će suprimirati prirodnu fibrinolitičku aktivnost, smanjiti ekspresiju trombomodulina, što će rezultirati smanjenom prirodnom antikoagulantnom aktivnošću proteina C i faktore koagulacije ostaviti aktivnima. Brojni citokini stimulirat će zdrave monocite na autonomno lučenje tkivnog faktora i faktora X. Trombocitoza u krvi potaknuta interakcijom tumora i trombocita ili djelovanjem hematoloških bolesti stvara sklonost agregaciji. Propadajući neutrofili stvorit će tzv. neutrofilne ekstracelularne mreže, pomažući stvaranje tromba. Epizoda tromboembolije može biti prvi i najraniji znak maligne bolesti. Sam incident nastupa mjesecima ili godinama prije dijagnosticiranja maligniteta, ili pak tijekom same proširene dijagnostike bolesti i hospitalizacije. Kao takva, naočigled nastaje bez poznatih čimbenika rizika, iako još neotkrivena malignost spomenutim mehanizmima predisponira za hiperkoagulabilnost. Dodatni razmotreni čimbenici, kao što su pušenje i pretilost, povezani su s karakteristikama samog pacijenta, te pridonose cjelokupnoj kliničkoj prezentaciji. Prema tome, kada se govori o neprovociranoj venskoj tromboemboliji, često se razmatra probir na zloćudnu bolest kod pacijenta, iako još uvijek vrijedi činjenica kako većina bolesnika s malignitetom ipak ne razvije VTE.(1,3,4,7-12)

1.2. Patofiziologija i patologija

Embolus nastaje kada se tromb, koji se formira distalno, strujom krvi prenese do plućne cirkulacije. U većini slučajeva opstruira obje glavne plućne arterije, odnosno krvne žile oba pluća ili su zahvaćeni samo desni ogranci plućne cirkulacije, dok je najrjeđe opstruirano isključivo lijevo pluće. Nadalje, veća je incidencija opstrukcije donjih plućnih režnjeva nego gornjih, te većina zahvaća velike ili intermedijarne krvne žile, a puno rjeđe samo periferne grane. Opstrukcija plućnog krvožilja klinički se odražava na cirkulaciju i izmjenu plinova, što takvim poremećajem dovodi i do prepoznatljive manifestacije bolesti. Embolus i začepljenje krvne žile rezultiraju porastom plućnog arterijskog tlaka i rezistencije u cirkulaciji. Povišen tlak naziva se plućna hipertenzija, te ono nastaje u slučaju kada je 30-50% cirkulacije okludirano, uz dodatni mehanizam vazokonstrikcije inducirane postojanjem tromba, te lučenjem neurohormonalnih i proinflamatornih medijatora kao što su serotonin, katekolamini, tromboksan A2, endotelini i leukotrieni. Posljedično, luče se kardiovaskularni biomarkeri BNP i NT-proBNP, označavajući klinički znak opterećenja miocita. Interventrikularni septum utiskuje se u prema lijevoj klijetki što dovodi do njenog otežanog punjenja u dijastoli, odnosno do dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke. Uslijed opterećenja desnog srca često nastaje poremećaj u provodnom sustavu vidljiv kao kompletni ili inkompletni blok desne grane. Rezultat toga je nesinkronizirana aktivnost lijevog i desnog ventrikula koja može dovesti do poremećenog punjenja srca, smanjenog minutnog volumena i potencijalne hemodinamske nestabilnosti uz progresiju do šoka. Osim toga, uslijed povećane napetosti stijenke nastaje neravnoteža između zahtijeva i dopreme kisika u desno srce, što promovira nastanak ishemije i infarkta desne klijetke, uz klinički značajno lučenje visoko osjetljivog troponina T kao dijagnostičkog biomarkera nekroze. S druge strane, nakon okluzije plućne cirkulacije, dijelovi pluća ostaju neperfundirani, uz očuvanu ventilaciju. Klinički profil pacijenta tada najčešće prikazuje arterijsku hipoksemiju, hipokapniju i respiratornu alkalozu. Nejednakošću perfuzije i

ventilacije nastaje fiziološki mrtvi prostor, rezultirajući kisikom koji se ne doprema do krvi, te posljedičnom hipoksemijom. Na takvom dijelu izostaje lučenje surfaktanta zbog čega dolazi do stvaranja atelektaza. Zbog hipoperfuzije ostali neopstruirani dijelovi plućne cirkulacije reagiraju povećanim protokom, uz jednaku ventilaciju, što tada dovodi do relativno smanjene perfuzije i uvećane ventilacije. Kod manjeg dijela otkrije se foramen ovale, nastao uslijed uvećanog tlaka u desnom srcu. Svi navedeni mehanizmi odgovorni su za nastanak hipoksemije arterijske krvi. Upala u intersticiju pluća stimulira jukstakapilarne receptore, što posredstvom vagusa stimulira respiratorni centar u CNS-u manifestirajući se hiperventilacijom alveola i pojačanim izbacivanjem ugljičnog dioksida, odnosno hipokapnijom. Klinička prezentacija ovisi o veličini embolusa i opstruirane cirkulacije, te o prethodnom zdravstvenom stanju pacijenta. Masivni jašući embolusi smještaju se na račvištu plućnog trunkusa, opstruirajući barem polovicu cirkulacije. Najčešće završavaju smrtnim ishodom. Submasivna embolija nastaje kod okluzije većih i intermedijarnih grana, a manifestira se pridruženim simptomima embolije uz održanu hemodinamsku stabilnost. Embolusi smješteni periferno, dodatno uz narušene kardiovaskularne rezerve, uzrokuju plućne infarkte. Recidivirajuće embolije u malim krvnim žilama kod pacijenta s očuvanom rezervom postupno progrediraju do razvoja plućne hipertenzije i kroničnog plućnog srca. Infarcirano pluće potencijalna je podloga za nastanak hemoragija i plućnog edema. Pacijenti kod kojih se razviju atelektaze, plućni edem i krvarenja posljedično imaju narušenu plućnu funkciju, dok oni kojima je epizoda rezultirala rezolucijom tromba pluća vrate do razine urednog funkcioniranja.(1-3,5,7)

1.3. Klinička slika

Klinička manifestacija plućne embolije često je nespecifična. Varira od dramatične slike s hemodinamskom nestabilnošću do blagih neznačajnih simptoma otežanog disanja. Osim toga, nije rijetkost da se PTE prezentira kao asimptomatska te bude slučajno otkrivena tijekom dijagnostike nekog drugog stanja. Simptomi zbog kojih se najčešće posumnja na dijagnozu embolije su dispneja i tahipneja, bol u prsima, kašalj, hemoptize, presinkopa i gubitak svijesti. U brzoj procjeni važno je tražiti znakove šoka ili hipotenzije, te isključiti mogućnost hemodinamske nestabilnosti. Dispneja se definira kao subjektivni osjećaj nedostatka zraka, a nastaje zbog okluzije plućne cirkulacije i nesrazmjera ventilacije i perfuzije. Tahipneja nastaje posljedično stimulaciji receptora u intersticiju. Grudna bol može imati pleuritični i anginozni karakter. Čest nalaz je krvarenje, zbog čega se kašalj, osim suhog i podražajnog, prezentira kao hemoptiza. Uslijed mogućeg smanjenja minutnog volumena dio pacijenata imat će neki oblik neurološkog deficita u obliku presinkope ili sinkope. Bol ili otok noge, unilateralna ili bilateralna, pobuđuje sumnju na duboku vensku trombozu koja često prethodi ili se manifestira istodobno s epizodom plućne tromboembolije. Prisutnost šoka ili hipotenzije, odnosno hemodinamske nestabilnosti važna je pri procjeni rizika od smrtnosti u bolesnika s embolijom. Hemodinamska nestabilnost podrazumijeva postojanje šoka ili hipotenzije, što se definira kao vrijednost sistoličkog krvnog tlaka niža od 90 mmHg ili pad sistoličkog tlaka za 40 mmHg ili više tijekom više od 15 minuta, hipotenzija koja zahtijeva podršku inotropima ili vazopresorima, te ona koja nije uzrokovana nekim drugim uzrokom kao što su sepsa, aritmije, disfunkcija lijevog ventrikula ili hipovolemija. Prema tome, takvi bolesnici svrstavaju se u kategoriju visokog rizika smrtnosti od plućne tromboembolije. Embolija koja se ne prezentira navedenim simptomima, odnosno ne stvara znakove šoka ili hipotenzije svrstava se u hemodinamski stabilni oblik, te su time pacijenti kategorizirani kao intermedijarni ili niski rizik. Postoje dva sustava bodovanja pod nazivom „Wells score“ i „Geneva score“ koji se baziraju na

takvom principu, te nakon ocjene pojedinog čimbenika svrstavaju pacijenta u kategoriju niske, srednje ili visoke kliničke vjerojatnosti za PTE. Danas je u široj upotrebi PESI sustav bodovanja, odnosno sPESI u obliku modificiranim za jednostavno korištenje. Zbrajanjem pojedinih parametara dobiva se procjena ishoda pojedinog pacijenta u sljedećih 30 dana. Dio je prognostičkog alata kojim se služe kliničari u procjeni rizika od rane smrtnosti, pri čemu se uz PESI ili sPESI sustav bodovanja procjenjuje stanje desnog srca, razina visoko osjetljivog troponina T te postojanje simptoma šoka ili hipotenzije. Zbrajanjem navedenih parametara dobiva se određeni rezultat koji bolesnika svrstava u kategoriju vioskog, intermedijarnog visokog, intermedijarnog niskog ili niskog rizika.(1,3,7,13)

1.4. Dijagnoza

Još uvijek ne postoji jedan idealni test koji bi bolest mogao povrditi ili isključiti sa stopostotnom sigurnošću, već se dijagnostika temelji na nizu metoda koje se međusobno nadopunjuju. Rutinska obrada uključuje laboratorijske nalaze, elektrokardiografski prikaz te invazivne i neivazivne slikovne pretrage.

Glavne komponente laboratorijskih pretraga podrazumijevaju određivanje acidobaznog statusa, D-dimera, BNP-a i NT-proBNP-a, visoko osjetljivog troponina T i biokemijskih parametara. S obzirom na ustanovljenu povezanost malignitеta i tromboze, u pretragu je često uključeno određivanje tumorskih markera. Karakterističan acidobazni status otkriva hipoksemiju, hipokapniju i respiracijsku alkalozu. U slučaju razvijanja šoka profil se manifestira kao hiperkapnija i metabolička acidoza. Povišeni D-dimer nespecifični je znak je stvaranja tromboze, tijekom čijeg se razvijanja simultano događa neefektivna fibrinoliza i posljedično oslobađanje D-dimera iz razgradnje fibrinske mreže. Vrijednost iznad 500 ng/mL smatra se povišenom. Njegov nalaz ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Interpretacija pozitivnog nalaza uzima se s oprezom budući da protrombotsko stanje može biti prisutno u širokom spektru dijagnoza, te je gotovo bez koristi određivati D-dimer u stanjima nakon trauma, operacije, krvarenja ili u prisustvu malignitеta kada će biti povišen. Određivanje vrijednosti D-dimera koristi se za isključivanje dijagnoze PTE, dok ju pozitivna vrijednost ne dokazuje. Također je zamijećeno kako se D-dimer fiziološki povećava sa starenjem te je zbog toga stvorena formula koja uzima u obzir dob pacijenta. Za točno mjerenje danas se koristi nova generacija kvantitativnih ili semikvantitativnih ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) testova čija je dijagnostička senzitivnost iznad 95%. Moždani natriuretski peptid i njegov prekursor N-terminalni proBNP označavaju markere disfunkcije desne klijetke. Njihovo oslobađanje nastaje kao posljedica pojačanog opterećenja i akutne dilatacije desnog srca uslijed povišenog tlaka u plućnoj cirkulaciji. Laboratorijska vrijednost NT-proBNP-a <125 ng/L

smatra se urednom. Značaj vrijednosti je manje dijagnostički, te više prognostički u smislu određivanja rizičnosti i ishoda tromboembolijskog incidenta. Visoko osjetljiv troponin je marker nekroze miokarda. Akutno povišenje tlaka u plućnoj cirkulaciji, preopterećenje desne klijetke, tenzija stijenke i kompresija desne koronarne arterije dovode do ishemije i oštećenja miocita, te posljedničnog lučenja visoko osjetljivog troponina T i I. Povišene razine imaju važan prognostički značaj u određivanju rizika od smrtnosti budući da su one prisutne u 30-50% bolesnika sa submasivnim i masivnim tipom bolesti. Leukocitoza i ubrzana sedimentacija eritrocita česti su nalazi. LDH i AST su enzimi koji se između ostalih organa oslobađaju iz srca i pluća, te će nespecifično biti detektabilni i u emboliji. Određivanje glomerularne filtracije i serumskog kreatinina važno je kod korištenja kontrasta u slikovnim dijagnostičkim metodama. Probir na tumorske markere uključuje karbohidratni antigen 19-9 (CA19-9) za karcinom gušterače, karcinom antigen 72-4 (CA 72-4) za karcinom želuca, karcinom antigen 125 (CA125) za ginekološku patologiju, karcinoembrionalni antigen (CEA) za debelo crijevo, alfa-fetoprotein (AFP) za hepatocelularni karcinom, neuron specifična enolaza (NSE) za sitnostanični karcinom pluća, citokeratin 21-1 (CYFRA 21-1) za velikostanični karcinom pluća, karcinom antigen 15-3 (CA15-3) za karcinom dojke te prostata specifični antigen (PSA) za prostatu. Elektrokardiografski visoko indikativni nalaz za PTE prikazuje $S_1Q_3T_3$ obrazac, odnosno dominantni S u prvom odvodu, patološki Q i inverzni T u trećem odvodu. Novonastali inkompletni blok desne grane, dilatacija desne klijetke i pomak srčane osi u desno, uz spomenuti obrazac, češće govore za teži oblik bolesti koji se prezentira jašućim trombom i akutnim plućnim srcem. S manjom senzitivnošću, ali većom incidencijom detektiraju se tahikardija s održanim sinus ritmom ili atrijska fibrilacija i undulacija. Prekordijalna inverzija T vala u odvodima V1-V4, uz nespecifične promjene ST spojnice i pojavu patološkog Q zupca u inferiornim odvodima česte su promjene koje govore u prilog opterećenja desnog srca. Slikovni prikaz stanja srca i pluća dobiva se kroz invazivni i neinvazivni pristup. Neinvazivne

metode vodeće su u dijagnostičkom algoritmu, te podrazumijevaju radiološki prikaz grudnih organa, ehokardiografiju, angiografiju plućne arterije višeslojnom kompjuteriziranom tomografijom, perfuzijsko ventilacijsku scintigrafiju te angiografiju magnetskom rezonancom. Plućna angiografija izvodi se kroz invazivni pristup te je kao dijagnostička metoda većinom napuštena uslijed razvijanja jednostavnijih postupaka. Također, s obzirom na podležeći DVT kao dio standardne obrade provodi se color Doppler vena donjih ekstremiteta. Rentgenski nalaz je u 12-22% pacijentata bez osobitosti, dok se kod ostalih prikazuju nespecifične promjene ovisno o individualnom stanju bolesnika. Moguća detektabilna patologija uključuje atelektaze uslijed nedostatka surfaktanta, zasjenjenja frenikokostalnog sinusa kao znak pleuralnog izljeva i homogene opacititete u vidu plućnih infiltracija. Karakteristični, ali rijetki znakovi poznati su pod nazivima Hamptonova grba, Westermarkov znak i Pallasov znak. Hamptonova grba vidljiva je kao trokutasto zasjenjenje s vrhom prema hilusu smještenu u perifernom dijelu pluća, te označava infarcirano pluće. Westermarkov znak nastaje posljedično hipoperfuziji zahvaćenih ogranaka, vidljiv kao jasno odvojeni oligemični dio cirkulacije. Pallasov znak označava uvećanje donje grane desne pulmonarne arterije. Ehokardiografija je ultrazvučni prikaz srca. Dilatacija desne klijetke uslijed opterećenja jedan je od učestalijih nalaza, te je značajna ukoliko je novonastala. Nešto višu specifičnost za PTE ima McConnellov znak vidljiv kao hipokinezija slobodne stijenke desne klijetke uz hiperkineziju apeksa, iako i dalje zahtijeva oprezan pristup budući da se može raditi o infarciranom dijelu stijenke uslijed drugog razloga. Parametar TAPSE mjera je za ocjenu funkcije desnog ventrikula. Uslijed dilatacije i prepunjenosti klijetke posljedično može nastati trikuspidalna regurgitacija uz čiju se vrijednost tada indirektno procjenjuje tlak u plućnoj arteriji. Sigurnost dijagnoze povećava direktni dokaz tromba unutar desnog ventrikula ili proksimalnih grana pulmonarnih krvnih žila, iako je takav nalaz izrazito rijedak. Ehokardiografija, iako nespecifična, korisna je kao nadopuna ostalim nalazima te ima vrlo bitnu ulogu u diferencijalnoj dijagnostici ostalih stanja slične prezentacije. MSCT

angiografija, odnosno višeslojna kompjuterizirana tomografija krvnih žila danas se smatra zlatnim standardom u dijagnozi plućne embolije. Predstavlja minimalno invazivnu metodu čiji se princip rada temelji na intravenskoj aplikaciji jodnog kontrasta, čiji protok kroz krvne žile omogućuje vizualizaciju plućne cirkulacije do subsegmentalnog nivoa. Pozitivan nalaz detektira se kao defekt punjenja i izostanak prikaza anatomije žila distalno od tromba. Osim toga, daje jasni prikaz lokalizacije defekta, čime pomaže u određivanju težine patologije u smislu masivnosti embolije. Moguća je simultana identifikacija potencijalnog plućnog infarkta, pleuralnog izljeva ili druge patologije u smislu upalnih ili tumorskih infiltracija. Nedostaci MSCT angiografije su problematika korištenja kontrasta kod pacijenata s alergijom na jod ili glomerularnom filtracijom <30 ml/min/1,72m^2, te štetnost zračenja kod djece, trudnica i dojilja, ili potreba za ponavljanjem pretrage. Ventilacijsko perfuzijska scintigrafija upotrebljava partikle magroagregata albumina označenog s tehnecijem-99 primjenjenog intravenski u svrhu prikaza cirkulacije, dok se simultano provodi inhalacija radioaktivnog ksenona-131. Na taj način istovremeno se vizualiziraju plućno krvožilje i ventililirani dijelovi pluća. Očekivani nalaz u plućnoj emboliji je nesrazmjer ventilacije i perfuzije u smislu hipoperfuzije zahvaćenog segmenta uz očuvanu ventilaciju i stvaranja fiziološki mrtvog prostora. Metoda se također smatra dovoljno osjetljivom za dijagnostiku embolije. Angiografija magnetnom rezonancom provodi se uz intravensku aplikaciju gadolinija, te služi prikazu krvnih žila. Glavna prednost metode je izostanak zračenja. Razmatra se kao opcija kada se kompjuterizirana tomografija ili scintigrafija ne mogu izvesti. Plućna angiografija jedina je invazivna metoda koja se danas uglavnom ne koristi u dijagnostičke svrhe, već samo kao dio terapijskog postupka perkutanog izvođenja embolektomije ili lokalizirane trombektomije, u smislu vizualizacije krvnih žila. Po svemu navedenom, izvodi se zaključak kako nisu sve metode jednako osjetljive, te se ne izvode pojedinačno već kao dio dijagnostičkog protokola, kada će i manje specifični nalazi povećavati ili smanjivati vjerojatnost dijagnoze, te time postati neizostavan dio obrade.(1-3,13)

1.5. Liječenje

Antikoagulantna terapija temelj je liječenja plućne tromboembolije. Pristup terapiji ovisi o inicijalnom stanju pacijenta i kliničkoj sumnji na emboliju, kada se vrši brzi odabir terapijskog algoritma, dijeleći bolesnike na hemodinamski nestabilne i stabilne. Hemodinamska nestabilnost podrazumijeva potrebu za brzom respiratornom i cirkulatornom potporom, te ovisno o razini sumnje moguće je započeti empirijsku antikoagulaciju. Hemodinamski stabilni bolesnici zahtijevaju aktivno praćenje vitalnih parametara, dok se istovremeno provodi dijagnostički protokol za dokaz ili isključivanje embolije, odnosno donosi se odluka o potrebi za uključivanje terapije. Kod visokog ili intermedijarnog rizika bez čekanja se daje parenteralna antikoagulacija. Lijek izbora kod hemodinamski nestabilnih su nefrakcionirani heparin i fibrinolitička terapija. Indiciran je kod kliničke prezentacije masivne embolije s hipotenzijom. Supkutana primjena niskomolekularnog heparina ili fondaparinuksa daje se hemodinamski stabilnim pacijentima. Pacijenti održanog vitalnog statusa, kod kojih procjena rizika nije pokazala visoku ili srednju kliničku sumnju na PTE, liječenje odgađaju do provođenja dijagnostičkih postupaka kojima se dokazuje embolija. Nakon postavljanja konačne dijagnoze provodi se antikoagulantno liječenje po principu inicijalnog i trajnog zbrinjavanja, uz definiranu preporuku ukupnog trajanja terapije. Parenteralna terapija predstavlja prvu liniju liječenja, u što su uključeni intravenski nefrakcionirani heparin te supkutani niskomolekularni heparin i fondaparinuks. Uobičajeno trajanje parenteralne terapije je pet do deset dana, dok se istovremeno uvodi peroralna antikoagulacija. U vremenu od 24 sata nakon moguće je uvesti varfarin. Specifičnost lijeka je da djeluje kao inhibitor stvaranja čimbenika koagulacije ovisnih o vitaminu K, te je za postizanje terapijskih vrijednosti potrebno do pet dana, zbog čega je nužno započinjanje terapije parenteralnim lijekom koji će tada poslužiti kao prijelazna terapija do pojave odloženog djelovanja. Varfarin je dugo vremena bio zlatni standard peroralne antikoagulacije te se još uvijek aktivno koristi. Ipak, sve veću upotrebu imaju novi oralni

antikoagulansi, čija je glavna prednost pred varfarinom u jednostavnom doziranju lijeka. Dabigatran i edoksaban propisuju se nekoliko dana nakon početka parenteralne linije. Rivaroksaban i apiksaban moguće je primijeniti na isti način, gdje će se terapija rivaroksabanom smanjiti nakon tri tjedna od njegovog propisivanja, odnosno prilagodba apiksabana provodi se već nakon sedam dana od početka peroralne terapije. Posebna prednost zadnja dva lijeka je u tome što su također zasad jedini peroralni antikoagulansi čijoj primjeni nije nužna prethodna parenteralna linija lijekova, odnosno moguće je provesti inicijalnu te nastaviti trajnu terapiju rivaroksabanom i apiksabanom.

Kao LMWH koriste se enoksaparin i dalteparin. Aplikacija je supkutana. Enoksaparin djeluje vezanjem na antitrombin III, pri čemu je najpotentniji u indirektnoj ihibiciji aktivacije faktora X. Terapijske koncentracije postižu se pri dozi od 1 mg/kg svakih 12 sati. LMWH se koristi kao apsolutni izbor u terapiji u bolesnika s venskom tromboembolijom i malignitetom, čija je korist dokazana kroz multicentrične randomizirane studije koje su uspoređivale ishod malignih pacijenata na terapiji LMWH i terapiji varfarinom. CLOT i CATCH studije dokazale su kako pacijenti s aktivnim malignitetom imaju višestruku korist od liječenja niskomolekularnim heparinom, uz smanjenje stope ponavljajućih incidenata tromboembolije pritom ne povećavajući rizik od krvarenja.(16) Nadalje, budući da je u takvih bolesnika prisutna politerapija, te mučnina i povraćanje kao nuspojava kemoterapije, supkutana primjena je dobrobit LMWH. Time se izbjegavaju interakcije s drugim lijekovima te je jednostavno kontrolirati dozu. Pacijenti koji pokazuju nestabilnost vitalnih parametara kandidati su za terapiju trombolizom ili embolektomiju, čiji je cilj postići promptnu reperfuziju.

Trombolitička terapija dijeli se na sistemsku i lokaliziranu, odnosno vođenu kateterom. Sistemska tromboliza vrši se aplikacijom tkivnog aktivatora plazminogena, streptokinaze ili urokinaze. Pozitivni učinak očituje se u trenutnom djelovanju na tromb, reverziji opstuiranosti plućne cirkulacije te smanjenju rezistencije i negativnog djelovanja na funkciju desnog srca.

Ipak, ovu skupinu lijekova prati veliki rizik od masivnih krvarenja, te se koristi s oprezom. Osim medikamentnog pristupa terapiji, kao opcija postoji i nefarmakološka metoda liječenja. Interventna medicina je moguća alternativa sistemskoj trombolizi, uz provođenje perkutanog i kateterizacijski vođenog pristupa plućnoj cirkulaciji. Razvijen je veći broj tehnika koje uključuju ultrazvučno potaknutu trombolizu uz lokalnu aplikaciju trombolitika, mehaničko razbijanje tromba u cirkulaciji, reolitičku trombektomiju provođenu s injekcijom tekućine pod visokim tlakom uz istovremenu aspiraciju tromba, rotacijsku embolektomiju sa simultanom rotacijskom fragmentacijom tromba i aspiracijom te izoliranu aspiraciju tromba koja podrazumijeva kateter dostatne veličine. Drugi način mehaničkog uklanjanja tromba je kirurška embolektomija. Primjenjuje se kod stanja teškog šoka (koji ne bi dočekao djelovanje trombolize) te trombolize koja nije bila uspješna ili je uslijed drugih komorbiditeta kontraindicirana. Provodi se otvaranjem pulmonalnog trunkusa i mehaničkim odstranjivanjem tromba. Vena kava filter postavlja se infrarenalno, u cilju sprječavanja embolizacije tromba iz donjih ekstremiteta. Primjenjuje se privremeno ili trajno, te kada postoji veliki rizik od krvarenja uslijed liječenja antikoagulantnom terapijom. Preporuka je koristiti ih kao privremenu metodu liječenja, zbog mogućnosti komplikacija uslijed trajne implantacije.

Razdoblje liječenja antikoagulantnom terapijom nakon provocirane PTE u većini slučajeva traje tri mjeseca, pri čemu vrijedi stav kako će čimbenici koji su provocirali epizodu kroz to razdoblje iščeznuti. Iznimka su embolije provocirane trajnim faktorima kao što su genetska trombofilija, antifosfolipidni sindrom ili aktivna maligna bolest, te embolije nepoznatog provocirajućeg faktora, gdje se liječenje ovisno o stanju produžuje na šest do dvanaest mjeseci ili doživotno. (1-3, 14-16)

2. SVRHA RADA

Svrha rada je usporediti klinički profil i ishod bolesnika sa i bez maligne bolesti hospitaliziranih zbog plućne tromboembolije na Zavodu za kardiovaskularne bolesti, Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2018. godine.

3. MATERIJALI I METODE

Studija je retrospektivna. Izvršila se analiza 124 bolesnika s dijagnozom plućne tromboembolije hospitaliziranih na Klinici za kardiovaskularne bolesti, Klinike za internu medicinu u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u 2018.godini. Unutar navedene skupine dodatno su evidentirani slučajevi pacijenata s poznatom ili novootkrivenom dijagnozom maligne bolesti, te su razmotreni kao posebna skupina.

Informacije o pacijentima dobivene su kroz pretraživanje integriranog bolničkog informacijskog sustava. Rad je odobren od strane bolničke etičke komisije te je u skladu s Helsinškom konvencijom. U istraživanju je privatnost podataka u potpunosti očuvana. Analizirani su opći i demografski podaci pacijenata (dob, spol), podaci o malignoj bolesti (tip maligniteta), podaci o komorbiditetima (zatajivanje srca, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest, dijabetes mellitus, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, anemija, teška anemija, kronična bubrežna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, astma, pretilost), klinička prezentacija po primitku (dispneja, bol u grudima, hemoptize, sinkopa, hipotenzija, tahikardija, asimptomatski, krvni tlak, puls), laboratorijski nalazi (D-dimer, visoko osjetljiv troponin T, NT-proBNP, kompletna krvna slika, urea, kreatinin, LDH, CRP, natrij, kalij, plinske analize arterijske krvi, AST, ALT, GGT, AP, bilirubin, tumorski biljezi), korištene dijagnostičke metode te njihovi nalazi (elektrokardiografija, ehokardiografija, MSCT plućna angiografija, color Doppler vena, perfuzijska scintigrafija pluća), te na kraju, metode liječenja, kao i intrahospitalni ishod pacijenata. Navedeni podaci su uspoređivani između skupina onkoloških, neonkoloških i svih pacijenata s plućnom tromboembolijom.

Za prikaz podataka korišten je program Microsoft Excel 2016. Statistička obrada izvršena je kroz program MedCalc. Deskriptivna statistika upotrijebljena je za sve varijable. Numeričke vrijednosti analizirane su po tipu medijana i interkvartilnog raspršenja, dok su kategorijske vrijednosti definirane u postocima. U određivanju statističke značajnosti za numeričke

vrijednosti korišten je Mann-Whitney test. Za kategorijske vrijednosti upotrijebljen je hi-kvadrat test, te kod statistički značajne razlike dodatno je korišten test proporcija. Evaluacija testova provedena je uz procjenu statistički značajne razlike $p<0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Opći i demografski podaci

Analizirana su 124 pacijenta, od čega je 33 (26,6%) imalo malignu bolest, dok 91 pacijent (73,4%) nije. Medijan boravka na odjelu svih pacijenata iznosio je 7 dana. Medijan dobi svih pacijenata iznosio je 67 (54,5-75) godina, 64 (58-74,25) u onkološkoj i 67 (54-76) u neonkološkoj skupini. Bilo je ukupno 67 (54%) muškaraca, u onkološkoj skupini 19 (28%), u neonkološkoj 48 (72%). Broj onkoloških pacijentica iznosio je 14 (25%), dok su 43 (75%) pacijentice bile bez onkološke bolesti. Nije bilo statistički značajne razlike u dobi i spolu (p=0,973, p=0,635). (Tablica 1).

Od 33 pacijenta s malignom bolešću, 6 (18%) je bilo novootkriveno nakon epizode plućne tromboembolije, dok je kod ostalih 27 (82%) dijagnoza maligniteta bila poznata.

Tablica 1. Opći i demografski podaci onkoloških i neonkoloških bolesnika s plućnom tromboembolijom

Varijabla	Svi pacijenti	Onkološki	Neonkološki	p
Boravak (dani)*	7 (5-10)	7 (4-9)	7 (6-10)	0,170
Dob (godine)*	67 (54,5-75)	64 (58-74,25)	67 (54-76)	0,973
Ispitanici N (%)	124	33 (27%)	91 (73%)	0,635
Muškarci N (%)	67 (54%)	19 (28%)	48 (72%)	0,635
Žene N (%)	57 (46%)	14 (25%)	43 (75%)	0,635

* Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); učestalosti (frekvencije) navedene su apsolutnim brojevima (N) i u zagradi u postocima (relativnim brojevima)

4.2. Komorbiditeti

Analizirani su komorbiditeti. Od svih uključenih u istraživanje, zatajivanje srca imalo je 15 (12%) pacijenata, od čega 2 (13%) onkološka i 13 (87%) neonkoloških. Ishemijsku bolest srca imao je 21 (16,9%) pacijent, s 4 (19%) u onkološkoj skupini i 17 (81%) pacijenata u neonkološkoj. Cerebrovaskularna bolest registrirana je kod ukupno 6 (4,8%) bolesnika, od čega je 1 (17%) onkološki te 5 (83%) neonkoloških. Dijagnoza šećerne bolesti zabilježena je kod 22 (17,7%) bolesnika, od čega ih je 5 (23%) bilo onkoloških te 17 (77%) neonkoloških. Hiperlipidemiju je imalo 19 (15,3%) bolesnika, s 3 (16%) pacijenta u onkološkoj i 16 (84%) pacijenata u neonkološkoj skupini. Arterijska hipertenzija evidentirana je kod ukupno 62 (50%) pacijenta, gdje ih je 18 (29%) bilo u onkološkoj skupini, te 44 (71%) u neonkološkoj skupini bolesnika. Dijagnozu kronične bubrežne bolesti imalo je 35 (28,2%) pacijenata, s 8 (23%) onkoloških i 27 (77%) u neonkološkoj skupini. Kronična opstruktivna plućna bolest javila se u 3 (2,4%) bolesnika, od čega u 2 (67%) onkoloških i 1 (33%) neonkoloških. Astma je zabilježena u samo 2 (1,6%) pacijenta, pri čemu je 1 (50%) bio onkološki i 1 (50%) neonkološki. Pretilost je kao dijagnoza zabilježena kod 10 (8,1%) pacijenata, od čega je 1 (10%) pacijent iz onkološke skupine, te 9 (90%) pacijenata iz neonkološke skupine. Kod svih navedenih kategorija nije zapažena statistički značajna razlika. Razmatranjem anemije dijagnoza je evidentirana u 38 (30,6%) pacijenata, od čega je 17 (45%) pacijenata od ukupnih 38 bilo u onkološkoj skupini te 21 (55%) pacijent u neonkološkoj skupini. U ovoj kategoriji uočena je statistički značajna razlika ($p=0,003$). Teška anemija ($Hb<100$ g/L) registrirana je kod ukupno 5 (4%) bolesnika, odnosno kod 2 (40%) onkološka i 3 (60%) neonkološka, bez uočavanja statistički značajne razlike. (Tablica 2.) Uspoređivanjem broja slučajeva unutar pojedinih skupina, uočava se kako je od ukupna 33 onkološka pacijenta njih 17 (51%) imalo anemiju, dok je kod neonkoloških s veličinom skupine od 91 pacijenta registriran 21 (23%) anemični bolesnik.

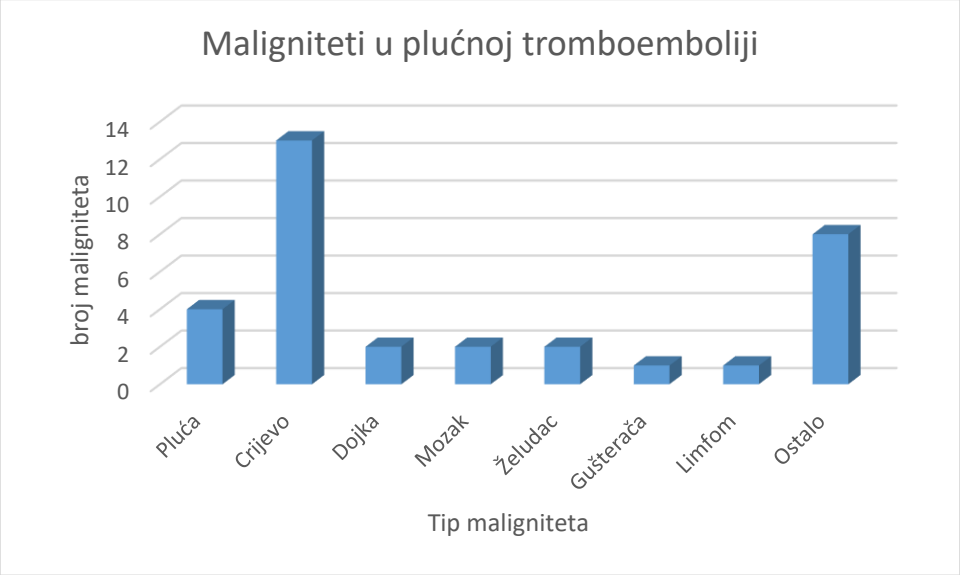
Tablica 2. Komorbiditeti onkoloških i neonkoloških bolesnika s plućnom tromboembolijom

Komorbiditeti	Svi pacijenti	Onkološki	Neonkološki	P
Zatajivanje srca	15 (12%)	2 (13%)	13 (87%)	0,216
IBS	21 (16,9%)	4 (19%)	17 (81%)	0,391
CVB	6 (4,8%)	1 (17%)	5 (83%)	0,574
DM	22 (17,7%)	5 (23%)	17 (77%)	0,651
Hiperlipidemija	19 (15,3%)	3 (16%)	16 (84%)	0,248
AH	62 (50%)	18 (29%)	44 (71%)	0,544
Anemija	38 (30,6%)	17 (45%)	21 (55%)	0,003
Teška anemija	5 (4%)	2 (40%)	3 (60%)	0,491
KBB	35 (28,2%)	8 (23%)	27 (77%)	0,555
KOPB	3 (2,4%)	2 (67%)	1 (33%)	0,114
Astma	2 (1,6%)	1 (50%)	1 (50%)	0,452
Pretilost	10 (8,1%)	1 (10%)	9 (90%)	0,217

* AH: Arterijska hipertenzija; CVB: Cerebrovaskularna bolest; DM: Dijabetes mellitus; IBS: Ishemijska bolest srca; KBB: Kronična bubrežna bolest; KOPB: Kronična opstruktivna plućna bolest

4.3. Tip maligniteta

S najvećom incidencijom od 13 (10,5%) bolesnika dijagnosticirala se maligna bolest crijeva. Karcinom pluća imalo je 4 (3,2%) bolesnika, karcinom dojke, tumor mozga i karcinom želuca javio se u 2 (1,6%) bolesnika u svakoj kategoriji, dok su karcinom gušterače i limfom zabilježeni kod jednog (0,8%) pacijenta u pojedinoj kategoriji. Druge tipove maligniteta imalo je ukupno 8 (6,5%) pacijenata. (Slika 1.)



Slika 1. Učestalost pojedinog maligniteta u pacijenata s plućnom tromboembolijom

4.4. Simptomatologija i klinička prezentacija

Dispneju je imalo 100 (80,6%) pacijenata, od čega 26 (26%) onkoloških i 74 (74%) neonkoloških. Bol u grudima je imalo 42 (33,9%) bolesnika, pri čemu 7 (17%) onkoloških i 35 (83%) neonkoloških. Hemoptize je imalo 8 (6,5%) pacijenata, te se simptom javio isključivo kod 8 neonkoloških, te nijednog onkološkog. Sinkopa se manifestirala u 13 (10,5%) pacijenata, sa svih 13 u neonkološkoj skupini, te je za ovu kategoriju registrirana statistički značajna razlika (p=0,022). Medijan sistoličkog tlaka iznosio je 130 mmHg kod svih pacijenata, uz dijastolički tlak od 80 mmHg. Vrijednost pulsa bila je 90 (78-108,5) kod svih, uz 85 (75-119) u onkoloških i 90 (80-105) u neonkoloških. Tahikardiju (puls>100/min) je imalo 38 (30,6%) bolesnika, od čega 10 (26%) onkoloških i 28 (74%) neonkoloških. Evidentirana su ukupno 2 (1,6%) hipotenzivna bolesnika, od čega su oba bila neonkološka. Nadalje, otkriveno je ukupno 7 (5,6%) pacijenata koji se nisu manifestirali nijednim simptomom, odnosno kod kojih je dijagnoza embolije pretragom MSCT-a verificirana slučajno. Od 7 ukupnih pacijenata svi su bili onkološki bolesnici, te za ovu kategoriju postoji statistički značajna razlika između pacijenata s malignitetom i bez maligniteta (p<0,001). Kod ostalih spomenutih kategorija nije registrirana razlika statističke značajnosti. (Tablica 3.)

Tablica 3. Simptomatologija i klinička prezentacija u onkoloških i neonkoloških bolesnika s plućnom tromboembolijom

Simptomi	Svi pacijenti	Onkološki	Neonkološki	p
Dispneja	100 (80,6%)	26 (26%)	74 (74%)	0,754
Bol u grudima	42 (33,9%)	7 (17%)	35 (83%)	0,074
Hemoptize	8 (6,5%)	0 (0%)	8 (100%)	0,074
Sinkopa	13 (10,5%)	0 (0%)	13 (100%)	0,022
Hipotenzija	2 (1,6%)	0 (0%)	2 (100%)	0,393
Sistolički KT	130 (115-143)	130 (113,75-150)	130 (120-140)	0,634
Dijastolički KT	80 (70-90)	80 (70-90)	80 (70-90)	0,598
Puls	90 (78-108,5)	85,5 (75-119)	90 (80-105)	0,667
Puls >100	38 (30,6%)	10 (26)	28 (74%)	0,961
Asimptomatski	7 (5,6)	7 (100%)	0 (0%)	<0,001

* KT: krvni tlak

4.5. Laboratorijski nalazi

Statistički značajna razlika nađena je na vrijednostima hemoglobina, hematokrita, postotka širine distribucije eritrocita i trombocita. Onkološki pacijenti su u prosjeku imali niže vrijednosti hemoglobina i hematokrita od neonkološke skupine. Širina distribucije eritrocita, odnosno RDW, imala je veće vrijednosti u onkoloških bolesnika. Trombociti su bili statistički značajno viših vrijednosti skupini pacijenata s malignitetom. (Tablica 4.)

Tablica 4. Laboratorijski nalazi u onkoloških i neonkoloških bolesnika s plućnom tromboembolijom

Parametri	Svi pacijenti	Onkološki	Neonkološki	p
D-dimer (g/L)	8,02 (2,96-4,1)	8,09 (3,17-14,06)	2,99 (2,09-22,19)	0,512
hs-TnT (ng/L)	28,5 (10-92)	22 (10-66,5)	31 (8,75-99,5)	0,352
NT-proBNP (ng/L)	1259 (134,75-4737)	1382 (204-4156,25)	1160 (128-5249)	0,892
Hemoglobin (g/L)	134 (120,25-144)	123 (109,75-139)	136 (129-146)	0,004
Hematokrit (L/L)	0,41 (0,37-0,44)	0,38 (0,39-0,42)	0,41 (0,39-0,45)	0,003
MCHC (g/L)	327 (322-333,75)	325 (322-332)	328 (321-324)	0,813
RDW (%)	13,9 (13,2-17,56)	29,8 (29,8-29,8)	13,7 (13,1-16)	0,0003
Trombociti (10^9/L)	226 (165,5-289,75)	280 (196,25-316)	214 (164-265)	0,023
Leukociti (10^9/L)	10,2 (7,95-12,88)	10,2 (7,9-12,25)	10,25 (7,9-13,1)	0,778
CRP (mg/L)	45,1 (14,25-82,75)	46,8 (9,6-120,4)	44,1 (14,75-71,4)	0,374
Glukoza (mmol/L)	6,55 (5,45-9,35)	6,2 (5,38-8,25)	6,7 (5,5-9,7)	0,306
LDH (U/L)	223 (188,5-297,5)	196,5 (170-326)	242 (198-297,5)	0,132
Urea (mmol/L)	6,3 (4,75-9,25)	6,1 (4,7-9,5)	6,5 (4,7-8,68)	0,806
Kreatinin (µmol/L)	80,5 (68,5-103,5)	80 (66,25-98)	81 (69-105,5)	0,553
eGFR (mL/min/1,73 m^2)	75,5 (59-92,5)	77 (63,5-89)	74 (58,2-93)	0,876

Natrij (mmol/L)	137 (135-140)	137 (134-140)	137 (135-140)	0,120
Kalij (mmol/L)	4,2 (3,9-4,6)	4,4 (4,1-4,7)	4,2 (3,9-4,8)	0,065
Urati (µmol/L)	359 (275,25-420,25)	354 (296-396)	359 (254,25-425,5)	0,952
$PaCO_2$ (kPa)	4,5 (3,8-4,9)	4,3 (3,6-4,8)	4,5 (3,9-4,9)	0,314
SaO_2 (%)	93,45 (90,1-96,2)	95,15 (90-96,9)	93,35 (90,25-96,05)	0,448
AST (U/L)	22 (16-30,75)	18,5 (15-26)	23 (16,75-35)	0,068
ALT (U/L)	22 (14-39)	19 (13,5-29,95)	22 (14-40)	0,262
GGT (U/L)	37,5 (21-78)	40 (21,75-104,5)	37 (20,25-74)	0,474
AP (U/L)	80,5 (63-101,5)	86 (63-106)	77 (63-97)	0,467
Bilirubin (µmol/L)	13 (9-18,25)	12,5 (8-14)	13 (9-19)	0,489
Kolesterol (mmol/L)	4,2 (3,7-5,1)	4,2 (3,7-5)	4,2 (3,7-5,1)	0,966
HDL (mmol/L)	1,1 (0,9-1,2)	1,1 (0,9-1,2)	1,1 (0,9-1,25)	0,163
LDL (mmol/L)	2,5 (2-3,13)	2,4 (2-3,5)	2,5 (2-3,08)	0,916
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 (1,1-1,8)	1,2 (1,1-1,6)	1,4 (1,1-1,8)	0,657
Albumin (g/L)	39 (31,2-42,05)	35,55 (28,4-40,3)	37,3 (32,35-42,1)	0,426
Željezo (µmol/L)	6 (5-9,25)	6 (5-7)	7 (5-9,75)	0,426
UIBC (µmol/L)	39,5 (39,5-48,5)	35,5 (28-49)	40,5 (30-48)	0,675
TIBC (µmol/L)	47,5 (39-54,5)	46,5 (36-54)	48 (41-55)	0,708
Feritin (µg/L)	207,5 (101-366)	231 (96-539)	184,5 (111-356)	0,674

* Rezultati su dani kao medijan (interkvartilno raspršenje; 25-75-ta percentila); eGFR: Procijenjena brzina glomerularne filtracije koristeći formulu CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); hs-TnT: visokoosjetljivi troponin T; $PaCO_2$: Parcijalni tlak ugljikovog dioksida u krvi; SaO_2: Saturacija kisika u krvi

4.6. Dijagnostičke metode

Fibrilacija/undulacija atrija detektirana je na ukupno 9 (7,3%) pacijenata, od čega kod 3 (33%) onkološka i 6 (67%) neonkoloških. Blok desne grane bio je prisutan kod 36 (29%) pacijenata, s 8 (22%) onkoloških i 28 (78%) neonkoloških. Obrazac $S_1Q_3T_3$ bio je vidljiv kod 14 (11,3%) pacijenata, od toga kod 2 (14%) onkološka i 12 (86%) neonkoloških. Negativizacija T vala u prekordijalnim odvodima javila se kod 25 (20,2%) bolesnika, od čega kod 7 (28%) u onkološkoj skupini i 13 (62%) pacijenata u neonkološkoj skupini. Nijedna kategorija nije imala statistički značajnu razliku između skupina.

Pleuralni izljev bio je vidljiv u 21 (16,9%) pacijenta, odnosno 8 (38%) onkoloških i 13 (62%) neonkoloških. Atelektaze su detektirane kod 8 (6,5%) pacijenata, od čega kod 3 (38%) onkološka i 5 (62%) neonkoloških. Infiltrat na plućima bio je prikazan kod 11 (8,9%) pacijenata, od čega kod 2 (18%) onkološka i 9 (82%) neonkoloških. Nalaz plućnog infarkta prikazao se kod svega 3 (2,4%) pacijenta, od čega su svi pripadali skupini neonkoloških bolesnika. Statistička značajnost nije otkrivena ni u jednoj od kategorija.

MSCT plućna angiografija provedena je kod 121 (97,6%) bolesnika u svrhu dokazivanja dijagnoze plućne embolije, od čega su 33 (27%) pacijenta bila onkološki bolesnici, te 88 (73%) neonkološki bolesnici. Iz toga proizlazi kako 3 bolesnika iz neonkološke skupine nisu bili podvrgnuti ovoj pretrazi, dok svi ostali jesu. Ventilacijsko perfuzijska scintigrafija izvedena je kod ukupno 1 (0,8%) pacijenta koji je pripadao neonkološkoj skupini uslijed alergije na jodni kontrast potrebnog za izvođenje MSCT angiografije.

Ehokardiografski medijan veličine desne klijetke iznosio je 27 mm kod svih skupina. Dilataciju desne klijetke (>30 mm) imalo je je 9 (7,3%) pacijenata, od čega su 2 (22%) bila onkološka i 7 (78%) neonkoloških. Kod ove dvije kategorije nije uočena statistički značajna razlika između pojedinih skupina. Trikuspidalnu regurgitaciju imalo je 42 (33,9%) pacijenta, od čega 16 (38%)

onkoloških i 26 (62%) neonkoloških. Testom proporcija utvrđuje se statistička značajnost u ovoj kategoriji, gdje je uspoređivanje broja pacijenata unutar skupina utvrdilo kako je 48% pacijenata unutar onkološke skupine imalo neki oblik trikuspidalne regurgitacije naspram manjeg broja od 28% pacijenata unutar same neonkološke skupine (p=0,029). Sistolički arterijski tlak u plućnoj cirkulaciji određen je kod 38 (30-50) pacijenata, od čega kod 39 (32-42) onkoloških i 38 (30-51,21) neonkoloških, pri čemu nije utvrđena statistički značajna razlika. Povišen tlak (iznad 30 mmHg) izmjeren je u 60 (48,4%) pacijenata, odnosno kod 22 (37%) onkološka i 38 (63%) neonkoloških. Uspoređujući brojeve unutar pojedinih skupina bolesnika dobiven je rezultat od 66% onkoloških bolesnika s plućnom hipertenzijom i 41% neonkoloških pacijenata s istim nalazom, te je u ovoj kategoriji nađena je statistički značajna razlika između skupina (p=0,005). TAPSE je mjeren kod 21 (18-22,75) bolesnika, od čega kod 22 (18-25) onkološka i 20 (18-22) neonkoloških. Snižene vrijednosti TAPSE imalo je ukupno 5 pacijenata (4%), od čega 1 (20%) onkološki i 4 (80%) neonkološka. U kategorijama procjene funkcije DK nije uočena statistička značajnost.

Color Doppler vena donjih ekstremiteta učinjen je kod ukupno 52 (41,9%) pacijenta, od čega kod 13 (25%) onkoloških i 39 (75%) neonkoloških, bez uočavanja statističke značajnosti između skupina. (Tablica 5.)

Tablica 5. Dijagnostički parametri u onkoloških i neonkoloških bolesnika s plućnom tromboembolijom

Varijabla	Kategorije	Svi pacijenti	Onkološki	Neonkološki	p
EKG	FA/UA	9 (7,3%)	3 (33%)	6 (67%)	0,637
	BDG	36 (29%)	8 (22%)	28 (78%)	0,481
	S1Q3T3	14 (11,3%)	2 (14%)	12 (86%)	0,270
	negT V1-V4	25 (20,2%)	7 (28%)	18 (72%)	0,861
RTG	Izljev	21 (16,9%)	8 (38%)	13 (62%)	0,193
	Atelektaza	8 (6,5%)	3 (38%)	5 (62%)	0,473
	Infiltracija	11 (8,9%)	2 (18%)	9 (82%)	0,509
	Infarkt	3 (2,4%)	0 (0%)	3 (100%)	0,293
MSCT		121 (97,6%)	33 (27%)	88 (73%)	0,293
V/Q scintigrafija		1 (0,8%)	0 (0%)	1 (100%)	0,547

EHO	DK veličina	27 (25-29,75)	27 (25-30)	27 (25-29)	0,473
	DK >30	9 (7,3%)	2 (22%)	7 (78%)	0,809
	TR =/>2	42 (33,9%)	16 (38%)	26 (62%)	0,029
	PAPs	38 (30-50)	38,5 (32-45)	38 (30-51,21)	0,968
	PAPs >30	60 (48,4%)	22 (37%)	38 (63%)	0,005
	TAPSE	21 (18-22,75)	22,5 (18-25)	20 (18-22)	0,290
	TAPSE <17	5 (4%)	1 (20%)	4 (80%)	0,072
CD vena		52 (41,9%)	13 (25%)	39 (75%)	0,731

* BDG: blok desne grane; CD vena: color Doppler vena; DK: desna klijetka; EHO: ehokardiografija; EKG: elektrokardiografija; FA/UA: fibrilacija/undulacija atrija; neg.T v1-v4: negativni T valovi u V1 do V4 odvodima; MSCT: multislice computed tomography; PAPs: sistolički plućni arterijski tlak; RTG: Rentgen; TAPSE: tricuspidal annular plane systolic ejection; TR =/>2: trikuspidalna regurgitacija jednaka ili viša od 2+; V/Q scintigrafija: ventilacijsko perfuzijska scintigrafija

4.7. Terapija

Supkutana aplikacija niskomolekularog heparina primijenjena je u 38 (30,6%) pacijenata, u 20 (58%) onkoloških i 16 (42%) neonkoloških. Dokazana je statistička značajnost između pojedinih skupina koja govori za veću primjenu LMWH kod onkoloških bolesnika (p<0,001). Terapija trombolizom primjenjena je kod ukupno 8 (6,5%) pacijenata, odnosno kod jednog (13%) onkološkog i 7 (87%) neonkoloških. Neku vrstu novog oralnog antikoagulansa primilo je ukupno 71 (57,3%) pacijenata, od čega 9 (13%) onkoloških naspram 62 (87%) neonkoloških. Uočena je statistički značajna razlika koja govori o većoj učestalosti primjene NOAK-a kod pacijenata bez maligniteta (p<0,001). Peroralna primjena varfarinom propisana je kod 19 (15,3%) pacijenata, od čega ih je 3 (16%) bilo onkoloških i 16 (84%) neonkoloških. Vena kava filter postavljen je kod jednog (0,8%) pacijenta koji je pripadao skupini pacijenata s malignitetom. (Tablica 6.)

Tablica 6. Terapija u onkoloških i neonkoloških bolesnika s plućnom tromboembolijom

Terapija	Svi pacijenti	Onkološki	Neonkološki	p
NOAK	71 (57,3%)	9 (13%)	62 (87%)	<0,001
Martefarin	19 (15,3%)	3 (16%)	16 (84%)	0,248
LMWH	38 (30,6%)	20 (58%)	16 (42%)	<0,001
Tromboliza	8 (6,5%)	1 (13%)	7 (87%)	0,352
VC Filter	1 (0,8%)	1 (100%)	0 (0%)	0,097

* LMWH: low molecular weight heparin; NOAK: novi oralni antikoagulansi; VC filter: vena kava filter

4.8. Rizik i intrahospitalni ishod

Analizirao se rizik od rane smrtnosti u bolesnika s dijagnozom PTE. Niski rizik procijenjen je na ukupno 29 (23,4%) pacijenata, s 9 (31%) onkoloških i 20 (69%) neonkoloških. Intermedijarni niski rizik imalo je 53 (42,7%) pacijenta, od čega 11 (21%) onkoloških i 42 (79%) neonkoloških. Intermedijarni visoki rizik procijenjen je kod 37 (29,8%) pacijenata, odnosno kod 13 (35%) onkoloških i 24 (65%) neonkološka. Visoki rizik evidentiran je kod ukupno 5 (4%) pacijenata, od čega je svih 5 pripadalo neonkološkoj skupini. Nije zapažena statistički značajna razlika između pojedinih skupina (p=0,220).

U kategoriji intrahospitalno preživjelih pacijenata ukupno ih je bilo 116 (93,5%), odnosno 30 (26%) onkoloških i 86 (74%) neonkoloških. Preminulih tijekom hospitalizacije bilo je ukupno 8 (6,5%), od čega su 3 (38%) bila onkološka i 5 (62%) neonkoloških. Nije bilo statističke značajnosti između skupina unutar pojedinih kategorija (p=0,473). (Tablica 7.)

Tablica 7. Rizik i intrahospitalni ishod pacijenata u onkoloških i neonkoloških bolesnika s plućnom tromboembolijom

Varijable	Kategorije	Svi pacijenti	Onkološki	Neonkološki	p
RIZIK	Niski	29 (23,4%)	9 (31%)	20 (69%)	0,220
	Intermedijarni niski	53 (42,7%)	11 (21%)	42 (79%)	
	Intermedijarni visoki	37 (29,8%)	13 (35%)	24 (65%)	
	Visoki	5 (4%)	0 (0%)	5 (100%)	
ISHOD	Preživjeli	116 (93,5%)	30 (26%)	86 (74%)	0,473
	Letalni	8 (6,5%)	3 (38)	5 (62%)	

5. RASPRAVA

Aktivne maligne bolesti definirane su kao trombogena stanja, te se ovim radom željelo usporediti klinički profil i ishod bolesnika s malignom bolesti i plućnom tromboembolijom u odnosu na bolesnike s plućnom tromboembolijom bez maligne bolesti.(3,9,17) Izvršena je usporedba kliničke prezentacije, nalaza i ishoda onkološke i neonkološke skupine pacijenata s embolijom pluća. Cilj je bio detektirati potencijalno značajno odstupanje analiziranih parametara u skupini onkoloških bolesnika, čije bi karakteristične vrijednosti u daljnjem radu mogle poslužiti kao mogući čimbenici u ranoj detekciji zloćudne bolesti kod pacijenata s inicijalnom prezentacijom embolije pluća.

Od ukupno 124 pacijenta, 33 ih je imalo malignu bolest. Od 33 onkološka, u 6 (18%) pacijenata je dijagnoza maligne bolesti postavljena nakon epizode PTE, te je ovaj uzorak pokazao manji broj od drugih istraživanja.(22) Analizom općih podataka nije uočena razlika u duljini hospitalizacije, te je medijan boravka kod obje skupine iznosio 7 dana. Medijan dobi onkoloških pacijentata je bio 64 godine, te su bili nekoliko godina mlađi od neonkoloških, ali bez značajne razlike. U svim skupinama istraživanja bilo je više muškaraca nego žena, ali bez statističke značajnosti. Lee JE i sur. u svom radu o plućnoj emboliji s podležećim malignitetom dobivaju vrlo slične demografske podatke.(18)

Pregledom komorbiditeta (zatajivanje srca, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, dijabetes mellitus, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, anemija, teška anemija, kronična bubrežna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, astma, pretilost) uočeno je kako se oni s većom učestalošću manifestiraju u neonkoloških bolesnika. Ipak, iznimku čini dijagnoza anemije koja je kod onkološke skupine bila zastupljena u prosjeku 51%, dok je ukupni postotak unutar neonkoloških iznosio 23%, što govori kako se ona češće može očekivati u bolesnika s malignitetom. Takav podatak poklapa se s radom na temu anemije u malignoj bolesti kojeg objavljuju Gaspar i sur., sa zaključkom kako se ona pojavljuje do 60% slučajeva kod onkoloških

pacijenata.(19,20) Analiza teške anemije s vrijednošću hemoglobina ispod 100 g/L nije pokazala značajni rezultat, iako ovdje treba uzeti u obzir mali broj uzorka koji bi za to mogao biti odgovoran.

Brojni radovi koji su analizirali povezanost maligniteta i PTE došli su do rezultata kako sijelo tumora, postojanje metastaza i vrsta liječenja imaju ulogu u povećanju rizika od embolije. Rasčlanjene su vrste maligne bolesti s najvećom incidencijom javljanja uz dijagnozu plućne tromboembolije, dok su pod kategoriju „ostali maligniteti“ svrstani tipovi koji se prema dosadašnjim istraživanjima ne dovode u vezu s indukcijom embolije. Vrste tumora koje se najčešće spominju su hematološke bolesti, gastrointestinalni tumori, karcinom pluća, karcinom dojke, moždani tumor i tumor pankreasa.(3,4,8,10,21) Ovim radom došlo se do sličnih rezultata. Intestinalni tumor javio se u 10,5% slučajeva, karcinom pluća i dojke s učestalošću od 3,2%, tumor mozga i karcinom želuca s 1,6%, karcinom gušterače i limfom u 0,8% slučajeva, dok su svi ostali bili izrazito rijetki.

Simptomi karakteristični za plućnu emboliju češće su se manifestirali u neonkoloških pacijenata, dok su svi iz kategorije asimptomatskih pripadali onkološkoj skupini. Nadalje, sinkopa se pokazala i statistički značajno češćom kod pacijenata bez maligniteta. Takav rezultat ide u prilog činjenici kako je embolija kod onkološke skupine često incidentalna, odnosno podvrgavanjem pacijenata kompjuteriziranoj tomografiji radi praćenja malignog stanja ona je slučajno otkrivena. Carneiro, van Bellen i sur. govore o značajnoj prevalenciji incidentalne plućne tromboembolije kod pacijenata s malignitetom uslijed stanja povišenog trombotskog rizika i učestalijih pretraga koje otkrivaju asimptomatske pacijente, te se rezultat ovog rada poklapa s takvim istraživanjem.(10,22) Pojava sinkope ukazuje na veću masivnost embolije koja nastaje posljedično jašućem trombu u plućnom trunkusu ili unutar glavnih plućnih arterija. Naspram toga, nedostatak simptoma kod onkoloških pacijenata češće je posljedica

subsegmenalnog defekta unutar plućne cirkulacije, te se rezultat i ovog istraživanja poklapa s takvom činjenicom.(23)

Laboratorijski nalazi ne pokazuju veća odstupanja između skupina, odnosno statistička značajnost uočena je kod tek nekoliko parametara. Medijan s interkvartalnim rasponom za vrijednosti hemoglobina i hematokrita u onkološkoj skupini kreće se oko donje referentne granice za muškarce i žene, pri čemu granica za hemoglobin iznosi 120 g/L za muškarce, odnosno 110 g/L za žene. Referentni interval za hematokrit je 0,4-0,55 L/L te je kod onkoloških pacijenata vrijednost blago ispod donje granice, odnosno hematokrit od 0,38 govori za sniženu vrijednost kod muških pacijenata. Takvi rezultati dodatno su značajni ako se uzme u obzir kako je u istraživanju ipak sudjelovalo više muškaraca. Statistički značajno snižene vrijednosti ovih parametara govore u prilog postojanja anemije kod onkološke skupine, što ujedno potvrđuje statističku značajnost dijagnoze anemije unutar varijable komorbiditeta kod ovih bolesnika.(19,20) RDW, odnosno širina distribucije eritrocita, značajno je povišena u onkoloških pacijenata, te nam takva vrijednost govori za postojanje anizocitoze i poikilocitoze, koja nastaje kao reakcija koštane srži na anemiju u organizmu. Ranija istraživanja pokazuju kako je RDW udružen s lošom prognozom u kardiopulmonalnim bolestima. A.Celik i sur. povezuju povišeni RDW s lošijim ishodom plućne embolije.(24) Medijan vrijednosti trombocita u onkološkoj skupini iznosi 280, s interkvartilnim rasponom od 196,25 do 316, što nam govori kako se trombociti kod 50% pacijenata brojčano kreću oko gornje referentne granice. Patofiziologija hiperkoagulabilnosti kod tumorskih stanja objašnjava pojavu trombocitoze, koja se također manifestira u ovom istraživanju.(9,11,25)

Elektrokardiografske i radiološke značajke PTE su češće bile prisutne u neonkoloških pacijenata, razlika u odnosu na onkološke bolesnike nije bila statistički značajna. MSCT plućna angiografija zlatni je standard za dijagnozu embolije, te se u ovom istraživanju provela kod svih pacijenata bez kontraindikacija. Perfuzijsko ventilacijska scintigrafija pluća izvedena je na

jednom pacijentu s kontraindikacijom za MSCT zbog alergije na jod u anamnezi. Nalazi ehokardiografije pokazali su statističku značajnost u kategorijama postojanja trikuspidalne regurgitacije i povišenog tlaka u plućnoj cirkulaciji. Neki oblik trikuspidalne regurgitacije bio je prisutan kod 48% pacijenata u onkološkoj skupini i kod 28% unutar neonkološke skupine. Plućna hipertenzija javila se u 66% bolesnika unutar onkološke skupine i u 41% bolesnika unutar neonkološke skupine. Svi ostali parametri pokazivali su slične vrijednosti između skupina. Doppler vena nije pokazao razliku između skupina.

U kategoriji terapije rezultat je pokazao kako je više neonkoloških pacijenata po otpustu imalo propisanu terapiju NOAK-om, dok su onkološki pacijenti češće na terapiji LMWH. Takav rezultat poklapa se s trenutnim smjernicama za liječenje onkološke i neonkološke skupine s plućnom embolijom.(3,21) CATCH i CLOT dva su istraživanja koja su dokazala veću dobrobit od liječenja onkoloških pacijenata s niskomolekularnim heparinom.(16) Sadašnje spoznaje o liječenju onkoloških pacijenata NOAK-om su ograničene, te se očekuju rezultati studija koje su u tijeku.(21)

Računanjem rizika od rane smrtnosti i praćenjem intrahospitalnog ishoda nije se pokazala značajna razlika između neonkoloških i onkoloških pacijenata. Potencijalno viša stopa smrtnosti kod malignih pacijenata mogla bi se otkriti tek dugoročnim praćenjem takvih bolesnika.(4)

6. ZAKLJUČAK

- Plućna tromboembolija označava ugruškom opstruiran plućni krvotok.
- Maligna bolest promovira hiperkoagulabilno stanje, te je važan čimbenik rizika u provociranju embolije.
- Dijagnoza tumora se u većini slučajeva uspostavi prije nastupa embolije, ali u manjem postotku otkriva se nakon embolijskog incidenta.
- Incidentalna plućna tromboembolija je slučajno otkrivena, asimptomatska ili nespecifičnim simptomima praćena, MSCT-om verificirana, gdje se slikovna pretraga provela zbog drugog stanja ili bolesti i može biti prvi znak maligniteta.
- Istraživanje je uključivalo 124 pacijenta s dijagnozom plućne tromboembolije, koji su bili podijeljeni u skupinu onkoloških i neonkoloških bolesnika.
- Dijagnoza maligne bolesti postavljena je u 33 (27%) bolesnika uključenih u istraživanje, od čega je u 6 (18%) bolesnika bila incidentalna.
- U istraživanju je sudjelovalo više muškaraca, te su bili zastupljeniji u obje skupine.
- Najčešća sijela maligniteta s pridruženom embolijom bila su gastrointestinalni tumori, karcinom pluća, karcinom dojke, tumor mozga, karcinom gušterače i limfom.
- Karakteristični simptomi embolije, ispunjeni dijagnostički kriteriji u dijagnostičkom protokolu i veća prevalencija podležećih komorbiditeta učestalije se javljala u neonkoloških pacijenata.
- Onkološka skupina češće se prezentirala s nespecifičnim simptomima ili bez simptoma embolije, dok je u podležećim komorbiditetima predvodila dijagnoza anemije potvrđena laboratorijskim nalazima, povišenim vrijednostima RDW uz trombocitozu kao posljedicu hiperkoagulabilnog miljea u malignoj bolesti.
- Neonkološka skupina po otpustu dobiva propisanu terapiju NOAK-om ili varfarinom.
- Onkološki pacijenti kao terapiju izbora koriste supkutani niskomolekularni heparin.

7. SAŽETAK

Cilj: Usporediti kliničke karakteristike i ishod između pacijenata s onkološkom i bez onkološke bolesti primarno hospitaliziranih zbog plućne tromboembolije na Zavodu za kardiologiju KBC-a Rijeka tijekom 2018. godine.

Materijali i metode: Analiza je retrospektivna. Istraživanjem je obuhvaćeno 124 pacijenta, od čega su 33 bila onkološka i 91 neonkološki. Izvršena je usporedba između dvaju skupina s obzirom na duljinu hospitalizacije, demografske podatke, podležeće komorbiditete u anamnezi, simptome po primitku ili dijagnosticiranju embolije i nalaze cjelokupnog dijagnostičkog protokola. Algoritam je uključio laboratorijske nalaze, EKG i slikovne metode, odnosno radiološki prikaz grudnih organa, MSCT plućnu angiografiju, ehokardiografiju i color Doppler vena. Također se usporedila razlika u odabiru terapije između skupina, te analizirao rizik od rane smrtnosti i intrahospitalni ishod. Prikazana je učestalost pojedinih maligniteta u istraživanju.

Rezultati: Najučestaliji tumori bili su gastrointestinalni, karcinom dojke, karcinom pluća, tumor mozga, limfom i tumor pankreasa. Anemija je jedina podležeća dijagnoza koja se sa statističkom značajnošću češće javljala kod onkološke skupine, što je potkrijepljeno i razlikom u nalazima laboratorija. Dispneja i bol u grudima su najzastupljeniji simptomi. Onkološki bolesnici su se značajno učestalije prezentirali bez simptoma. Trombociti su bili značajno viši u onkološkoj skupini. Neonkološki bolesnici pri otpustu dobivaju peroralne antikoagulanse, a onkološka skupina češće LMWH.

Zaključak: PTE je česta u onkoloških bolesnika, najučestalija u malignim bolestima crijeva. Često se javlja bez simptoma PTE te se otkriva incidentalno slikovnim pretragama. Praćena je anemijom, trombocitozom i povišenim RDW. Češće se liječi LMWH u odnosu na peroralnu antikoagulantnu terapiju.

Ključne riječi: onkološka bolest, plućna tromboembolija, RDW, anemija

8. SUMMARY

Aims: To evaluate clinical features and outcome among the oncologic and non-oncologic group of patients primarily hospitalized for pulmonary thromboembolism at the Department of Cardiology, Clinical hospital centre of Rijeka, during the year of 2018.

Methods: A retrospective study was performed on 124 patients, which were categorized into 33 oncological and 91 non-oncological patients. The difference according the hospital stay, demographic factors, underlying comorbidities, clinical presentation and diagnostic test results were analyzed between two subsets. Diagnostic approach included laboratory findings, ECG and imaging tests, i.e. chest X-ray, CTPA, echocardiography and Doppler ultrasonography. Therapeutic options, early mortality risk and intrahospital survival rates were analyzed. Research also demonstrated the commonest tumor types that were related to pulmonary embolism.

Results: The most frequent tumors were gastrointestinal, breast, lung, and pancreatic cancer, brain tumor and lymphoma. Anemia was the only comorbidity that presented more often in oncologic group, which was supported with alteration in lab findings. The most common symptoms were dyspnoea and chest pain. PE was reportedly asymptomatic in oncologic patients. High platelet count was detected in oncologic group. Oral anticoagulation was therapeutic option for non-oncologic patients, while LMWH was more often administred to patients with malignant disease.

Conclusion: PE is common diagnosis in oncologic population, and the most frequent with intestinal cancer. It is often presented without symptoms and incidentally diagnosed by imaging tests. It is followed by anemia, thrombocytosis and elevated RDW. Oncologic patients are treated with LMWH more often than with oral anticoagulants.

Keywords: oncologic disease, pulmonary thromboembolism, RDW, anemia

9. LITERATURA

1. Vrhovac B i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.

2. Kasper DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. New York: McGraw Hill Education, 2015.

3. Konstantinides SV, Torbicki A et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal [Internet]. 14 November 2014. 35(43) [Citirano svibanj 2019]; 2014; 35(43): 3033-3080. Dostupno na: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283

4. Kenneth A Bauer MD. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. U: UpToDate, Leung LLK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 24.5.2019.] Dostupno na: https://www.uptodate.com

5. Thomson BT, Kabrhel C, MD. Overview of acute pulmonary embolism in adults. U: UpToDate, Mandel J ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2018 [citirano 25.5.2019.] Dostupno na: https://www.uptodate.com

6. Heit JA, MD. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. [Internet] Ožujak 2008. [citirano 26.5.2019.]; 2008; 28:370–372. Dostupno na: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.108.162545

7. McCance KL, Huether SE. Pathophsiology: the biologic basis for disease in adults and children. 7th edition. St.Louis: Mosby, 2014.

8. Bauer KA, Lip GYH, MD. Overview of the causes of venous thrombosis. U: UpToDate, Leung LLK, Mandel J ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2019 [citirano 26.5.2019.] Dostupno na: https://www.uptodate.com

9. Bauer KA, MD. Pathogenesis of the hypercoagulable state associated with malignancy. U: UpToDate, Leung LLK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2017 [citirano 26.5.2019.] Dostupno na: https://www.uptodate.com

10. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. British Journal of Cancer [Internet]. 2010. [citirano 27.5.2019.]; 2010; 102: S2-S9. Dostupno na: www.bjcancer.com doi:10.1038/sj.bjc.6605599

11. Caine GJ et al. The hypercoagulable state of malignancy. Neoplasia [Internet]. 2002. [citirano 27.5.2019.]; 2002; 4(6): 465 – 473. Dostupno na: www.nature.com/neo, doi:10.1038/sj.neo.7900263

12. Lippi et al. e-thrombosis: epidemiology, physiopathology and rationale for preventing computer-related thrombosis. Ann Transl Med [Internet]. 2018. [citirano 27.5.2019.]; 2018; 6(17):344. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.09.03

13. Thompson BT, Kabrhel C, Pena C, MD. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. U: UpToDate, Mandel J et al ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2019 [citirano 28.5.2019.] Dostupno na: https://www.uptodate.com

14. Tapson VF, Weinberg, MPhil, MD. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. U: UpToDate, Mandel J et al ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2019 [citirano 28.5.2019.] Dostupno na: https://www.uptodate.com

15. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 14th edition. New York: McGraw-Hill Education. 2018.

16. Peterson E, Lee A, MD. Review of CLOT and CATCH Trials: Treatment of VTE in Patients With Cancer. American college of cardiology. [Internet]. 2018. [citirano 20.5.2019.] Dostupno na: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/11/08/39/review-of-clot-and-catch-trials

17. Lecumberri R et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. Thromb Haemost [Internet]. 2013. [citirano 1.6.2019.]; 2013;110:184–190. Dostupno na: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH13-02-0131

18. Lee JE et al. Clinical Characteristics of Pulmonary Embolism with Underlying Malignancy. Korean J Intern Med [Internet]. 2010. [citirano 2.6.2019.]; 2010; 25:66-70. Dostupno na: http://www.kjim.org/journal/view.php?number=162380

19. Drews RE, MD. Hematologic complications of malignancy: Anemia and bleeding. U: UpToDate, Schrier SL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; UpToDate; 2019 [citirano 15.6.2019.] Dostupno na: https://www.uptodate.com

20. Gaspar BL et al. Anemia in malignancies: Pathogenetic and diagnostic considerations. Hematology.2015. [citirano 15.6.2019.]; 2015; 20:1,18-25.

21. Zamorano JL et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal [Internet]. 21.9.2016. [citirano 16.6.2019.]; 2016; 37(36):2768–2801. Dostupno na: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211

22. Carneiro RM, van Bellen B et al. Prevalence of incidental pulmonary thromboembolism in cancer patients: retrospective analysis at a large center. J Vasc Bras.[Internet]; srpanj – rujan 2017. [citirano 15.6.2019.]; 2017; 16(3):232-238, Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.002117

23. Lim WY. Anticoagulating the subsegmental pulmonary embolism in cancer patients: a survey amongst different medical specialties. J Thromb Thrombolysis; 2015; [citirano 15.6.2019.]; 2015; 40:37–41.

24. Celik A et al. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism. Kaohsiung Journal od Medical Sciences. 2015. [citirano 16.6.2019.]; 2015; 31:145-149.

25. Bailey ERS et al. How useful is thrombocytosis in predicting an underlying cancer in primary care? a systematic review. Family Practice [Internet]; 2017; [citirano 16.6.2019.]; 2017; 34(1):4–10, Dostupno na: https://doi.org/10.1093/fampra/cmw100

10. ŽIVOTOPIS

Lidija Pleš rođena je 16. kolovoza 1993. godine u Zagrebu. Od 2000. godine pohađala je Osnovnu škola Novska. Nakon toga je 2008. upisala Opću gimnaziju Novska. Akademske godine 2013./2014. upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Sveučilištu u Rijeci.