

A malignus betegségekhez társuló tromboembóliás szövődmények

LAKATOS KINGA¹, KISS ANNA¹, VARGA ZSUZSANNA¹, BUTZ HENRIETT^{2,3,4}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Központi Klinikai Laboratórium, ²Molekuláris Genetikai Osztály, ³Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, ⁴Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Támogatás: Befektetés a jövőbe [Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap 2020-1.1.6-JÖVŐ] – Innovatív daganatdiagnosztikai és terápiás eljárások fejlesztése az Országos Onkológiai Intézetben. Kulturális és Innovációs Minisztérium, Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap, Nemzeti Laboratóriumok Program [Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium – 2022-2.1.1-NK-2022-00010]

Levelezési cím:

Dr. Lakatos Kinga, Országos Onkológiai Intézet, Központi Klinikai Laboratórium, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., e-mail: lakatos.kinga@oncol.hu, tel.: +36-30/838-9227

Közlésre érkezett:

2023. március 24.

Elfogadva:

2023. április 18.

A daganatos megbetegedések ismerten fokozzák a trombozishajlamot – mind a vénás, mind az artériás oldalon –, így ez fontos tényező az onkológiai betegek ellátásában. A malignus megbetegedés önmagában független rizikófaktor a vénás tromboembólia (VTE) kialakulására nézve. A malignus betegség mellett jelentkező tromboembóliás szövődmények rontják a prognózist és a túlélést, jelentős morbiditással és mortalitással járnak. A VTE a betegség progressziója után a második leggyakoribb halálok a daganatos megbetegedések között. A daganatok egyik jellemzője a hiperkoagulabilitás, amely mellett a daganatos betegekben a vénás pangás és az endotél sérülése is gyakrabban fennáll, elősegítve a fokozott alvadást. A daganatasszociált trombózis (cancer-associated thrombosis) kezelése gyakran komplex, ezért fontos beazonosítani azokat a betegeket, akiknek előnyük származik a primer tromboprofilaxisból. A daganatasszociált trombózis igen jelentős szövődmény a mindennapi onkológiában. Munkánkban röviden összefoglaltuk az előfordulás gyakoriságát és jellemzőit, a háttérben álló mechanizmusokat, a rizikófaktorokat, klinikai megjelenést, laboratóriumi diagnosztikát, valamint a megelőzés és kezelés lehetőségeit. *Magy Onkol* 67:139-145, 2023

Kulcsszavak: daganat, vénás tromboembólia, rizikófaktor, kezelés

Cancers are known to increase the tendency for thrombosis, both on the venous and arterial side, which to this day is an important factor in the management of oncology patients. Malignant disease is an independent risk factor for developing venous thromboembolism (VTE). Thromboembolic complications in addition to the disease worsen prognosis and are accompanied by significant morbidity and mortality. VTE is the second most common cause of death in cancer after disease progression. Tumors are characterized by hypercoagulability, in addition to which venous stasis and endothelial damage also occur in cancer patients promoting increased clotting. Treatment of cancer-associated thrombosis is often complex; therefore, it is important to identify patients who benefit from primary thromboprophylaxis. The importance of cancer-associated thrombosis is indisputable in everyday oncology. We briefly summarize the frequency and characteristics of their occurrence, the underlying mechanisms, risk factors, clinical appearance, laboratory diagnostics, and the possibilities of prevention and treatment.

*Lakatos K, Kiss A, Varga Z, Butz H. Thromboembolic complications associated to malignant diseases. *Magy Onkol* 67:139-145, 2023*

Keywords: cancer, venous thromboembolism, mechanism, risk factor, treatment, anticoagulation

BEVEZETÉS

Régóta ismert és nagy betegszámú vizsgálatok alapján is többször megerősített tény, hogy a daganatos betegség erős és független rizikófaktora a vénás tromboembólia (VTE) kialakulásának (1), valamint a tromboembóliás szövődmények rontják a prognózist és a túlélést, jelentős morbiditással és mortalitással járnak (2), olyannyira, hogy a vénás tromboembólia a betegség progressziója után a második leggyakoribb halálok a daganatos betegeknek. A malignus betegség mellett kialakuló VTE esetében négyszeres a halálozási rizikó a nem daganatos betegekben jelentkező trombózishoz képest (3). Egyéb súlyosbító tényezőkre (például kor, stádium, bizonyos rasszok) illetve is rosszabb prognózist eredményez a VTE kialakulása a daganatos betegekben (4). A két kórállapot közötti szoros kapcsolatra utal az is, hogy a vénás tromboembólia jelentkezésekor vagy az azt követő egy évben diagnosztizált malignus betegség előrehaladottabb stádiummal és rosszabb prognózissal járt, mint a trombózist követő egy éven túl diagnosztizált tumorok esetében (5).

A tromboembóliás események jelentősége vitathatatlan a mindennapi onkológiában. Munkánkban röviden összefoglaltuk az előfordulásuk gyakoriságát és jellemzőit, a háttérben álló mechanizmusokat, a rizikófaktorokat, a klinikai megjelenést, a laboratóriumi diagnosztika néhány szempontját, valamint a megelőzés és kezelés lehetőségeit.

VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA ELŐFORDULÁSA ÉS KOCKÁZATA DAGANATOS BETEGSÉGEKBE

A malignus betegségben szenvedők közötti előfordulási arányt vizsgáló tanulmányok különböző eredményekre jutottak, részben annak következtében, hogy különböző betegcsoportokon, eltérő követési idővel és a VTE kimutatásának különböző módszereivel végezték őket. Egy 2021-ben közzétett populációs vizsgálatban (6) több mint kétmillió személy adatainak feldolgozásakor (ezek negyede daganatos, háromnegyede a kontrollpopuláció volt) a daganatos kohorszban az első 6 hónapban jelentkező kumulatív VTE-incidencia 1000 személyre vonatkoztatott arányban kifejezve a daganatos betegek között 39, a kontrollcsoportban 3,7 volt, a VTE kockázati aránya (hazard ratio, HR) 6 hónapnál a daganatos betegekben 11,1-nek, 12 hónapnál 8,5-nek adódott. A legmagasabb VTE-arányokat hospitalizált, neutropeniás betegekben, illetve bármilyen okból kórházi felvételre kerülő betegcsoportokban találták, itt az előfordulási arány 8% (7, 8), vagy akár 12% is lehet (9).

A daganatos betegek VTE-rizikója átlagosan 4–7-szeres a malignitásmentes egyénekhez viszonyítva (1, 10), de egyes adatok szerint 11-szeres (6) is lehet bizonyos betegcsoportokban, pl. tüdőrák esetében 20-szoros rizikót is leírtak (10). A trombózishajlam fokozott volta az egyéb, veszélyeztető állapotokhoz képest is megnyilvánul: egyéb okból hospitalizált, 70–80 év közötti betegekben a VTE relatív kockázata 2-, tüdőrákos betegekben 90-, kemoterápiával kezelt emlődaganatos betegekben pedig 150-szeres (11).

A TROMBOEMBÓLIA MECHANIZMUSAI ONKOLÓGIAI MEGBETEGEDÉSEKBE

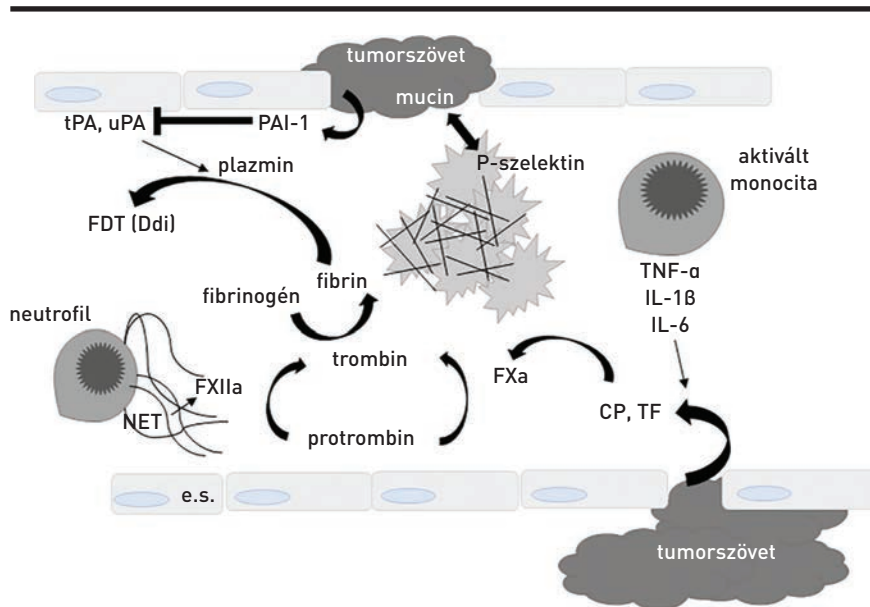
A daganatos betegben a Virchow-triász mindhárom eleme fennáll: i) a vénás pangás (immobilizáció, szolid tumor által okozott vénakompresszió, hospitalizáció, műtét), ii) a hiperkoagulabilitás (cancer prokoagulant, CP) fehérje és szöveti faktor (tissue factor, TF), illetve gyulladáshoz kapcsolódó citokinek fokozott termelődése, és iii) az endotelsérülés (műtéti és egyéb invazív beavatkozások, kemoterápia) (12). A fokozott trombusképződés kiváltóiként számos molekulát és mechanizmust azonosítottak (1. ábra). A tumorsejtek a véralvadás extrinzik útját aktiváló szöveti faktort (13), valamint ún. cancer prokoagulant fehérjét (14) termelnek, amely ciszteinproteáz aktivitásánál fogva képes a X. faktor aktiválására. A szövetifaktor-pozitív mikrovezikulumok a keringésbe kerülve erős protrombotikus hatást fejtenek ki (15, 16). A trombociták aktivációja során a sejtfelületre kerülő adhéziós molekula, a P-szelektin kölcsönhatásba léphet a mucinózus adenokarcinómák által termelt mucinnal, és mikrotrombusok képződéséhez vezethet (17). A malignus betegség kiváltotta szisztémás gyulladás citokinek, például interleukin-6 (IL-6), tumornekrózisfaktor-alfa (TNF- α) és interleukin-1-béta (IL-1 β) termelődéséhez vezet, amelyek többek között TF-expressziót és a fiziológias antikoaguláns folyamatok felborulását okozhatják (18). A neutrofil granulociták aktivációja úgynevezett neutrofil extracelluláris csapdák (neutrophil extracellular trap, NET) létrejöttével járhat, melyek kromatinszálaból és antimikrobiális molekulákból állnak, és a veseszűletett immunválaszban betöltött szerepük mellett (19) kimutatták protrombotikus hatásukat, amelyet malignus sejtek provokálnak (20). A protrombotikus faktorok szintjének növekedése mellett a fibrinolitikus fehérjék csökkent volta szintén fontos szerepet játszik a fokozott trombózishajlamban (21). Kimutatták továbbá a fibrinolízis fő enzime, a plazmin képződését gátló plazminogénaktivátor-inhibitor I (PAI-I) emelkedett szintjét is petefészek-tumoros betegekben is (22).

RIZIKÓFAKTOROK

A különböző típusú malignus betegségben szenvedők között azonban eltérő a tromboembóliás szövődmények kialakulásának aránya, ennek háttérben különböző rizikófaktorokat azonosítottak. Ezeket csoportosíthatjuk úgy is mint a daganatos betegséghez, annak kezeléséhez, illetve a beteghez kapcsolt rizikófaktorok (2. ábra).

Betegségasszociált rizikófaktorok

Bizonyos daganattípusokhoz gyakrabban társul tromboembóliás szövődmény. Leggyakrabban pankreász-, vese-, húgyhólyag-, petefészek-, agy-, tüdő- és gyomordaganatok (4, 8, 23) esetében jelentették. Külön kiemelendők a hematológiai malignus betegségek, főként mielóma multiplex, illetve non-Hodgkin-limfómák mellett figyelték meg ezt a szövődményt (10, 24). Egy 66 000 beteg bevonásával készült vizsgálatban az artériás vagy vénás trombózison áteső rákos betegek 1/3-át



1. ÁBRA. A malignus betegségekhez társuló hiperkoagulabilitás néhány lehetséges mechanizmusa. Ddi: D-dimer, CP: cancer procoagulant, es.: endotélsejt, FDT: fibrindegadációs termék, IL-1 β : interleukin-1-béta, IL-6: interleukin-6, NET: neutrofil extracelluláris csapda, PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor 1, TF: szöveti faktor, TNF- α : tumornekrózisfaktor-alfa, tPA: szöveti típusú plazminogénaktivátor, uPA: urokináz típusú plazminogénaktivátor

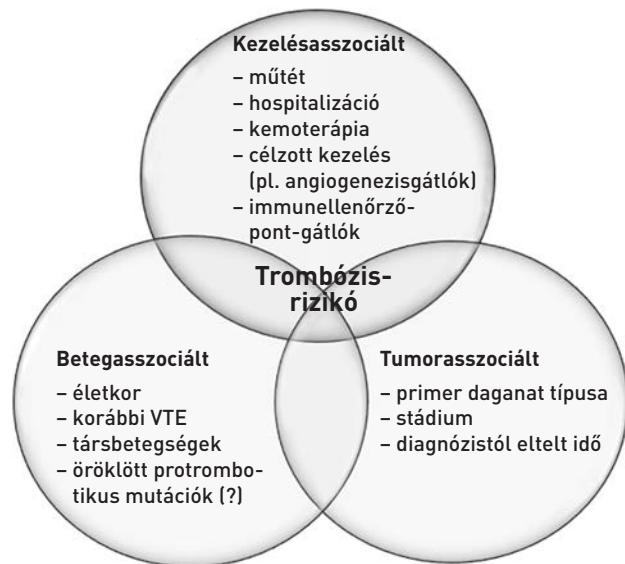
különböző limfómákban és leukémiákban szenvedők tették ki (7). Akut mieloid leukémiában például a keringésben magas számban jelen lévő tumorsejtek szolgálnak prokoaguláns felszínként, aktiválják az alvadási rendszert, disszeminált intra-

vaszkuláris koagulációhoz, és vérzéses, illetve trombotikus következményekhez vezetve (25). Érdemes itt megjegyeznünk, hogy a trombotikus események zömét mindazonáltal olyan ráktípusok adják, amelyek gyakran fordulnak elő, így nőkben az emlő-, a petefészek- és a tüdődaganatok, míg férfiakban a prosztata-, a tüdő- és a kolorektális daganatok (26).

A késői/előrehaladott stádium is emeli a tromboembóliás szövődmények rizikóját, távoli metasztázis esetén például a VTE kockázathányadosa (odds ratio, OR) 19,8-re emelkedhet, egy 240 000 beteg bevonásával készült tanulmány alapján pedig a legerősebb prediktor VTE-re a diagnóziskor áttétes betegség volt (4). A tromboembólia megjelenése összefügg a betegség időbeli lefolyásával is, megfigyelték ugyanis, hogy a tromboembóliás szövődmények leggyakrabban a diagnózis utáni közvetlen időszakban (3–6 hónapon belül) alakulnak ki, köszönhetően valószínűleg annak is, hogy ilyenkor történik a kezeléseket nagy többsége: műtét, kemoterápia, célzott gyógyszeres terápiák, sugárterápia, melyek szintén fokozzák a trombózisrizikót. Lokálisan előrehaladott, illetve áttétes uroteliális daganatban szenvedő betegcsoportban amellet, hogy a VTE-incidencia 12,9% volt, az esetek 77%-a a kemoterápia első két ciklusa alatt következett be, és jelentős mortalitással társult (27).

Kezelésszociált rizikófaktorok

A malignus betegségre adott kezeléseket egy jelentős része önmagában fokozza a trombózishajlamot. A kórházba kerülés és az immobilizáció szintén a trombotikus szövődmények irá-



2. ÁBRA. A malignus betegségben szenvedők trombózishajlamát fokozó tényezők (részletesen lásd a törzsszövegben)

nyába hatnak, és prediktívek a VTE kialakulására [9]. A műtét nem daganatos betegekben is fokozott trombózisrizikóval jár, a műtetre kerülő onkológiai betegekben pedig még kifejezettebb a szövődmény kialakulásának kockázata. A 2 óránál hosszabb anesztézia és 3 napnál hosszabb immobilizáció független rizikófaktora volt a VTE-nek egy 2400 beteg bevonásával készült klinikai vizsgálat adatai alapján [28].

A daganatellenes szerek számos mechanizmuson keresztül hatnak, és a trombózishajlamot is eltérő mértékben fokozzák. Egy nagy létszámú, daganattípusra és kemoterápiára nézve nem válogatott betegcsoportban a relatív kockázat 2,5-szeresnek adódott a kemoterápiát nem kapó betegekhez képest [23]. A citotoxikus szerek akár az endotélsejtek direkt károsításán keresztül is vezethetnek trombus kialakulásához, mint például a platinaalapú ciszplatin és karboplatin, a ciklofoszfamid vagy a bleomicin [29].

A „célzott” terápiás szerek bevezetése nagy előrelépés volt a kezelések szempontjából [30], azonban váratlan, időnként halálos kimenetelű mellékhatásokkal járt. A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) kulcsszerepet játszik az érrendszer fiziológiás működésének fenntartásában, így az angiogenezisgátlók közül a VEGF elleni antitest bevacizumab és a tirozinkináz-gátló kismolekula szunitinib vérnyomás-emelkedés, vénás tromboembólia és miokardiális infarktus kialakulásához járulhatnak hozzá [31, 32]. A gyulladáshoz vezető folyamatok és az alvadási rendszer aktivitásának szoros kapcsoltsága [33] és a hematológiai malignus betegségek alvadásaktivációt okozó volta miatt az immunmoduláns szerek, mint a talidomid és lenalidomid, szintén erősen protrombotikus állapotokhoz vezetnek, különösen dexametazonnal kombinációban [34].

A viszonylag újonnan bevezetett immunellenőrzőpont-gátlókkal (immune checkpoint blockers, ICB) kapcsolatban is már rendelkezésre állnak adatok a mellékhatások tekintetében. A programozott sejthalál protein 1 (PD-1) és a programozott sejthalál ligandum (PD-L1) elleni monoklonális antitestek a T-sejteken keresztül hatva a tumorellenes immunválasz újraaktivációját idézik elő [35]. Ezeket egyre több malignus betegség kezelésében engedélyezték az utóbbi években: nem kissejtes tüdőrák, melanóma, fej-nyaki laphámkarzinóma és vesesejtes karcinóma [36]. Alkalmazásuk mellett elsősorban az immunrendszer aktivációja miatt jelentkező autoimmun gyulladáshoz vezető hatásokat jelentettek a bőr, gyomor-bélrendszer, máj, vese, tüdő és endokrin szervek tekintetében [37]. A III-as fázisú klinikai vizsgálatoknál nem sok tromboembóliás eseményt jelentettek, később azonban, „való élet”-beli kohorszokban jelezték az előfordulásukat, bár a „hagyományos” kemoterápiákhoz képest nem nagyobb arányban. Többségében áttétes tüdő- és vesesejtes rákban, illetve melanómában szenvedő, közel 15 000 beteg adatainak retrospektív vizsgálata során az immunellenőrzőpont-gátlóval kezelt betegek között a VTE kumulatív előfordulása 6 hónaponál 5–8% közötti, 12 hónaponál >10% volt, bár a tanulmányok heterogenitása és a rendszerint késői stádiumban lévő bevont betegek miatt

óvatosan értékelendők az adatok [38]. Más vizsgálatokban változó VTE-előfordulási arányt jelentettek, 4,1 és 16% között (utóbbit több ICB szer együttes adása esetén) [39].

Betegasszociált rizikófaktorok

A betegekkel kapcsolatos rizikófaktorok között az idősebb életkor, a komorbiditások megléte, az öröklött protrombotikus mutációk és az anamnézisben szereplő VTE meghatározó szerepűek. A 60-65 évesnél idősebb betegek esetében emelkedik a rizikó, mint ahogy társbetegségek megléte esetén is: kardiovaszkuláris betegség, tüdőbetegség, veseelégtelenség mellett nagyobb az esély tromboembóliás szövődményre [24, 27]. A malignus betegség, illetve a kezelések szövődményeként kialakuló anémia és a gyulladás indukálta vérlemezkeszám-emelkedés szintén szerepet játszik a folyamatokban. A némileg vitatott hasznosságú, a daganatos beteg trombózisrizikó-bebecslésére alkalmazott Khorana-pontrendszer a következőket veszi figyelembe: a primer daganat kiindulási szerve – magas rizikó: gyomor, pankreasz (2 pont); alacsony: limfóma, tüdő-, nőgyógyászati, hólyag-, heredaganat (1 pont) –, kemoterápia előtti ≥ 350 G/L trombocitaszám (1 pont), és 11 G/L feletti fehérvérsejtszám (1 pont), 10 g/dL alatti hemoglobinszint (1 pont), vagy eritropoietikus ágens adása, és 35 kg/m² feletti testtömegindex (1 pont) [40]. A pontrendszernek a magas rizikójú (≥ 3 pont) betegeknél van megfelelő prediktív értéke tromboembólia kialakulására.

Az öröklött protrombotikus mutációkkal kapcsolatban elmentmondó adatok állnak rendelkezésre: a MEGA study adatai alapján például a véralvadás V. faktorának Leiden-mutációja fokozta a VTE-esélyhányadost daganatos betegekben [10], míg egy négyféle protrombotikus mutációt vizsgáló tanulmány szerint a VTE-t kapó betegek között nem volt különbség a mutációt hordozó és nem hordozó betegek arányában [41]. Ahogy nem daganatos betegekben is, a korábbi VTE a beteg anamnézisében igen erős kockázati faktor az újabb esemény bekövetkezésére, ahogyan azt például egy mielóma multiplexben szenvedő betegcsoportban is kimutatták [42].

KLINIKAI MEGJELENÉS

Klinikai megjelenés tekintetében széles spektrumon helyezkednek el a kórképek, itt csak röviden foglaljuk össze őket. Túlsúlyban vannak a vénás oldalon bekövetkező vérrögképződések, a mélyvénás trombózis változatos lokalizációkban jelentkezik, mint például a vena cava, iliaca, portae és a mezentorikus vénák [43], a pulmonális embólia pedig, ahogy korábban is említettük, magas halálozással jár. A migráló felületes tromboflebitisz hasnyálmirigy- és egyéb kiindulású, adenokarcinóma típusú daganatokhoz társulását figyelték meg [17]. Artériás trombózis az eleve magas kardiovaszkuláris kockázattal élő betegekben, illetve néhány, erre jellemző adalakkal járó kemoterápiás szer alkalmazása mellett alakul ki gyakrabban; jelentkezhet akár koszorúér-elzáródás és miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris esemény, illetve perifériás artériás okkluzív betegség formájában [44].

LABORATÓRIUMI MARKEREK

A trombotikus esemény laboratóriumi kimutatására szolgáló tesztek közül a fibrindeggradációs termék D-dimer mérése terjedt el leginkább a mindennapi klinikai gyakorlatban [45]. Köztudott, hogy a D-dimer szintje számos kórállapotban emelkedett lehet (pl. várandósság, gyulladásos folyamatok, májbetegség), vénás tromboembóliára nem specifikus, egyértelműen a trombózis kizárására alkalmazandó marker. A klinikai tünetek alapján a Wells-pontrendszer segít annak eldöntésében, hogy egyáltalán érdemes-e a D-dimer-tesztet elvégezni. Magas Wells-pontszám, azaz zajló trombózis nagy valószínűsége esetén (magas pre-teszt probabilitás) a D-dimer-eredmény kevésbé értékes, negatív prediktív értéke is csökken [46]. Mivel a Wells-kritériumok közül az első a malignus betegsége, illetve zajló kezelésére vonatkozik, rákos betegekben a D-dimer mérésének hasznossága trombózis diagnózisára kérdéses, az ezt vizsgáló tanulmányok eltérő eredményekre jutottak. Az onkológiai betegekben eleve emelkedett lehet a D-dimer szintje, akár a betegek 70-80%-ában [47, 48]. Mélyvénás trombózis gyanújával jelentkező, 1000 járóbeteg vizsgálata során a rákos betegek 50%-ában, míg nem rákos betegek 15%-ában került megerősítésre a trombózis diagnózisa klinikai tünetek, vénás ultrahang és D-dimer-teszt alapján [49]. A D-dimer specifitása rákos betegekben csak 48% volt, negatív prediktív értéke pedig 79%, így a szerzők szerint nem kellően megbízható a mélyvénás trombózis kizárására daganatos betegeknél [49]. Egy másik vizsgálatban viszont a D-dimer negatív prediktív értéke ugyanolyan magasnak bizonyult daganatos, mint nem daganatos populációban a mélyvénás trombózis gyanúja esetén. Azon 63 beteg közül, akiknél negatív D-dimer és negatív vénás ultrahang alapján kizárták a trombózis diagnózisát, és antikoaguláns kezelést nem indítottak, egy betegnél alakult ki trombózis a követési idő alatt [47]. A D-dimer prognosztikus markerként való használatára is történtek kísérletek, egy prospektív vizsgálatban például előre jelezte a magasabb mortalitást, és a magas kiindulási értéke asszociált volt a rövidebb progressziómentes túléléssel is [48].

Egy másik, malignus betegekben sokszor vizsgált biomarker a szolubilis P-szelektin [50]. Az alvadás és a trombociták aktivációja esetén a sejtadhéziós molekula P-szelektin kikerül a trombociták, illetve az endotélsejtek felszínére, és számos kórállapotban mediálja a fehérvérsejtek, a trombociták és a malignus sejtek adhéziónát [51], illetve szolubilis, sejthez nem kötött formában is jelen van a keringésben. Malignus betegségekben a trombózis diagnózisa helyett inkább annak előrejelzésére vizsgálták, emelkedett volta prediktívnek bizonyult a későbbi vénás tromboembólia kialakulására [50]. A módosított Khorana rizikóbecslő pontrendszerbe is bekerült, azonban a napi diagnosztikai gyakorlatban a mérése nem kivitelezhető.

MEGELŐZÉS, KEZELÉS

A malignus betegségben szenvedők trombózisprofilaxisa és kezelése igen nagy kihívás a klinikai gyakorlatban, hiszen a trombózishajlam mellett a vérzéses rizikó is magas [52].

A kérdéssel kapcsolatban több irányelv áll rendelkezésre [53, 54], melyek közül az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (American Society of Clinical Oncology, ASCO) ajánlásait foglaljuk össze [55] (lásd az 1. táblázatban).

A kórházi felvételre kerülő, daganatos betegségben szenvedők közül, vérzés és egyéb kontraindikáció hiányában azoknál ajánlott a trombózisprofilaxis, akiknél egyéb, akut kórállapot is fennáll. Akut betegség hiányában nem feltétlenül szükséges a tromboprofilaxis, kis beavatkozások vagy kemoterápia miatt felvételre kerülő betegeknél pedig még kevésbé javasolt, bár utóbbi tekintetben nem áll rendelkezésre megfelelő minőségű evidencia. A kemoterápiát kapó járóbetegeket egyéb jelentős rizikófaktor hiányában nem szükséges rutinszerűen tromboprofilaxisban részesíteni, akiknél azonban magas a trombózisrizikó, például a Khorana-pontrendszer (≥ 3) alapján, ott megfontolandó a profilaktikus antikoaguláció, alacsony molekulásúlyú heparinnal (low molecular weight heparin, LMWH), vagy az új típusú antikoaguláns szerek (novel oral anticoagulants, NOAC) közül apixabannal vagy rivaroxabannal, ezekben az esetekben viszont alapos betegoktatás szükséges. Kiemelt betegcsoport ebből a szempontból a mielóma multiplexben szenvedő és emiatt lenalidomid-, illetve talidomidterápiát kapó betegek, dexametazonnal vagy anélkül, náluk szükséges az antikoaguláció valamelyik formája, alacsony kockázat esetén aszpirinnel vagy LMWH-val [56], magas kockázatú betegnél LMWH-val, erre vonatkozóan meggyőző klinikai adatok állnak rendelkezésre.

A műtetre kerülő onkológiai betegek estében egyértelműen szükség van tromboprofilaxisra, a perioperatív időszak igen nagy kockázatot jelent ebből a szempontból. Az antikoagulálás a műtét után 7–10 napig folytatandó, természetesen kontraindikáció hiányában. Major hasi vagy kismencedei műtétek esetében az antikoagulálás akár 4 hétig is adható, ha egyéb rizikófaktorok is jelen vannak, például tartós immobilizáció, túlsúly, vagy korábbi tromboembólia a beteg kórtörténetében [57], ugyanis a posztoperatív trombózisok körülbelül fele a kórházi elbocsátást követően alakult ki [58].

Tünetekkel járó, illetve incidentálisan diagnosztizált mélyvénás trombózis/pulmonális embólia esetében a kezdeti (5–10 nap) terápiás antikoagulálás történhet LMWH, frakcionált heparin, fondaparinux vagy rivaroxaban alkalmazásával. Az akut eseményt követő további hat hónapban LMWH-val, vagy a direkt Xa-faktor-inhibitor edoxabannal, illetve rivaroxabannal kezelhető a beteg. A K-vitamin-antagonisták nem javasoltak, mivel a visszatérő trombózis megelőzésében kevésbé bizonyultak hatékonyak ebben a betegcsoportban [59]. Figyelembe kell venni az edoxaban és rivaroxaban melletti fokozott vérzéses kockázatot, különösen egyéb rizikófaktorok esetében, mint a gasztrointesztinális tumor, egyidejű aggregációgátló terápia, májelégtelenség, trombocitopénia, illetve, hogy számos kemoterápiás, hormonális és immunterápiás szer okozhat gyógyszer-interakciókat az új típusú antikoaguláns szerekkel [60]. Áttétes folyamat vagy aktív

1. TÁBLÁZAT. Daganatos betegséghez társult vénás tromboembólia megelőzésére és kezelésére vonatkozó ajánlások

		ASCO		ESMO	
Profilaxis	járóbeteg, kemoterápia, minor sebészeti beavatkozás	válogatás nélküli betegpopuláció: nem szükséges	rizikóbecslés alapján magas rizikó: LMWH, fondaparinux, apixaban, rivaroxaban MM: lenalidomid/talidomid ±DXM: LMWH/aszpirin	válogatás nélküli betegpopuláció: nem szükséges	rizikóbecslés alapján magas rizikó: LMWH, apixaban, rivaroxaban MM: lenalidomid/talidomid ±DXM: LMWH (apixaban, rivaroxaban)
	akut betegség miatti hospitalizáció	UFH, LMWH, fondaparinux		UFH, LMWH, fondaparinux	
	műtét	UFH, LMWH, fondaparinux (min. 10 nap)		LMWH, UFH, (fondaparinux) (min. 10 nap)	
Kezelés	diagnosztizált VTE	akut (5–10 nap): LMWH, UFH, fondaparinux, rivaroxaban hosszú távú (≤6 hónap) ± kiterjesztett (≥6 hónap): LMWH, edoxaban, rivaroxaban		akut (5–10 nap): LMWH, UFH, rivaroxaban, apixaban hosszú távú (≤6 hónap) ± kiterjesztett (≥6 hónap): LMWH, edoxaban, rivaroxaban, apixaban; VKA megfontolható	

ASCO: American Society of Clinical Oncology, DXM: dexametazon, ESMO: European Society of Medical Oncology, LMWH: alacsony molekulásúlyú heparin, MM: mielóma multiplex, UFH: nem frakcionált heparin, VKA: K-vitamin-antagonista, VTE: vénás tromboembólia

kemoterápiás kezelés esetén a hat hónapon túli alvadásgátló terápia is szóba jöhet, a kockázat-haszon arány rendszeres felülvizsgálatával.

MEGBESZÉLÉS

Régóta ismert a daganatos betegek fokozott alvadási hajlama. Ennek hátterében azonosíthatók magához a daganathoz (daganattípus és -stádium), a beteghez (pl. komorbiditások, korábbi VTE), illetve a terápiához köthető (kemoterápia, sebészeti beavatkozás, immobilizáció) faktorok. Ezek által a Virchow-triász minden eleme érintett a fokozott alvadási hajlam kialakulásában, ami magyarázatot ad arra, hogy a malignus megbetegedés miatt rizikófaktor vénás tromboembólia kialakulására nézve. A daganatos betegben

jelentkező tromboembóliás szövődmények rontják a prognózist, jelentős morbiditással járnak és emelik a mortalitást, mindezzel az ellátás költségeinek emeléséhez is hozzájárulnak. Fontos a tromboprofilaxis indikációjának helyes felállítása, illetve szükség esetén a VTE időben történő diagnosztizálása, ehhez segítséget nyújthatnak a stratifikációs pontrendszerek/modellek, a képalpító (ultrahang, doppler) és esetleg laboratóriumi vizsgálatok (D-dimer). A standard terápia részét képezik az akut szakaszban adott kis molekulásúlyú heparin és a hosszabb távon alkalmazható újgenerációs alvadásgátlók a vérzéses rizikó figyelembevételével; és a K-vitamin-antagonisták, bár ez utóbbiak nem kellő hatékonyságúak a daganatasszociált tromboembóliák esetében.

IRODALOM

- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 162:1245–1248, 2002
- Menapace LA, Peterson DR, Berry A, et al. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 106:371–378, 2011
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 5:632–634, 2007
- Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancer. *Arch Intern Med* 166:458–464, 2006
- Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343:1846–1850, 2000
- Mulder FI, Horváth-Puhó E, Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 137:1959–1969, 2021
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 24:484–490, 2006
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 87:575–579, 2002
- Kröger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 17:297–303, 2006
- Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 293:715–722, 2005
- Sarasin FP, Eckman MH. Management and prevention of thromboembolic events in patients with cancer-related hypercoagulable states: a risky business. *J Gen Intern Med* 8:476–486, 1993
- Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 117:219–230, 2017
- Contrino J, Hair G, Kreutzer DL, et al. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 2:209–215, 1996
- Falanga A, Alessio MG, Donati MB, et al. A new procoagulant in acute leukemia. *Blood* 71:870–875, 1988
- Yu JL, Rak JW. Shedding of tissue factor (TF)-containing microparticles rather than alternatively spliced TF is the main source of TF activity released from human cancer cells. *J Thromb Haemost* 2:2065–2067, 2004

16. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood* 122:1873–1880, 2013
17. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 112:853–862, 2003
18. Levi M, Van der Poll T, Ten Cate H, et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 27:3–9, 1997
19. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303:1532–1535, 2004
20. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:13076–13081, 2009
21. Rocha E, Páramo JA, Fernández FJ, et al. Clotting activation and impairment of fibrinolysis in malignancy. *Thromb Res* 54:699–707, 1989
22. Casslén B, Bossmar T, Lecander I, et al. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in blood and tumour fluids of patients with ovarian cancer. *Eur J Cancer* 30:1302–1309, 1994
23. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 4:529–535, 2006
24. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 110:2339–2346, 2007
25. Dicke C, Amirkhosravi A, Spath B, et al. Tissue factor-dependent and -independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: a single-center cohort study. *Exp Hematol Oncol* 4:22, 2015
26. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers* 10:380, 2018
27. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol* 160:2021–2024, 1998
28. Agnelli G, Bolis G, Capusotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 243:89–95, 2006
29. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 103:994–999, 2005
30. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 376:917–927, 2017
31. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 49:287–297, 2010
32. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26:5204–5212, 2008
33. Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ Res* 118:1392–1408, 2016
34. Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol* 3:980–988, 2017
35. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 10:727–742, 2020
36. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 378:158–168, 2018
37. Kang JH, Bluestone JA, Young A. Predicting and preventing immune checkpoint inhibitor toxicity: targeting cytokines. *Trends Immunol* 42:293–311, 2021
38. Wang TF, Khorana AA, Carrier M. Thrombotic complications associated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel)* 13:4606, 2021
39. Sussman TA, Li H, Hobbs B, et al. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival. *J Immunother Cancer* 9:e001719, 2021
40. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111:4902–4907, 2008
41. Ramacciotti E, Wolosker N, Puech-Leao P, et al. Prevalence of factor V Leiden, FII G20210A, FXIII Val34Leu and MTHFR C677T polymorphisms in cancer patients with and without venous thrombosis. *Thromb Res* 109:171–174, 2003
42. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 101:558–566, 2004
43. Canonico ME, Santoro C, Avedimento M, et al. Venous thromboembolism and cancer: a comprehensive review from pathophysiology to novel treatment. *Biomolecules* 12:259, 2022
44. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new – an evolving avenue. *Circulation* 133:1272–1289, 2016
45. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 82:688–694, 1999
46. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med* 243:15–23, 1998
47. Ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, et al. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 162:1880–1884, 2002
48. Moik F, Prager G, Thaler J, et al. Hemostatic biomarkers and venous thromboembolism are associated with mortality and response to chemotherapy in patients with pancreatic cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41:2837–2847, 2021
49. Lee AY, Julian JA, Levine MN, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 131:417–423, 1999
50. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 112:2703–2708, 2008
51. Cheng M, Geng JG. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 54:75–84, 2006
52. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31:2189–2204, 2013
53. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014
54. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 17:1772–1778, 2019
55. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 38:496–520, 2020
56. Queiroz Crusoe E, Massarenti M, Almeida M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis with aspirin for multiple myeloma patients receiving thalidomide combination as first-line treatment. *Blood* 124:5764, 2014
57. Felder S, Rasmussen MS, King R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD004318, 2018
58. Merlo ABB, Martínez JIA, Luque JD, et al. Form of presentation, natural history and course of postoperative venous thromboembolism in patients operated on for pelvic and abdominal cancer. Analysis of the RIETE registry. *Cir Esp* 95:328–334, 2017
59. Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 134:1214–1219, 2014
60. Tsoukalas N, Brito-Dellán N, Font C, et al. Complexity and clinical significance of drug-drug interactions (DDIs) in oncology: challenging issues in the care of patients regarding cancer-associated thrombosis (CAT). *Support Care Cancer* 30:8559–8573, 2022