

# Thromboembolie-Risiko bei gynäkologisch-onkologischen Operationen

Bei der Risikoabschätzung für thromboembolische Ereignisse von Frauen, die wegen einem Krebsleiden einem gynäkologischen Eingriff zugeführt werden, sind mehrere wichtige Faktoren zu berücksichtigen. In diesem Artikel werden die Risiken beschrieben und der sinnvolle Einsatz von entsprechenden Scores und Empfehlungen aus einschlägigen Guidelines präsentiert. Nur so können die hohen Thrombose-Inzidenzen adäquat, will heissen auch ohne Übertherapie, gesenkt werden.

**Dans l'évaluation des risques thrombo-emboliques chez des patientes devant être opérées en raison d'une tumeur maligne, plusieurs facteurs importants doivent être considérés. Le présent article résume ces risques et présente différents scores d'évaluation et des recommandations de guidelines sur le sujet. Ce n'est qu'en appliquant correctement ces recommandations et scores que l'on arrive à diminuer l'incidence élevée de thromboses tout en évitant des surtraitements.**

## Ursachen von venösen Thrombosen und Embolien

Die Virchow'sche Trias nämlich Stase, Gefässschaden und Hyperkoagulabilität ist nach wie vor bei der Entstehung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) wie tiefe Venenthrombose und Lungenembolie gültig. Bettlägerigkeit, perioperative mechanische Faktoren, Gefässverletzung durch Tumor und Eingriff sowie kongenitale (z.B. APC-Resistenz) und erworbene Störungen (z.B. Krebsmediatoren, Hormone, Chemotherapie) der Gerinnung können gleichzeitig auftreten. Inzidenz von VTE in der westlichen Welt reichen von 75-269 pro 100 000 Individuen (1). VTE können ca. zu 50% ohne identifizierbaren Grund also spontan auftreten. Um 20-25% aller VTE sind mit malignen Erkrankungen assoziiert (2). Trousseau hat 1865 die Thrombophlebitis migrans mit Krebs assoziiert (3). Bei spontanen VTE besteht ein 4-10% Risiko, dass ein okkultes Tumor als Auslöser (Paraneoplasie) gefunden werden kann (4). Gegenüber den Nicht-Krebs-Patienten ist die VTE Inzidenz bei Patienten mit maligner Erkrankung um das 4 bis 7 fache erhöht. Persönliche Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht, anamnestische VTE, Komorbiditäten spielen eine zusätzliche Rolle.

## Krebs als Risiko

Nicht alle malignen Entitäten sind mit dem gleichen Risiko assoziiert. Tumore von Pankreas, Hirn, Magen, Ovar und blutbildendem Organ sind mit einem sehr hohen Risiko verbunden, während Brust und Prostata mit einem eher niedrigen, aber immer noch erhöhten Risiko vergesellschaftet sind (Tab. 1). Weiter spielen auch Histologie, Stadium, Metastasen und andere Faktoren des Krebses eine Rolle (5). Tabelle 2 zeigt die Auswirkung der verschiedenen



Dr. med.  
Adriana Méndez  
Aarau

Prof. Dr. med.  
Andreas Huber  
Aarau

Risikofaktoren. Weiter können kongenitale Gerinnungsstörungen das VTE-Risiko bei Krebs weiter erhöhen. In einer Tumorkohorte erhöhte das Vorliegen einer APC-Resistenz (Faktor V Leiden Mutation) das Risiko ein VTE zu erleiden von 5.7% auf 13% (7). Faktor V Leiden und erhöhter Faktor VIII sind auch bei Frauen mit Brustkrebs unter Tamoxifen mit Risikoerhöhung von 2.5% auf 7.1% vergesellschaftet (8).

## Tumor/Krebs-Prokoagulans

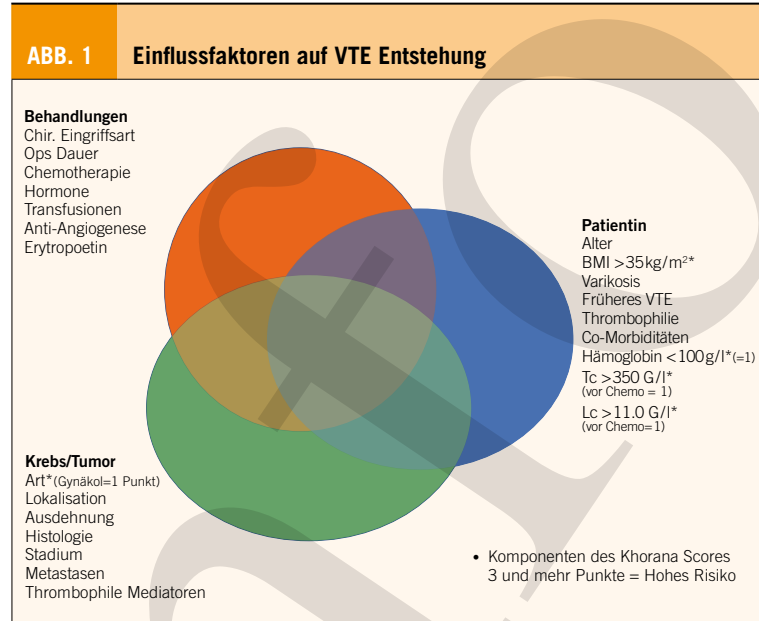
Ein einziger, solitärer Mediator, resp. Biomarker wurde lange gesucht aber bislang nicht gefunden. Vielmehr scheinen mehrere lösliche Entzündungsfaktoren (wie IL-1, IL-6, TNF und angiogene Faktoren), Gerinnungsfaktoren (wie FVIII, Tissue Factor, F1+2), thrombozytäre und endotheliale zirkulierende Mikropartikel oder gar leukozytäre Produkte (Neutrophil-Extracellular-DNA-Traps; NET's) involviert zu sein (9, 10). So präsentiert sich leider kein einzelner Biomarker zur Risikoeinschätzung. Plasma D-Dimer Spiegel scheinen jedoch mit schlechter Prognose von Ovar Karzinom Patientinnen und anderen Karzinomen assoziiert zu sein (11, 12).

**TAB. 1 VTE Risiko nach Stadium und Typ des Tumors**

Karzinom Typ	% VTE Metastatisch	% VTE Lokal
Pankreas	7.5	4.0
Magen	6.6	4.4
Niere	6.3	6.8
Ovar	4.2	1.9
Lymphom	2.8	1.2
Lunge	3.2	2.3
Colon	3.5	2.7
Uterus	5.3	2.1
Harnblase	5.6	3.8
Mamma	2.8	1.2
Prostata	1.2	1.3

adaptiert nach Ref. 9

TAB. 2 Risikofaktoren für VTE bei Krebs	
Risikofaktor	Approximative Risikoerhöhung
Zeit seit Diagnose	Am höchsten in den ersten 6 Monaten
Alter	Unterschiedliche Datenangaben
Vorgängiges VTE	6-7 fach
Hospitalisation/Immobilisation	2-4 fach
Ko-Morbiditäten	2 fach
Genetische Faktoren	2-5 fach
Radiotherapie	2 fach
Chirurgie	2-4 fach
Krebs Typus	Siehe Tabelle 1
Histologie	2 fach
Stadium I-IV	3-17 fach
Metastasen	20 fach
Chemotherapie	2-6 fach
Angiogenese Inhibitoren	1.4-10 fach
Erythropoetin Behandlung	1.6 fach
adaptiert nach Ref. 6	



### Thrombose-Risiko von gynäkologisch-onkologischen Operationen

Gynäkologische Eingriffe im Becken sind mit einem erhöhten Risiko für eine VTE versehen. Dabei dürften Beckenvenenthrombosen zusätzlich unterdiagnostiziert sein. Nach amerikanischen Angaben werden 15% aller Hysterektomien bei bösartiger Erkrankung und 85% bei gutartiger Indikation durchgeführt. Vor Thromboseprophylaxezeiten konnten Thromboseraten bei benigner Indikation um 14% und bei maligner um 38% rapportiert werden. Durch Einsatz von intermittierenden Kompressionsstrümpfen und vor allem durch medikamentöse Thromboseprophylaxe (UFH und v.a. LMWH) konnten die Thromboseraten deutlich gesenkt werden. Während bei allen gynäkologischen Eingriffen zusammen die VTE Inzidenz bei 0.53% liegt, haben Eingriffe, die bei maligner Indikation durchgeführt werden eine solche von 1.8% (Ovar 3.0%, Uterus 1.4%, Cervix 1.5%, Vulva 1.2% und Lymphknoten Dissektion 1.9%) (14). Dank VTE Prophylaxe sank die Inzidenz von 2006 bis 2012 von 9.1% auf 1.8%. Ovarialkarzinomentfernungen haben eine Risikoerhöhung um das 1.5-fache gegenüber den anderen Tumoreingriffen, was wohl mit dem offenen abdominalen Zugang zu tun hat. Gemäss Barber et. al (15) findet man bei gynäkologisch-onkologischen Patientinnen eine VTE Gesamt-Inzidenz von 2.0%, bei Ovarialkarzinom 13.2%. Die Mortalität bei VTE Patientinnen war je nach Tumor Typ zwischen 1.5 bis 2.3-fach erhöht. In einer weiteren grossen Studie konnten tiefere Inzidenzen von 0.5% gefunden werden (13). Dabei erhöhten der BMI, Alter, Krebs, Blutverlust, Operations-

dauer und Aufenthalt auf der Intensivstation das Risiko jedoch signifikant. In China war die VTE Rate bei gynäkologisch-onkologischen Eingriffen gemäss einer Studie bei 2% (Vulva 3.7%, Ovar 2.5%) (16). Signifikante Risiken mit Erhöhung von Odds Ratios (OR) lagen zwischen 2.1 und 4.6 für Alter, arterielle Hypertonie, offene Laparotomie, Operationsdauer > 3 h, Bettlägerigkeit > 48 h und Varikosis (17). In einer retrospektiven Analyse von laparoskopischen Eingriffen für verschiedene gynäkologischen Malignitäten konnte eine Gesamt-Inzidenz von 0.7% (andere Studien 0.5% bis 1.2%) gefunden werden. Dabei spielten Alter, BMI, Lymphadenektomie, Operationsdauer und weitere Faktoren keine signifikante Rolle. Allerdings war die 30-Tage Mortalität bei Patientinnen mit VTE signifikant erhöht (7.0% vs. 0.3%) (18). Betrachtet man verschiedene endometriale Karzinome so konnte gezeigt werden, dass seröse Karzinome, clear cell Karzinome, Karzinosarkome und Stadium 3 von endometroiden Adenokarzinomen grössere Inzidenzen von VTE (6.9% bis 9.3%) gegenüber 3.6% bei Stadium 1 und 2 von endometroiden Adenokarzinomen hatten. OR für Mortalität war 1.6-fach für die VTE Gruppe (19). Uterine Sarkokarzinome

TAB. 3 Caprini Score		
1 Punkt	2 Punkte	5 Punkte
Alter 41-60	Alter 61-74	Apoplexie < 1 Monat
Kleiner Eingriff	Grösserer offener Eingriff	Elektive Arthroplastie
BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	Laparoskopischer Eingriff > 45 min	Hüft-, Becken- oder Beinfraktur
Beinoedeme	Krebs	
Schwangerschaft oder Wochenbett	Gips	Akute Rückenmarksschädigung < 1M.
Varikosis	Bettlägerigkeit > 72h	
Habituelle Aborte	Zentral venöser Zugang	
Hormontherapie		
Sepsis < 1 Monat	<b>3 Punkte</b>	
COPD, Pneumonie	Alter > 75	
Abnorme Lungenfunktion	Anamnestisches VTE	
Akuter Myokardinfarkt	Familie mit VTE	
Herzinsuffizienz	Heparin-induzierte Thrombopenie	
Inflammatory Bowel Disease	Congenitale od. erworbene Thrombophilie	
Bettlägerigkeit	Heparin-induzierte Thrombopenie	

haben eine der schlechtesten Prognosen aller gynäkologischen Karzinome. Sie zeichnen sich auch durch sehr hohe VTE Inzidenzen aus (1.8% bis 13.7% je nach Subpopulation; Durchschnitt 7.9%). Dabei spielen auch Ethnizität, Alter, BMI und Metastasierung eine signifikante Rolle (20).

### Scores und Guidelines für Risikoabschätzung und Prophylaxe

Verschiedene Fachgesellschaften, darunter das American College of Chest Physicians (ACCP), das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) und die American Society of Clinical Oncology (ASCO) wie auch andere haben entsprechende Risiko-bewertungs-, Prophylaxe- und Therapie-Guidelines erarbeitet (21, 22). In einem kürzlich erschienen Review werden diese erörtert und verglichen (23). Die Patientinnen werden in verschiedene Risikokategorien (insgesamt 6; sehr tief bis sehr hoch) eingeteilt. Dabei spielen die erwarteten VTE Inzidenzen (in %), die Gesamtpunkte aus dem Rogers- oder Caprini-Score (Tab. 3; die allerdings für gynäkologische Eingriffe nicht validiert sind), die Operationsdauer und das Alter eine Rolle. Ein Norwegisches Guideline Panel empfiehlt den Caprini Score aus Gründen der Einfachheit vorzuziehen und macht auch bezüglich der ACCP-Guideline zum Thema VTE bei gynäkologisch-onkologischen Patientinnen Modifikationen (24).

ASCO spricht sich gegen den Gebrauch eines einzelnen Biomarkers aus und empfiehlt den Gebrauch von Scores die mehrere Variablen mit einbeziehen, wie z.B. den von Khorana beschrieben (25). Letztlich scheinen sich Checklisten bei der Patientenbetreuung im Spital und Schulung der Patientinnen zwecks Erkennen von VTE zu bewähren.

Zusammenfassend haben gynäkologisch-onkologisch-chirurgische Eingriffe ein hohes venöses Thromboembolie-Risiko. Dabei spielen Faktoren, die vom Patienten kommen, Therapiemodalitäten und vor allem Eigenschaften des Tumors, des Krebses eine Rolle (Abb. 1). Eine sorgfältige, strukturierte Risikoabschätzung und entsprechende Prophylaxe hilft das Risiko und damit auch die Mortalität zu senken.

**Dr. med. Adriana Méndez**

**Prof. Dr. med. Andreas Huber**

Institut für Labormedizin  
Kantonsspital Aarau  
Tellstrasse 25, 5001 Aarau  
adriana.mendez@ksa.ch

**Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Take-Home Message

- ◆ Venöse Thromboembolien bei Krebserkrankung sind sehr häufig
- ◆ Offene Eingriffe im Becken haben ein sehr hohes Thromboembolie-Risiko
- ◆ Liegt bei gynäkologischen Operationen ein Malignom vor ist das Risiko noch höher
- ◆ Art, Grösse, Stadium und Histologie des Karzinoms sind entscheidend für die Inzidenz
- ◆ Medizinische Massnahmen und Patienten-assoziierte Faktoren sind zusätzlich wichtig
- ◆ Mit Reduktion der VT-Ereignisse wird auch die Mortalität gesenkt

#### Messages à retenir

- ◆ Les thrombo-embolies veineuses sont très fréquentes lors de maladies cancéreuses.
- ◆ Les interventions à ciel ouvert dans le petit bassin ont un risque thrombo-embolique très élevé.
- ◆ Une opération gynécologique effectuée en raison d'une maladie cancéreuse augmente encore ce risque déjà très élevé.
- ◆ Le type, la taille, le stade et l'histologie de la tumeur déterminent l'incidence thrombo-embolique.
- ◆ De plus, des mesures médicales et des facteurs liés à la patiente ont leur importance.
- ◆ En réduisant le nombre d'événements de thrombo-embolies veineuses on réduit également la mortalité.

#### Literatur

1. ISTH Steering Committee. J Thromb Haemost 2014; 12:1580-90
2. D. MacLellan et al. J Surg 2012; 82:294-8
3. A. Trouseau. Clin Med 1865; 3:659-672
4. A. Matzdorff et al. Oncol Res Treat 2015; 38:454-8
5. A. Falanga et al. Thromb Res 2013; S1:S59-S62
6. S. Eichinger et al. Thromb Res 2016; S1:S12-S17
7. I. Pabinger et al. J Thromb Hemost 2015; 13:17-22
8. M. Kovacs et al. Eur J Int Med 2015; 26:63-67
9. A. Falanga et al. Sem Thromb Hemost 2015; 41:756-764
10. M. Demers et al. PNAS; 109:13076-13081
11. M. Sakurai et al. Int J Gyn Canc 2015; 25:593-8
12. C. Ay et al. J Clin Oncol 2009; 27:4124-9
13. C. Swenson et al. Obst Gynecol 2015; 125:1139-44
14. A. Graul et al. Int J Gynecol Canc 2017; 27:581-7
15. E. Barber et al. Gynecol Oncol 2017; 144:420-7
16. Y. Shuang et al. Medicine 2015; 94:1-6
17. Q. Hong et al. Medicine 2015; 94:12-18
18. H. Mahdi et al. J Min Invas Gyn 2016; 23:1057-62
19. J. Rauh-Hain et al. Obst Gynecol 2015; 125:1362-70
20. K. Matsuo et al. Gynecol Oncol 2018; in press
21. G. H Lyman et al. J. Clin. Oncol 2015; 33:6546-56
22. G.H. Lyman et al. J Oncol Pract 2015; e442 – e444
23. L.A. Cantrell et al. Clin Obstetr Gynecol 2018; 61:269-77
24. A. Kristiansen et al. Chest 2014; 146:735-61
25. M. Gomes et al. Semin Thromb Hemost 2014; 40:319-24