

AZ ANTIKOAGULÁNS PROFILAXIS ÉS A KEMOTERÁPIA

Blaskó György

Debreceni Egyetem OEC, Gyógyszerügyi Management és Szervezés, Debrecen

Annak az ismert régi észleletnek a modern patobiokémiai magyarázata, miszerint a daganatos betegekben szignifikánsan magasabb a tromboembóliás komplikációk előfordulása, ma már kezd körvonalazódni, mind a daganatsejtek által termelt prokoaguláns tényezők, mind pedig az alvadási fibrinolitikus rendszer regulációjának megváltozása alapján. Továbbmenve, az ismert kemoterápiás szerek önmagukban is fokozhatják a trombózisrizikót. Ennek részleteit, az ismert gyógyszereket és patobiokémiai alapokat tekinti át a cikk, kitekintve végül új adjuváns hatásokra a direkt antikoagulánsokkal kapcsolatosan. Magyar Onkológia 52: 193–199, 2008

Kulcsszavak: trombózis, rák-prokoaguláns, szöveti faktor, daganatok, kemoterapeutikumok

The modern pathobiochemical explanation of the old clinical finding, i.e. that the occurrence of the thromboembolic complications in cancer patients is significantly higher, starts to be clarified on the basis of recent knowledge regarding the role of cancer procoagulant, the expressed tissue factor and the changes in the clotting and fibrinolytic systems. Furthermore, the presently used chemotherapeutic agents have activating effects of the coagulation system as well. The details of these phenomena, the frequently used drugs and their pathobiochemical effects are detailed in this publication. Finally, it gives an outlook regarding the new adjuvant, beneficial effects of the direct anticoagulants in malignancies. Blaskó G. Chemotherapeutics increasing the risk of thromboembolic complications. The necessity of anticoagulant profilaxis during chemotherapy. Hungarian Oncology 52: 193–199, 2008

Keywords: thrombosis, cancer procoagulants, tissue factor, malignancies, chemotherapeutics

BEVEZETÉS

Az, hogy a daganatos betegségek, a malignus hematológiai megbetegedések kapcsán igen gyakran találkozunk tromboembóliás eseményekkel (TEE), régóta ismert tapasztalat. Több mechanizmus áll azonban e jelenségek hátterében: egyfelől maga a malignus betegség olyan patobiokémiai elváltozásokkal járhat, amelyek többé-kevésbé ma már ismertek és amelyek eredményeképpen maga a betegség per se társul sok esetben TEE-vel. Másfelől a malignus betegségekben alkalmazott gyógyszerek és a gyógyszeres kezelés is jelentősen trombotogén lehet.

Röviden áttekintjük a daganatokkal együtt járó prokoaguláns mechanizmusokat, mielőtt részleteznénk a kemoterapeutikumok protrombotikus hatásait.

A TUMORSEJTEK ÁLTAL TERMELT PROKOAGULÁNSOK (20)

1. Az ún. cancer procoagulant (CP): egy cisztein-proteáz, ami képes a X faktor aktiválására VIIa faktor nélkül is. Embriális sejtekben expresszálódik, érett, illetve nyugvó normális sejtekben nem. Számos malignus sejtvonalban és akut promielocitás leukémiában (blasztos fázis), illetve emlőrák I és II korai fázisában kimutatták (míg III és IV-es fázisban nem mutatható ki, mert ellene addig antitestek képződnek).
2. A szöveti faktor (TF). Ez egy membrán-glikoprotein, ami a VII faktor aktivációjának helye, megköti a VII faktort, ami aktiválódik. A VIIa komplexet képez a

Közlésre érkezett:
2008. január 17.

Elfogadva:
2008. május 9.

Levelezési cím:
Dr. Blaskó György
2083 Solymár
Tölgy u. 7.
Fax: (06-26) 360-676
E-mail: blaskogy@mail.
externet.hu

Rövidítések

CP: cancer procoagulant,
TF: a véralvadás szöveti faktora, **TNF:** tumornek-rózis-faktor, **TPFI:** tissue factor pathway inhibitor: a **VII-TF** komplex inhibitora, **DIC:** diffuse intravascularis alvadás, **PAR:** proteázaktívalt receptor, **MAP-kináz:** mitogén-aktivált protein-kináz, **VEGF:** vaszkuláris endotheliális növekedési faktor, **bFGF:** basic fibroblast growth factor, **MMP:** metalloproteináz(ok), **IL:** interleukin, **EC:** endothel-sejt, **LMWH:** low molecular weight (alacsony molekulásúlyú) heparin(ok), **G-CSF:** granulocita-eredetű kolóniastimuláló faktor, **GM-CSF:** makrofág-eredetű kolóniastimuláló faktor, **TAT:** trombin-antitrombin-III komplex, **APTI:** aktivált parciális tromboplasztin-idő, **PAI:** plazminogénaktivátor-inhibitor, **tPA:** szöveti plazminogénaktivátor, **VOD:** venookkluzív betegség, **HUS:** hemolitikus-urémias szindróma, **FII1+2:** a protrombin fragment 1 és 2, **E fragment:** a fibrin(ogen)olízis egy végterméke, **pegilált:** 6000 dalton molekulásúlyú polietilén-glikollal kicsapott, **NK:** natural killer

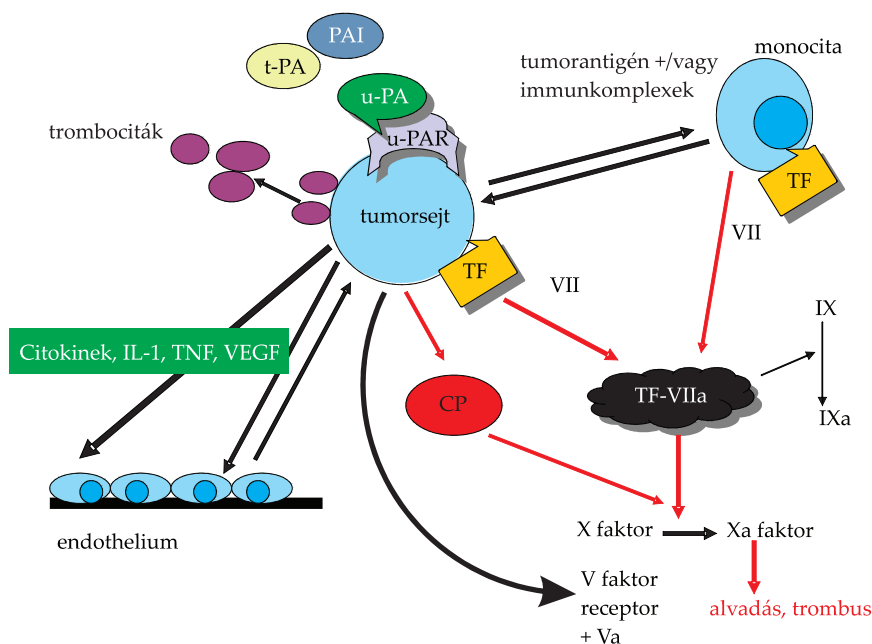
TF-fel és a foszfolipid membránnal, és így az aktív enzim igen gyorsan aktiválja a X faktort. A VIIa önmagában is aktiválja, de ha TF jelen van, az aktiváció reakciósebessége tízmilliószorosa (!) növekszik. A TF-expressziót fokozza a TNF- α , az interleukin-1 β és más citokinek. A TF minden szövetben a sejtmembránban enkriptált formában van jelen, csak a plazmamembrán megváltozásakor (dekriptáció) válik szabaddá. A TF a legtöbb daganatszövetben előfordul, mégpedig nagy mennyiségben. Látens állapotból akkor szabadul ki, ha a tumorsejt apoptózison megy keresztül. Ennek során a membrán integritása megbomlik és a TF elérhető lesz a VII faktor számára. Számos tumorfajtaiban (akut promielocitás leukémia, gyomor-adenocarcinoma, colorectalis rák, a tüdő adeno- és epidermoid carcinomái, prosztata- és emlőrák) leírták, hogy a sejtek apoptózisa után a TF-aktivitás látványosan nő (14).

3. Trombin képződik mind a CP, mint a TF hatására, azonban a fibrinkialakuláson kívül más hatásai is vannak ezen enzimnek: számos trombin-receptor van a tumorsejteken, a tumorsejteken a trombin fokozza az uPA (urokináz-típusú plazminogénaktivátor) mennyiségét, növeli az uPA-receptorok számát, növeli a proliferációt, a daganatsejtek kitapadási képességét (metasztázis!), aktiválja a trombocitarendszert és kitapasztja a trombocitákat a tumorsejtekre (36).

4. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI): egy Kunitz típusú proteinázinhibitor, melynek első doménje gátolja a VIIa faktort, a második doménje a Xa faktort, míg a harmadikkal kötődik a lipoproteinekhez. Colon- és pancreasdaganatokban magas plazmaszintet mutat (17). Nem tumorsejtek termelik, hanem a tumor vaszkularizációját végző endothelsejtekből származik.
5. Változások történnek a fibrinolitikus rendszerben is. A fibrinolízis inhibitorait már korábban kimutatták daganatsejtekben, mintsem felfedezték volt a PAI-1-et (plazminogénaktivátor-inhibitor 1). A plazminogénaktiváció az α 2-anti-plazmin, a PAI-1-aktivitások és plazmaszintek mind a fibrinolízis defektusát mutatják a daganatos betegeknél (33). Igen zavaró volt, hogy kezdetben ezen eltéréseket a DIC-vel hozták kapcsolatba (18).

Az 1. ábra a legfontosabb prokoaguláns aktivációs utakat mutatja a daganatsejtek esetében.

A szöveti faktor, amennyire őrzi és felelős a vaszkuláris integritás fenntartásáért, kóros expresszója a tumorsejtekben és a velük kapcsolatos vaszkuláris endothelsejteken a tumorok növekedése számára fontos angiogenezist indukál. Az alvadásfüggő tumorangiogenezis-indukcióért a TF-generált trombin felelős, ami végül is keresztkötött fibrin képződéséhez vezet és több tumor metasztatizálásához ez szükséges. A trombin aktiválja a proteáz-aktivált G-fehérjéhez kötött receptorokat (PAR), mobilizálódik az intracelluláris Ca⁺⁺, aktiválódik a mitogén-aktivált proteinkináz (MAP-kináz), stb. A TF-indukált angiogenezisnél elsősorban a TF-receptor intracitoplazmatikus farkának épsége a fontos. A szöveti faktor és a VEGF fontos az embrionális angiogenezisben, de aberráns expressziójuk a legtöbb tumor (gyomor, pancreas, colorectalis stb.) vaszkularizációját elősegíti (1. ábra).



1. ábra. A leglényegesebb kapcsolatok a daganatsejt és a hemostázis rendszere között. A daganatsejt a CP révén közvetlenül, továbbá a rajta expresszálandó TF, illetve a monocita-daganatsejt kölcsönhatás következtében a monocitákon expresszálandó TF és VII faktor miatt közvetve aktiválja a X faktort, ami azután gyors trombin- és fibrinképződéshez vezet. A daganatsejt a trombociták és az endothelsejtek aktiválására is képes, adherens trombociták alakulnak ki

A TUMOROK ANGIOGENEZISÉT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A TF, VEGF, trombin, FGF-2, TNF- α , IL-8, metalloproteinázok (MMP) elősegítik az angiogenezist, míg alábbi természetes anyagaink gátolják azt: trombospondin, endostatin, α , β , γ -interferonok, angiopietin-1, stb. A tumorok körül kialakult fibrindepozitumok, az E fragment a körülményektől függően viselkednek. Az angiogenezist az α v β 3 integrinek is elősegítik, bár az eddigi adatok ellentmondásosak. A tumorok körül kialakuló fibrindepozitumokat a VEGF-indukált kapillárishiányok és a TF-indukált protrombotikus állapot alakítja és stabilizálja. Az expresszálandó integrinek proangiogén hatásai a kapillárisokban érvényesülnek. Az ún. nem-integrin-

mediált angiogenezist a fibrinogén egy kisebb szakasza mediálja. Ez szükséges a neovaszkularizációhoz, valamint a trombocitakitapadás és az endothelproliferáció. Az endothel-kötődés az ún. VE-cadherinen keresztül jön létre, ami egy EC-specifikus sejt-sejt adhéziós molekula. Állatkísérletekben a fibrin(ogén) szerepe is bizonyított, a fibrindepozitum szükséges a tumornövekedéshez és a metasztázisok kialakulásához. Már korán észrevették, hogy a tumorok antiangiogén terápiája váratlan tromboembóliás szövdményeket eredményez. A SU5416, a thalidomid, az LMWH-k jelentős antiangiogén hatással rendelkeznek és hatásukhoz valóban társul tromboembóliás esemény.

Természetesen a daganatos betegeknél számos komorbid állapot szorozza fel a rizikóállapotot a daganatsejtek patológiás biokémiája mellett, beleértve az immobilizációt, dehidrálódást, az idős kort, diabetest, hypertóniát, nephrosis-szindrómát, gyulladásos bélbetegségeket, továbbá az addig esetleg rejtve maradt heterozigóta trombofiliákat.

Arra vonatkozóan még nem rendelkezünk bizonyítékokkal, hogy a trombociták közvetlenül részt vennének a szolid tumorok extravazális terében létrejövő fibrindepozitumok kialakulásában. Az azonban biztos, hogy a trombocitákat a tumorsejtek (illetve a belőlük szecernált anyagok) aktiválni képesek (5). Az aktivált trombocitákból kiszabaduló β -tromboglobulin, trombocita 4 faktor és egyéb α -granulum-tartalmak szintje szignifikánsan magasabb bizonyos tumoroknál, még remisszóban is (1). Specifikus membrán-glikoproteinek, CD62 és CD63 mutathatók ki főleg mieloproliferatív betegségekben. Az ún. rák-prokoaguláns stimulálja a trombociták kitapadását a kollagénnel és a fibrinogénnel is (38).

Sok tumor esetében találkozunk trombocitózissal, azonban ennek kialakulása még nem egyértelműen tisztázott. Bizonyos humorális tényezők (citokinek, G-CSF, GM-CSF, IL-6, IL-1) rendelkezhetnek trombopoetikus tulajdonságokkal, és a magas trombocitaszám vezet trombózishoz (13). Külön kell említeni a trombocitákból felszabaduló trombospondin 1-et, aminek jelentős szerepe van a metasztatizálóképződésben és az angiogenezisben (ezt gátolhatja/aktiválhatja a körülményektől függően), a tumorsejtek embolizálódásában.

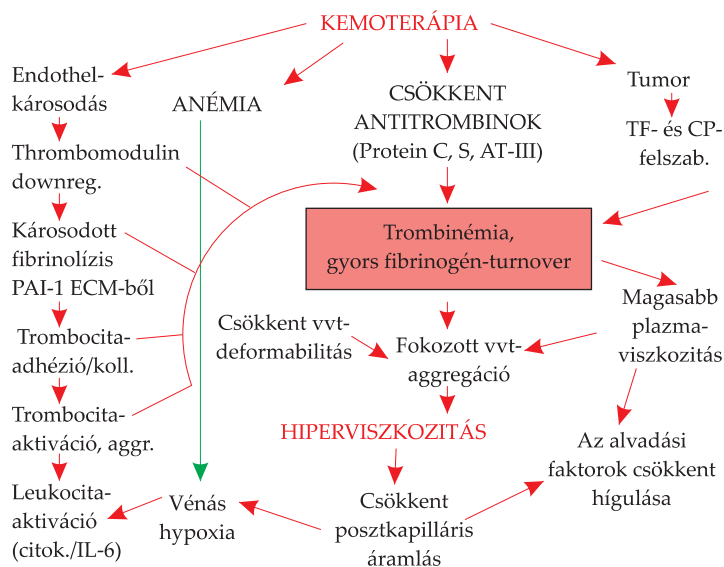
Tehát a klasszikus Virchow-triádot a daganatok esetében az alábbiakban módosíthatjuk (kissé):

1. Stasis: a hosszú ágynyugalom, valamint a tumor kívülről nyomhatja az ereket.
2. Érsérülés: közvetlen tumorinvázió, centrális kanül hosszú idejű használata, endothelsérülés, amit a gyógyszerek, illetve a tumor által termelt citokinek okoznak.

3. Hiperkoagulabilitás: tumorhoz társult prokoagulánsok termelése, károsodott endotheliális defenzív mechanizmusok és természetes inhibitorok, továbbá jelentősen megnövekedett adhezív kölcsönhatások a tumorsejtek, az endothelsejtek, trombociták és makrofágok között.

Különösen az anthracyclinek megjelenése óta figyeltek fel a citosztatikumok/kemoterapeutikumok protrombogén tulajdonságaira. Sőt, aszerint, hogy a szereket monoterápiában vagy kombinációban alkalmazzák, a trombotikus rizikó nagyságrendekkel növekedhet (39). Tovább fokozva, a vérzéses és trombotikus események szekvenciálisan is bekövetkezhetnek (pl. L-aszparagináz).

A citosztatikus terápia trombózist okozó mechanizmusait foglalja össze a 2. ábra.



2. ábra. A kemoterapeutikumok által indukált trombózis mechanizmusa. A kemoterápia során alkalmazott gyógyszerek közvetlen endothelkárosító hatással rendelkeznek, csökkenthetik a trombosmodulin képződését és ezáltal a fiziológiás antitrombotikumok (Protein C és Protein S) aktivitását: ennek következtében az V faktor és a VIII faktor prokoaguláns aktivitása tartósan fennáll. E gyógyszerek közül néhány a fibrinolízist gátolja, vannak, amik közvetlenül képesek a tromboticiták aktiválni, illetve jelentősen csökken az aggregációhoz szükséges fiziológiás trombotocita-induktorok mennyisége. A fentiek, illetve a tumorsejtek már ismertetett prokoaguláns hatásai miatt trombinémia és fokozott fibrinogén-turnover alakul ki, ami súlyos esetben az alvadási faktorkok felhasználódásához, továbbá lokális hiperfibrinolízishez vezethet; emiatt gyakoribb a diffúz intravaszkuláris alvadás (DIC) kórképe a daganatok egyes formáinál. Az anémia, mint a kemoterápia állandó velejárója előbb-utóbb vénás hypoxiát okoz, amit a magasabb plazmaviszkozitás, fokozott vvt-aggregáció csak súlyosbit

AZ ANTINEOPLASZTIKUS KEZELÉS SORÁN KIALAKULÓ HIPERKOAGULABILITÁS PATOBIOKÉMIÁJA

A hiperkoagulabilitás kialakulásának mechanizmusa jórészt ismeretlen. Pár gyógyszer esetében tisztázták csak a pontosabb hatásmechanizmust.

1. Az alvadási rendszer aktiválódása: Canobbio és mtsai (8) már 1991-ban leírták a II. stádiumú emlő-

rák eseteiben az APTT és trombin-idő rövidülését, de 49 betegüknel manifeszt trombózis nem alakult ki. Kuzel és mtsai az 5-FU-t találták trombogénnek a fibrinopeptid-A (FpA) szintjének növekedése alapján fej-nyaki daganatokban és colorectalis tumoroknál. Az FpA érzékeny markere az alvadási kaskád aktivált állapotának. Egyes aktivációs markerek, mint pl. a protrombin-fragment 1+2, a trombin-antitrombin komplex (TAT), növekvő trombingeneráció néha inkonzisztens eredményeket mutattak. Mantorana és mtsai (25) a bleomycin trombocitaaktiváló hatását igazolták.

2. Ismét mások a keringő antikoagulánsok csökkent szintjével magyarázták a tumorelleses gyógyszerek protrombogén hatásait: emlőrákban adott cyclophosphamide (CP), metothrexat (MTX), 5-FU hatására csökkent a Protein C és a Protein S antigén szintje és aktivitása, növekedett a PAI-1 aktivitása, míg a Ddimer, a TAT és F1+2, fibrinogén szintje nem változott (31). Ezek az eredmények csak a CMF-kezelésre vonatkoztak.
3. Igen kevés beszámoló foglalkozik a fibrinolízis változásaival a kemoterápia alatt. Előrehaladott tüdőcarcinoma eseteiben csökkentnek találták a szöveti plazminogénaktivátor- (tPA), emelkedettnek a PAI-1-szinteket és csökkent az euglobulin-lízis ideje. Ugyanezt mások nem észlelték (9).
4. Közvetlen endothelkárosító hatása számos kemo-terapeutikumnak van: a károsodás következményesen az alvadási rendszer aktíválódását váltja ki. A doxorubicin, vincristin, bleomycin endothelretrakciót és trombocitaadhéziót okoz. További bizonyíték a közvetlen endothelkárosodásra a gyógyszerek hatására létrejött trombotikus trombocitopénias purpura (Moschowitz-szindróma) mitomycin C-től, cisplatintól, bleomycintől és vinca alkaloidoktól. Az ún. hepatikus venookkluzív betegség (VOD) autológ csontvelő-transzplantáció után szintén endothelkárosodásra vezethető vissza. A megnövekedett endothelsejt-reaktivitás jól korrelál a plazma interleukin-1-szintjével, jelezve, hogy az adhéziós molekulák expresszója az endothelsejtek felszínén növekszik.

A 90'-es évek végén a nagyobb összefoglalók (21) az alábbi monoterápiákat és kombinációkat találták társulnak az artériás trombózisokkal:

Monoterápia: vinblastin (VB), vincristin (VC), etoposide, cisplatin (C), 5-FU, bleomycin (BM), L-aszparagináz.

Kombinációk: VC + BM, C + BM +/- vinca, C + CP + doxorubicin, C + VB + MTX, C + BM + MTX, C + 5-FU, C + doxorubicin + 5-FU + VC + prednisolon, CP + MTX + 5-FU + VC + prednisolon, CP + MTX + 5-FU + prednisolon + tamoxifen, 5-FU + doxorubicin + leukovorin + CP + interleukin-3, magas dózisú MTX + VB + doxorubicin + C + rekombináns G-CSF. (A kolóniastimuláló faktort (G-CSF) a mieloablatív kezelésekben használják

és egyértelműen magasabb trombózisrizikóval jár az alkalmazása).

A 90'-es évek óta nagymértékben megnövekedett a rekombináns technológiákkal készült high-tech gyógyszerek száma. Az alábbiakban kereskedelmi nevükön soroljuk fel azokat a gyógyszereket, amelyek esetében egyértelműen bebizonyosodott, hogy fokozzák akár az artériás, akár a vénás trombózisrizikót (1. táblázat).

1. táblázat. A trombogén citosztatikumok jelenlegi gyűjteménye

Thalidomid	Bleomycin
Bevacizumab	Blenoxan
Gemtuzumab ozogamycin	Prograf =Tacrolimus
Tamoxifen	Femara
Cisplatin, carboplatin	Platinol
Depot Provera, Provera	Pegaspargase
Mitoxantron	Denileukin diftitox
Doxorubicin	Muromonab CD3
Bortezomib	Szteroidok

Az alábbiakban ismertetést adunk a prokoaguláns aktivitást illetően azokról a gyógyszerekről, amelyek esetében az alvadási aktiváló hatás mechanizmusa ismert.

L-aszparagináz: A limfociták növekedéséhez szükséges esszenciális aminosav az L-Asp, amit ez az enzim konvertál aszpartámsavvá. Mivel ez az enzim daganatokban hiányzik, csak a vérből veheti fel az L-Asp-t: ha depletáljuk a plazmát, a tumornövekedés leáll. Számos prokoaguláns és egyéb fehérje (albumin, stb.) szintézisét gátolja, hatására csökken a fibrinogén és az V, VII, VIII, IX, X és XI faktorok szintje, a hisztidin-gazdag glikoprotein α 2-makroglobulin és α 2-antiplazmin, továbbá az egyéb természetes antikoagulánsok (AT-III, Protein C, Protein S) szintje is. ALL-ben szenvedő gyermekeknél egyébként is fokozottabb a trombingeneráció, és a prokoagulánsok szintézise hamarabb tér magához, mint az antikoagulánsoké: ezek a közvetlen okai a nagymértékben fokozott trombózisrizikónak és trombotikus szövődményeknek (19).

Peg-L-aszparagináz: Hosszú hatástartamú (félélet-ideje 5 nap körüli) pegilált L-aszparagináz, amely a már ismert mechanizmusokkal 3% körül okoz trombózt a központi idegrendszerben és 2% a koagulopátiás mellékhatás.

Glükokortikoidok: Régen ismert a Cushing-szindrómás betegek fokozott trombózishajlama. A glükokortikoidok fokozzák a protrombin, a von Willebrand faktor és az az AT-III szintjét, csökkentik viszont a plazminogént és a fibrinogént. Egyéb citosztatikumokkal kombinálva a trombózis előfordulása elérheti a 15%-ot.

VEGF-inhibitorok: A VEGF és a VEGF-receptor(ok) ellen termelt antitestek, amelyet antiangiogén kezelésre hoztak forgalomba az onkológiában, károsítják az endothelsejteket és ezáltal okoznak trombózt (27). A bevacizumab (Avastin) használata során többszörös szolid tumorok – ovarialis carcinoma, tüdőlaphámrák, colorectalis tumorok – esetében 13–26% a tromboem-

bóliás események előfordulási aránya. 5-FU-val, irinotecannal kombinálva a kezelést mindig magasabb volt a bevazicumabot is tartalmazó kombinációk trombo-genicitása, mint az egyéb kombinációké. A VEGF ön-magában számos endothelfunkciót modulál, elősegíti a sejtekből a von Willebrand faktor, a szöveti faktor, a trombomodulin, a tPA, PAI-1, uPA felszabadulását, és fokozza a trombociták adhézióját és aggregációját. Ily-módon elméletileg a VEGF-gátlók mind vérzést, mind trombozist okozhatnak: valóban, vérzéses szövőd-ményeket is leírtak. A SU5416, ami a VEGF-receptor ti-rozinkinázának inhibitora, jelentős endothelaktivációt okoz és trombogén, különösen, ha cisplatinnal és gem-citabinnal együtt adják (23).

Gemtuzumab ozogamicin (GO): A GO (Mylotarg) egy immunkonjugátum, ami anti-CD33 humanizált antitesthez kapcsolt calicheamicin citosztatikumot tar-talmaz és a CD33+ AML kezelésére alkalmazzák. A hepatis venookkluzív betegség (VOD), a Budd-Chi-ari-szindróma előfordulása sokszorosára növekedett. A mechanizmus még nem tisztázott, lehetséges a sza-badgyökök okozta ártalom a glutathion hiánya miatt, endothelaktiváció és nagymennyiségű citokin felszaba-dulása (7, 30).

Thalidomid és immunmodulatív származékai: A gyógyszer teratogenicitása miatt 1962-ben visszavon-ták, de 1998-ban újra a terápiás armamentáriumba került, kezdetben a lepra kezelésében mutatott kiváló hatása, majd a myeloma multiplex kezelésére való al-kalmassága miatt. Ugyanakkor a leggyakoribb szövőd-ménye a tromboembóliás esemény, ami különösen ak-kor fokozódik, ha dexamethasonnal együtt alkalmaz-zák a Kahler-betegségben. A doxorubicin még tovább fokozza ezt a trombogenitást. E szövődmény nemcsak ebben a betegségben, de non-Hodgkin-lymphomában, glioblastomában, melanomában, vesesejtes carcinomá-ban, prostata- és ovariumtumorkban, myelodysplasiás szindrómában egyaránt előfordul alkalmazásuk során (17–43%). Ez a jelenség arra vezetett, hogy ma már e terápiás protokollok alkalmazásával egyidőben kötele-ző az LMWH profilaxis (29, 35). A magyarázat az, hogy a myelomasejtek kötődnek a normális csontvelői stro-masejtekhez, ami gátolja az apoptózisukat, de növeke-dési faktorok és IL-6 szekrécióját vonja maga után. A myelomasejtek által szecernált citokinek, TNF- α , VEGF és transzformáló növekedési faktor a stromasejteket arra ingerli, hogy upregulálják az IL-6 és angiogene-zist indukáló tényezők termelését. A thalidomid és az immunmoduláló ágensek a fent leírt mechanizmusba úgy lépnek be, hogy fokozzák az apoptózist azáltal, hogy gátolják a myelomasejteknek a stromasejtekhez való kapcsolódását, gátolják azok citokintermelését, a gyógyszer-rezisztenciát megszüntetik és a beteg CD8+ limfocitáinak és az NK-sejteknek serkentésével aktivál-ják az immunrendszert a myelomasejtek ellen (antigén-dependens celluláris citotoxicitás). A lenalidomide, a legújabb immunmoduláns, ezeket a hatásokat még fo-kozottabban fejti ki, azonban ezek közül egyesek nyil-

vánvalóan trombogének: az apoptózis során a sejtől kiszabadul a szöveti faktor (TF). Független trombogén rizikófaktorok még a 13. kromoszóma eltérése, az idős kor, a magas tejsavdehidrogenáz-szint és a magas kre-atininszint (22).

A tamoxifen által okozott trombozisos etiológiája nem ismert, kb. 10%-ban fordul elő (32).

Depot Provera, Provera: Manifeszt trombozisan kontraindikált.

Gemcitabin: Etiológia itt sem ismert, azonban több trombotikus szövődmenyről számoltak be (15).

Bleomycin: Citotoxikus glikopeptid, ritkán myocar-dialis infarctus ill. hemolitikus-urémiás szindróma elő-fordul.

Letrozol (Femara): Aromatázgátló, sikeres gyógyszer az emlőrák kezelésében. Feltehetően trombocita- és/vagy endothelaktiváláson keresztül myocardialis in-farctus, transitoricus ischaemiás attack, illetve instabil angina fordult elő.

Cisplatin, carboplatin: Trombotikus szövődmenye-ket nem, de hemolitikus-urémiás szindrómát (HUS) mindkettő okozhat.

Denileukin diftixox: Fúziós fehérje, amit a diphteria A és B toxinhoz kötnek és ennek hatására jelentős IL-2-felszabadulással jár. T-sejtes lymphomák kezelésére alkalmas. Elsősorban az endothel- és trombocitaaktív-áción keresztül trombogén (10).

Muromonab CD3: A T-sejteket és a CD3 receptort blokkolja: transzplantációk során alkalmazzák. Első-sorban microangiopathiás trombozisosokat, DIC-et, he-molízist és az allograft trombozist okozza.

Erlotinib (Tarceva): Gemcitabinnal együtt elsősorban tüdőcarcinoma kezelésére alkalmazzák ezt az EGF-re-ceptorgátlót. Több intracranialis vérzést említenek al-kalmazása kapcsán (28).

Mitoxanthrone: Nem limfociták leukémiák, első-sorban AML kezelésére alkalmazott anthacyclinszár-mazék, elsősorban kardiotoxikus és súlyos kardiális dekompenzációt okoz, igazoltan trombozist okozó ha-tásának magyarázata még nincs.

MF (citozinarabinozid + metothrexat + 5-FU): Emlőrák különböző stádiumaiban vizsgálták a trombin-antitrom-bin-III komplexet (TAT), FpA-t, Protein C-szintet, és mind II., mind IV. stádiumban a kezelés után erősen protrom-bogén irányba módosult a betegek hemosztázisa.

CDT (cyclophosphamid + dexamethason + thali-domid): Igen jó válaszaránnyal, de 8%-ban tromboem-bóliás mellékhatásokkal jár a kezelés myeloma multiplexben (4).

CHOP (cyclophosphamid + vincristin + predni-solon), vagy mBACOD (bleomycin + doxorubicin + cyclophosphamid + vincristin + prednisolon + meto-threxat), illetve MACOP-B (metothrexat + doxorubicin + cyclophosphamid + vincristin + bleomycin) a non-Hodg-kin-lymphomák sikeres kezelése mellett a MACOP-B eredményezett kb. 25% tromboembóliás eseményt (4).

Cysplatin + 5-FU + etoposide nem kisesejtes tüdőrák kezelése során 28% válaszadási arányt, 7 hónapos me-

dián túlélést, 25% TEE-t és egy fatális pulmonális embóliát eredményezett.

All-transz-retinoilsav (ATRA): Akut promielocitás leukémiában (APL) a 15;17 koromoszómatranszlokáció egy fúziós fehérje képződését eredményezi: PML-RAR α -t, vagy PLZF-RAR α -t. Retinoilsav hiányában ez a fehérje kötődik a RAR α target génnek és az RXR-rel és korepresszoraival heterodimer komplexet képez, ami differenciációs zavarokhoz, végül az APL kialakulásához vezet (11). Az ATRA a magban lévő korepresszorok disszociációját okozza, és lehetővé teszi a normális differenciálódást. Az ATRA-kezelés az alvadási rendszer felborulását eredményezi és diffúz intravaszkuláris alvadáshoz (DIC) vezet, ami a kezelés 1-3. hetére sok szerv károsodásához vezethet. Ezekben az esetekben antifibrinolitikum (tranexamsav) adása kontraindikált!

Erythropoietin (epoetin α , darbepoetin stb.): Nem tartozik szervesen a kemoterapeutikumokhoz, de szolid tumorok és nem-mieloid malignitások esetén az életminőség javítására kiterjedten alkalmazzák. A készítmények a glikoziláltságuk minőségében és mennyiségében különböznek más és más féléletidővel. Bohlius és mtsai (6) nagy meta-analízisben 35 vizsgálat 6800 betegével számolva 1,6-szoros relatív rizikó-növekedést bizonyítottak tromboembóliás betegségre. A mechanizmus nem tisztázott, de biztos, hogy a készítmények duplájára növelik a trombociták E-selectin- és P-selectin-expresszióját, ezáltal trombocita- és endothelaktivációt okoznak. Az Amerikai Hematológiai Társaság konszenzusában rögzítették is, hogy az Epo-készítményeket csak akkor alkalmazzák, ha az anémia a tumorspecifikus kezelés mellett is fokozódik.

A G-CSF és a GM-CSF készítményeket a neutropénia és a neutropéniás láz kezelésére alkalmazzák tumoros betegekben. Barbui és mtsai (3) szerint 56 cikk 1846 betegénél 3%-ban fordult elő artériás vagy vénás trombózis. A legmagasabb rizikó a gyomor-adenocarcinomás esetben van, itt 5%, de ha a beteg 5-FU-t is kap, akkor 15%. Alkalmazásuk során az alvadási rendszer aktívulódik; nő a VIII faktor, a TAT-komplexek és az FII1+2 fragment szintje.

GYÓGYSZER-KIVÁLTOTTA TROMBOTIKUS MICROANGIOPATHIÁK

Számos gyógyszer képes trombotikus trombocitopéniás purpurát (TTP; Moschowitz-szindróma), vagy hemolitikus-urémiás szindrómát (HUS) kiváltani, amelyeket közösen trombotikus microangiopathiáknak nevezünk. Hemopoetikus őssejt-transzplantáció kapcsán is kialakulhat, ha a beteget cyclosporin- vagy tacrolimus-kezelésben részesítjük (2. táblázat).

Pár évvel ezelőtt az volt az elterjedt vélemény, hogy trombotikus microangiopathiát csak akkor képesek a gyógyszerek okozni, ha az ADAMTS13 enzim, vagy az ADAMTS13-inhibitor defektusa áll fenn (ADAMTS: a

2. táblázat. A TTP/HUS kialakulásával kapcsolatba hozható gyógyszerek

Kemoterápiás gyógyszerek	Egyéb gyógyszerek
Mitomycin C	Quinin/quinidin
Gemcitabin	Ticlopidin
Daunorubicin	Clopidogrel
Cytarabin	Tacrolimus
Bleomycin	Cyclosporin
Cisplatin	Interferon- α
Arzén	
Deoxycoformycin	

disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs). Ez súlyos esetekben még ma is igaz, de nem mindig. Szórványos eseteket főleg gemcitabin-kezeléskor említettek. Egy esetben imatinib-kezelés kapcsán alakul ki TTP, azonban az ADAMTS13 itt csak 15%-os volt, és ADAMTS13 autoantitesteket is kimutattak. A hemopoetikus őssejt-transzplantációk esetében igen nagy microangiopathia-variabilitással találkozhatunk: néha 1%, máshol 60%-os incidenciát említenek.

TROMBOEMBÓLIÁS SZÖVŐDMÉNYEK GYERMEKKORI MALIGNUS BETEGSÉGEKBEN

Ezzel a területtel külön kell foglalkozni, mert az ALL-ben szenvedő gyermekek 40%-ánál a centrális vénás kanül trombózist okoz. A kanadai gyermekkori Trombofiliás Regiszter kimutatta, hogy az ALL-ben és a lymphomákban egyforma a trombózis incidenciája: az AML-es gyermekeknél 11%, a lymphomásoknál 16% (2).

A már korábban említett, de főleg gyermekek kezelésére alkalmazott L-aszparagináz + kortikoszteroid gyermekekben is az ismertett mechanizmus útján váltja ki a tromboembóliás szövődményeket. Az öröklött trombofiliáknak – érdekes módon – alig van szerepe a TEE kialakulásában gyermekkorban: nincs különbség a kemoterápiával kezelt gyermekek TEE-incidenciája között aszerint, hogy trombofiliásak is egyúttal, vagy sem.

KLINIKAI KONKLÚZIÓK RÖVID ÖSSZEFOGLALÁSA

A fentebb ismertett adatok alátámasztják azokat az elképzeléseket (amit ma már sok ország e tárgyban érdekelt tudományos társaságainak nyilvánosságra hozott konszenzusnyilatkozata is tartalmaz), hogy nem csak magát a tumoros alapbetegséget kell fokozott trombózirizikójú állapotnak tekinteni, hanem a ciklusokban ismétlődő, vagy folytonos kemoterápiás kezelést is (12, 16, 24).

Ennek megfelelően már a műtéti rekonvaleszcencia idején profilaktikus dózisban tartós LMWH-kezelés ajánlott (37). Ez a betegnek a napi egy sc. injekciótól

eltekintve veszéllyel nem jár (a profilaktikus dózisoktól minimális a vérzésveszély). A profilaxis időtartama minimálisan meg kell egyezzen a kemoterápia időtartamával! Több lefolytatott nagy klinikai vizsgálat bizonyítja ezt (34, és még számosan), azonban ezek klinikai értékelése, meta-analízise külön dolgozatot igényelne. Meg kell azonban említenünk az újdonságok szintjén, hogy a heparinok és pár LMWH (enoxaparin, nadroparin, dalteparin, tinzaparin) az antikoaguláns hatásuktól független, több támadáspontú antimetasztikus-, antiangiogén-, stb. hatásuk alapján a daganatos betegek élettartamát is meghosszabítják (26): az erre vonatkozó célzott klinikai vizsgálatok (MALT, CLOT, stb.) jelenleg zárultak le és még számos folyamatban van. Ezek értékelésére még e hasábkon visszatérünk. Ma még ezen indikációk egyike sem regisztrált indikáció, ezért az általános gyakorlatba való bevezetésükhöz az adjuváns kezelés szintjén még várni kell.

IRODALOM

1. Al-Mondhry H. Beta thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with cancer. *Am J Hematol* 14:105, 1983
2. Athale UH, Chan AKC. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 33:416–426, 2007
3. Barbui T, Finazzi G. Management of essential thrombocythemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 29:257–266, 1999
4. Bennett CL, Tighe CC, Angelotta BA, et al. Adverse effect of drugs used to treat hematologic malignancies: Surveillance Effort from the Research on Adverse Drug Events and Reports Project. *Semin Thromb Hemost* 33:365–372, 2007
5. Bertomeu MC, Gallo S, Lauri D, et al. Chemotherapy enhances endothelial reactivity to platelets. *Clin Exp Metast* 8:511–518, 1990
6. Bohlius JF, Langensiepen S, Engert A, et al. Effectiveness of erythropoietin in the treatment of patients with malignancies: methods and preliminary results of a Cochrane review. *Best Pract Res Clin Haematol* 18:449–454, 2005
7. Bross PF, Beitz J, Chen G, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 7:1490–1496, 2001
8. Canobbio L, Boccardo F, Guarneri D, et al. Phase II study of navelbine in advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 27:804–805, 1991
9. Carrol VA, Binder BR. The role of the plasminogen activation system in cancer. *Semin Thromb Hemost* 25:183–197, 1999
10. Dang NH, Hagemaster FB, Pro B, et al. Phase II study of denileukin difitox for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 22:4095–4102, 2004
11. Falanga A, Marchetti M, Barbui T. All-trans-retinoic acid and bleeding/thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 1(Suppl):19–21, 2002
12. Falanga A, Marchetti M. Heparin in tumor progression and metastatic dissemination. *Semin Thromb Hemost* 33:688–694, 2007
13. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 25:173–182, 1999
14. Fernandez P, Patierno SR, Rickles FR. Tissue factor and fibrin in tumor angiogenesis. *Semin Thromb Hemost* 30:31–44, 2004
15. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 100:2664–2670, 2004
16. Kakkar AK, Hedges AR, Williamson CR, et al. Perioperative heparin therapy increases late deaths from metastatic cancer. *Int J Oncol* 6:885–888, 1995
17. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 5:655–663, 2004
18. Kohli MD, Kaushal V, Mehta P. Role of coagulation and fibrinolytic system in prostate cancer. *Semin Thromb Hemost* 29:301–308, 2003
19. Kucuk O, Kwaan HC, Gunnar W, Vazquez RM. Thromboembolic complication associated with L-asparaginase therapy. Etiologic role of low antithrombin III and plasminogen levels and therapeutic correction by fresh frozen plasma. *Cancer* 55:702–706, 1985
20. Kwaan HC, Palmar S, Wang J. Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. *Semin Thromb Hemost* 29:283–290, 2003
21. Lee AYY. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 25:137–146, 1999
22. Lentzsch S, LeBlanc R, Podar K, et al. Immunomodulatory analogues of thalidomide inhibit growth of Hs Sultan cells and angiogenesis in vivo. *Lancet* 17:41–44, 2003
23. Litz J, Sakuntala Warshamana-Greene G, Sulanke G, et al. The multi-targeted kinase inhibitor SU5416 inhibits small cell lung cancer growth and angiogenesis, in part by blocking Kit-mediated VEGF expression. *Lung Cancer* 46:283–291, 2004
24. Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság Konszenzus Nyilatkozata a Thromboemboliás megbetegedések prevenciója és kezelése tárgyában. Szerk: Pfliegler Gy és mtsai, Hematológiai Transzfuziológia S2:3–46, 2005
25. Martorana PA, Göbel H, Just M, Nitz RE. Effect of molsidomine on platelet-mediated thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *J Mol Cell Cardiol* 18(Suppl 1):100, 1986
26. Miralem K, et al. Antiangiogenic properties of heparins. *J Biol Chem* 271:17100–17106, 1996
27. Pander J, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics of EGFR and VEGF inhibition. *Drug Discovery Today* 12:1054–1060, 2007
28. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:3238–3247, 2004
29. Pujol JP, Breton JL, Gervais R. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FN-CLCC. *J Clin Oncol* 25:3945–3951, 2007
30. Rajvanshi P, Shulman HM, Sievers EL, McDonald GB. Hepatic sinusoidal obstruction after gemtuzumab ozogamicin therapy. *Blood* 99:23010–23014, 2002
31. Rella C, Coviello M, Quaranta M, Paradiso A. Tissue-type plasminogen activator as marker of functional steroid receptors in human breast cancer. *Thromb Res* 69:209–220, 1993
32. Shapner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 9:286–294, 1991
33. Sherman MR, Tuazon FB, Miller LK. Estrogen receptor cleavage and plasminogen activation by enzymes in human breast tumor cytosol. *Endocrinol* 106:1715–1727, 1980
34. Simonneau S, Lapota S, Mismetti P, et al. A randomised study comparing the efficacy and safety of nadroparine 2850 UI vs. enoxaparine 4000 UI in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Hemost* 4:1693–1700, 2006
35. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 56:4–12, 2002
36. Tsopanoglou NE, Maragoudakis ME. Role of thrombin in angiogenesis and tumor progression. *Semin Thromb Hemost* 30:63–70, 2004
37. Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, et al. Venous thromboembolic disease. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 4:838–869, 2006
38. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Sawicki Z, et al. Expression of tissue factor (TF), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), factor IX and factor X in breast cancer: comparison between primary tumor and metastatic lesions in regional lymph nodes. *Thromb Res* 120(Suppl 2):S154, 2007
39. Zakarija A, Kwaan HC. Adverse effects of hemostatic function of drugs used in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 33:355–364, 2007