

Trombóza a lymfoproliferatívne ochorenia

MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Juraj Sokol, PhD.¹, MUDr. Matej Hrnčár², MUDr. Andrej Rosík³,
doc. MUDr. Ján Staško, PhD.¹, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

²Onkologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Onkologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín

Riziko vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE) je u všetkých pacientov s nádorom 7-krát vyššie v porovnaní s bežnou populáciou. Výskyt tejto komplikácie u pacientov s lymfómom je rôzny. Incidencia sa pohybuje v rozmedzí od 5 % do 59,5 %. U pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom je vyššia v porovnaní s Hodgkinovým lymfómom. Incidencia výskytu VTE je ďalej závislá od gradingu, rozsahu ochorenia (staging), celkového stavu pacienta (performance status), veľkosti nádorovej masy a sprievodných ochorení pacienta. Väčšina prípadov VTE sa zachytí v čase stanovenia diagnózy lymfómu. Zvýšený výskyt VTE je opisovaný hlavne u pacientov s mnohopočetným myelómom.

Kľúčové slová: lymfóm, mnohopočetný myelóm, trombóza, liečba, prevencia.

Thrombosis and lymphoproliferative disorders

The risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer is several-fold higher than that in individuals without cancer. The reported incidence of VTE in lymphoma is variable, ranging from less than 5% to 59.5%. The incidence of VTE is higher in non-Hodgkin lymphoma than it is in Hodgkin lymphoma. The incidence of VTE also varies according to the disease grade, the disease stage, the performance status of the patient, the site of disease, and comorbidities. Most VTE cases occur at the diagnosis of cancer or early in the course of cancer treatment. An elevated incidence of VTE is also reported in cases of myeloma.

Key words: lymphoma, multiple myeloma, thrombosis, treatment and prevention.

Vask. med., 2015, 7(2): 74–76

Úvod

Venóznym tromboembolizmus je častou a vážnou komplikáciou u pacientov s malignitou. Riziko VTE je 7-krát vyššie u onkologických pacientov v porovnaní s bežnou populáciou (1, 2). VTE je druhou najčastejšou príčinou smrti u pacientov so solídnym tumorom, ktorí podstupujú chemoterapiu (3). Incidencia VTE sa mení v závislosti od miesta lokalizácie nádorového ochorenia (4). Vzťah medzi artériovou trombózou (AT) a malignitou nie je úplne dobre preskúmaný. V roku 1934 boli publikované výsledky o nižšej miere AT u ambulantných pacientov s nádorom, ktorí dostávali chemoterapiu (5). Niektoré štúdie však ukázali, že pacienti, ktorí dostávali určitú špecifickú protinádorovú liečbu, ako napríklad bevacizumabom, majú zvýšené riziko AT (6). Posledné práce ukázali, že pacienti s hematologickými malignitami majú vysokú incidenciu trombotických komplikácií. Tento článok sumarizuje súčasné poznatky o tromboze u pacientov s lymfoproliferatívnym ochorením.

Lymfoproliferatívne ochorenie

Lymfoproliferatívne ochorenia patria medzi najčastejšie hematologické malignity (7). Najfrekvencnejšie sa vyskytujú non-Hodgkinove lymfómy (NHL). Najčastejším typom NHL je difúzny veľkobunkový B-lymfóm. Incidencia

Tabuľka 1. Incidencia trombózy u pacientov s lymfoproliferatívnym ochorením (upravené podľa Yokoyama K, 2015)

Autori	Ochorenie	Počet	Incidencia/typ trombózy
Sgarabotto et al.	lymfóm	207	4,8 %/VTE 3,2 % (HL), 5,6 % (NHL)
Caruso et al.	lymfóm	18 018	5,3 %/VTE, 1,1 %/AT, 4,7 % (HL), 6,5 % (NHL)
Park LC et al.	lymfóm	686	7,9 %/VTE, 6,7% (HL), 8,0 % (NHL)
Khorana et al.	HL	10 075	4,6 %/VTE
	NHL	56 964	4,8 %/VTE
Ottinger et al.	NHL	593	6,6 %/VTE
Mahajan et al.	NHL	16 755	3,6 % (1. rok), 4,0 % (2. rok)/VTE
Komrokji et al.	DLBCL	211	12,8 %/VTE
Yokoyama et al.	DLBCL	142	11 %/VTE
Goldschmidt et al.	CNS lymfóm	42	59,5 %/VTE
Lekovic et al.	PMBCL	42	35,7 %/VTE

Vysvetlivky: HL – Hodgkinov lymfóm; NHL – non-Hodgkinov lymfóm; DLBCL – difúzny veľkobunkový B-lymfóm; PMBCL – primárny mediastinálny B-bunkový lymfóm; CNS – centrálny nervový systém; VTE – venóznym tromboembolizmus; AT – artériová trombóza

výskytu VTE u pacientov s lymfoproliferatívnym ochorením je variabilná. Pohybuje sa od 5 % do 59,5 % (tabuľka 1) (2, 8 – 17). Existuje niekoľko dôvodov, prečo je rozptýlený výskyt trombózy u pacientov s lymfómom taký široký. Po prvé, bol preukázaný vzťah medzi typom lymfómu a incidenciou výskytu trombózy. V štúdií Sgarabotto et al., malo VTE 3,2 % pacientov s HL a 5,6 % s NHL. Pacienti s NHL majú signifikantne častejší výskyt trombózy (9). Po druhé, u pacientov s NHL platí, že pacienti s agresívnym lymfómom majú vyššiu mieru výskytu trombózy v porovnaní s pacientmi s indolentným lymfómom (8,3 % vs.

6,3 %) (10). Po tretie, incidencia VTE je ovplyvnená aj štádiom ochorenia. Komrokji et al., ukázali, že miera výskytu VTE bola vyššia u pacientov so štádiom IV podľa AnnArbor klasifikácie v porovnaní s pacientmi s lokalizovaným ochorením (16). Po štvrté, ukazuje sa, že významnú úlohu hrá aj lokalizácia ochorenia. Miera výskytu trombózy je u pacientov s primárnym lymfómom centrálného nervového systému (CNS) až 59,5 % (15). Vysoká miera výskytu trombózy sa pozorovala aj u pacientov s primárnym mediastinálnym B-lymfómom (PMBCL). Syndróm hornej dutej žily sa v prípade PMBCL vyskytuje až 50 – 80 %

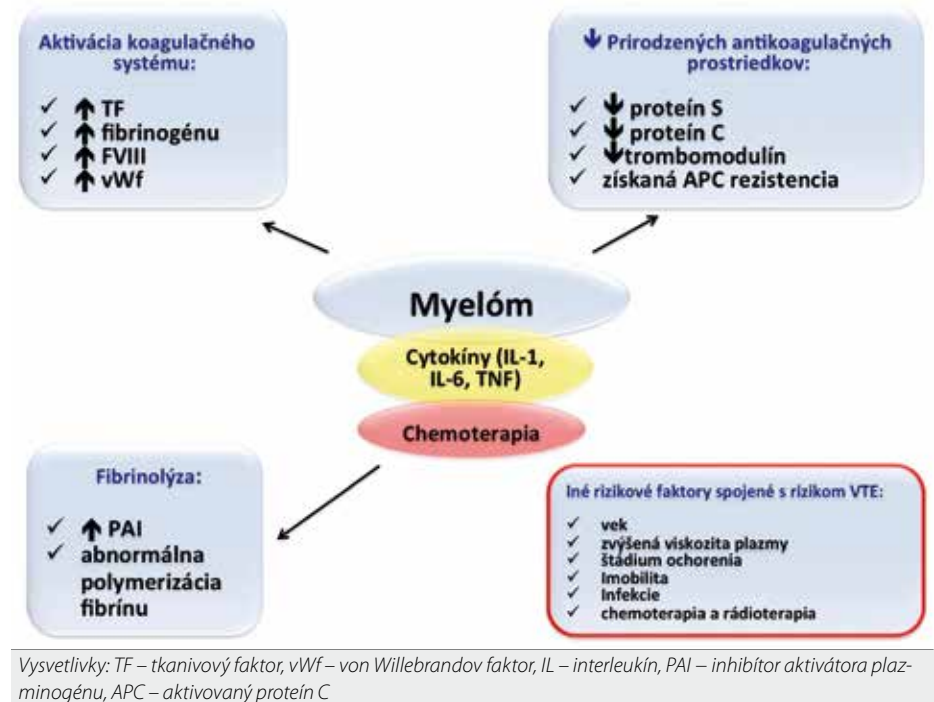
(16). Pri Hodgkinovom lymfóme sa tiež pomerne často pozoruje tumorózna masa v mediastíne, niekedy spojená s útlakom veľkých ciev. V prípade útlaku veľkých ciev je riziko vzniku trombózy vysoké. Väčšina prípadov VTE sa pozoruje v čase stanovenia diagnózy nádorového ochorenia (7).

Mnohopočetný myelóm

Je všeobecne známe, že pacienti s mnohopočetným myelómom (MM) majú zvýšené riziko vzniku artériovej a žilovej trombózy v porovnaní so zdravou populáciou (18). U najmenej 10 % pacientov sa v priebehu ochorenia objaví VTE, ako potenciálne život ohrozujúca príhoda (19). Nedávne veľké populačné štúdie preukázali, že pacienti s hematologickým ochorením, najmä s MM, majú najvyššie riziko vzniku VTE v porovnaní s osobami s inými malígnymi ochoreniami (20). V štúdiu, do ktorej boli zaradení hospitalizovaní vojnoví veteráni (n = 4 196 197), sa zistilo, že pacienti s monoklonovými gamapatiami majú vyššie riziko vzniku hlbokej venózne trombózy (HVT). Pomer rizika HVT pri monoklonovej gamapatii neistého významu (MGUS) a MM bol 3,1 na 1 000 osôb za rok (relatívne riziko RR = 3,3, 95 % CI 3,02 – 7,4) a 8,7 na 1 000 osôb za rok (RR = 9,2, 95 % CI 7,9 – 10,8) v porovnaní s rizikom 0,9 na 1 000 osôb za rok u bežnej populácie hospitalizovaných veteránov (21, 22). K zvýšenému výskytu tromboembolických príhod u pacientov s MM do značnej miery prispievajú aj vysoké hladiny paraproteínu, imobilizácia pacienta a niektoré liečebné chemoterapeutické režimy (napr. imunomodulačné liečivá, vysokodávkovaná kortikoterapia).

Zaradenie imunomodulačných liečiv (talidomidu a lenalidomidu) do liečby MM, obzvlášť v kombinácii s dexametazónom, ešte zvýšilo výskyt VTE u pacientov s MM. Výskyt sa významne líši podľa toho, či imunomodulačné liečivá boli použité s dexametazónom, kombinovanou chemoterapiou alebo oboma. Alebo tiež podľa toho, či boli použité ako iniciálna liečba alebo pri refraktérnom myelóme, prípadne relapse MM. Výskyt VTE je menej ako 5 %, ak je niektoré z imunomodulačných liečiv podané len samotne. Ak sa imunomodulačné liečivo kombinuje s vysokou dávkou dexametazónu (40 mg denne počas 4 dní), potom je výskyt VTE pre talidomid 14 – 26 % u novodiagnostikovaných pacientov, ale prekvapujúco len 8 % u pacientov s refraktérnym/relabujúcim MM (23). Výskyt VTE bol zaznamenaný až v 58 % u novodiagnostikovaných pacientov s MM liečených kombináciou talidomidu, dexametazónu, pegylovaného doxorubicínu a vinkristínu (24). V tomto prípade sa predpokladá protrombogénny synergický

Obrázok 1. Patofyziológia hyperkoagulačného stavu pri mnohopočetnom myelóme (upravené podľa Elice F, 2011)



účinkom talidomidu pri kombinácii s dexametazónom. Incidencia výskytu trombotických komplikácií pri liečbe lenalidomidom nie je doteraz jasná. Dimopoulos et al., a Weber et al., referujú o 9 % až 17,5 % výskytu u pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim myelómom. Zonder et al., opisuje až 75 % výskyt tromboembolických komplikácií pri liečbe kombináciou lenalidomidu s dexametazónom (25, 26). Lenalidomid v monoterapii je spojený asi s 3 % rizikom VTE, ak je podávaný u pacientov s refraktérnym MM. V jednej z posledných štúdií sa zdá byť výskyt VTE s podávaním nižšej dávky dexametazónu (40 mg 1x týždenne) v kombinácii s lenalidomidom (12 %) nižší ako pri podávaní vyššej dávky dexametazónu (26 %) (27). Tu treba zdôrazniť, že uvedený výskyt VTE bol zaznamenaný napriek tomu, že pacienti s MM dostávali tromboprolaxiu podľa odporúčaní navrhnutých medzinárodnou myelómovou pracovnou skupinou (International Myeloma Working Group – IMWG). Zvýšené riziko VTE však nie je združené so všetkými novými liekmi na MM. Riziko VTE pri liečbe bortezomibom (inhibítor proteazómu) je veľmi nízke (28).

Patofyziologický mechanizmus trombózy pri mnohopočetnom myelóme

Patogenéza vzniku VTE pri MM je stále málo objasneným procesom. Ide o multifaktoriálny proces, ktorý zahŕňa rizikové faktory na strane pacienta, ako aj špecifické procesy samotného ochorenia. Pacienti s MM sú starší (priemerný vek

viac ako 60 rokov) a majú často aj iné chronické ochorenia, čo spolu prispieva k zvýšenému riziku VTE. Faktory špecifické pre MM zahŕňujú zápalové cytokíny a vzájomné interakcie medzi plazmocytmi, stromálnymi bunkami kostnej drene a endotelovými bunkami. Významnú úlohu v týchto interakciách zohráva predovšetkým interleukín 6 (IL-6) a vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) (29). Zvýšená viskozita krvi a vysoké hladiny imunoglobulínov môžu ovplyvniť polymerizáciu fibrínu, a tým narušiť normálnu fibrinolýzu, čo má za následok vznik rozsiahlych krvných zrazenín (30). U pacientov s MM je známe zvýšenie plazmatických koncentrácií faktora VIII, von Willebrandovho faktora a D-dimérov ešte pred liečbou samotného ochorenia (31). Rezistencia na aktivovaný proteín C (APC-R) bez prítomnosti mutácie FV Leiden bola zaznamenaná až u 23 % pacientov s novodiagnostikovaným MM (32). V inej veľkej štúdiu bol výskyt APC-R u pacientov s MM menej ako 10 % (33). Asi tretina z týchto pacientov však mala dokázanú mutáciu FV Leiden. Aj v iných menších štúdiách bol výskyt APC-R v rozmedzí od 0 do 12 %. Viaceré štúdie ukázali, že korekcia APC-R je významným ukazovateľom, ktorý u pacientov s MM koreloval pozitívne s odpoveďou na liečbu (31). Patofyziologické mechanizmy vzniku trombofilného stavu pri MM sú zhrnuté na obrázku 1 (33).

Záver

Každý lekár, ktorý lieči onkologického pacienta, by mal myslieť na prevenciu VTE, jej správne načasovanie, dávkovanie a trvanie.

Trombotické komplikácie u onkologických pacientov sa vyskytujú v ambulantných a aj v nemocničných podmienkach. Pacienti s lymfoproliferatívnym ochorením majú vyššie riziko VTE. VTE sa najčastejšie pozoruje pri stanovení diagnózy alebo v úvode liečby. Vysoké riziko tejto komplikácie sa pozoruje hlavne u pacientov s MM. Patogenéza vzniku tromboembolických príhod pri MM je stále málo objasneným dejom. Ide o multifaktoriálny proces, ktorý zahŕňa rizikové faktory na strane pacienta, ako aj špecifické procesy samotného ochorenia. K zvýšenému výskytu VTE u pacientov s MM do značnej miery prispievajú aj liečebné chemoterapeutické režimy. **Žilovému tromboembolizmu v onkológii je jednoznačne jednoduchšie (ako aj ekonomicky menej náročné) predchádzať, než ho liečiť. Veľmi dôležité je preto vždy myslieť na možnosť trombózy, a to nielen zo strany ošetrojúceho lekára, ale aj zo strany informovaného pacienta. To predstavuje základ účinnej prevencie a vytvára predpokladčasnej diagnostiky tejto komplikácie.**

Literatúra

- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104:2822–2829.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110:2339–2346.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632–634.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902–4907.
- Di Nisio M, Ferrante N, Feragalli B, De Tursi M, Iacobelli S, Cucurullo F, Porreca E. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thromb Res*. 2011;127:382–383.
- Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1232–1239.
- Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2006: based on data from 15 population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42:139–147.
- Yokoyama K. Thrombosis in Lymphoma Patients and in Myeloma Patients. *Keio J Med*. 2015;64(3):37–43.
- Sgarabotto D, Prandoni P, Stefani PM, Scano F, Vianello F, Sartori R, Pietrogrande F, Caenazzo A, Girolami A. Prevalence and patterns of symptomatic thromboembolism in oncohematology. *Haematologica*. 1998;83:442–446.
- Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, deGaetano G, Storti S, Iacoviello L, Donati MB. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood*. 2010;115:5322–5328.
- Park LC, Woo SY, Kim S, Jeon H, Ko YH, Kim SJ, Kim WS. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population. *Thromb Res*. 2012;130:6–12.
- Otinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D, Metz KA, Leder LD, Cyrus C, Gnath S, Gerhartz H, Huhn D, Siegert W, Thiel E, Aydemir Ü, Tintrup W, Lennert K, Brittinger G. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol*. 1995;54:186–194.
- Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y, Okamoto S. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large B-cell lymphoma. *Thromb Res*. 2012;130:7–11.
- Mahajan A, Wun T, Chew H, White RH. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl 2): S23–S28.
- Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2003;98:1239–1242.
- Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, Lyman GH, Kaplan KL, Fisher RI, Francis CW. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1029–1033.
- Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thromb Res*. 2010;126:477–480.
- Kristinsson S. Thrombosis in Multiple Myeloma. *Hematology*. 2010;1437–4.
- Eby C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol*. 2009;145(2):151–163.
- Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4848–4857.
- Blom JW, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715–722.
- Kristinsson SY, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*. 2008;112:3582–3586.
- Zonder JA. Thrombotic complications of MM therapy. *Hematology*. 2006;2006:348–355.
- Baz R, et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin chemotherapy for relapsed or refractory MM. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1766–1761.
- Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory MM: results of a phase 3 study (MM-010). *Blood*. 2005;106:6a–7a.
- Weber DM, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2006;24:4275.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:29–37.
- Richardson PG, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with MM. *Blood*. 2010;116:679–686.
- Pranoni P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002;137:955–960.
- Gay F, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010;115:1343–1350.
- Eby C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol*. 2009;145(2):151–163.
- Zangari M, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in MM and is associated with an increased risk of thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(3):187–192.
- Elice F. Onco-haematologic disease and thrombosis. Xth Advanced Course of European Thrombosis Research Organisation (ETRO), Campobasso, Taliansko, 18.9–23.9.2011.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Klinika hematológie a transfuziologie,
Jesseniova lekárska fakulta Univerzity
Komenského a Univerzitná nemocnica
Martin Kollárova 2, 036 59 Martin
durochudej@pobox.sk