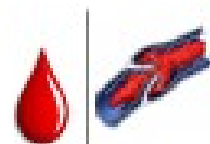




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΛΕΜΦΩΜΑ »

ΟΝΟΜΑ : ΚΥΡΙΑΚΗ ΚΟΝΤΙΤΣΗ

Αριθμός Μητρώου : 20201499

Επιβλέπων : ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΤΕΡΠΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα λεμφώματα αποτελούν μια ομάδα νεοπλασιών του λεμφικού ιστού με εξαιρετικά μεγάλη ετερογένεια τόσο ως προς την ιστολογία τους, όσο και ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Η εμφάνιση θρομβώσεων στους ασθενείς με λέμφωμα είναι αυξημένη, με εύρος 5%-59% και μπορεί να εμφανιστεί ως φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, σπανιότερα ως αρτηριακή θρόμβωση ή ως θρομβωτική μικραγγειοπάθεια. Στο μικροπεριβάλλον του λεμφώματος αναπτύσσεται μία προθρομβωτική κατάσταση, λόγω του υποκείμενου περιβάλλοντος ανοσοθρόμβωσης που στοχεύει στην επιβίωση και την ανάπτυξη του λεμφώματος. Η παραγωγή κυτοκινών από τα κύτταρα του νεοπλασματικού ιστού οδηγεί σε ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση, καθώς και σε επιστράτευση κυττάρων του ανοσοποιητικού, τα οποία ευθύνονται για την έκφραση προθρομβωτικών ουσιών, όπως TF και φωσφατιδυλοσερίνη. Καταστάσεις όπως η λήψη χημειοθεραπείας και η παρουσία λοιμώξεων, ενισχύουν την υποκείμενη προθρομβωτική κατάσταση, συμβάλλοντας στην εμφάνιση θρομβώσεων.

Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη λήψη θρομβοπροφύλαξης στους ογκολογικούς ασθενείς δεν λαμβάνουν υπ' όψιν τα ειδικά χαρακτηριστικά του λεμφώματος ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης VTE.

Στη συγκεκριμένη εργασία έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση της επίπτωσης της θρόμβωσης, καθώς και των εκτιμώμενων παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς με λέμφωμα. Ως παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν το υψηλής κακοήθειας NHL με ακόμη μεγαλύτερη επίπτωση στο PCNSL και PMBHL, το προχωρημένο κλινικό στάδιο της νόσου, η παρουσία ογκώδους νόσου και η συμμετοχή του μεσοθωρακίου. Ως προς τα χαρακτηριστικά των ασθενών, παράγοντες κινδύνου θεωρήθηκαν το μειωμένο λειτουργικό στάδιο (ECOG ≥ 2), και το ιστορικό VTE/ ATE, ενώ η ηλικία και ο δείκτης μάζας σώματος δεν εμφάνισαν επαρκή συσχέτιση. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε μεγάλο βαθμό σε συμφωνία με τα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα θρόμβωσης για το λέμφωμα, ThroLy και Tic- Lympho, επομένως τροποποίηση τους θα μπορούσε να συμβάλει στην καλύτερη πρόβλεψη της θρόμβωσης στην κλινική πράξη. Η συμβολή βιοδεικτών αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης όπως ο MPV, P- selectin, PLR, στην πρόβλεψη της θρόμβωσης θα μπορούσε να αξιολογηθεί, ωστόσο χρειάζεται περεταίρω διερεύνηση της εφαρμογής τους στην κλινική πράξη.

Στόχο της συγκεκριμένης εργασίας αποτελεί η ανάλυση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην προθρομβωτική κατάσταση στους ασθενείς με λέμφωμα, αναφορά στα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα και αναγνώριση της ομάδας των ασθενών υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη θρόμβωσης. Η ανάγκη για διεξαγωγή περισσότερων μελετών και η διαμόρφωση αξιόπιστων προγνωστικών μοντέλων, είναι αδιαμφισβήτητη, ώστε να είναι δυνατή η εξατομικευμένη θεραπεία και η σωστή χρήση της αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

ABSTRACT

Lymphoma is a heterogeneous group of cancers of lymphocytes with diversity in pathology and clinical manifestations.

Lymphoma patients have an increased incidence of thromboembolism, which varies from 5% to 59%. It can be presented as venous thromboembolism, and less commonly as arterial thromboembolism or thrombotic microangiopathy. A prothrombotic state is developed in lymphoma microenvironment, due to underlying immunothrombosis that aims to lymphoma survival and growth. Cytokine production from neoplastic cells leads on endothelial injury and activation, as well as recruitment of immune cells, which produce prothrombotic factors, such as TF and phosphatidylserine. Chemotherapy and infections are factors that enhance the underlying prothrombotic condition, contributing to the incidence of thrombosis.

Current guidelines about thromboprophylaxis in cancer patients do not take into account the specific lymphoma's characteristics and their contribution to thromboembolic events. A literature review had been done in this project, in order to assess the incidence and risk factors of thromboembolic events in lymphoma patients. High- grade NHL, especially PCNSL and PMBCL, advanced disease stage, bulky disease and mediastinal involvement were identified as risk factors for thromboembolic events. As patient- related risk factors were considered the reduced performance status (ECOG ≥ 2) and history of VTE/ ATE. Age and elevated Body mass index do not related with thrombosis with a significant difference. These results are compatible with prediction models of thrombosis ThroLy and Tic- Lympho. The modification of these models may improve the thromboembolism prediction in lymphoma patients. The contribution of platelet activation biomarkers, such as MPV, P-selectin and PLR could be studied in order to evaluate their usefulness.

The purpose of this work is to analyse the pathophysiology of prothrombotic state in lymphoma patients, refer to existed prediction models of thrombosis and identification of high risk patients for development of thrombosis. Conduction of more clinical studies and establishment of an accurate prediction model is necessary, in order to achieve personalized treatment and appropriate use of thromboprophylaxis in high risk patients.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για το εξαιρετικό εκπαιδευτικό τους έργο καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος διδασκαλίας και τη συνεχή παροχή γνώσεων παρά τα αντικειμενικά προβλήματα της εξ' αποστάσεως διδασκαλίας λόγω πανδημίας.

Επίσης, ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Τέρπο Ευάγγελο, για την εμπιστοσύνη και την καθοδήγησή του, που χρειάστηκαν για τη συγγραφή και την ολοκλήρωση της εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	2
Abstract.....	3
Ευχαριστίες.....	4
Περιεχόμενα.....	5

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Λεμφώματα: Ταξινόμηση και Σταδιοποίηση.....	7
2. Αιμόσταση.....	10
2.1 Πρωτογενής Αιμόσταση.....	10
- Ο Αγγειακός μηχανισμός.....	10
- Πρωτογενής Αιμόσταση- Αιμοπετάλια.....	11
2.2 Δευτερογενής Αιμόσταση.....	14
- Το Κλασικό Μοντέλο της πήξης.....	14
- Το Κυτταρικό Μοντέλο της πήξης.....	16
2.3 Ανασταλτές του μηχανισμού πήξης.....	18
2.4 Ινωδόλυση.....	19
3. Ανοσοθρόμβωση.....	20
4. Παθοφυσιολογία της Θρόμβωσης σε ασθενείς με λέμφωμα.....	23
4.1 Λέμφωμα: Ο ρόλος του μικροπεριβάλλοντος στη δημιουργία ενός ανοσοθρομβωτικού φαινότυπου.....	23
- Το Φλεγμονώδες Μικροπεριβάλλον των λεμφωμάτων.....	24
- Εξωκυττάρια κυστίδια και Ανοσοθρόμβωση.....	25
- Ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ανοσοθρόμβωση.....	26
- Ιστικός παράγοντας και ανοσοθρόμβωση.....	28
- NETs και Ανοσοθρόμβωση.....	29

- Ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα και Ανοσοθρόμβωση.....	30
- Μέτρηση βιοδεικτών.....	31
4.2 Εμφάνιση Διάχυτης Ενδαγγειακής πήξης σε ασθενείς με λέμφωμα...	32
5. Θρόμβωση και θεραπεία.....	37
5.1 Συσχέτιση με χημειοθεραπεία.....	37
5.2 Θρόμβωση σχετιζόμενη με θεραπεία με CAR-T cells.....	43
5.3 Θρόμβωση σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.....	45
5.4 Συσχέτιση με Κεντρική φλεβική γραμμή.....	47
6. Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο.....	49
7. Υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα θρόμβωσης σε ασθενείς με λέμφωμα.....	49

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8. Βιβλιογραφική ανασκόπηση των ασθενών με λέμφωμα και θρόμβωση.....	53
8.1 Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου.....	53
8.2 Συγκεντρωτικοί πίνακες.....	62

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	70
-------------------	----

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	73
-------------------	----

1. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Τα λεμφώματα αποτελούν μία ομάδα κακοήθων νεοπλασιών του λεμφικού ιστού. Εμφανίζουν εξαιρετικά μεγάλη ετερογένεια τόσο ως προς την προέλευση, τη μορφολογία και το βαθμό κακοήθειάς τους, όσο και ως προς τις κλινικές τους εκδηλώσεις. Ανάλογα με την παρουσία ή όχι των κυττάρων Hodgkin- Reed- Sternberg (HRS) τα λεμφώματα χωρίζονται στις δύο βασικές κατηγορίες, τα Hodgkin (HL) και τα non-Hodgkin (NHL) αντίστοιχα (1,2).

Τα NHL αποτελούν μια μεγάλη ομάδα κλωνικών λεμφοειδών νεοπλασιών και χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά μεγάλη ετερογένεια. Ταξινομούνται σε νεοπλάσματα από ώριμα και από πρόδρομα B και T κύτταρα. Το 85% είναι B- λεμφικής προέλευσης, ενώ το 15% προέρχονται από T/ NK κύτταρα. Ως προς το ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού τους και την κλινική τους πορεία, τα NHL ταξινομούνται επίσης στα υψηλού βαθμού κακοήθειας (high grade NHL- hgNHL), τα οποία είναι περισσότερο επιθετικά και απαιτούν επείγουσα θεραπεία, και τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (low grade NHL- lgNHL), που αναπτύσσονται αργά, απαντούν καλά στη χημειοθεραπεία, αλλά είναι σχετικά δυσίατα. Εμφανίζονται σε ασθενείς με διάμεση ηλικία 55 ετών συνήθως ως λεμφαδενοπάθεια αλλά είναι συχνή και η ανάπτυξη εξωλεμφαδενικής νόσου.

Το HL αποτελεί νεοπλασία του λεμφικού ιστού και προσβάλλει κυρίως λεμφαδένες και σπανίως εξωλεμφαδενικά όργανα. Ο νεοπλασματικός πληθυσμός αποτελείται από τα διπύρηνα κύτταρα Reed- Sternberg (RS), καθώς και μονοπύρηνες παραλλαγές τους που ονομάζονται κύτταρα Hodgkin. Τα HRS κύτταρα θεωρούνται B- λεμφικής προέλευσης, αποτελούν το 0,1-10% του κυτταρικού πληθυσμού της νόσου και βρίσκονται σε ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον που περιλαμβάνει ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, πλασματοκύτταρα. Προσβάλλονται κυρίως μικρότεροι ηλικιακά ασθενείς με διάμεση ηλικία 31 ετών, στα 2/3 των οποίων η νόσος ανιχνεύεται σε αρχικά στάδια. Η πλειοψηφία των ασθενών με HL έχει πολύ καλή πρόγνωση.

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει την ταξινόμηση των βασικών κατηγοριών των λεμφωμάτων σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό

Υγείας (WHO), κατά την οποία τα λεμφώματα ταξινομούνται με βάση τα κλινικά, μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και μοριακά χαρακτηριστικά των νεοπλασματικών κυττάρων (3).

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ WHO 2022 (3)	
ΛΕΜΦΟΕΙΔΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	
B	λεμφοβλαστική λευχαιμία/ λέμφωμα
T	λεμφοβλαστική λευχαιμία/ λέμφωμα
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΩΡΙΜΑ B ΚΥΤΤΑΡΑ	
B	Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία/ λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα
	Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα (DLBCL)
	Πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B κύτταρα (PMBCL)
	Οζώδες λέμφωμα
	Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα
	Λέμφωμα Οριακής ζώνης (Λεμφαδενικό/ Εξωλεμφαδενικό- MALT)
	Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης
	Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα
	Ενδαγγειακό λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα
	Λέμφωμα Burkitt
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΩΡΙΜΑ T ΚΑΙ NK ΚΥΤΤΑΡΑ	
	Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα
	Λεμφαδενικό λέμφωμα από T βοηθητικά κύτταρα (Αγγειοανοσοβλαστικό)
	Λέμφωμα από περιφερικά T κύτταρα
	Πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα από T κύτταρα (πχ Σπογγοειδής μυκητίαση, Σύνδρομο Sezary)
	Εξωλεμφαδενικό T/NK λέμφωμα ρινικού τύπου
	T λέμφωμα τύπου εντεροπάθειας
	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα
	EBV θετικά T/NK λεμφώματα
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN (HL)	
	Κλασικό HL
	Οζώδης σκλήρυνση
	Μικτή κυτταροβρίθεια
	Λεμφοπενία
	Πλούσιος σε λεμφοκύτταρα υπότυπος
	Οζώδης Λεμφοεπικρατητικός τύπος

Πίνακας 1 Ταξινόμηση Λεμφωμάτων σύμφωνα με τον WHO

Ο καθορισμός του κλινικού σταδίου των ασθενών με HL και NHL γίνεται με βάση το σύστημα Ann Arbor (Τροποποίηση Costwold) και χαρακτηρίζεται από τέσσερα κλινικά στάδια.

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
I	Προσβολή μιας λεμφαδενικής περιοχής ή λεμφικού οργάνου (σπλήνας, θύμος, δακτύλιος Waldeyer) ή μίας εξωλεμφαδενικής περιοχής
II	Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος ή εντοπισμένη προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής και λεμφαδένων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος
III	Προσβολή λεμφαδενικών περιοχών ή λεμφικών οργάνων σε αμφότερες τις πλευρές του διαφράγματος που μπορεί να συνοδεύεται από προσβολή του σπληνός, εντοπισμένη περιοχική προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής ή και των δύο
IV	Διάχυτη ή εκτεταμένη προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών ιστών ή οργάνων με ή χωρίς συνοδό λεμφαδενική προσβολή. Η προσβολή του ήπατος και του μυελού των οστών υπολογίζεται πάντα σαν στάδιο IV
Συμβολισμοί εφαρμόσιμοι σε όλα τα στάδια	A: χωρίς συμπτώματα B: παρουσία B συμπτωμάτων (πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους) X: ογκώδης νόσος (μάζα μεσοθωρακίου > 1/3 της εγκάρσιας διαμέτρου του θωρακικού κλωβού ή/ και λεμφαδενική μάζα >=10 εκατοστά E: προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής εγγύς ή κατά συνέχεια ιστού γνωστής προσβεβλημένης λεμφαδενικής περιοχής S: Προσβολή του σπληνός

Πίνακας 2 Κλινική σταδιοποίηση λεμφωμάτων κατά Ann Arbor (1,2)

2. ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η αιμόσταση αποτελεί ομοιοστατικό μηχανισμό που στοχεύει στην προστασία του οργανισμού από την αιμορραγία και ταυτόχρονα, στη διατήρηση του αίματος στα αγγεία σε ρευστή κατάσταση, ώστε να εμποδίζεται η θρόμβωση. Είναι μία σύνθετη διαδικασία που περιλαμβάνει ένα σύνολο βιοχημικών μηχανισμών και αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών (κυρίως «παραγόντων της πήξης»), κυττάρων του αίματος (κυρίως των αιμοπεταλίων) και του αγγειακού ενδοθηλίου.

Για περιγραφικούς λόγους η φυσιολογική αιμόσταση μπορεί να συνοψισθεί σε τρία διακριτά στάδια, την πρωτογενή, τη δευτερογενή αιμόσταση και την ινωδόλυση, τα οποία θα περιγραφούν στη συνέχεια (4).

2.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η πρωτογενής αιμόσταση αναφέρεται στο πρώτο στάδιο της αιμόστασης και περιλαμβάνει τη σύσπαση του τραυματισμένου αγγείου και μηχανισμούς που καταλήγουν στη δημιουργία ενός ασταθούς πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου («λευκού θρόμβου»). Η διαδικασία αυτή ολοκληρώνεται μέσα σε λίγα λεπτά (4-7).

- Ο ΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοαυλική επιφάνεια του αγγείου είναι «αντιθρομβωτική». Έτσι, το άθικτο ενδοθήλιο αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) και των λευκών αιμοσφαιρίων, ευοδώνει την αγγειοδιαστολή και προλαμβάνει τη θρόμβωση.

Η έναρξη της αιμοστατικής διαδικασίας ξεκινά μετά τον τραυματισμό ενός αγγείου. Αρχικά, προκαλείται αγγειοσύσπαση, η οποία περιορίζει την απώλεια του αίματος. Ο αγγειακός μηχανισμός κινητοποιείται από τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο μυϊκό ιστό των αγγείων μέσω διαβιβαστών, όπως σεροτονίνη, επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη. Ο μηχανισμός της αγγειοσύσπασης συμβαίνει ταχύτατα και στα πολύ μικρά αγγεία αρκεί για τον περιορισμό της αιμορραγίας, ενώ δεν επαρκεί σε μεγαλύτερα αγγεία και σε μεγαλύτερο σε έκταση τραυματισμό.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν μεγάλο αριθμό προπηκτικών και αντιπηκτικών ουσιών που ρυθμίζουν την αιμόσταση. Οι κυριότερες από τις προπηκτικές ουσίες εκφράζονται μετά από αγγειακή ή ιστική βλάβη κατά τις οποίες η αντιθρομβωτική ενδοθηλιακή στιβάδα μετακινείται και ακολουθεί έκθεση του υπενδοθηλίου και ποικίλων μορίων που εκφράζονται σε αυτό ανάλογα με το μέγεθος της βλάβης. Οι κυριότερες από αυτές τις προπηκτικές ουσίες είναι το κολλαγόνο, που εκκρίνεται από το υποενδοθήλιο και η

λαμινίνη. Επίσης, σημαντικός παράγοντας της πρωτογενούς αιμόστασης είναι ο παράγοντας von Willebrand (vWF) ο οποίος συμμετέχει στο μηχανισμό συσώρευσης των αιμοπεταλίων, αλλά και της δευτερογενούς, αφού είναι φορέας για τον παράγοντα πήξης VIII (FVIII). Ο vWF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στον υπενδοθηλιακό συνδετικό ιστό, καθώς και στα μεγακαρυοκύτταρα, εκφράζεται στα α- κοκκία των αιμοπεταλίων και δεσμεύεται στις περιοχές όπου υπάρχει εκτεθειμένο κολλαγόνο.

Η ανεπιθύμητη δημιουργία ή αύξηση του μεγέθους του θρόμβου ελέγχεται από το ενδοθήλιο με την παραγωγή αντιπηκτικών ουσιών που αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και προκαλούν αγγειοδιαστολή. Οι κυριότερες από αυτές είναι το οξείδιο του αζώτου (nitrous oxide, NO) και η προστακυκλίνη (PGI₂). Επιπλέον, οι μιμητές της ηπαρίνης (heparin sulfates), που βρίσκονται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων, εμποδίζουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ παράλληλα και αναστέλλουν την ενδογενή οδό της πήξεως. Η θρομβομοντουλίνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων σε συνεργασία με τη θρομβίνη ενεργοποιεί τον αναστολέα της πήξεως Πρωτεΐνη C. Τέλος, ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου t-PA (tissue plasminogen activator) ενεργοποιεί το πλασμινογόνο το οποίο επάγει την αποδόμηση του ινώδους.

- ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ- ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Τα αιμοπετάλια που κυκλοφορούν στο αίμα προσκολλώνται στα εκτεθειμένα μόρια του υπενδοθηλίου που συναντούν (adhesion), ενεργοποιούνται και υπόκεινται σε μια σειρά αλλαγών (release reaction) που έχει ως αποτέλεσμα τη συσώρευση τους ώστε να σχηματίσουν τον πρωτογενή θρόμβο (aggregation) (Εικόνα 1).

- Αρχική αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων και αγγειακού τοιχώματος

Τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με το υπενδοθήλιο με αποτέλεσμα την προσκόλλησή τους σε αυτό. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο του τραυματισμένου αγγείου επιτυγχάνεται μέσω του υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GPIb), που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και του παράγοντα von Willebrand (vWF). Ο vWF συνδέεται με το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου και στη συνέχεια με τον GPIb των αιμοπεταλίων αποτελώντας «γέφυρα» στη σύνδεση τους. Στις περιοχές του αγγειακού τραυματισμού όπου υπάρχει αγγειοσύσπαση, ο vWF διατείνεται και αποκτά ένα πιο γραμμικό σχήμα, εκθέτοντας τις λειτουργικές περιοχές του (A1 δομές), ευνοώντας τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα GPIb των αιμοπεταλίων.

- Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Μετά την προσκόλλησή τους στο υπενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται. Βασικός υποδοχέας που εμπλέκεται στην ενεργοποίησή τους θεωρείται ότι είναι ο GPVI, που συνδέεται με ειδικά σημεία του εκτεθειμένου κολλαγόνου, αλλά και με τη λαμινίνη στον ιστό της αγγειακής βλάβης. Με την ενεργοποίησή τους τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν τα α- και τα d- κοκκία τους (release reaction), τα περιεχόμενα των οποίων δρουν ως επιπλέον αγωνιστές για την ενεργοποίηση, τη συσσώρευση και την αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Ένας βασικός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση του αιμοπεταλιακού υποδοχέα GPIIb/IIIa, ο οποίος συνδέεται με το ινωδογόνο του πλάσματος, αλλά και με άλλες πρωτεΐνες, όπως ο vWF. Το ινωδογόνο μπορεί να συνδεθεί μέσω των υποδοχέων GPIIb/IIIa με δύο αιμοπετάλια, αποτελώντας γέφυρα στη σύνδεση μεταξύ δύο αιμοπεταλίων και οδηγώντας στη συσσώρευσή τους. Έτσι, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια σχηματίζουν μια επιφάνεια στην οποία μπορούν να συνδεθούν επιπλέον αιμοπετάλια. Ο βασικός μηχανισμός στη διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τη σύνδεση του vWF και του ινωδογόνου στον ενεργοποιημένο GPIIb/IIIa υποδοχέα που αποτελούν γέφυρες για τη σύνδεση επιπλέον κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων.

Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αυξάνεται επίσης η έκθεση των αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων στην επιφάνειά τους, όπως η φωσφατιδυλοσερίνη. Οι αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες είναι απαραίτητες για την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη.

Άλλοι ισχυροί αγωνιστές των αιμοπεταλίων περιλαμβάνουν μόρια που απελευθερώνονται από τα αιμοπεταλιακά κοκκία, όπως η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), η οποία μπορεί να είναι εξωγενής ή να απελευθερωθεί από τα d- κοκκία των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Οι υποδοχείς των ADP στα αιμοπετάλια είναι η οικογένεια των P2Y πρωτεϊνών. Ο P2Y1 ξεκινά την επαγόμενη από το ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων και είναι υπεύθυνος για την αλλαγή στο σχήμα τους. Ο P2Y12 ενισχύει και σταθεροποιεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Καθώς τα d- κοκκία περιέχουν ADP, η περεταίρω απελευθέρωση ADP από τα κοκκία των αιμοπεταλίων, δημιουργεί μια θετική ανατροφοδότηση, ενεργοποιώντας και άλλα κοντινά αιμοπετάλια.

Η θρομβίνη, εκτός από βασικός συντελεστής της δευτερογενούς αιμόστασης είναι ισχυρός αγωνιστής των αιμοπεταλίων. Η θρομβίνη συνδέεται κυρίως με τους υποδοχείς PAR1 και PAR4 των αιμοπεταλίων, δύο διαμεμβρανικούς υποδοχείς ενεργοποιούμενους με πρωτεόλυση και συζευγμένους με G-πρωτεΐνες. Οι ανθρώπινοι αιμοπεταλιακοί PAR1 ανταποκρίνονται ταχύτατα σε χαμηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης, συνεισφέροντας στην αρχική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ οι PAR4 απαιτούν υψηλότερες

συγκεντρώσεις θρομβίνης και απαντούν πιο αργά. Επίσης θεωρείται ότι η θρομβίνη συνδέεται με τους υποδοχείς GPIIb/IX/V των αιμοπεταλίων.

Ένας ακόμη αγωνιστής που επάγει την ενεργοποίηση και τη συσώρευση των αιμοπεταλίων είναι η A2 θρομβοξανή (TXA2), η οποία παράγεται στο κυτταρόπλασμα από το αραχιδονικό οξύ.

- Επιπέδωση αιμοπεταλίων και διαμοπεταλιακή σύνδεση

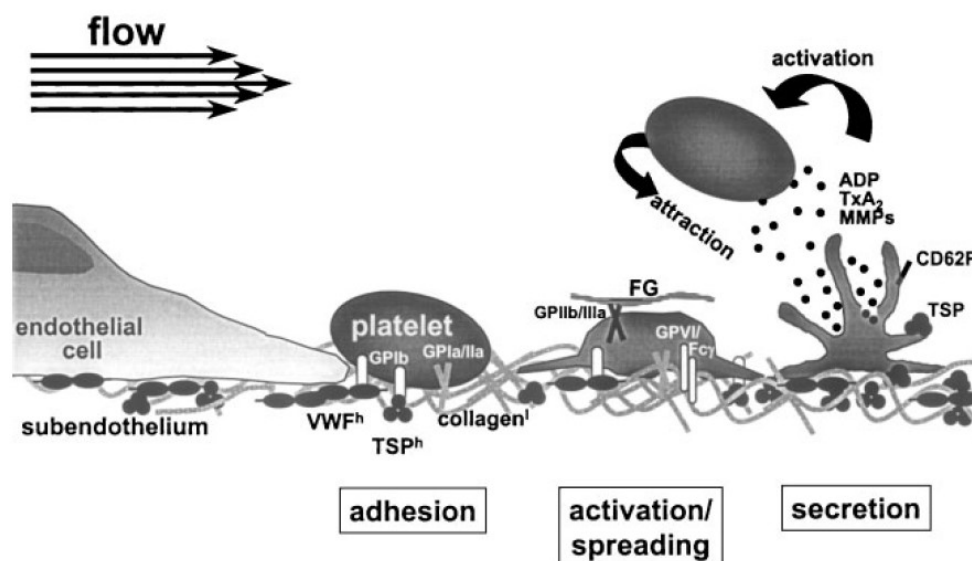
Η ενεργοποίηση των ΑΜΠ είναι υπεύθυνη για την αλλαγή του σχήματος τους. Μετά τη σύνδεσή τους στο υπενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια σχηματίζουν ψευδοπόδια, οδηγώντας στη δημιουργία ενός επίπεδου σχήματος που καλύπτει όλη την επιφάνεια του υπενδοθηλίου. Όταν δύο επιπεδωμένα αιμοπετάλια έρχονται σε επαφή, σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς μεταξύ τους, προλαμβάνοντας την απώλεια αίματος.

- Μικροσωματίδια στη θρόμβωση και την αιμόσταση

Τα μικροσωματίδια είναι μικρά μεμβρανικά κυστίδια ή θραύσματα κυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα και προέρχονται από ενεργοποιημένα ή αποπτωτικά κύτταρα. Έχουν διάμετρο συνήθως 300nm με εύρος από 100 μέχρι 1000nm. Πάνω από το 90% των κυκλοφορούντων μικροσωματιδίων είναι φυσιολογικά αιμοπεταλιακής προέλευσης. Τα προερχόμενα από τα αιμοπετάλια μικροσωματίδια εκφράζουν φωσφατιδυλοσερίνη στην επιφάνειά τους και έχουν ισχυρή προπηκτική δράση. Επίσης ο ιστικός παράγοντας (TF), ο οποίος αποτελεί απαραίτητο παράγοντα στο μονοπάτι της πήξης και στη γένεση της θρομβίνης, βρίσκεται στην επιφάνεια των μικροσωματιδίων κυρίως μονοκυτταρικής προέλευσης.

- Συσχέτιση των λευκοκυττάρων με το θρόμβο

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει την απελευθέρωση των κοκκίων τους και την έκφραση σχετιζόμενων με τα κοκκία μορίων στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Αυτά περιλαμβάνουν την P- selectin και τον CD40 συνδέτη (CD40L, CD154). Αυτοί είναι σημαντικοί υποδοχείς/συνδέτες για τα λευκοκύτταρα προκαλώντας την πρόσδεσή τους μέσω της σύνδεσης CD62p/ P- selectin και την ενεργοποίησή τους μέσω της σύνδεσης CD154/CD40. Τα λευκοκύτταρα μπορούν να εμπλακούν στα αρχικά στάδια σχηματισμού του θρόμβου απελευθερώνοντας κυττοκίνες και άλλες αγγειοδραστικές ουσίες. Επίσης είναι σημαντικά σε μετέπειτα στάδια απομακρύνοντας τα νεκρά κύτταρα και των κατεστραμμένο ιστό και βοηθώντας στη διαδικασία της επούλωσης του τραύματος.



Εικόνα 1 Πρωτογενής αιμόσταση

Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. Semin Thromb Hemost. 2005;31(4):381-92

2.2 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- ΤΟ ΚΛΑΣΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Η πήξη του αίματος αποτελεί ένα βιολογικό σύστημα ενζυμικών αντιδράσεων που έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή του αρχικά ασταθή αιμοπεταλιακού θρόμβου σε σταθερό με το σχηματισμό πλέγματος ινώδους. Το σύστημα της πήξης αποτελείται από πρωτεΐνες του πλάσματος (παράγοντες πήξης και φυσικούς ανασταλτές), κυτταρικά στοιχεία (αιμοπετάλια, λευκά αιμοσφαίρια) και συστατικά του αγγειακού ενδοθηλίου. Το ερέθισμα για την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης είναι η εμφάνιση αγγειακής βλάβης, η οποία πυροδοτεί τη μετατροπή των κυκλοφορούντων ανενεργών παραγόντων της πήξης στην βιολογικά δραστική τους μορφή.

Το κλασικό μοντέλο της δευτερογενούς αιμόστασης περιλαμβάνει τον καταρράκτη της πήξης, δηλαδή μια διαδικασία που αποτελείται από πολλαπλά διαδοχικά ενζυμικά μονοπάτια που οδηγούν στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες από τη θρομβίνη και το σχηματισμό σταθερών πολυμερών ινώδους από τον παράγοντα XIII. Οι κύριες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή είναι οι παράγοντες της πήξης, δηλαδή ένζυμα της οικογένειας των πρωτεασών σερίνης, καθώς και συμπαράγοντες που δεν έχουν ενζυμική δράση από μόνοι τους, αλλά ενισχύουν τις δράσεις των ενζύμων. Στο κλασικό μοντέλο, ο καταρράκτης της πήξης αποτελείται από δύο ξεχωριστά μονοπάτια, το ενδογενές και το εξωγενές, τα οποία συγκλίνουν σε ένα τελικό, κοινό μονοπάτι. (6). (Εικόνα 2)

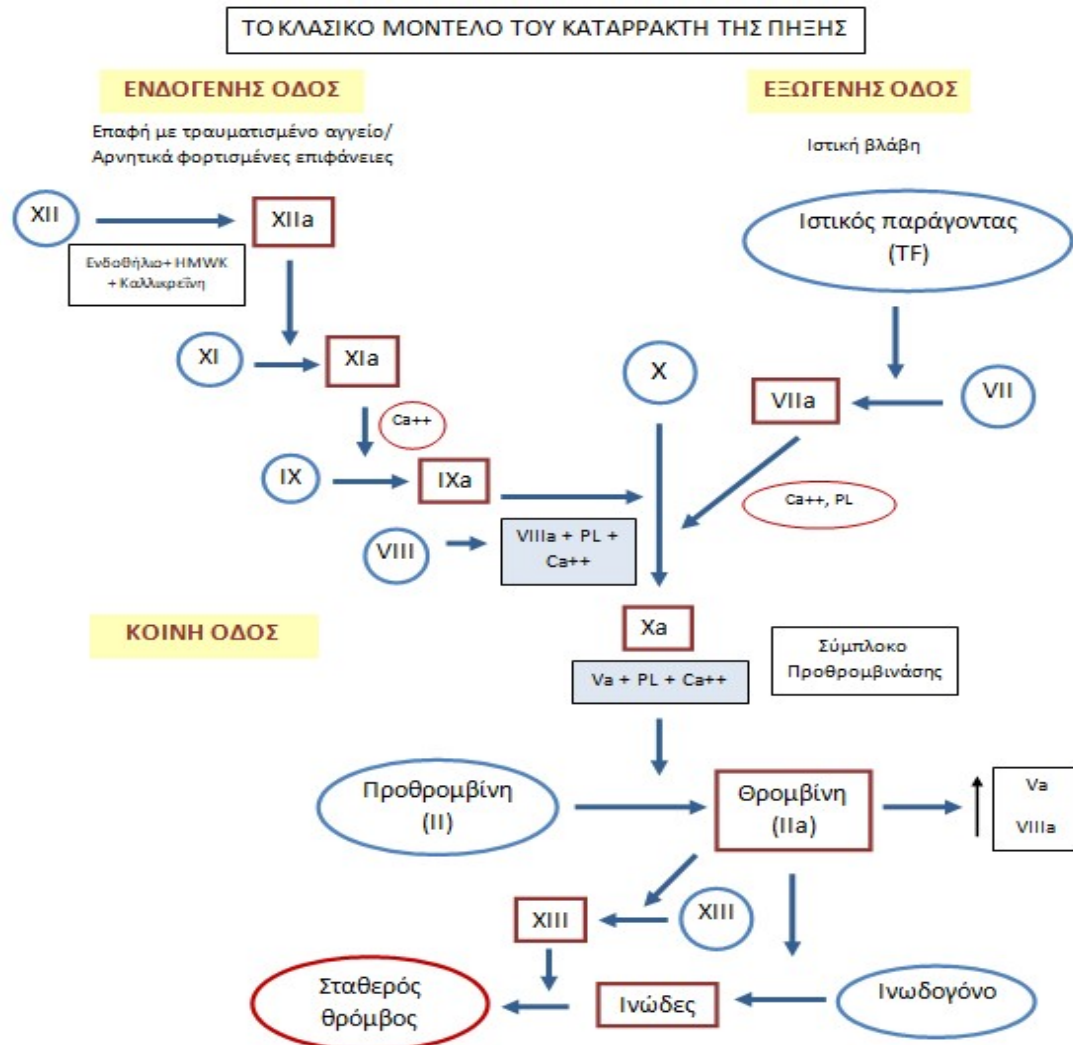
Το ενδογενές μονοπάτι της πήξης ξεκινάει με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII πάνω σε τραυματισμένες αγγειακές επιφάνειες (ενδοθήλιο και υπενδοθηλιακή στιβάδα). Το ενδογενές μονοπάτι μπορεί να ενεργοποιηθεί κατά την έκθεση του πλάσματος σε ένα ευρύ φάσμα παθολογικών επιφανειών, συμπεριλαμβανομένων αρνητικά φορτισμένων επιφανειών όπως RNA, DNA, φωσφατυδιλοσερίνη ή/ και συστατικά των αθηρωματικών πλάκων. Η ενεργοποίηση του παράγοντα XII γίνεται μέσω ενός συμπλόκου που σχηματίζεται στην επιφάνεια του τραυματισμένου ενδοθηλίου και αποτελείται από τον παράγοντα XII, την προκαλλικρεΐνη, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK) και τον παράγοντα XI. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII (XIIa) καταλύει την ενεργοποίηση του παράγοντα XI, ο οποίος στη συνέχεια ενεργοποιεί τον παράγοντα IX, παρουσία ιόντων ασβεστίου (Ca^{++}). Ο IXa συνδέεται με το συμπαράγοντά του (παράγοντας VIII), σχηματίζοντας το σύμπλοκο της τενάσης πάνω σε φωσφολιπιδικές επιφάνειες (συνήθως κυτταροπλασματικές επιφάνειες ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων) παρουσία ιόντων ασβεστίου, ενεργοποιώντας τον παράγοντα X (7).

Η εξωγενής οδός ενεργοποιείται με την έκθεση του ιστικού παράγοντα (TF-Tissue Factor) στην κυκλοφορία, καθώς και πάνω στην επιφάνεια των κυττάρων μετά από αγγειακή βλάβη ή φλεγμονή. Ο TF έρχεται σε επαφή με τον παράγοντα VII (FVII), τον ενεργοποιεί αφού συνδεθεί μαζί του, και σχηματίζουν πάνω στην κυτταρική επιφάνεια το σύμπλεγμα TF/ FVIIa. Το σύμπλεγμα αυτό ενεργοποιεί τους παράγοντες X και IX, μετατρέποντάς τους σε Xa και IXa.

Ο TF αποτελεί έναν μεμβρανικό γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα. Εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα στη μεμβράνη των κυκλοφορούντων κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγειακών τοιχωμάτων. Στη φυσιολογική αιμόσταση, το εκτεθειμένο ενδοθήλιο του τραυματισμένου αγγειακού τοιχώματος απελευθερώνει TF στην αιματική κυκλοφορία.

Στην κοινή οδό του μονοπατιού της πήξης, ο Xa μαζί με τον ενεργοποιημένο συμπαράγοντά του (παράγοντας Va), φωσφολιπίδια της επιφάνειας των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων ή άλλων ιστών και ασβέστιο, σχηματίζουν το σύμπλοκο της προθρομβινάσης, το οποίο καταλύει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη ($\text{FII} \rightarrow \text{FIIa}$), οδηγώντας σε παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης. Η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε μονομερή ινώδους, αποσπώντας τα ινωδοπεπτίδια A και B. Επίσης η θρομβίνη ενεργοποιεί τον παράγοντα FXIII, ο οποίος πολυμερίζει τα μονομερή του ινώδους συνδέοντάς τα με ομοιοπολικούς δεσμούς, δημιουργώντας έναν ασταθή θρόμβο, ο οποίος στη συνέχεια μετατρέπεται σε έναν αδιάλυτο θρόμβο ινώδους, υπό την επίδραση του FXIIIa. Ο θρόμβος αυτός προστατεύεται από την ινωδόλυση, από τον ενεργοποιημένο από τη θρομβίνη

αναστολέα της ινωδόλυσης (Thrombin Activatable, Fibrinolysis Inhibitor-TAFI), ο οποίος ενεργοποιείται από τις υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης.



Εικόνα 2 Το κλασικό μοντέλο της πήξης (6,7)

- ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

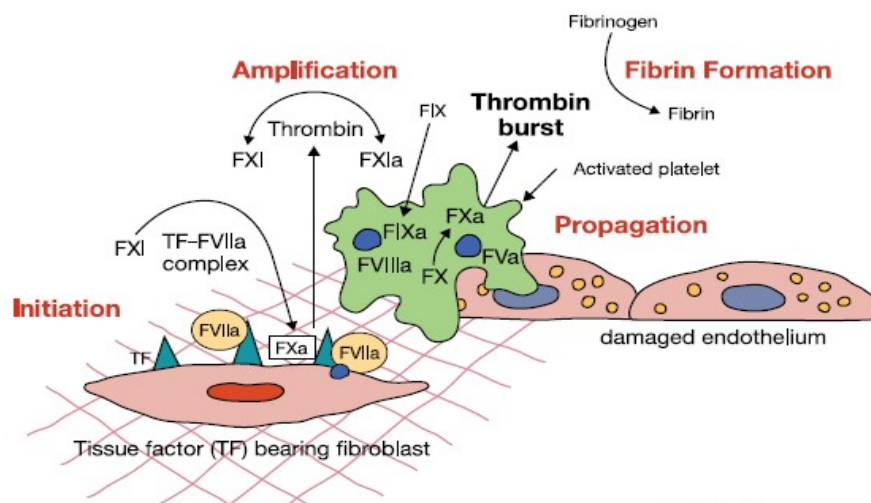
Το κλασικό μοντέλο του καταρράκτη της πήξης υποδεικνύει το ενδογενές και το εξωγενές μονοπάτι σαν δύο ημιανεξάρτητες και διακριτές οδούς, και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων της πήξης εμφανίζονται σχετικά περιορισμένες. Αυτό είναι εν μέρει χρήσιμο για την κατανόηση των *in vitro* δοκιμασιών πήξης, αλλά αποτυγχάνει να ενσωματώσει τον κεντρικό ρόλο των κυτταρικών επιφανειών που συναντάται στην *in vivo* δοκιμασία πήξης.

Έτσι, πέραν του κλασικού μονοπατιού, τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί ένα νέο μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο η διαδικασία της πήξης ρυθμίζεται από τις ιδιότητες των κυτταρικών επιφανειών και η πήξη εξελίσσεται όχι ως ένας καταρράκτης, αλλά σε τρεις αλληλοεπικαλυπτόμενες φάσεις. Όλη η διαδικασία της αλληλοδιάδοξης ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης λαμβάνει χώρα σε επιφάνειες αρνητικά φορτισμένων φωσfolιπιδίων. Η θρομβίνη είναι το μόριο κλειδί, που με θετικούς και αρνητικούς αναδραστικούς μηχανισμούς ελέγχει τόσο την παραγωγή του θρόμβου, όσο και τη διάλυσή του σε περιπτώσεις υπέρμετρης παραγωγής. Οι τρεις φάσεις περιλαμβάνουν αρχικά το στάδιο της έναρξης (Initiation), το οποίο εξελίσσεται στην επιφάνεια κυττάρων που φέρουν ιστικό παράγοντα (TF). Ακολουθεί το στάδιο της ενίσχυσης (amplification), κατά το οποίο ένα μικρό ποσό παραγόντων πήξης και ένας μικρός αριθμός αιμοπεταλίων έχει ενεργοποιηθεί και το τελικό στάδιο, της εξάπλωσης (propagation) συμβαίνει με την έκρηξη της θρομβίνης στις τροποποιημένες πλούσιες σε φωσfolιπίδια επιφάνειες στις μεμβράνες των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων (8).

Στο κυτταρικό μοντέλο, τα κύτταρα που φέρουν ιστικό παράγοντα και τα αιμοπετάλια είναι οι δύο βασικές κυτταρικές συνιστώσες, ενώ η θρομβίνη και το ινωδογόνο είναι οι κύριες πρωτεΐνες της πήξης που μαζί και τις κυτταρικές συνιστώσες επιτυγχάνουν την αιμόσταση. Το πρώτο στάδιο στη διαδικασία της αιμόστασης σηματοδοτείται από τα κύτταρα που φέρουν TF (όπως τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, οι ινοβλάστες και το υπενδοθήλιο). Υπό κανονικές συνθήκες, το άθικτο αγγειακό ενδοθήλιο ελαχιστοποιεί την επαφή μεταξύ του TF και των προπηκτικών παραγόντων του πλάσματος, όμως μετά από αγγειακή βλάβη ο TF δεσμεύει τον παράγοντα VIIa και ασβέστιο (Ca) στο τοίχωμα των κατεστραμμένων αγγείων. Μέσω του συμπλόκου αυτού ενεργοποιούνται οι παράγοντες X και IX στον ιστό της βλάβης, πυροδοτώντας την φάση της έναρξης. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X (FXa) παράγει ένα μικρό ποσό θρομβίνης (στάδιο ενίσχυσης), η οποία ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια κυρίως μέσω των υποδοχέων PAR- 4, οδηγώντας σε έκφραση προπηκτικών φωσfolιπιδίων στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων (φωσφατιδυλοσερίνη και φωσφατιδυλαιθανολαμίνη), σε αλλαγή του σχήματός τους (αύξηση της συνολικής επιφάνειάς τους με μετατροπή σε σχήμα ακανόνιστης σφαίρας από δισκοειδές) και ενεργοποίηση του GPIIb/IIIa (επιτρέποντας τη σύνδεση μεταξύ ινωδογόνου- αιμοπεταλίων). Επίσης η θρομβίνη ενεργοποιεί μέρος του ενδογενούς μονοπατιού (δεσμευόμενη στον παράγοντα XI στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων), συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων IX και X. Επίσης η θρομβίνη ενεργοποιεί τους παράγοντες VIII και V επιτρέποντας το σχηματισμό των συμπλόκων IXa/VIIIa και του συμπλόκου της προθρομβινάσης (Xa/Va), επίσης στις επιφάνειες των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε παραγωγή μεγάλων ποσών θρομβίνης κατά το στάδιο της εξάπλωσης. Στη

συνέχεια η θρομβίνη ενεργοποιεί περισσότερα αιμοπετάλια, καθώς και τον παράγοντα XIII (έναν υποδοχέα σταθεροποίησης της ινικής), ο οποίος συνδέει και σταθεροποιεί τα πολυμερή ινικής.

Το κυτταρικό μοντέλο της θρόμβωσης δίνει μεγάλη έμφαση στα κύτταρα που φέρουν ιστικό παράγοντα και στα αιμοπετάλια και στο πώς αυτά αλληλεπιδρούν με διαφορετικούς παράγοντες πήξης δρώντας σαν καταλύτες για την ενεργοποίησή τους. Επίσης η θρομβίνη παρέχει μια συνεχή θετική ανατροφοδότηση στην ενεργοποίηση περισσότερων αιμοπεταλίων τα οποία στη συνέχεια συσσωρεύονται μέσω του ινωδογόνου και του παράγοντα von Willebrand.



Εικόνα 3 Το κυτταρικό μοντέλο της πήξης

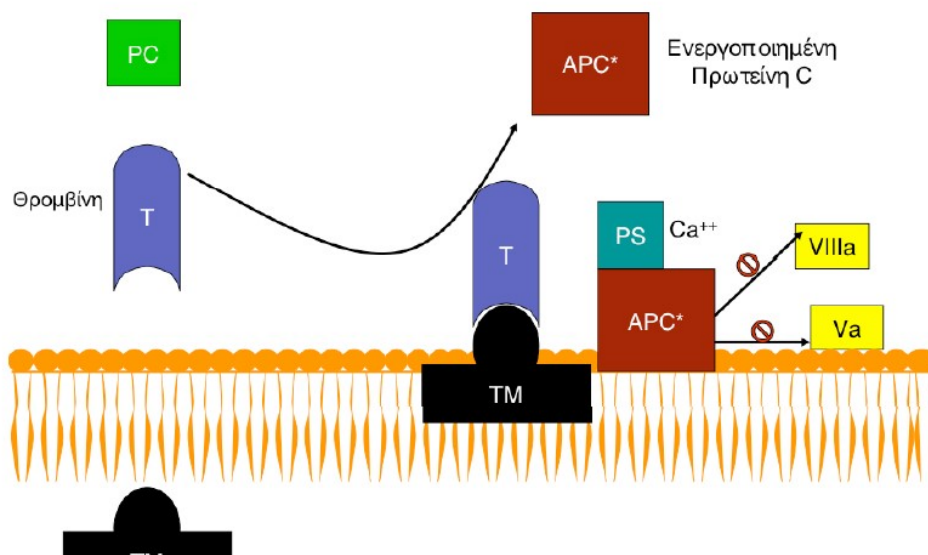
Ho KM, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care*. 2017 Mar;45(2):166-176

2.3 ΑΝΑΣΤΑΛΤΕΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΠΗΞΗΣ

Οι αναστολείς του μηχανισμού της πήξης περιλαμβάνουν ένα σύνολο μηχανισμών το οποίο είναι απαραίτητο για τον περιορισμό της διαδικασίας σχηματισμού θρόμβου στο σημείο της βλάβης, ώστε να γίνεται περιορισμός της αιμορραγίας, προλαμβάνοντας όμως τα θρομβωτικά γεγονότα. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται μέσω ενός συνόλου αναστολέων όπως η αντιθρομβίνη (AT), ο TFPI και το σύστημα των πρωτεϊνών C και S (9).

Η αντιθρομβίνη και ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor- TFPI) αποτελούν ένα σύστημα άμεσων αναστολέων του μηχανισμού της πήξης και είναι αναστολείς πρωτεασών σερίνης. Η αντιθρομβίνη δρα απενεργοποιώντας άμεσα κυρίως την κυκλοφορούσα θρομβίνη, αλλά και τους παράγοντες πήξης IXa, Xa, XIa, δημιουργώντας συμπλέγματα 1:1. Ο TFPI δρα στην εξωγενή οδό της πήξης, αναστέλλοντας τον ιστικό παράγοντα (TF).

Το σύστημα πρωτεϊνών C και S ρυθμίζει τον τερματισμό της διαδικασίας πήξης με έμμεσο τρόπο. Με την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης κατά τη διαδικασία της ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης, η θρομβίνη συνδέεται με τον ενδοθηλιακό υποδοχέα της, τη θρομβομοντουλίνη (TM). Το σύμπλοκο θρομβίνης- θρομβομοντουλίνης ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C. Μαζί με το συμπράγοντά της, την πρωτεΐνη S, η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC), απενεργοποιεί τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης Va και VIIIa, κάτι που κατ' επέκταση οδηγεί στην αναστολή παραγωγής της θρομβίνης, μέσω αναστολής του συμπλέγματος της προθρομβινάσης και της τενάσης αντίστοιχα.



Εικόνα 4 Η οδός της πρωτεΐνης C

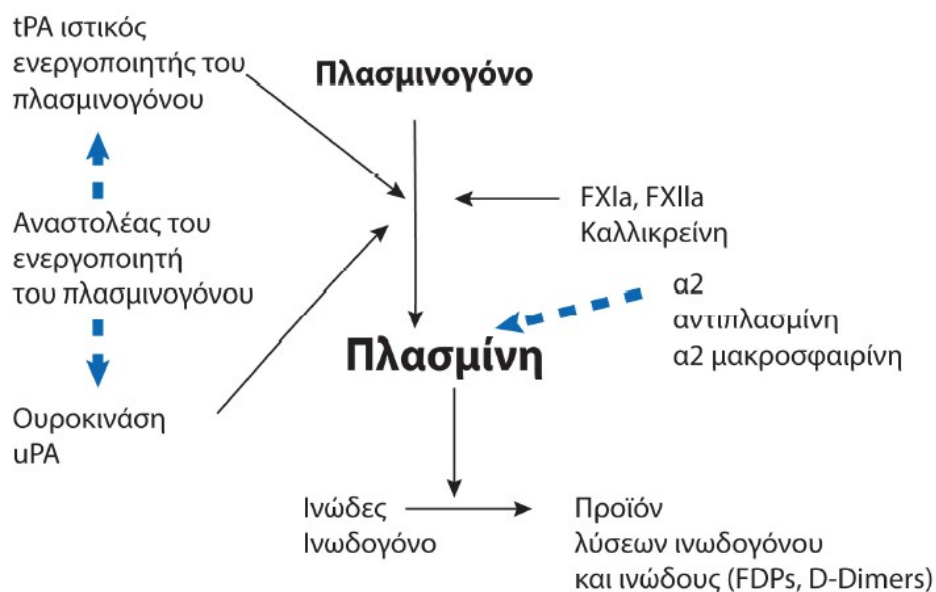
Πηγή: Λουκόπουλος, Δ., & Πολίτου Μ., *Μαθήματα αιματολογίας*, 2015 (p.220, σχήμα 17.6)

2.4 ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

Το ινωδολυτικό σύστημα αποτελεί το τελικό στάδιο της διαδικασίας της πήξης και οδηγεί στη διάλυση του θρόμβου ινώδους. Αποτελείται από ένα σύνολο ενζύμων και αναστολέων που προστατεύουν από τη θρόμβωση και ενεργοποιούνται παράλληλα με τη δημιουργία του θρόμβου. Το βασικό ινωδολυτικό ένζυμο, η πλασμίνη, προέρχεται από τον πρόδρομό της, το πλασμινογόνο, και διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα. Το πλασμινογόνο μετατρέπεται σε πλασμίνη μετά τη δράση των ενεργοποιητών του, οι οποίοι είναι ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t- PA- tissue- type plasminogen activator), που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου του τύπου της ουροκινάσης

(u-PA- urokinase- type plasminogen activator), που παράγεται στα νεφρικά κύτταρα. Επίσης το πλασμινογόνο ενεργοποιείται από πλασματικούς ενεργοποιητές, όπως οι παράγοντες XI, XII, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK) και η καλλικρεΐνη. Μετά την ενεργοποίησή της, η πλασμίνη δρα αδρανοποιώντας τους παράγοντες V, VIII, XIII, διασπώντας το ινωδογόνο στα μονομερή D και E (ινωδογονόλυση) και διασπώντας το ινώδες στα μονομερή E και τα D διμερή (ινωδόλυση).

Το ινωδολυτικό σύστημα ρυθμίζεται αυστηρά μέσω των ανασταλτών του. Η πρώτη κατηγορία ανασταλτών είναι οι αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και περιλαμβάνει τους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI- plasminogen activator inhibitor, PAI-1 και PAI-2), οι οποίοι απενεργοποιούν τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου t- PA και u- PA. Η δεύτερη κατηγορία αναστολέων περιλαμβάνουν τους αναστολείς της πλασμίνης και είναι η α_2 - αντιπλασμίνη, καθώς και ο ενεργοποιούμενος από τη θρομβίνη αναστολέας της ινωδόλυσης (TAFI- thrombin- activable fibrinolysis inhibitor), που αναστέλλει τη δράση της πλασμίνης στο θρόμβο του ινώδους.



Εικόνα 5 Ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού

Πηγή: Λουκόπουλος, Δ., & Πολίτου Μ., *Μαθήματα αιματολογίας*, 2015 (p.221, σχήμα 17.7)

3. ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Ο όρος της ανοσοθρόμβωσης πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε από τους Engelmann και Massbergin το 2013 για να περιγράψει την αλληλεπίδραση

μεταξύ της φυσικής ανοσίας και της παθολογικής ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης. Ως ανοσοθρόμβωση ορίζεται η διαδικασία με την οποία φλεγμονώδεις διαδικασίες οδηγούν σε ανώμαλη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και σε σχηματισμό θρόμβων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ κυττάρων του αίματος όπως αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και του αγγειακού ενδοθηλίου πυροδοτούν το μηχανισμό της ανοσοθρόμβωσης κατά τη διάρκεια της φυσικής ανοσολογικής απάντησης (Εικόνα 6).

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό στάδιο για την ανοσοθρόμβωση αποτελεί η αύξηση της έκφρασης και η ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα (TF), που όπως προαναφέρθηκε αποτελεί μόριο- κλειδί στην ενεργοποίηση του εξωγενούς μονοπατιού της πήξης και τελικά στην παραγωγή θρομβίνης και στο σχηματισμό θρόμβου ινικής.

Μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με παθογόνα (PAMPs- Pathogen Associated Molecular Patterns), όπως οι βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες (LPS) κατά τη διάρκεια μιας λοίμωξης, καθώς και μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με ιστική βλάβη (Damage-Associated Molecular Patterns- DAMPs), αναγνωρίζονται από πρωτεϊνικούς υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs- Pattern Recognition Receptors), όπως οι TLRs (Toll- like receptors). Οι υποδοχείς αυτοί ανιχνεύονται στην επιφάνεια των κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, αλλά και στα αιμοπετάλια, επιθηλιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (10). Η αναγνώριση αυτή οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση TF, μέσω αύξησης της έκφρασης του στα κύτταρα αυτά με την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ.

Επίσης παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας του TF, μέσω της διαδικασίας της «αποκρυπτογράφησης» (Decryption). Κατά τη διαδικασία αυτή, αλλαγές στη στερεοδιάταξη του TF, οδηγούν σε αύξηση της μοριακής του συγγένειας με τους FVII/ FVIIa και FX , ευνοώντας έτσι τη σύνδεσή τους. Επιπλέον, αλλαγές στη διαμόρφωση της λιπιδικής στιβάδας και αύξηση της έκφρασης της φωσφατυδιλοσερίνης στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων, συμβάλλουν στη δημιουργία ενός ευνοϊκού υποστρώματος για την έναρξη του προπηκτικού μονοπατιού (11).

Ενεργοποιημένος TF εκφράζεται επίσης στην επιφάνεια εξωκυττάρων κυστιδίων που απελευθερώνονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η απελευθέρωση των προπηκτικών αυτών κυστιδίων γίνεται κατά την πυρόπτωση, δηλαδή μια διαδικασία κυτταρικού θανάτου που χαρακτηρίζεται από δημιουργία πόρων και λύση της κυτταρικής μεμβράνης. Η πυρόπτωση προκαλείται από τα φλεγμονοσώματα, δηλαδή μοριακά σύμπλοκα πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη απάντηση και επάγουν τον

προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο μέσω μιας οικογένειας πρωτεασών, τις κασπάσες (12).

Η αύξηση του ενεργοποιημένου ιστικού παράγοντα οδηγεί στο σχηματισμό θρομβίνης, η οποία ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια μέσω των υποδοχέων PARs (Protease activated receptors). Οι PARs ανατροφοδοτούν θετικά τις φλεγμονώδεις διαδικασίες μέσω απελευθέρωσης κυτοκινών (IL-1a), δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο μεταξύ φλεγμονής και θρόμβωσης.

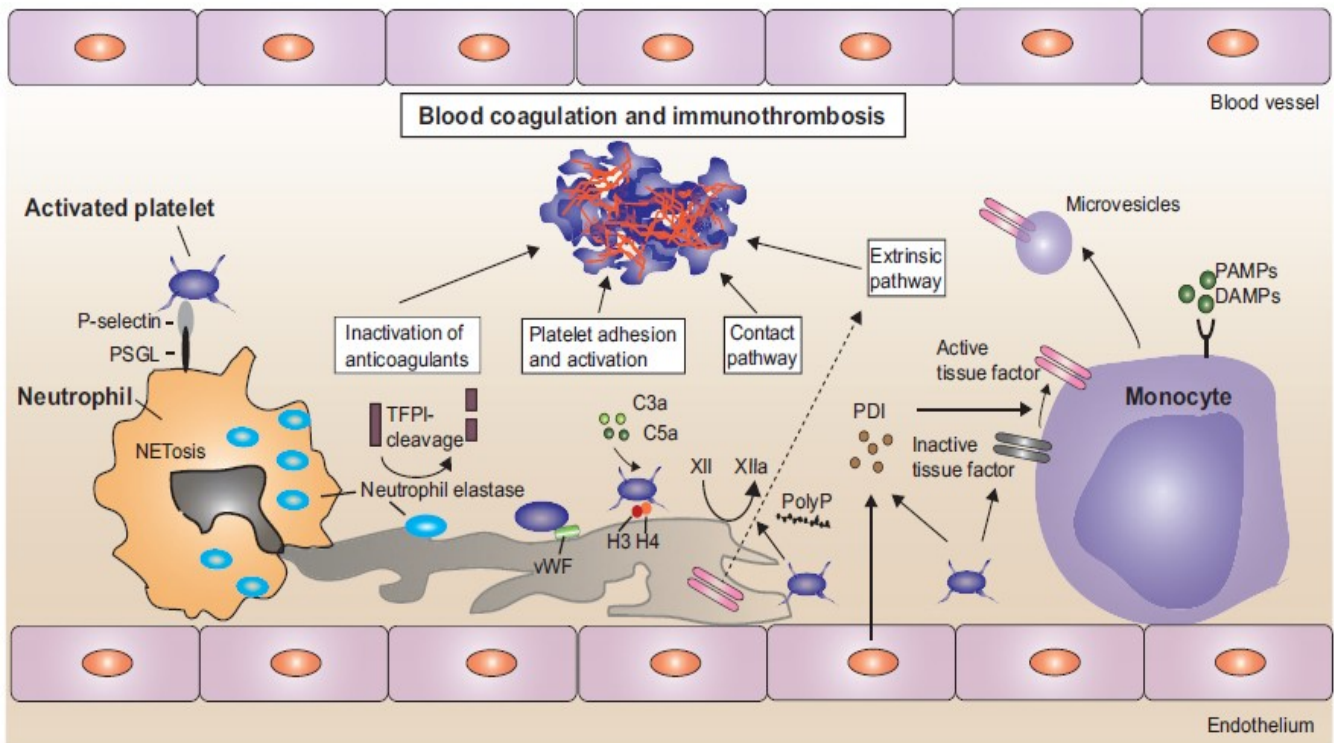
Επίσης τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με τα ουδετερόφιλα μέσω της P-selectin και του υποδοχέα της PSGL, που βρίσκεται στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων, επάγοντας την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και το σχηματισμό NETs. Επιπλέον εκκρίνουν πολυφωσφορικά (PolyPs- Platelet- secreted polyphosphates) τα οποία αποτελούν αρνητικές επιφάνειες και κατ' επέκταση υπόστρωμα για την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Το συμπλήρωμα που ενεργοποιείται επίσης κατά τη φλεγμονή συμβάλλει επίσης στην ανοσοθρόμβωση, ανατροφοδοτώντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Επιπλέον κατά την ενεργοποίησή τους, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους, συμπεριλαμβανομένων προφλεγμονωδών κυτοκινών, που αποτελούν επιπλέον ενεργοποιητές των λευκοκυττάρων. Αυτά τα μόρια είναι οι CXCL1, CXCL4, CXCL5, CXCL7, CXCL12 (SDF-1) και η Ιντερλευκίνη- 8 (IL-8). Οι εκκρινόμενες κυτοκίνες ανατροφοδοτούν θετικά την ανοσοθρόμβωση, επιστρατεύοντας περισσότερα κοκκιοκύτταρα και μακροφάγα στο σημείο της φλεγμονής και επάγοντας την αγγειογένεση. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια επίσης εκφράζουν IL-1b. Η IL-1b επάγει την έκφραση του TF στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την έκφραση μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων- ενδοθηλιακών κυττάρων. Η IL-1b επίσης δρα αυτοκρινώς, προάγοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα της IL-1.

Η διαδικασία της ανοσοθρόμβωσης και ο σχηματισμός ινικής ενισχύεται επίσης από την απελευθέρωση NETs (Neutrophil Extracellular Traps) από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, μέσω μίας διαδικασίας που ονομάζεται NETωση. Τα NETs είναι εξωκυττάρια δομές που αποτελούνται από ένα δίκτυο αποσυμπυκνωμένης χρωματίνης (DNA, Ιστόνες, πρωτεΐνες), καθώς και από το περιεχόμενο των κοκκίων των ουδετερόφιλων.

Τα NETs δεσμεύουν στην επιφάνειά τους ενεργοποιημένο TF και TF- θετικά εξωκυττάρια κυστίδια, ενισχύοντας την ενεργοποίηση του εξωγενούς μονοπατιού της πήξης. Επίσης, τα νουκλεϊκά οξέα της επιφάνειας των NETs, δημιουργούν μια αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια, η οποία αποτελεί υπόστρωμα για τη σύνδεση και ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης και κατ' επέκταση ενίσχυση του μονοπατιού της πήξης. Επιπλέον, η παρουσία των ιστονών H3 και H4 στην επιφάνεια των NETs, καθώς και η δέσμευση

vWF πάνω σε αυτά, αποτελούν υπόστρωμα για την ενεργοποίηση περισσότερων αιμοπεταλίων. Άλλοι παράγοντες που καθιστούν τα NETs προπηκτικά, είναι η έκκριση πρωτεασών σερίνης, όπως η ουδετεροφιλική ελαστάση, η οποία διασπά τα φυσικά αντιπηκτικά, μεταξύ των οποίων των TFPI (Tissue Factor Pathway inhibitor) (13).



Εικόνα 6 Σχηματική απεικόνιση ανοσοθρόμβωσης

Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. Semin Immunol. 2016 Dec;28(6):561-569

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ

4.1 ΛΕΜΦΩΜΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΣΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ

Γύρω από τα κύτταρα του λεμφώματος διαμορφώνεται ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον το οποίο συμβάλλει στην επιβίωση, την ανάπτυξη, τη διαφυγή από το ανοσοποιητικό και την προστασία από την απόπτωση των λεμφωματικών κυττάρων, αλλά και στη διασπορά τους και τη δημιουργία μεταστάσεων. Τόσο τα νεοπλασματικά κύτταρα, όσο και τα κύτταρα που τα περιβάλλουν, εκκρίνουν πλήθος κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων. Οι εκκρινόμενες κυτοκίνες όμως προκαλούν βλάβη και ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και έκφραση ιστικού παράγοντα (TF) και μορίων προσκόλλησης από αυτό. Επίσης επιστρατεύουν κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως

λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα και μεσεγχυματικά κύτταρα (ινοβλάστες), αλλά και αυξάνουν την έκφραση εξωκυττάρων κυστιδίων (EVs), που φέρουν στην επιφάνειά τους TF και μόρια προσκόλλησης. Έτσι, η δημιουργία του φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος που έχει ως στόχο την επιβίωση του λεμφώματος, δημιουργεί ένα περιβάλλον ανοσοθρόμβωσης και τελικά ευθύνεται για την προπηκτική κατάσταση που συναντάται στους ασθενείς με λέμφωμα.

- ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ

Το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον έχει ανιχνευτεί στους διαφορετικούς τύπους λεμφώματος. Στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) τα νεοπλασματικά κύτταρα (HRS) αποτελούν μόνο το 0,1%- 1% των κυττάρων και βρίσκονται σε ένα μικροπεριβάλλον πλούσιο σε αντιδραστικά κύτταρα, όπως ουδετερόφιλα, Β και Τ λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα. Τα HRS κύτταρα αλληλεπιδρούν και ρυθμίζουν τις λειτουργίες των ανοσολογικών κυττάρων που τα περιβάλλουν, παράγοντας μια μεγάλη ποσότητα κυτοκινών, όπως IL- 5, IL- 10 και IL-13, χημειοκινών και πρωτεϊνών επιφανείας τα οποία διαμορφώνουν το μικροπεριβάλλον του όγκου, αλλά και τις συστηματικές εκδηλώσεις του λεμφώματος. Τα Τ λεμφοκύτταρα του μικροπεριβάλλοντος είναι εξασθενημένα και δεν είναι ικανά να εξαλείψουν τα κύτταρα του λεμφώματος, κυρίως μέσω της έκφρασης του PDL1 από τα HRS κύτταρα, αλλά και μέσω της δράσης των μακροφάγων του μικροπεριβάλλοντος (20-21). Σε μελέτη που έγινε από τους Ghohliha et al, διερευνήθηκε ο ρόλος των πλασματοκυττάρων στο κλασικό HL, συσχετίζοντας τον αυξανόμενο αριθμό τους με χειρότερη πρόγνωση και παρουσία Β συμπτωμάτων, κάτι που οφείλεται στην υπερπαραγωγή της Ιντερλευκίνης- 6 (IL- 6) από αυτά (22).

Αντιστοίχως, στα Β Non- Hodgkin λεμφώματα (NHL), τα κυτταρικά στοιχεία του μικροπεριβάλλοντος, κυρίως ουδετερόφιλα και μεσεγχυματικά κύτταρα (ινοβλάστες), αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και αναδιαμορφώνουν το μικροπεριβάλλον εκφράζοντας κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Κυρίως στα Β NHL χαμηλής κακοήθειας, όπως το οζώδες λέμφωμα, τα μεσεγχυματικά κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος δημιουργούν ένα φλεγμονώδες υπόστρωμα πλούσιο σε κυτοκίνες παράγοντας υψηλές ποσότητες CCL2 και IL-8, οι οποίες πυροδοτούν την επιστράτευση των μονοκυττάρων και των ουδετερόφιλων αντίστοιχα. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα επάγουν το σχηματισμό NETs. Τα βασικά αντιαποπτωτικά μόρια που εκφράζονται από τα μεσεγχυματικά κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος και τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα είναι η IL- 6, καθώς και η έκφραση των υποδοχέων της υπεροικογένειας του TNF, που τελικά συμβάλλουν στην επιβίωση των κυττάρων του λεμφώματος(23).

Άλλες κυτοκίνες που παράγονται από τα ουδετερόφιλα και τα μεσεγχυματικά κύτταρα και ανατροφοδοτούν την αλληλεπίδραση και την ενεργοποίηση τους περιλαμβάνουν τις CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL12, CXCL13, IL- 10 καθώς και τον TGF- β . Επίσης το μικροπεριβάλλον του οζώδους λεμφώματος είναι πλούσιο σε T βοηθητικά κύτταρα, που συμβάλλουν επίσης στην επιβίωση των κυττάρων του λεμφώματος εκκρίνοντας κυτοκίνες όπως IL-2, IL-4, IFN- γ , CD40L.

Στο DLBCL, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του λεμφώματος και του μικροπεριβάλλοντος είναι λιγότερο κατανοητές. Τα κύτταρα του DLBCL προσελκύουν και ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα με την έκκριση IL-8 και επάγουν το σχηματισμό NETs, ευνοώντας έτσι την επιβίωση των κυττάρων του λεμφώματος. Επίσης η έκκριση VEGF από τα κύτταρα του λεμφώματος διαμορφώνει το μικροπεριβάλλον και επιστρατεύει θετικά για τον υποδοχέα του VEGF μακροφάγα. Τα CD4 και τα CXCR5 θετικά T κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος ευνοούν την αύξηση του όγκου και την επιβίωσή του μέσω της έκκρισης της IL10, και σε μερικές πιο επιθετικές περιπτώσεις το DLBCL εμφανίζει ενίσχυση στο γονίδιο του υποδοχέα της IL10, αυξάνοντας την έκφρασή του στην επιφάνειά του (24,25).

Το μικροπεριβάλλον των T λεμφωμάτων διαμορφώνεται επίσης από κύτταρα του ανοσοποιητικού και έκφραση κυτοκινών. Το αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα περιβάλλεται από δίκτυα δενδριτικών κυττάρων, καθώς και από CD4 και CD8 T λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μακροφάγα. Τα κύτταρα του λεμφώματος εκκρίνουν κυτοκίνες όπως CXCL13 και IL21. Τα B κύτταρα ενεργοποιούνται με την έκκριση κυτοκινών και διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα. Τα μαστοκύτταρα επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στο αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα, καθώς ενεργοποιούνται από τις εκκρινόμενες κυτοκίνες και συνθέτουν IL- 6 συμβάλλοντας στην επιβίωση του λεμφώματος.

Έκτός από το αγγειοανοσοβλαστικό, άλλα λεμφώματα με θυλακιώδη T φαινότυπο, όπως το περιφερικό T λέμφωμα (PTCL), παρουσιάζουν ομοιότητες στο μικροπεριβάλλον με το αγγειοανοσοβλαστικό. Στα δερματικά T λεμφώματα, όπως η σπογγοειδής μυκητίαση και το σύνδρομο Sezary, τα μαστοκύτταρα παράγουν κυτοκίνες και χημειοκίνες και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη τους (26).

- ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΥΣΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Τα εξωκυττάρια κυστίδια (Extracellular vesicles- EVs), αποτελούν μικρού μεγέθους μεμβρανικά σωματίδια που βρίσκονται στον εξωκυττάριο χώρο. Προέρχονται από μία ποικιλία φυσιολογικών κυττάρων όπως αιμοπετάλια,

ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα και μονοκύτταρα, αλλά και από καρκινικά κύτταρα και απελευθερώνονται μετά από κυτταρική ενεργοποίηση ή απόπτωση. Τα EVs δρουν σε κύτταρα- στόχους μεταφέροντας πρωτεΐνες και mRNA σε αυτά, ρυθμίζοντας έτσι την έκφραση των πρωτεϊνών επιφανείας τους, αλλά και επάγουν μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης ρυθμίζοντας λειτουργίες όπως η κυτταρική διαφοροποίηση, ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση, η διήθηση και η απόπτωση. Τα EVs είναι ανιχνεύσιμα στο αίμα κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, όμως η εμφάνισή τους αυξάνεται σε καταστάσεις όπως καρκίνος, φλεγμονή, υποξία ή κυτταρικό stress, καρδιαγγειακή νόσος, διαβήτη και προεκλαμψία.

Τα μικροκυστίδια (MPs) αποτελούν μια αντιπροσωπευτική κατηγορία EVs και είναι μεμβρανικά κυστίδια (διαμέτρου περίπου 1μm), που προέρχονται από τις κυτταρικές επιφάνειες μετά από ενεργοποίηση ή απόπτωση. Οι πρωτεΐνες της μεμβράνης των MPs είναι αντιπροσωπευτικές του κυττάρου προέλευσης. Καταστάσεις όπως η κυτταρική έκθεση σε κυτοκίνες (TNF-α και IL-1) ή η χημειοθεραπεία οδηγεί σε έκθεση μικροκυστιδίων.

Τα EVs εμφανίζουν προπηκτικές ιδιότητες και συμβάλλουν στην ενεργοποίηση του μονοπατιού της πήξης και την εμφάνιση θρομβώσεων. Οι ιδιότητες αυτές οφείλονται κυρίως στην έκφραση TF στην επιφάνειά τους, αλλά και φωσφατιδυλοσερίνης. Τα υψηλά επίπεδα φωσφατιδυλοσερίνης διαμορφώνουν ένα αρνητικό φορτίο στην επιφάνεια των EVs το οποίο ενισχύει έμμεσα το μονοπάτι της πήξης αποτελώντας υπόστρωμα για τα συμπλέγματα του μονοπατιού της πήξης (πχ προθρομβινάση, τενάση). Ο TF που εκφράζεται στην επιφάνεια των κυκλοφορούντων EVs, σε συνθήκες ηρεμίας βρίσκεται σε ανενεργή μορφή και ενεργοποιείται μετά την επιστράτευσή του σε έναν ιστό αγγειακής βλάβης. Επίσης, μετά από ιστική βλάβη, ενεργός TF εκφράζεται από ενεργοποιημένα κύτταρα όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα του ανοσοποιητικού και τα προερχόμενα από αυτά κυκλοφορούντα EVs, ενισχύοντας την ανάπτυξη προθρομβωτικής κατάστασης.

Τα EVs φέρουν επίσης παράγοντες πήξης και μόρια προσκόλλησης, όπως η P- selectin και ο υποδοχέας της (PSGL-1) και μεσολαβούν σε προφλεγμονώδεις διαδικασίες διευκολύνοντας τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων (14).

- ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Πέραν των μηχανισμών που προαναφέρθηκαν, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ενισχύεται μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η χημειοθεραπεία οδηγεί σε ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και στη γένεση των

EVs κυρίως αιμοπεταλιακής προέλευσης που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι παιδιατρικοί ασθενείς με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) κατά τη διάρκεια θεραπείας με Ασπαραγινάση. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE) αποτελεί μία συχνή επιπλοκή στους ασθενείς αυτούς. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε στο 6,1% των ασθενών, και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε παιδιά 15- 17 ετών έφτασε το 20,5% (18). Η παθογένεση της VTE κατά τη θεραπεία εφόδου αποδίδεται στη δημιουργία ενός προθρομβωτικού φαινότυπου λόγω πτώσης των επιπέδων αντιθρομβίνης (AT) (d0 116,5%, d36 76%), αλλά και λόγω της προπηκτικής δραστηριότητας των αυξημένων EVs (17). Τα αυξημένα επίπεδα των EVs στο πλάσμα των ασθενών είναι κυρίως αιμοπεταλιακής προέλευσης, ενώ μικρότερο ποσοστό ενδοθηλιακής ή βλαστικής προέλευσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στον συνολικό αριθμό των EVs, αλλά και στον αριθμό των αιμοπεταλιακών EVs. Έτσι, η αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση κατά τη θεραπεία εφόδου, οδηγεί σε παραγόμενα από τα αιμοπετάλια EVs που φέρουν στην επιφάνειά τους αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια επάγοντας την παραγωγή θρομβίνης. Τα αιμοπεταλιακά EVs έχουν σημαντικό ρόλο στις θρομβωτικές επιπλοκές των ασθενών με ΟΛΛ και μπορούν να χρησιμεύσουν σαν βιοδείκτες για την αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου θρόμβωσης (17).

Στην ίδια μελέτη, σαν βιοδείκτης αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης *in vivo* μετρήθηκε και η P- selectin, γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και το ενδοθήλιο, λόγω ευκολότερης αξιολόγησής της στην κλινική πράξη συγκριτικά με τα EVs. Παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα της P- selectin του πλάσματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου, καθώς και συσχέτιση της αύξησης αυτής με το συνολικό αριθμό και τα αιμοπεταλιακής προέλευσης EVs, αλλά και με τον αριθμό των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων. Αυτό υποδεικνύει ότι η ανάκαμψη των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων κατά τις τελευταίες εβδομάδες της θεραπείας εφόδου οδηγεί σε αυξημένη αλληλεπίδραση τους. Ως μόριο προσκόλλησης, η P- selectin διευκολύνει τις αλληλεπιδράσεις των λευκοκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια και προάγει το σχηματισμό θρόμβου. Η υψηλή συγκέντρωση P- selectin στο πλάσμα έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Η υπόθεση αυτή ενισχύθηκε μέσω του ενδογενούς δυναμικού της θρομβίνης (ETP και peak height), στο οποίο βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τον αριθμό των EVs και με τα επίπεδα της P- selectin. Επίσης, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μεγαλύτερη προπηκτική δραστηριότητα (υψηλότερο επίπεδο ETP και peak height) σχετίστηκε με T φαινότυπο, υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων (19).

- ΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (TF) ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η αυξημένη έκφραση και ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα (TF) είναι χαρακτηριστική στις κακοήθεις νόσους και μπορεί να προέρχεται από τα κύτταρα του όγκου ή από το σχετιζόμενο με τον όγκο μικροπεριβάλλον. Στους συμπαγείς όγκους, ενεργοποιημένος TF εκφράζεται στην επιφάνειά των κυττάρων του όγκου, αλλά και στα προερχόμενα από τον όγκο TF-θετικά EVs. Ο TF θεωρείται ένας από τους βασικούς μηχανισμούς στην παθογένεση της προθρομβωτικής κατάστασης που παρατηρείται στους ασθενείς με κακοήθειες και αποτελεί βασικό ενεργοποιητή του καταρράκτη της πήξης. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα σύγχρονα δεδομένα, φαίνεται ότι εκτός από την προπηκτική δράση του, ο TF έχει ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου συμβάλλοντας επίσης στην αγγειογένεση και στη δημιουργία μεταστάσεων. Τα επίπεδα του TF βρίσκονται συχνά αυξημένα και σε ασθενείς με λέμφωμα (30).

Σε αντίθεση με τους συμπαγείς όγκους, η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης σε ασθενείς με λέμφωμα δεν σχετίζεται με την έκφραση του TF από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Μελέτη που ανέλυσε την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τον TF (F3) σε ασθενείς με λέμφωμα, καθώς και την έκφραση της πρωτεΐνης TF με ανοσοϊστοχημία ανέδειξε ότι η έκφραση του F3 γονιδίου απουσίαζε σε όλους τους ασθενείς με T ή B non- Hodgkin λέμφωμα (NHL) υψηλού ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας, καθώς επίσης και η έκφραση της TF πρωτεΐνης από την επιφάνεια των κυττάρων του λεμφώματος. Συμπερασματικά, η έκφραση του TF στα λεμφώματα δεν προέρχεται από τα κακοήθη κύτταρα, καθώς αυτά δεν εκφράζουν το F3 γονίδιο ούτε την TF πρωτεΐνη. Έτσι, η θρόμβωση στους ασθενείς με λέμφωμα δεν οφείλεται σε εκφραζόμενο από τον όγκο TF (15).

Ωστόσο, υψηλά επίπεδα προερχόμενου από το μικροπεριβάλλον TF παρατηρούνται στους ασθενείς με λέμφωμα, τα οποία σχετίζονται με την εμφάνιση θρόμβωσης. Υπέρ αυτής της υπόθεσης, η έκφραση του TF από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε ασθενείς με HL έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με VTE (22). Σε μελέτη που έγινε σε 59 NHL ασθενείς, χωρίς προηγούμενο επεισόδιο VTE, μετρήθηκαν τα επίπεδα TF και TF/ FVIIa στο πλάσμα και παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης του λειτουργικού TF μέχρι 75 φορές στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, ειδικά κατά τη διάρκεια της υποτροπής. Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων TF και του σταδίου της νόσου (30).

Στους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin (HL), βρέθηκε έκφραση του F3 γονιδίου στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων, κάτι που ενδεχομένως να εξηγείται από το γεγονός ότι τα κακοήθη κύτταρα αποτελούν μόνο το 1% της

μάζας του όγκου στο HL, επομένως η έκφραση του TF πιθανώς να αντιστοιχεί στα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος. Η παρουσία του TF στο μικροπεριβάλλον του HL, ανιχνεύτηκε στις περιοχές που εμφανίζεται μεγάλος αριθμός HRS κυττάρων. Συγκεκριμένα, η έκφραση του TF ανιχνεύτηκε στο ενδοθήλιο όλων των περιπτώσεων του NS cHL, ενώ δεν ανιχνεύτηκε τους υπόλοιπους υπότυπους HL λεμφώματος. Διεγέρτες που πυροδοτούν την έκφραση του TF θεωρούνται οι κυτοκίνες που παράγονται από τα HRS κύτταρα, όπως ο TNF-α, αλλά και η παρουσία NETs στο μικροπεριβάλλον του λεμφώματος (15).

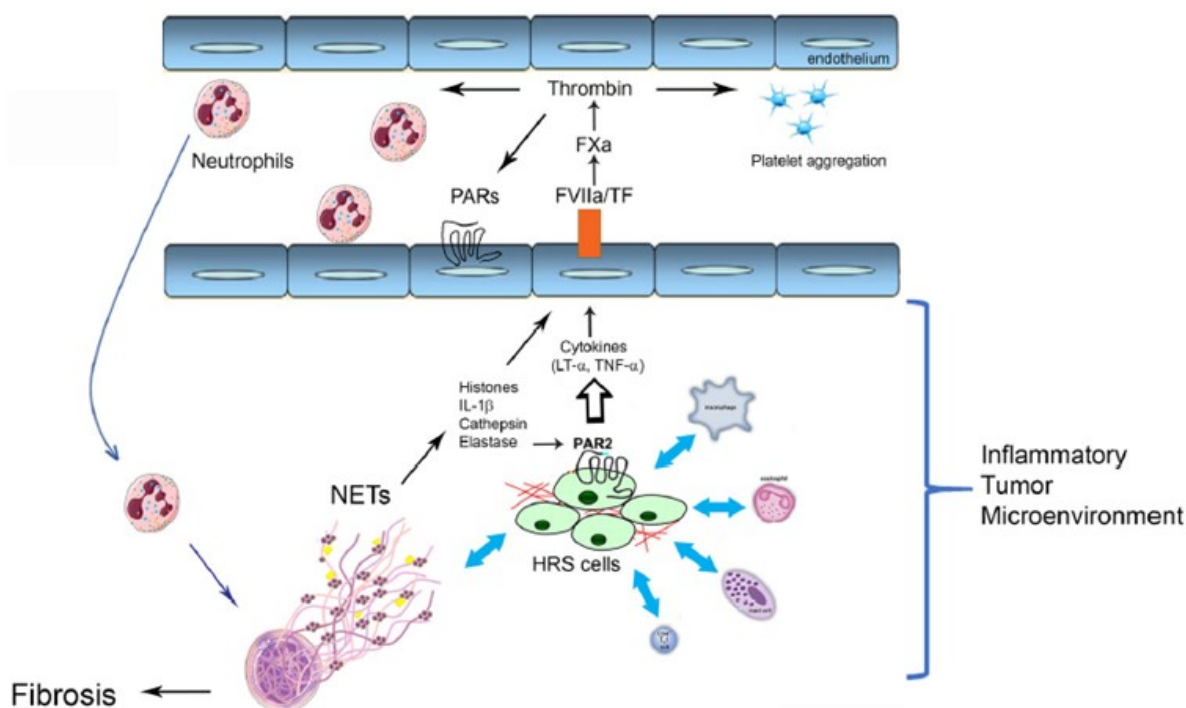
Κατάσταση που ενισχύει την περεταίρω αύξηση της έκφρασης του TF στα λευκοκύτταρα ή στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν οι λοιμώξεις λόγω των αυξημένων επιπέδων λιποπολυσακχαριτών (LPS) ή των φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF-α ή η ιντερλευκίνη- 1β (IL- 1β) στο πλάσμα. Επομένως, η παρουσία λοιμώξεων στους ασθενείς με λέμφωμα αποτελεί έναν δυνητικό παράγοντα κινδύνου στην ενίσχυση του ανοσοθρομβωτικού προφίλ και την εμφάνιση θρόμβωσης (29).

- NETs ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, στο μικροπεριβάλλον του κλασικού HL και ιδιαίτερα στον τύπο της οζώδους σκλήρυνσης (NS cHL), συναντώνται ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα. Και οι δύο τύποι κοκκιοκυττάρων απελευθερώνουν ETs (“Extracellular traps”), δηλαδή ιστόμορφες δομές από DNA που περιέχουν ιστόνες, ένζυμα και παράγοντες πήξης συμβάλλοντας στη δημιουργία του περιβάλλοντος ανοσοθρόμβωσης που συμβάλλει στην αύξηση του όγκου. Τα ETs ονομάζονται NETs όταν προέρχονται από ουδετερόφιλα και EETs όταν προέρχονται από ηωσινόφιλα. Σε μελέτη στην οποία αναλύθηκαν περιπτώσεις HL ως προς την παρουσία ETs χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημεία, αναδείχτηκε ο σχηματισμός NETs και EETs την πλειοψηφία των περιπτώσεων του NS cHL και επιβεβαιώθηκε η συσχέτισή τους με τη διήθηση από ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα, καθώς η έκφρασή τους εμφάνισε εστιακή κατανομή και παρατηρήθηκε στις περιοχές που ήταν πλούσιες σε ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα αντίστοιχα. Διήθηση από ουδετερόφιλα και παρουσία NETs δεν ανιχνεύτηκε σε κανέναν από τους υπόλοιπους τύπους λεμφώματος (27).

Στην ίδια μελέτη, βρέθηκε ότι σε όλους τους τύπους λεμφωμάτων τα HRS κύτταρα εκφράζουν PAR-2, έναν προφλεγμονώδη υποδοχέα, ο οποίος δυνητικά αποτελεί στόχο για τη σχετιζόμενη με τα NETs ελαστάση, ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που ανιχνεύτηκε στις περισσότερες περιπτώσεις εμφάνισης NETs. Η ελαστάση λειτουργεί σαν αγωνιστής για υποδοχέα PAR-2, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του μονοπατιού της MAP κινάσης

(mitogen-activated protein kinase) και της p- ERK (phosphor- extracellular signal- related kinase). Η ERK είναι ένα μέρος της MAPK, ένα μονοπάτι που μεσολαβεί την παραγωγή κυτοκινών, όπως οι IL-6, IL-8 και IL-1 β , τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση. Συνολικά, πάνω από το 50% των HRS κυττάρων εκφράζουν ERK σε όλες τις περιπτώσεις NS cHL. Επιπλέον, θετική p- ERK εμφανίστηκε στις περισσότερες περιπτώσεις cHL, με ποικιλία στο βαθμό έκφρασης. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού αυτού συμβάλλει στην ενίσχυση του ανοσοθρομβωτικού περιβάλλοντος και του προπηκτικού φαινότυπου του λεμφώματος (Εικόνα 7).



Εικόνα 7 Ανοσοθρόμβωση και φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον σε ασθενείς με cHL

Francischetti IMB, Alejo JC, Sivanandham R, Davies-Hill T, Fetsch P, Pandrea I, Jaffe ES, Pittaluga S. Neutrophil and Eosinophil Extracellular Traps in Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere*. 2021 Sep 1;5(9):e633.

Παρουσία NETs έχει βρεθεί και σε περιπτώσεις Non- Hodgkin λεμφωμάτων (NHL), όπως το οξώδες λέμφωμα και το DLBCL. Συγκεκριμένα, η παρουσία κυτοκινών που ανιχνεύονται στο μικροπεριβάλλον των λεμφωμάτων και παράγονται από τα μεσεγχυματικά κύτταρα, αλλά και από τα κύτταρα του λεμφώματος (IL-8, TNF, IFN- γ) και η διέγερση των ουδετερόφιλων μέσω των υποδοχέων τους (TLRs (Toll- like receptors), υποδοχείς κυτοκινών, συμπληρώματος, και των Fc- υποδοχείς), μπορούν να επάγουν τη NETωση. (23,24).

- ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού στους ασθενείς με λέμφωμα παρατηρείται και κατά την ανάκαμψη των λευκοκυττάρων μετά τη

χημειοθεραπεία. Σε μελέτη των αιμοστατικών παραμέτρων πριν και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας σε 42 ασθενείς με λέμφωμα, μετά την αρχική μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων τις πρώτες ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε ανάκαμψη μεταξύ της 7^{ης} και 9^{ης} ημέρας, με υψηλότερα συνολικά επίπεδα συγκριτικά με τα αρχικά. Κατά τη φάση της ανάκαμψης, μαζί με την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, παρατηρήθηκε αύξηση του λευκοκυτταρικού TF mRNA και της λευκοκυτταρικής ελαστάσης, ειδικά στους ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη υποδεικνύοντας ότι τα λευκοκύτταρα επηρεάζουν το σύστημα αιμόστασης μέσω του TF και της λευκοκυτταρικής ελαστάσης. Επομένως, ο κίνδυνος ΔΕΠ ή οργανικής ανεπάρκειας εξαιτίας των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων φαίνεται να αυξάνεται κατά τη φάση της ανάκαμψης. Επίσης, σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη, ΔΕΠ ή ARDS ήταν η CRP και τα d- dimers. Συμπερασματικά, οι φλεγμονώδεις αλλαγές και τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την αύξηση της σύνθεσης του TF mRNA και της ουδετεροφιλικής ελαστάσης και μπορούν να οδηγήσουν σε μια υπερπηκτική κατάσταση και ARDS σε ασθενείς με λέμφωμα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας (29).

- ΜΕΤΡΗΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ

Στη μελέτη AVERT, έγινε σύγκριση μεταξύ περιπατητικών ασθενών με κακοήθειες και ενδιαμέσο ή υψηλό προβλεπόμενο κίνδυνο θρόμβωσης (Khorana ≥ 2) και υγιούς πληθυσμού αναφοράς ως προς τη μέτρηση προπηκτικών βιοδεικτών πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι βιοδείκτες που μετρήθηκαν ήταν ο παράγοντας FXIa, ως αντιπροσωπευτικός της ενεργοποίησης του ενδογενούς μονοπατιού της πήξης, η διαλυτή P- selectin, που αντιπροσωπεύει υποκείμενη ενδοθηλιακή ή αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση, καθώς και τα D- dimers ως μη ειδικός, ενδεικτικός βιοδείκτης της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης και του κινδύνου VTE. Ο PAI-1 μετρήθηκε ως δείκτης υποϊνωδόλυσης, ενώ ο CLT (χρόνος λύσης θρόμβου) μετρήθηκε για την εκτίμηση της συνολικής ινωδολυτικής δραστηριότητας στο πλάσμα. Οι μετρήσεις έγιναν σε συλλογή πλάσματος, χωρίς παρουσία αιμοπεταλίων.

Στους 449 συμμετέχοντες η έκφραση των συγκεκριμένων βιοδεικτών διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με κακοήθεια και των τιμών αναφοράς στον υγιή πληθυσμό. Επίσης παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια στην έκφραση των εκτιμώμενων βιοδεικτών, η οποία βασιζόταν στον τύπο της υποκείμενης κακοήθειας και το στάδιο της νόσου. Συνεπώς, η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και της ινωδόλυσης, καθώς και η αιμοπεταλιακή ή ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, ποικίλουν σημαντικά ανάλογα με τον τύπο του όγκου και τα στάδια της νόσου.

Τεκμηριώθηκε η επίδραση του τύπου της κακοήθειας (συμπαγής/ αιματολογική) στην έκφραση των συγκεκριμένων βιοδεικτών. Οι ασθενείς με λέμφωμα εμφάνισαν υψηλότερες τιμές διαλυτής P- selectin, PAI- 1, καθώς επίσης και σημαντική παράταση του CLT (ενδεικτικό υποϊνδοδόλωσης) συγκριτικά με τους ασθενείς με μεταστατικές και μη μεταστατικές συμπαγείς κακοήθειες. Τα D- dimers ήταν επηρεασμένα σε όλους τους τύπους κακοηθειών χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα FXIa μεταξύ των ασθενών με καρκίνο και του πληθυσμού αναφοράς.

Σχετικά με το στάδιο της νόσου, οι ασθενείς με μεταστατική νόσο είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ενδοθηλιακής και/ ή αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης (P- selectin) και ενδοαγγειακής γένεσης ινώδους (D- dimers), σε σύγκριση με την εντοπισμένη νόσο.

Παρά την αύξηση των προπηκτικών βιοδεικτών στους ασθενείς προχωρημένου σταδίου, το στάδιο της νόσου συχνά δεν συμπεριλαμβάνεται στα κλινικά προγνωστικά μοντέλα. Επίσης, η αναγνώριση συγκεκριμένων βιοδεικτών ανάλογα με το είδος του όγκου θα μπορούσε να παρέχει τη δυνατότητα βελτίωσης των προγνωστικών μοντέλων θρόμβωσης ανάλογα με το είδος του όγκου και στην αναγνώριση της ομάδας των ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την αντιπηκτική αγωγή (28).

4.2 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΔΙΑΧΥΤΗΣ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ

Σύμφωνα με τη Διεθνή Εταιρία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Haemostasis), ως Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) ορίζεται το επίκτητο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συστηματική ενδαγγειακή ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης (29). Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΔΕΠ ποικίλουν και βασίζονται σε μια δυναμική ισορροπία μεταξύ του σχηματισμού θρόμβων στη μικροκυκλοφορία και την κατανάλωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων. Έτσι, αρχικά η ΔΕΠ χαρακτηρίζεται από έναν προθρομβωτικό φαινότυπο, που οδηγεί σε θρομβωτική μικραγγειοπάθεια, συνήθως εκφραζόμενη ως οργάνικη ανεπάρκεια. Με την πρόοδο της ΔΕΠ, η κατανάλωση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης οδηγεί σε αιμορραγικές εκδηλώσεις. ΔΕΠ αναπτύσσεται σε καταστάσεις όπως λοιμώξεις, κακοήθειες, μαιευτικές επιπλοκές ή τραύμα, μπορεί να εμφανιστεί οξέως ή χρονίως και η βαρύτητα των συμπτωμάτων ποικίλει από ήπια μέχρι απειλητικά για τη ζωή.

Η συνεχής ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης στο ανοσοθρομβωτικό μικροπεριβάλλον των ασθενών με λέμφωμα δημιουργεί ένα ευνοϊκό

υπόστρωμα για την ανάπτυξη ΔΕΠ. Σημαντικό ρόλο στον προθρομβωτικό φαινότυπο της ΔΕΠ διαδραματίζουν ο ιστικός παράγοντας, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Όπως προαναφέρθηκε, η αυξημένη έκφραση του TF στους ασθενείς με λέμφωμα, ανευρίσκεται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως στα κυκλοφορούντα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα, στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, αλλά και στα κυκλοφορούντα μικροσωματίδια των ασθενών (33).

Στην ενεργοποίησή των αιμοπεταλίων συμβάλλουν η άμεση δράση της θρομβίνης, οι αλληλεπιδράσεις με το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, καθώς επίσης και με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, κυτοκίνες και κύτταρα όγκου ή με παθογόνα. Τα κυκλοφορούντα NETs, επίσης συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του μονοπατιού της πήξης. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια οδηγούν στο σχηματισμό μικροθρόμβων στην κυκλοφορία και τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια της επιφάνειάς τους αποτελούν υπόστρωμα για την εξέλιξη του καταρράκτη της πήξης.

Η ενδοθηλιακή βλάβη και η φλεγμονή οδηγούν σε ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Αυτό οδηγεί σε απώλεια της αντιπηκτικής ρύθμισης που επιτυγχάνεται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου υπό φυσιολογικές συνθήκες, μέσω πρωτεϊνών όπως η αντιθρομβίνη και η πρωτεΐνη C. Ενεργοποιητές της πήξης, όπως ο TF και το κολλαγόνο, εκκρίνονται από το υπενδοθήλιο.

Στη ΔΕΠ παρατηρούνται επίσης διαταραχές της ινωδόλυσης, που μπορεί να είναι υπερινωδόλυση ή υποϊνωδόλυση, λόγω απελευθέρωσης tPA, αλλά και PAI-1 από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Ο PAI-1 συντίθεται επίσης στα αιμοπετάλια και απελευθερώνεται με την ενεργοποίησή τους.

- ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΔΕΠ βασίζεται στην παρουσία ενός ή περισσότερων υποκείμενων καταστάσεων που σχετίζονται με ΔΕΠ, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων, aPTT, PT, ινωδογόνο, προϊόντα αποδόμησης του ινώδους και όποτε είναι διαθέσιμη, δραστηριότητα αντιθρομβίνης. Ένας χαμηλός ή μειούμενος αριθμός αιμοπεταλίων είναι ενδεικτικός ΔΕΠ αν και στα αρχικά στάδια τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια ενδέχεται να είναι εντός φυσιολογικών ορίων ως πρωτεΐνες οξείας φάσης. Οι PT και aPTT είναι συνήθως παρατεταμένοι, ενώ το ινωδογόνο και η αντιθρομβίνη είναι μειωμένα σαν αποτέλεσμα κατανώσεως. Τα D- dimers και τα άλλα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους είναι αυξημένα, αντανakλώντας το σχηματισμό ινώδους και την αποδόμησή του. Τα τεστ πηκτικότητας είναι ευαίσθητοι δείκτες ΔΕΠ, όμως δεν έχουν μεγάλη ειδικότητα σαν μεμονωμένοι δείκτες. Για την τεκμηρίωση της πρώιμης διάγνωσης, αρκετές διεθνείς ιατρικές εταιρίες έχουν αναπτύξει score. Τα περισσότερα από αυτά περιλαμβάνουν

διαφορετικά τεστ πηκτικότητας και διαμορφώνουν ένα συνολικό score για τον ασθενή που βασίζεται στα αποτελέσματα μεμονωμένων βιοδεικτών (33).

- ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους η επίπτωση της ΔΕΠ είναι συχνή, περίπου 10%, και αυξάνεται σε προχωρημένο στάδιο νόσου (37). Στις αιματολογικές κακοήθειες εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, αλλά και σε ασθενείς με λέμφωμα. Δύο μελέτες συσχέτισαν την εμφάνιση της ΔΕΠ με την παρουσία λεμφώματος. Η πρώτη έγινε από τους Sase et al (2005) (35), σε 217 ασθενείς με λέμφωμα με βάση τα ISTH κριτήρια (Εικόνα 8). Η δεύτερη διενεργήθηκε από τους Chi et al. (2015), σε 161 ασθενείς με πρωτοδιάγνωση λεμφώματος Non-Hodgkin (NHL) και η διάγνωση της ΔΕΠ έγινε με βάση τα κριτήρια Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (εικόνα 9) (34). Και στις δύο περιπτώσεις η επίπτωση της ΔΕΠ διέφερε ανάλογα με το κλινικό στάδιο και τον ιστολογικό τύπο. Στην πρώτη μελέτη οι επτά ασθενείς συνολικά (3,2%) ανέπτυξαν ΔΕΠ. Μεγαλύτερο ποσοστό ΔΕΠ εμφανίστηκε σε ασθενείς σταδίου IV κατά Ann- Arbor, με επίπτωση 9,4%. Σχετικά με τους ιστολογικούς τύπους, ΔΕΠ ανέπτυξαν συχνότερα ασθενείς με NK 3/7 (42,9%) ή Burkitt 2/7 (28,6%), DLBCL 1/86 (1,2%). Η συνολική επίπτωση της ΔΕΠ στη δεύτερη μελέτη ήταν 11,2% (18 ασθενείς). Ήταν επίσης συχνότερη σε ασθενείς προχωρημένου κλινικού σταδίου, συγκεκριμένα όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν ΔΕΠ βρίσκονταν στο στάδιο IV (18/82- επίπτωση 22%), κατά κύριο λόγο με συνυπάρχουσα διήθηση μυελού (94,4%), ενώ το 66,7% είχε εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις εκτός μυελού (12 ασθενείς). Ανάλογα με το είδος του λεμφώματος, αυξημένη επίπτωση ΔΕΠ εμφάνισαν ασθενείς με NK και T λέμφωμα (14-18%) και DLBCL (11,6%) (34). Στους

Factors	Points	ISTH Overt DIC	JAAM DIC
Platelet counts	3 2 1	— <50 × 10 ⁹ /L ≥50, <100 × 10 ⁹ /L	<80 × 10 ⁹ /L or > 50% decrease/24 hours — ≥80, <120 × 10 ⁹ /L or 30%-50% decrease/24 hours
FDP	3 2 1	Strong increase Moderate increase —	≥25 µg/mL — ≥10, <25 µg/mL
Prothrombin time ^a	2 1	≥6 seconds ≥3, <6 seconds	— ≥1.2
Fibrinogen	1	<100 g/mL	—
SIRS score	1	—	≥3
Points required to be criteria positive		5 points	4 points

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin/fibrinogen degradation product; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.
^a Prothrombin time was assessed in seconds above normal value for ISTH overt DIC and by international normalized ratio for JAAM DIC.

Εικόνα 8 ISTH Κριτήρια ΔΕΠ

Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, Hayakawa M, Fujimi S. Optimal Timing and Early Intervention With Anticoagulant Therapy for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. Clin Appl Thromb Hemost. 2019

ασθενείς δεν εμφανίστηκαν μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις, ενώ 2/18 (11,1%) εμφάνισαν αιμορραγικές εκδηλώσεις όπως πετέχειες, αιμορραγία βλεννογόνων.

- ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ένας από τους μηχανισμούς ανάπτυξης ΔΕΠ στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να περιλαμβάνει την αυξημένη παραγωγή κυτοκινών από τα κύτταρα του λεμφώματος, η οποία επάγει αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη και

την έκφραση του TF από τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος. Όπως προαναφέρθηκε, αν και στο μεγαλύτερο ποσοστό συμπαγών όγκων, ο TF εκφράζεται από τα κύτταρα του όγκου (38), ή από τα σχετιζόμενα με τον όγκο μικροκυτίδια, στους ασθενείς με λέμφωμα ο TF εκφράζεται από τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος, ενώ η συγκέντρωσή του στην επιφάνεια των λεμφωματικών κυττάρων είναι σχετικά χαμηλή. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση ανέδειξε ότι ο TF εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα που περιβάλλουν το λεμφωματικό ιστό, το οποίο ενδέχεται να συμβάλλει στη διαμόρφωση του προθρομβωτικού φαινότυπου. Συγκεκριμένα, η ανοσοϊστοχημική χρώση στο NK λέμφωμα ανέδειξε έκφραση κυτοκινών, όπως ο GM-CSF και ο TNF στα κύτταρα του όγκου, ενώ ο παράγοντας von Willebrand και ο TF ήταν θετικοί στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα που περιέβαλαν τον όγκο. Η ανοσοϊστοχημική χρώση σε CD8+ T λεμφοκυτταρικό λέμφωμα, στο οποίο δεν εμφανίστηκε ΔΕΠ, αναδείχτηκαν αρνητικές χρώσεις για TF και GM-CSF στα κύτταρα του όγκου, αλλά και στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο παράγοντας von Willebrand ήταν θετικός στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα του όγκου, αλλά η χρώση ήταν ασθενέστερη συγκριτικά με το NK λέμφωμα (35).

Οι βιοδείκτες φλεγμονής και θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό ήταν επηρεασμένοι, υποδεικνύοντας έμμεσα το επηρεασμένο ανοσοθρομβωτικό προφίλ των ασθενών με λέμφωμα (36). Συγκεκριμένα, τα συνολικά επίπεδα ινωδογόνου και D-dimers

Score	0	1	2	3
Underlying disorders	Absent	Present		
Bleeding ^a	Absent	Present		
Organ dysfunction	Absent	Present		
Platelet ^a ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	>12	8–12	5–8	≤ 5
PT-INR	<1.25	1.25–1.67	≥ 1.67	
Fibrinogen (mg/dl)	>150	100–150	≤ 100	
FDP ($\mu\text{g/dl}$)	<10	10–20	20–40	≥ 40

Total score ≥ 7 : Overt DIC

Total score =6: DIC if meets complementary criteria (At least two elevated markers such as serum SF, D-dimer, TAT or PIC)

Total score ≤ 5 : No longer DIC

PT-INR international normalized ratio of prothrombin time, FDP fibrin/fibrinogen degradation product, TAT thrombin-antithrombin complex, SF soluble fibrin, PIC plasmin-plasmin inhibitor complex

^a If any bone marrow suppression accompanies, ignore the score of bleeding and platelet numbers then add 3 points

Εικόνα 9 Κριτήρια ΔΕΠ σύμφωνα με *Health, Labor and Welfare Ministry of Japan*

Chi S, Ikezoe T. Disseminated intravascular coagulation in non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2015 Oct;102(4):413-9.

σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με λέμφωμα σε σχέση με υγιή πληθυσμό ($p < 0,001$). Μη στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε και στα επίπεδα του FDP. Επίσης τα PT και αPTT ήταν παρατεταμένα στους ασθενείς με λέμφωμα. Στατιστικά σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν επίσης στα επίπεδα και άλλων ανοσοφλεγμονωδών δεικτών PAI-1, FXIII, CRP, MPs, vWF, uPA, TNFa, $\beta 2$ GPI, TGA ($p < 0,001$) (36).

Περαιτέρω επιρροή των εργαστηριακών δεικτών θρόμβωσης παρατηρήθηκε στους ασθενείς με λέμφωμα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΔΕΠ συγκριτικά με τους υπόλοιπους τύπους λεμφώματος. Συγκεκριμένα, τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους FDP και D- dimers, ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με λέμφωμα σταδίου IV συγκριτικά με τα υπόλοιπα στάδια, καθώς και σε ασθενείς με NK λέμφωμα σε σχέση με τους υπόλοιπους τύπους λεμφώματος.

Ένας ακόμη μοριακός δείκτης για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ΔΕΠ σε ασθενείς με λέμφωμα είναι το λευκοκυτταρικό TF mRNA, το οποίο αντανakλά την έκφραση του TF στα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα. Το TF mRNA του πλάσματος βρέθηκε σημαντικά αυξημένο στις ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου για ΔΕΠ. Τα μέσα επίπεδα έκφρασης του λευκοκυτταρικού TF mRNA ($p < 0,001$) και των επιπέδων TF στο πλάσμα ($p < 0,01$) ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με λέμφωμα συγκριτικά με τον πληθυσμό αναφοράς. Επιπλέον εμφάνιζαν σχετική αύξηση τη στιγμή ανάπτυξης ΔΕΠ. Αυξημένα επίπεδα του λευκοκυτταρικού TF mRNA βρέθηκαν σε ασθενείς σταδίου IV, αλλά και με NK λέμφωμα, συγκριτικά με τους υπόλοιπους τύπους λεμφώματος. Επομένως, η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και η απελευθέρωση κυτοκινών και TF από αυτά στο μικροπεριβάλλον του λεμφώματος, πιθανώς να αποτελεί βασικό μηχανισμό ανάπτυξης ΔΕΠ στους ασθενείς με λέμφωμα.

Στους ασθενείς με λέμφωμα και ΔΕΠ, παρατηρήθηκε μειωμένη δραστηριότητα αντιθρομβίνης (AT activity 68,9 VS 97,6 %, ($p < 0,001$)). Στους ασθενείς με ΔΕΠ παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης μαζί με υπαλβουμιναιμία και επηρεασμένα ηπατικά ένζυμα, που υπέδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης πιθανώς να σχετίζονται με επηρεασμένη παραγωγή της στο ήπαρ. Δραστηριότητα αντιθρομβίνης μικρότερη από 80% συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση στους ασθενείς με λέμφωμα (34).

Άλλες στατιστικά σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΔΕΠ μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η μεγαλύτερη ηλικία (μέση ηλικία 73,5 VS 69 - $p = 0,036$) και το επηρεασμένο λειτουργικό στάδιο (ECOG performance status ≥ 2). Συγκεκριμένα το 94,4% των ασθενών με ΔΕΠ εμφάνισαν μειωμένο λειτουργικό στάδιο και οι 9/18 ήταν κατακεκλειμμένοι. Επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά εμφανίστηκε στην ηπατική λειτουργία (επηρεασμένα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης,

αμινοτρανσφερασών- AST, ALT, αλβουμίνης), που ενδεχομένως να υποδηλώνει τη μειωμένη παραγωγή των παραγόντων πήξης στο ήπαρ.

- ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΕΠ

Η ανάπτυξη μηχανισμών φλεγμονής και θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα και ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια υποδεικνύει τη συμβολή τους στην ανάπτυξη του λεμφώματος και τη δημιουργία μεταστάσεων. Η εμφάνιση ΔΕΠ συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση του NHL, με ένα μέσο χρονικό διάστημα επιβίωσης στους ασθενείς με ΔΕΠ 176 έναντι 2430 ημερών ($p < 0,001$). Μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση και τη συνεκτίμηση της ηλικίας, φύλου και οργανικής ανεπάρκειας (κυρίως νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία), η διαφορά αυτή δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική, κάτι που ενδεχομένως να υποδεικνύει το επηρεασμένο προφίλ των ασθενών που εμφανίζουν ΔΕΠ. Οι μισοί από τους ασθενείς αυτούς έλαβαν αντιπηκτικά, τα οποία δεν βελτίωσαν την κλινική τους έκβαση. Παρ' όλα αυτά ή έγκαιρη αναγνώριση και η αντιμετώπιση της ΔΕΠ, ίσως συμβάλει στη βελτίωση της πρόγνωσης σε ασθενείς με NHL. (34).

5. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

5.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με καρκίνο βρίσκονται σε μία προθρομβωτική κατάσταση συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Εκτός από τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη νόσο, παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, ακτινοβολία, χειρουργεία, παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων και αυξημένος αριθμός νοσηλείων, αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης.

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν κυτταροτοξική δράση ενάντια στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, είναι όμως κυτταροτοξικοί και για τα μη κακοήγη κύτταρα και έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε θρόμβωση σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση, μειώνουν τα φυσικά αντιπηκτικά του πλάσματος και οδηγούν σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης αυξάνοντας προπηκτικές ουσίες, όπως ο ιστικός παράγοντας (TF).

Τα λεμφώματα αποτελούν μια νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια και η θεραπεία τους περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα χημειοθεραπευτικών συνδυασμών. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα σχήματα ως θεραπεία πρώτης γραμμής είναι για το λέμφωμα Hodgkin τα ABVD (Δοξορουβικήνη, Μπλεομυκίνη, Βινμπλαστίνη, Δακαρβαζίνη) και BEACOPP (Μπλεομυκίνη, Ετοποσίδη, Δοξορουβικήνη, Κυκλοφωσφαμίδη,

Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη), ενώ για το non- Hodgkin συνδυασμοί όπως το R-CHOP (Rituximab, Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη). Εκτός από τα παραπάνω, στις υποτροπές συχνά χρησιμοποιούνται χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί που περιέχουν παράγωγα πλατίνας και επίσης εφαρμόζεται η αυτόλογη ή αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Επίσης, η L-ασπαραγινάση αποτελεί έναν χημειοθεραπευτικό παράγοντα που χρησιμοποιείται σε μερικές περιπτώσεις ανθεκτικού/ υποτροπιάζοντος λεμφοβλαστικού λεμφώματος.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο διαχωρισμός της ενδογενούς προπηκτικής δραστηριότητας των κακοήθων κυττάρων από την προθρομβωτική δραστηριότητα των χορηγούμενων αντικαρκινικών φαρμάκων είναι δύσκολος. Επιπλέον, οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες λαμβάνουν πολλαπλές θεραπείες που περιλαμβάνουν συνδυασμούς κυτταροτοξικών φαρμάκων. Αυτό μπορεί να δυσκολέψει τον καθορισμό της επίδρασης του κάθε χημειοθεραπευτικού παράγοντα ξεχωριστά στο θρομβωτικό κίνδυνο. Σε μελέτη που διενεργήθηκε από τους Borchmann et al (39), παρατηρήθηκε ότι όχι μόνο το είδος, αλλά και η δοσολογία και η συχνότητα χορήγησης της λαμβανόμενης χημειοθεραπείας μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση θρομβώσεων. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin προχωρημένου σταδίου, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση του συχνότερα χορηγούμενου ανά 14 ημέρες σχήματος BEACOPP- 14, οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά θρομβώσεων συγκριτικά με το χορηγούμενο ανά 21 ημέρες BEACOPPesc. Η επίπτωση της θρόμβωσης στους ασθενείς που έλαβαν 8XBEACOPP- 14 ήταν 9,4%, ενώ εκείνων που έλαβαν 8XBEACOPPesc ή 6XBEACOPPesc ήταν 5,7% και 5,1% αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη, βρέθηκε αυξημένη επίπτωση θρόμβωσης στους ασθενείς που έλαβαν BEACOPP ως σχήμα θεραπείας (5,1%- 9,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν ABVD (1,2%). Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν ABVD, ή κάποιο αντίστοιχο σχήμα, είχαν χαμηλό στάδιο νόσου, σε αντίθεση με εκείνους που έλαβαν BEACOPP, που βρίσκονταν σε πιο προχωρημένα στάδια, περιορίζοντας τη δυνατότητα της σύγκρισης του θρομβωτικού κινδύνου των δύο χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Στις επόμενες παραγράφους θα αναλυθούν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χορηγούνται στους ασθενείς με λέμφωμα και έχουν συσχετιστεί με αυξημένη προπηκτική δράση.

- ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

Οι ανθρακυκλίνες περιλαμβάνουν τη Δοξορουβικίνη, τη Δαουνορουβικίνη και την Επιδουβικίνη, και είναι μία οικογένεια κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων που αναστέλλουν τη σύνδεση της τοποϊσομεράσης στο DNA και τη διάσπαση του κατά τη διάρκεια της

αντιγραφής, και επάγουν τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Χρησιμοποιούνται στους περισσότερους χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς των λεμφωμάτων. Οι ανθρακυκλίνες, δημιουργούν μία προθρομβωτική κατάσταση και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο VTE, επάγοντας ενδοθηλιακή βλάβη, αναστέλλοντας το μονοπάτι της πρωτεΐνης C, αυξάνοντας τη δραστηριότητα του TF και ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια. Η Δοξορουβικίνη και η επιρουβικίνη θεωρείται ότι αυξάνουν την έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στην επιφάνειά των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αύξηση της φωσφατιδυλοσερίνης στις κυτταρικές επιφάνειες επάγει την ενεργοποίηση του προϋπάρχοντος TF στα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμβάλλοντας στη δημιουργία του προπηκτικού φαινότυπου, χωρίς να μεταβάλλει τα συνολικά επίπεδα έκφρασής του (40, 56). Η Δοξορουβικίνη έχει παρόμοια δράση στα αιμοπετάλια, προκαλώντας την ενεργοποίησή τους και την έκφραση φωσφατιδυλοσερίνης στην επιφάνειά τους. Επιπλέον, η Δοξορουβικίνη και η Δαουνορουβικίνη θεωρείται ότι επάγουν την απελευθέρωση εξωκυττάρων κυστιδίων τα οποία συμβάλλουν στην ενεργοποίηση της πήξης. Τα εξωκυττάρια κυστίδια αυτά συχνά εκφράζουν TF ή επάγουν οξειδωτικό stress στο μικροπεριβάλλον τους επάγοντας την απελευθέρωση TF θετικών εξωκυττάρων κυστιδίων από αυτό(41). Επιπλέον, η Δοξορουβικίνη διαταράσσει το αντιπηκτικό μονοπάτι της πρωτεΐνης C στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μειώνοντας τα επίπεδα του ενδοθηλιακού υποδοχέα της πρωτεΐνης C (45). Προκλινικές μελέτες έχουν αποδείξει τις προθρομβωτικές ιδιότητες της Δοξορουβικίνης, σε ποντίκια, η χορήγηση της οποίας αυξάνει την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση και τη σύνδεση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο (43,44).

Επιπλέον, η χορήγηση Δοξορουβικίνης, οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των μικρών αγγείων, μειώνοντας την αιματική ροή σε αυτά και οδηγώντας σε αγγειακή βλάβη, αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων και σχηματισμό αιμοπεταλιακών μικροθρόμβων σε αυτά.

- ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Στην κλινική πράξη, η χρήση των κορτικοστεροειδών, τα οποία περιλαμβάνονται στα περισσότερα θεραπευτικά σχήματα των ασθενών με λέμφωμα, έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης σε διάφορες ασθένειες συμπεριλαμβανομένων των κακοηθειών (61). Οι υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης έχει αποδειχθεί, *in vitro*, ότι διεγείρουν την έκφραση ιστικού παράγοντα (TF), τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη) και τον παράγοντα von Willebrand (vWF), ενώ προκαλούν μειωμένη έκφραση της θρομβομοντουλίνης (TM) και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα (62). Η δεξαμεθαζόνη δρα έμμεσα ευαισθητοποιώντας τα κύτταρα στη διέγερση από κυτταροκίνες, όπως τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α). Αντίστοιχα η πρεδνιζόνη, το συχνότερα χρησιμοποιούμενο

κορτικοστεροειδές στους ασθενείς με λέμφωμα, βρέθηκε σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε σκύλους ότι δρα προπηκτικά, αυξάνοντας την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, αλλά και μειώνοντας τα επίπεδα της αντιθρομβίνης στο πλάσμα (63).

Σε μελέτη που διενεργήθηκε από τους Pui et al, σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, η θεραπεία με ασπαραγινάση-πρεδνιζόνη-βινκριστίνη σχετίστηκε με την εμφάνιση θρομβώσεων. Συγκεκριμένα μετρήθηκαν τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (vWF) στο πλάσμα των ασθενών με ηλεκτροφόρηση. Στους ασθενείς που εμφάνισαν θρόμβωση, παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση του vWF αμέσως πριν την εμφάνισή της, ακολουθούμενη από απότομη πτώση τόσο των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF όσο και των αιμοπεταλίων μετά τη θρόμβωση. Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη μεταβολή στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν θρόμβωση. Η μελέτη αυτή υπέδειξε ότι οι θρομβωτικές επιπλοκές στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ενδεχομένως να σχετίζονται με αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων λόγω αυξημένης δραστηριότητας του vWF (64).

- L- ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗ

Η L- ασπαραγινάση είναι ένας αποτελεσματικός χημειοθεραπευτικός παράγοντας ενάντια στις λεμφοειδείς κακοήθειες, ειδικά την Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) και σε συγκεκριμένους τύπους λεμφώματος και αποτελεί ένα ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση του αμινοξέος ασπαραγίνη, οδηγώντας σε εξάντληση των εξωκυττάρων αποθεμάτων της. Η L- ασπαραγίνη είναι ένα αμινοξύ απαραίτητο για την πρωτεϊνική σύνθεση των λευχαιμικών και των λεμφωματικών κυττάρων. Η L- ασπαραγινάση αυξάνει τον κίνδυνο DVT κατά 8%, κυρίως κατά τη φάση εφόδου. Σε μια μετα- ανάλυση παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ασπαραγινάση, η επίπτωση της θρόμβωσης ήταν 5,2% (45). Σε μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ, η επίπτωση της θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ήταν 4,2- 16% (46-48). Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ, αύξηση στην επίπτωση της θρόμβωσης κατά 4,9 φορές παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν Ασπαραγινάση συγκριτικά με εκείνους που δεν έλαβαν (11,1% VS 2%) (49). Η θεραπεία με ασπαραγινάση οδηγεί σε μείωση πολλών παραγόντων πήξης στο πλάσμα, προπηκτικών όπως οι παράγοντες FIX, FX, προθρομβίνη, αλλά και αντιπηκτικών, όπως η πρωτεΐνη C, S και αντιθρομβίνη (56). Η αρχική μείωση των επιπέδων των αντιπηκτικών πρωτεϊνών οδηγεί σε μία προσωρινή προπηκτική κατάσταση (50-52). Επίσης, η Ασπαραγινάση προκάλεσε αύξηση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και της δραστηριότητάς του στο πλάσμα (53). Συμβατό εύρημα με την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης κατά τη θεραπεία με Ασπαραγινάση είναι τα αυξημένα επίπεδα του συμπλέγματος θρομβίνης-

αντιθρομβίνης στο πλάσμα καθώς και των d- dimers σε ασθενείς με ΟΛΛ και οξύ λεμφοβλαστικό λέμφωμα (54). Συμπερασματικά, η θεραπεία με L- Ασπαραγινάση φαίνεται να προκαλεί μια προθρομβωτική κατάσταση μειώνοντας τα επίπεδα των αντιπηκτικών και πιθανώς αυξάνοντας την έκφραση του TF στο πλάσμα.

- RITUXIMAB

Το Rituximab αποτελεί ένα χμαιορικό μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία των CD20 θετικών λεμφωμάτων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη του Rituximab στο χημειοθεραπευτικό συνδυασμό με Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη και πρεδνιζόνη (R- CHOP) βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα στο DLBCL και σε άλλα B λεμφώματα. Στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί περίπτωση οξείας θρόμβωσης σφαγίτιδας σε ασθενή με DLBCL που έλαβε R- CHOP και εμφάνισε πλήρη ύφεση μετά τη διακοπή του Rituximab (58). Ωστόσο, δεν έχουν περιγραφεί πολλές περιπτώσεις θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rituximab. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με οξώδες λέμφωμα που έλαβαν μονοθεραπεία με Rituximab, μόνο ένας από τους 38 ασθενείς που συμμετείχαν εμφάνισε φλεβική θρόμβωση μετά την έναρξη της θεραπείας (2,6%), χωρίς άμεση συσχέτιση της επιπλοκής με τη λήψη του φαρμάκου (59). Σε μια ακόμη μελέτη, θρόμβωση εμφανίστηκε σε δύο περιπτώσεις ασθενών μετά την έναρξη της θεραπείας με Rituximab και την ανάπτυξη αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (60).

- ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ

Η Λεναλιδομίδη ανήκει στην κατηγορία των ανοσορρυθμιστικών φαρμάκων, τα οποία χαρακτηρίζονται από άμεση κυτταροτοξικότητα, έμμεση ανοσοτροποποιητική και αντιαγγειογενετική δράση. Αποτελούν μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών, όπως το πολλαπλό μυέλωμα. Ο αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος στους ασθενείς που λαμβάνουν Λεναλιδομίδη έχει αποδειχτεί σε αρκετές μελέτες κυρίως στους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, ειδικά όταν συγχρησιμοποιείται Δεξαμεθαζόνη. Η Λεναλιδομίδη χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στο υποτροπιάζον/ ανθεκτικό NHL. Σε μετα- ανάλυση που διενεργήθηκε από τους Yamshon et al (139), τα ποσοστά εμφάνισης VTE σε ασθενείς με B- NHL που έλαβαν Λεναλιδομίδη, ήταν αντίστοιχα με τους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Σε μελέτη που έγινε τους Godfrey et al (140) σε ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας NHL (hgNHL) που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς στη θεραπεία με R-CHOP, και χορηγήθηκε ο συνδυασμός της Λεναλιδομίδης με το σχήμα DA-EPOCH-R (Ετοποσίδη, Πρεδνιζόνη, Βινκριστίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη) ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, το 27% των ασθενών εμφάνισε επεισόδιο θρόμβωσης, παρά τη λήψη ασπιρίνης σαν θρομβοπροφύλαξη. Αντιστοίχως, σε μελέτη που

διενεργήθηκε από τους Böll et al (141), σε ασθενείς με HL άνω των 60 ετών οι οποίοι έλαβαν συνδυασμό Λεναλιδομίδης με Δοξορουβικίνη, Βινμπλαστίνη, Δακαρβαζίνη και θρομβοπροφύλαξη με ασπιρίνη ή LMWH, το 12% των ασθενών εμφάνισαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Στη μελέτη των Fowler et al (142) παρατηρήθηκαν επεισόδια θρόμβωσης στο 5% των ασθενών με IgNHL (Λέμφωμα οριακής ζώνης, οζώδες λέμφωμα, Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα) που έλαβαν θεραπεία με Λεναλιδομίδα και Rituximab σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ σε αντίστοιχες μελέτες (143, 144) το 16% των ασθενών με υποτροπιάζον/ ανθεκτικό IgNHL που έλαβε θεραπεία με Θαλιδομίδα ή Λεναλιδομίδα- Rituximab, εμφάνισε επεισόδιο θρόμβωσης. Στη μελέτη των Sorigue et al (145), το 4,3 % των ασθενών εμφάνισε με NHL που έλαβε Λεναλιδομίδα εμφάνισε VTE, ενώ δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο ή τη λήψη θρομβοπροφύλαξης, κάτι που αποδόθηκε εν μέρει στη λήψη θρομβοπροφύλαξης από τους ασθενείς που εκτιμήθηκαν ως υψηλού κινδύνου.

- ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΠΛΑΤΙΝΑΣ

Τα παράγωγα πλατίνας ανήκουν σε μια κατηγορία κυτταροτοξικών φαρμάκων που σχηματίζουν σύμπλοκα με το DNA επάγοντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Τα παράγωγα πλατίνας χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία συμπαγών όγκων, αλλά και σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής στις υποτροπές των ασθενών με λέμφωμα. Η Σισπλατίνη αποτελεί το πρώτης γενιάς παράγωγο πλατίνας και οι Καρβοπλατίνη και Οξαλιπλατίνη τις επόμενες γενιές. Εμφανίζουν μεγάλο αριθμό από τοξικότητες, μεταξύ των οποίων και VTE. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Zahir et al βρέθηκε 3,3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος VTE στους ογκολογικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Σισπλατίνη συγκριτικά με εκείνους που δεν έλαβαν, μεταξύ των οποίων και σε ασθενείς με λέμφωμα (146). Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, η προθρομβωτική δράση των παραγώγων πλατίνας έχει αποδοθεί στην αυξημένη δραστηριότητα του TF και στην επαγόμενη απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την απελευθέρωση εξωκυττάρων κυστιδίων (147, 148).

- VORINOSTAT

Η επιγενετική ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων από μικρά μόρια αναστολείς των αποακετυλασών της ιστόνης (HDACs) είναι ένα νέο είδος θεραπείας των κακοηθειών. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν αντινεοπλασματικοί παράγοντες ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες. Το Vorinostat είναι ένας αναστολέας της κατηγορίας αυτής που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ασθενών σε ανθεκτικό ή υποτροπιάζον δερματικό T λέμφωμα (CTCL) μετά από δύο τύπους συστηματικής θεραπείας. Το Vorinostat επάγει την έκφραση της φωσφατιδυλοσερίνης και την προπηκτική δραστηριότητα στην επιφάνεια των λεμφοειδών κυττάρων,

καθώς επίσης και την έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης και ιστικού παράγοντα στην επιφάνεια των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων (56).

- IBRUTINIB

Το Ibrutinib αποτελεί έναν μη αναστρέψιμο αναστολέα της τυροσινικής κινάσης και έχει εγκριθεί για τη θεραπεία κάποιων Β αιματολογικών κακοηθειών. Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν Ibrutinib, οι 22 από τους 565 (3,9%) εμφάνισαν θρόμβωση. Η πλειοψηφία από αυτές (16/22) ήταν αρτηριακές, συγκεκριμένα το 37,5% ήταν οξεία εγκεφαλικά επεισόδια. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η εμφάνιση οξέων εγκεφαλικών επεισοδίων συσχετίστηκε με τη συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής, μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, λόγω της καρδιοτοξικότητας του Ibrutinib. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν φλεβική θρόμβωση, οι τρεις έφεραν κεντρική φλεβική γραμμή και οι τρεις ήταν νοσηλευόμενοι και/ή κατακεκλειμμένοι. Σαν παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης στους ασθενείς που λάμβαναν Ibrutinib θεωρήθηκαν το ιστορικό αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης και η ηλικία (57).

5.2 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ CAR- T CELLS

Η θεραπεία με T- λεμφοκύτταρα με χημειρικό υποδοχέα αντιγόνου (Chimeric antigen receptor CAR- T- cell therapy) είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη θεραπεία για τους ασθενείς με υποτροπιάζον/ ανθεκτικό non- Hodgkin λέμφωμα (NHL) από B κύτταρα που στοχεύει σε υποδοχείς όπως CD19, CD20 οδηγώντας σε ύφεση της νόσου. Ωστόσο κυρίως κατά τον πρώτο μήνα μετά τη θεραπεία με CAR- T λεμφοκύτταρα εμφανίζονται διαταραχές αιμόστασης τόσο θρομβωτικές, όσο και αιμορραγικές, οι οποίες σχετίζονται εν μέρει με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS- cytokine release syndrome), που αναπτύσσεται στο περίπου 50% των ασθενών. Υπάρχουν λίγα δεδομένα για τους παράγοντες κινδύνου, την επίπτωση και τη διαχείριση της φλεβικής (VTE) και αρτηριακής (ATE) θρομβοεμβολικής νόσου μετά τη θεραπεία με CAR- T κύτταρα (65, 66).

Σε αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 148 ασθενείς με DLBCL που έλαβαν θεραπεία με CD19 CAR T κύτταρα, το 11% (16/ 148) εμφάνισε επεισόδιο VTE μετά την έναρξη της θεραπείας. VTE εμφανίστηκε συχνότερα σε ασθενείς που εμφάνισαν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, κατά το τροποποιημένο σύστημα ταξινόμησης Lee. Σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εμφάνισαν θρόμβωση, η ογκώδης νόσος (>10cm), καθώς και το επηρεασμένο λειτουργικό στάδιο των ασθενών (Eastern Cooperative Oncology Group- ECOG $\geq$ 2), σχετίστηκαν με στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση νέου επεισοδίου VTE ($p=0,01$). Επίσης, στο 25%

του συνόλου των θρομβώσεων (4 ασθενείς) η θρόμβωση σχετίστηκε με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Η συνολική επίπτωση της θρόμβωσης στη συγκεκριμένη μελέτη, είναι αντίστοιχη με την παρατηρούμενη επίπτωση σε ασθενείς με πρωτοδιάγνωση DLBCL, που έχει υπολογιστεί περίπου 10%. Έτσι, ο προϋπάρχων κίνδυνος του ανθεκτικού/υποτροπιάζοντος λεμφώματος σε συνδυασμό με τη φλεγμονή που προκαλείται από τη θεραπεία με CAR T κύτταρα οδηγεί σε μία υπερπηκτική κατάσταση (67).

Σε μια ακόμη μελέτη που διενεργήθηκε από τους Parks et al, ορίστηκε η επίπτωση, οι παράγοντες κινδύνου, η διαχείριση και η έκβαση των περιπτώσεων VTE και ATE σε 60 ημέρες παρακολούθησης μετά από θεραπεία με CAR- T κύτταρα σε 37 ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον NHL. Η συνολική επίπτωση εμφάνισης VTE ήταν 9% και το 75% των επεισοδίων σχετίστηκε με την παρουσία κεντρικής φλεβικής γραμμής. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης ήταν οι 20 ημέρες από την έγχυση. Δεν εμφανίστηκαν επεισόδια ATE (68).

Έγινε μελέτη σε 127 ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον DLBCL και Β οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που έλαβαν θεραπεία με CAR- T κύτταρα. Έγινε παρακολούθηση για τρεις μήνες και το 9,4% (12 ασθενείς) εμφάνισε αιμορραγία, ενώ το 6,3% (8 ασθενείς) θρόμβωση, κυρίως κατά τον πρώτο μήνα μετά τη θεραπεία. Ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας αξιολογήθηκαν η μεγαλύτερη ηλικία και ο χαμηλότερος αριθμός των αιμοπεταλίων, και σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό τα χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου και η υψηλότερη γαλακτική αφυδρογονάση. Από τα επεισόδια θρόμβωσης τα δύο (25%) σχετίστηκαν με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, και τα 3 (38%) ταυτόχρονα με προοδευτική νόσο. Ως επιπλέον παράγοντας κινδύνου εκτιμήθηκε το ιστορικό θρόμβωσης, καθώς η επίπτωση της θρόμβωσης σε ασθενείς με ιστορικό VTE ήταν 12%, ενώ σε εκείνους χωρίς ιστορικό VTE 5% (69).

Σε μία προοπτική μελέτη αναλύθηκε η πήξη/ινωδόλυση σε 25 ασθενείς με DLBCL που έλαβαν θεραπεία με CAR- T κύτταρα. Έγινε λήψη δειγμάτων περιφερικού αίματος σε 3 χρονικές στιγμές: πριν την έγχυση των CAR- T κυττάρων και τις ημέρες 3 και 13 μετά την έγχυση. Μετά την έγχυση, 24/25 ασθενείς εμφάνισαν CRS, ενώ στους 13 απαιτήθηκε η χορήγηση Tocilizumab, ενός αναστολέα της IL- 6. Κατά την έναρξη του CRS παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα συνολικά επίπεδα του PAI- 1 στο πλάσμα των ασθενών, με σχεδόν διπλασιασμό της μέσης τιμής του. Αυτή η σχετιζόμενη με την υποϊνωδόλυση υπερπηκτική κατάσταση παρατηρήθηκε ακόμη και σε ασθενείς με ήπιο CRS και λύθηκε σταδιακά μετά την υποχώρηση του CRS με αποκατάσταση του PAI-1 στα φυσιολογικά επίπεδα χωρίς οργανικές βλάβες. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια του CRS, με βασικότερη την IL-6, προκαλούν αύξηση του

PAI-1, αλλά και ενδοθηλιακή βλάβη και υπερέκφραση ιστικού παράγοντα, η οποία ενεργοποιεί το εξωγενές μονοπάτι της πήξης και σχηματισμό θρόμβων. Η βαρύτητα του CRS σχετίστηκε με τη βαρύτητα της παρατηρούμενης θρομβοπάθειας, οδηγώντας σε υποκλινική θρομβοπάθεια που δεν απαιτεί θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασθενείς με ήπιο CRS, μέχρι σημαντική θρομβοπάθεια, μαζί με ενδοθηλιοπάθεια και οργανική ανεπάρκεια σε περιπτώσεις βαρύτερου CRS. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η υπερπηκτική κατάσταση ήταν ήπια και παρέμεινε σε υποκλινικό στάδιο, χωρίς να παρατηρηθεί ο σχηματισμός θρόμβων. Επίσης παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του PAI-1 και της αύξησης των πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP, ινωδογόνο) (70).

5.3 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) αποτελεί μια θεραπεία για τις προχωρημένες/ επιθετικές αιματολογικές κακοήθειες, καθώς και την αντιμετώπιση των υποτροπών τους και περιλαμβάνει την αυτόλογη και την αλλογενή. Η HSCT χαρακτηρίζεται από την παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων, λήψη χημειοθεραπείας και η αλλογενής HSCT περιλαμβάνει επιπλέον ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ως προφύλαξη για την απόρριψη του μοσχεύματος. Σημαντικές επιπλοκές μετά από αλλογενή HSCT αποτελούν η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE), η νόσος του μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή (Graft Versus Host Disease- GvHD) και η εμφάνιση λοιμώξεων. Οι ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού δεν βρίσκονται σε κίνδυνο GvHD και έχουν χαμηλότερο κίνδυνο φλεβοαποφρακτικής νόσου.

Η επίπτωση, οι παράγοντες κινδύνου και η έκβαση της θρόμβωσης μετά από αλλογενή HSCT σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε μελέτη που έγινε σε 2276 ασθενείς με αλλογενή HSCT, με ένα μέσο follow-up 50 μηνών, η επίπτωση της VTE ήταν 8,3% (190 ασθενείς). Η αθροιστική συχνότητα στον 1 χρόνο ήταν 5,5% και στα 2 χρόνια 7,1%. Ως παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν η εμφάνιση οξείας ή χρόνιας GVHD (Hazard ratio (HR)= 2.05 και 1.71 αντίστοιχα), καθώς και το προηγούμενο ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης πριν τη μεταμόσχευση (21,4% VS 8,9%). Η πλειοψηφία των ασθενών (62,3%) εμφάνισε DVT κάτω άκρου ή πνευμονική εμβολή, με μέσο όρο εμφάνισης 9,2 μήνες (0,2- 72,3) μετά τη μεταμόσχευση, ενώ το 30% εμφάνισε θρόμβωση άνω άκρου με σημαντικά μικρότερο χρόνο εμφάνισης (1,3 μήνες), η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις σχετίστηκε με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, κάθε επεισόδιο VTE σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα μη σχετιζόμενη με υποτροπή (HR= 1,47, 95% CI 1,08-

2.00, $p=0,015$), με εξαίρεση τη θρόμβωση του άνω άκρου η οποία δεν είχε επίδραση στην κλινική έκβαση και τη θνητότητα. Παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης άνω άκρου θεωρήθηκε η ένταση του σχήματος της χημειοθεραπείας, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις VTE, παράγοντας κινδύνου ήταν η συμμετοχή του μυελού στη νόσο (71).

Η συσχέτιση του GvHD με την εμφάνιση VTE θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με την επαγόμενη από το GvHD προφλεγμονώδη κατάσταση. Το Sirolimus που έλαβαν οι ασθενείς σαν προφύλαξη ή θεραπεία για το GvHD, αν και σχετίζεται με αγγειακή δυσλειτουργία, που μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακές επιπλοκές, όπως VTE, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν σχετίστηκε με την εμφάνιση VTE.

Ο ρόλος του GvHD στην επίπτωση της σχετιζόμενης με HSCT VTE, επαληθεύτηκε σε μια μετα- ανάλυση που συμπεριέλαβε 17 μελέτες αλλογενούς και 10 αυτόλογης HSCT στις οποίες συμμετείχαν 6693 ασθενείς. Αν και η συνολική επίπτωση της VTE ήταν 5%, στους ασθενείς που εμφάνισαν GvHD, η επίπτωση της θρόμβωσης ήταν στο οξύ 47% και στο χρόνιο 35% (75).

Οι ενδείξεις χορήγησης θρομβοπροφύλαξης, η βέλτιστη χρονική στιγμή έναρξης της, καθώς και ο συνυπάρχων κίνδυνος αιμορραγίας μετά από αλλογενή HSCT δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 1703 ασθενείς που υποβλήθηκαν για πρώτη φορά σε αλλογενή HSCT, διαμορφώθηκε ένα προγνωστικό μοντέλο που ονομάστηκε “HIGH-2-LOW”, το οποίο περιλάμβανε 7 παράγοντες κινδύνου. Το μοντέλο HIGH-2-LOW αποτελεί ένα δυνητικά χρήσιμο κλινικό μοντέλο αναγνώρισης της ομάδας ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση VTE μετά από αλλογενή μεταμόσχευση στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων, καθώς και αναγνώρισης των ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από την έγκαιρη θρομβοπροφύλαξη μετά την ανάκαμψη των αιμοπεταλίων τους στις 30 ημέρες. Κατά τις 30 πρώτες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση αναμένεται σοβαρή θρομβοπενία η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επομένως η θρομβοπροφύλαξη δεν συνίσταται μετά από αυτή τη χρονική περίοδο.

Οι παράγοντες κινδύνου που αξιολογήθηκαν ως σημαντικοί για την εμφάνιση VTE ήταν το ιστορικό DVT σχετιζόμενης με κεντρική φλεβική γραμμή(+1), ιστορικό πνευμονικής εμβολής ή DVT κάτω άκρου (+2), νοσηλεία κατά την ημέρα 30 (+1), GvHD grade 3-4 (+1), διάγνωση λεμφώματος (+1), παχυσαρκία με δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 35kg/m^2 (+1), αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) μεγαλύτερο από $11.000/\mu\text{L}$ (+1). Ο υψηλός αριθμός WBC ενδεχομένως να υποδεικνύει συνυπάρχουσα λοίμωξη και φλεγμονή που προδιαθέτει σε εμφάνιση VTE. Με βάση αυτή την κατηγοριοποίηση οι ασθενείς χωρίστηκαν στους χαμηλού κινδύνου (Low risk- score=0, 921 ασθενείς), στους ενδιάμεσου κινδύνου (intermediate risk-

score=1, 507 ασθενείς), και στου υψηλού κινδύνου (score $\geq$ 2, 275 ασθενείς).

Η συνολική επίπτωση VTE ήταν 4,9% στις 100 ημέρες και 8% στις 360 ημέρες. Η επίπτωση της VTE στην ομάδα υψηλού κινδύνου ήταν 10,3% (25/275) στις 100 ημέρες συγκρινόμενο με επίπτωση 3,6% (17/507) στους ενδιάμεσου κινδύνου, και 1,5% (14/921) στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης VTE (VTE Odds ratios) στις 100 ημέρες ήταν 5,87 (95% confidence interval [CI], 2.98-11.57) και 2.71 (95% CI, 1.38-5.35) στους ασθενείς υψηλού/ ενδιάμεσου κινδύνου και χαμηλού κινδύνου αντίστοιχα (74).

Το ιστορικό GvHD και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) σαν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VTE επαληθεύτηκαν σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 734 ασθενείς με NHL μετά από μεταμόσχευση HSC, με ένα μέσο follow-up 8,1 χρόνια και συγκρίθηκαν με έναν υγιή πληθυσμό. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο VTE (OR= 4.61 για την αλλογενή, OR= 1.75 για την αυτόλογη). Η αθροιστική συχνότητα της VTE ήταν 6,3% στα 5 χρόνια και 8,1% στα 10 χρόνια. Στην αυτόλογη μεταμόσχευση, η διάγνωση στεφανιαίας νόσου και η προηγούμενη θεραπεία με καρμουςτίνη σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο VTE (76).

Μία πρόσφατη μετα- ανάλυση 12 μελετών με ασθενείς που έλαβαν αλλογενή μεταμόσχευση μυελού έδειξε μία αθροιστική συχνότητα VTE στο 4% των ασθενών, με σημαντική ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες ($I^2 = 80$) (72). Η μεγαλύτερη μελέτη κοορτής σε 1514 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού (περίπου το 60% αυτόλογη) το 4,6% των ασθενών εμφάνισε VTE (73), σε χρονικό διάστημα 6 μηνών παρακολούθησης.

5.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΓΡΑΜΜΗ

Η παρουσία Κεντρικής Φλεβικής Γραμμής (ΚΦΓ) έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση θρομβώσεων. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε ανάμεσα σε 416 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έφεραν ΚΦΓ για χρονικό διάστημα παρακολούθησης 3 μηνών, η συνολική επίπτωση των εμφανιζόμενων θρομβώσεων ήταν 12%. Το 65% αυτών περιλάμβανε θρομβώσεις άνω άκρου σχετιζόμενες με τον καθετήρα (επίπτωση 1,5%) και απόφραξη/ δυσλειτουργία ΚΦΓ θρομβωτικής αιτιολογίας (επίπτωση 6,1%) (78).

Οι περιφερικά εισερχόμενοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (PICCs) χρησιμοποιούνται ευρέως σε ασθενείς με κακοήθειες. Η χρήση τους έχει σχετιστεί με αύξηση της επίπτωσης της φλεβικής θρόμβωσης. Σε μια μελέτη διερευνήθηκε η επίπτωση της σχετιζόμενης με τους PICCs θρόμβωσης και

συγκρίθηκε με άλλους τύπους καρκίνου. Συνολικά συμμετείχαν 8028 ενήλικες ασθενείς με κακοήθειες και τοποθέτηση PICCs. Οι 249 (3,1%) εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση άνω άκρου. Η εμφάνιση της θρόμβωσης άνω άκρου που σχετίζεται με τον καθετήρα ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με λέμφωμα συγκριτικά με τις υπόλοιπες κακοήθειες (40/565, 7,1% VS 209/7463, 2,8%, $p < 0.001$). Η διάγνωση λεμφώματος αναγνωρίστηκε σαν ένας παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση DVT άνω άκρου σε ασθενείς με PICC. (80).

Αντίστοιχα, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 220 ασθενείς με λέμφωμα και PICC, το 25% (55 ασθενείς) εμφάνισαν σχετιζόμενη με PICC θρόμβωση. Ως προς τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εμφάνισαν θρόμβωση, στατιστικά σημαντικές διαφορές εμφανίστηκαν ως προς το ιστορικό θρόμβωσης, τον αιματοκρίτη, τις τιμές των D- dimer και την παρουσία οιδήματος κάτω άκρων, τα οποία ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που εμφάνισαν θρόμβωση (79).

Μια ακόμη μελέτη που υποδεικνύει την επίδραση της ΚΦΓ στην εμφάνιση VTE διενεργήθηκε από τους David et al. Στη μελέτη συμμετείχαν 87 ασθενείς, 43 από τους οποίους έλαβαν DA-EPOCH-R και 44 R- CHOP (77). Οι ασθενείς είχαν επιθετικό NHL, η πλειοψηφία DLBCL ή πρωτοπαθές B λέμφωμα μεσοθωρακίου σε προχωρημένο στάδιο. Το σχήμα DA- EPOCH- R (Ετοποσίδη, Πρεδνιζόνη, Βινκριστίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, rituximab), αποτελεί ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται στη θεραπεία συγκεκριμένων τύπων επιθετικού non- Hodgkin λεμφώματος (NHL), συμπεριλαμβανομένων του πρωτοπαθούς B λεμφώματος μεσοθωρακίου, του λεμφώματος Burkitt, και του υψηλού βαθμού B λεμφώματος με μεταθέσεις MYC, BCL2 και/ ή BCL6. Η χορήγηση του DA-EPOCH- R, απαιτεί τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα και εισαγωγή στο νοσοκομείο, σε αντίθεση άλλα σχήματα, όπως το R- CHOP.

Στην κατηγορία των ασθενών που έλαβε DA- EPOCH- R, εμφανίστηκε αυξημένο ποσοστό θρομβώσεων, το οποίο δεν σχετίστηκε με το είδος της θεραπείας, αλλά με την παρουσία ΚΦΓ. Συγκεκριμένα, από τους ασθενείς που έλαβαν DA- EPOCH- R όλοι έφεραν κεντρική φλεβική γραμμή, ενώ οι 12 από εκείνους που έλαβαν R- CHOP έφεραν κεντρική φλεβική γραμμή. Από τους ασθενείς που έλαβαν DA- EPOCH- R οι 15/43 (35%) εμφάνισαν VTE, η οποία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ήταν σχετιζόμενη με τον καθετήρα (9/15). Από τους ασθενείς που έλαβαν R-CHOP οι 8/44 (18%) εμφάνισαν VTE. Οι 5 από τους ασθενείς αυτούς, έφεραν κεντρική γραμμή για τη λήψη της χημειοθεραπείας, όμως μόνο σε έναν από αυτούς η VTE σχετίστηκε με τη γραμμή. Συνολικά, οι ασθενείς που έφεραν κεντρικό φλεβικό καθετήρα εμφάνισαν VTE σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας που έλαβαν (20/55 ασθενείς (36%)), συγκριτικά με εκείνους που δεν έφεραν ΚΦΓ (3/32 (9%)).

6. ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (ASCO, ESMO, ISTD, ITAC, NCCN, SEOM) (81- 87), σύσταση για θρομβοπροφύλαξη έχουν όλοι οι νοσηλεύόμενοι ογκολογικοί ασθενείς με περιορισμένη κινητικότητα ή οξεία νόσο, όπως λοίμωξη, όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής. Δεν συνίσταται η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης στις προγραμματισμένες εισαγωγές για λήψη χημειοθεραπείας ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Επίσης, η θρομβοπροφύλαξη συνίσταται κατά την περιεγχειρητική περίοδο σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μείζον χειρουργείο, επί απουσίας αντενδείξεων.

Σχετικά με τους περιπατητικούς ασθενείς με ενεργό κακοήθεια που πρόκειται να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία, η θρομβοπροφύλαξη συνίσταται στους ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου σύμφωνα με τα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα θρόμβωσης. Σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες, ως ασθενείς υψηλού κινδύνου ορίζονται οι ασθενείς που συμπληρώνουν Score ≥ 2 στο προγνωστικό μοντέλο θρόμβωσης Khorana, ανεξαρτήτως της υποκείμενης κακοήθειας.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Κλινικής Ογκολογίας (ESMO Guidelines), σαν όριο πάνω από το οποίο προτείνεται η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης ορίζεται ο εκτιμώμενος κίνδυνος VTE πάνω από 8-10% σύμφωνα με τα score εκτιμώμενου κινδύνου, όπως το Khorana, το Vienna- CATS και το COMPASS- CAT.

7. ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ

Οι ογκολογικοί ασθενείς εμφανίζουν υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, περίπου 7 φορές μεγαλύτερο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (88). Ωστόσο ο κίνδυνος αυτός διαφέρει λόγω της μεγάλης ετερογένειας των ογκολογικών ασθενών, ανάλογα με το είδος της κακοήθειας και τα χαρακτηριστικά της νόσου, το στάδιο, τη λαμβανόμενη θεραπεία, αλλά και ως προς χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τον ασθενή. Έτσι, η αξιολόγηση των ασθενών υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη θρόμβωσης και η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής είναι σημαντική. Καθώς το λέμφωμα αποτελεί μια νόσο με εξαιρετικά μεγάλη ετερογένεια, η επίπτωση της θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα εμφανίζει εύρος από 5% μέχρι 59,5% και είναι υψηλότερη στα non- Hodgkin λεμφώματα συγκριτικά με τα Hodgkin (89). Όπως και στις υπόλοιπες αιματολογικές κακοήθειες, η χρήση αντιπηκτικής αγωγής θέλει ιδιαίτερη προσοχή εξαιτίας της σχετιζόμενης με τη νόσο ή με τη θεραπεία θρομβοπενίας, επομένως η ανεύρεση των ασθενών

με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης είναι ιδιαίτερα σημαντική. Τα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα θρόμβωσης στοχεύουν στην αναγνώριση των ασθενών αυτών και η εφαρμογή τους στους ασθενείς με λέμφωμα θα συζητηθεί στη συνέχεια.

- KHORANA RISK SCORE (KRS)

Το πρώτο και πιο γνωστό προγνωστικό μοντέλο θρόμβωσης σε ασθενείς με κακοήθειες δημιουργήθηκε το 2008 από τους Khorana et al (90) και είναι γνωστό ως Khorana Risk Score (KRS). Το μοντέλο αυτό διαμορφώθηκε με βάση μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 4066 περιπατητικοί ογκολογικοί ασθενείς με μεγάλο αριθμό συμπαγών και αιματολογικών κακοηθειών. Λέμφωμα είχε το 12,6% των ασθενών που αξιολογήθηκαν στη μελέτη. Η μέση περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 74 ημέρες και η διαμόρφωση του μοντέλου έγινε συνολικά και δεν ήταν ειδική για κάθε τύπο κακοήθειας. Ως παράγοντες κινδύνου ορίστηκαν το είδος της κακοήθειας, ο δείκτης μάζας σώματος του ασθενή (BMI), και οι τιμές των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και των αιμοπεταλίων.

Μελέτες που ακολούθησαν για την επαλήθευση του KRS σε ασθενείς με λέμφωμα, κατέληξαν στο ότι το KRS δεν προβλέπει με ακρίβεια τους ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (39, 91, 92). Σε μια μετα- ανάλυση που διενεργήθηκε από τους Mulder et al, αξιολογήθηκε το KRS σε 34555 ογκολογικούς περιπατητικούς ασθενείς σε ένα χρόνο παρακολούθησης 6 μηνών. Θεωρήθηκε ότι το Khorana επιτυγχάνει στην αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου που μπορούν να ωφεληθούν από τη θρομβοπροφύλαξη, ωστόσο δεν εμφανίζει αξιοπιστία στη διαμόρφωση των ομάδων χαμηλού κινδύνου, καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό θρομβώσεων εμφανίστηκε στις ομάδες αυτές. Σημειώθηκε ότι η ένταξη στην ομάδα υψηλού κινδύνου των ασθενών που είχαν score μεγαλύτερο ή ίσο του 2, έναντι του 3 που χρησιμοποιούνταν, βελτίωνε την πρόβλεψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών από το 23% στο 55% (93).

- NEΑΣ ΓΕΝΙΑΣ SCORE ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΑ ΣΤΟ KHORANA: VIENNA CANCER AND THROMBOSIS STUDY (CATS) SCORE, PROTECT, ONCOTEV, CATS/ MICA

Τα νέας γενιάς score που βασίζονται στο KRS, έχουν την ίδια δομή με αυτό και περιλαμβάνουν επίσης βιοδείκτες ειδικούς για την υπερπηκτικότητα. Το Vienna- CATS score περιλαμβάνει την προσθήκη των D- dimers και της P-selectin στο KRS (94, 101). Η συγκεκριμένη μελέτη συμπεριέλαβε 249 ασθενείς με λέμφωμα (17% των ασθενών που συμμετείχαν). Το συγκεκριμένο score φάνηκε να έχει υψηλότερη θετική προγνωστική αξία από το Khorana (42,9%), αλλά και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (98,2%), ωστόσο δεν έχει επαληθευτεί.

Το ONKOTEV είναι ένα score που έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με συμπαγείς κακοήθειες. Χαρακτηρίζεται από την προσθήκη τριών παραγόντων κινδύνου στο KRS οι οποίοι περιλαμβάνουν ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, μεταστατική νόσο και μακροσκοπική συμπίεση του αγγειακού ή του λεμφικού συστήματος από τον όγκο, που έχει τεκμηριωθεί απεικονιστικά (102).

Το CATS/ MICA είναι ένα νέο προγνωστικό μοντέλο που διαμορφώθηκε πρόσφατα από τους Pabinger et al και αξιολογεί μόνο δύο παραμέτρους: τον τύπο του όγκου και μια συνεχή καμπύλη μέτρησης των επιπέδων των D-dimer, με διαφορετική κλίμακα μέτρησης ανάλογα με τον τύπο του όγκου (103). Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 2.255 ασθενείς, το 17% των οποίων είχαν λέμφωμα. Το CATS/ MICA αποτελεί ένα εύκολο στην κλινική πράξη εργαλείο για την γρήγορη τεκμηρίωση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου στους εξωνοσοκομειακούς ογκολογικούς ασθενείς, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση για τον έλεγχο της αξιοπιστίας του.

- THROLY SCORE

Το ThroLy αποτελεί ένα ειδικό προγνωστικό μοντέλο θρόμβωσης για τους ασθενείς με λέμφωμα, που αναπτύχθηκε από τους Antic et al, μετά από μελέτη σε 1820 εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Ήταν το πρώτο προγνωστικό μοντέλο για το λέμφωμα που συνδύασε παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο με παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή και τις συννοσηρότητές του. Ως παράγοντες κινδύνου αξιολογήθηκαν το προηγούμενο επεισόδιο ATE/ VTE, η περιορισμένη κινητικότητα του ασθενή (ECOG 2-4), παχυσαρκία ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), εξωλεμφαδενική εντόπιση, συμμετοχή μεσοθωρακίου, ουδετεροπενία και τιμή αιμοσφαιρίνης (Hb) $< 100 \text{ g/L}$. Το μοντέλο εμφάνισε αρνητική προγνωστική αξία 98,5%, θετική προγνωστική αξία 25,1%, ευαισθησία 75,4% και ειδικότητα 87,5%. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου θρόμβωσης η θετική προγνωστική αξία ήταν 65,2% (97). Ωστόσο, στη μελέτη των Rupa- Matysek et al σε 428 με λέμφωμα, η αξιοπιστία του ThroLy αμφισβητήθηκε καθώς το 48% των επεισοδίων θρόμβωσης συνέβη σε ασθενείς χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου σύμφωνα με το score (98). Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη των Onur Kirkizlar et al, στην οποία περίπου το 50% των επεισοδίων θρόμβωσης συνέβη σε ασθενείς χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου σύμφωνα με το ThroLy (89).

- HOHAUS ET AL

Ένα ακόμη προγνωστικό μοντέλο θρόμβωσης αναπτύχθηκε από τους Hohaus et al μετά από μελέτη σε 857 ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθέν λέμφωμα. Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται το πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ, η ογκώδης νόσος ($> 10 \text{ cm}$) και το μειωμένο λειτουργικό στάδιο (ECOG ≥ 2). Το συγκεκριμένο μοντέλο, αναγνώρισε ως ασθενείς υψηλού κινδύνου

το 82% εκείνων που εμφάνισαν επεισόδιο θρόμβωσης, ωστόσο χρειάζεται επαλήθευση για την τεκμηρίωση της αξιοπιστίας του(99).

- MDACC CAT

Το MDACC CAT αποτελεί ένα νέο πολυπαραγοντικό μοντέλο, κατά το οποίο η παρουσία μεταστατικής νόσου, το σχήμα χημειοθεραπείας που περιλαμβάνει πλατίνα, η χρήση ερυθροποιητίνης, καθώς και κακοήθειες με πρωτοπαθή εντόπιση το γαστρεντερικό σύστημα, καθώς και ορμώμενες από κεφαλή- τράχηλο, πνεύμονα ή γυναικολογικές κακοήθειες αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης. Το συγκεκριμένο μοντέλο εμφάνισε μία καλή διακριτική ικανότητα με c- index 0.74, ωστόσο δεν έχει επαληθευτεί. (95)

- TIC- ONCO SCORE και TIC- LYMPHO SCORE

Το Tic- Onco αποτελεί ένα ιδιαίτερο προγνωστικό μοντέλο, καθώς περιλαμβάνει γενετικούς παράγοντες κινδύνου. Αποτελείται από γενετικές παραμέτρους που σχετίζονται με το θρομβωτικό κίνδυνο, BMI > 25, οικογενειακό ιστορικό και τον ιστό του πρωτοπαθούς όγκου. Η θετική προγνωστική του αξία ήταν 37%, μεγαλύτερη δηλαδή από του Khorana που ήταν 22%. Ωστόσο δεν έχει επαληθευτεί και η εφαρμογή του στην κλινική πράξη εμποδίζεται από την περιορισμένη διαγνωστική ικανότητα των διαφορετικών γενετικών εργαστηρίων (96). Σαν παραλλαγή του Tic- Onco score που απευθύνεται στους συμπαγείς όγκους, αναπτύχθηκε το Tic- Lympho score για τα λεμφώματα. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί The F5 rs6025, F5 rs4524, F13 rs5985, SERPINA10 rs2232698 σε συνδυασμό με κλινικές παραμέτρους που περιλάμβαναν την κατάκλιση του ασθενή, το στάδιο της νόσου κατά Ann Arbor, τη συμμετοχή του μεσοθωρακίου, τον τύπο του όγκου και το ιστορικό θρόμβωσης, σχετίστηκαν με εμφάνιση θρομβώσεων. Στη μελέτη αναδείχτηκε ότι η προγνωστική ικανότητα του συγκεκριμένου μοντέλου υπερέχει συγκριτικά με το Khorana και το ThroLy. Παρ' όλα αυτά οι γενετικές παράμετροι του συγκεκριμένου μοντέλου το καθιστούν δύσκολο να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη και απαιτούνται περεταίρω μελέτες για την επαλήθευσή του (100).

Τα παραπάνω προγνωστικά μοντέλα συσχετίζουν πολλές διαφορετικές παραμέτρους με την εμφάνιση θρόμβωσης σε ασθενείς με λέμφωμα. Ο σχεδιασμός ενός νέου μοντέλου που θα συνδυάζει τις παραπάνω παραμέτρους και θα είναι εύκολα εφαρμόσιμο στην κλινική πράξη είναι απαραίτητος για την αναγνώριση των ασθενών με υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο που πρόκειται να ωφεληθούν από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες η θρομβοπροφύλαξη στους ογκολογικούς ασθενείς ορίζεται με βάση το Khorana, ενός μοντέλου με χαμηλή ευαισθησία

και ειδικότητα για τους ασθενείς με λέμφωμα, η δημιουργία ενός score που θα συνεκτιμά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του λεμφώματος είναι σημαντική.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στη μηχανή αναζήτησης PubMed. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις- κλειδιά “lymphoma” και “thromboembolism”, κατά τη χρονική περίοδο από 1 Ιανουαρίου 1995 μέχρι 31 Δεκεμβρίου 2022. Από τα 484 αποτελέσματα έγινε επιλογή των κλινικών μελετών που ήταν σχετικές με το θέμα της αναζήτησης και τελικά χρησιμοποιήθηκαν 36 κλινικές μελέτες- 6 προοπτικές και 30 αναδρομικές. Στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 3- 6) παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των μελετών ως προς το σχεδιασμό τους, τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν, τα χαρακτηριστικά του λεμφώματος, την επίπτωση της θρόμβωσης, πιθανούς παράγοντες κινδύνου, καθώς και βιοδείκτες που αξιολογήθηκαν για την εκτίμηση του κινδύνου θρόμβωσης. Στο σύνολο των μελετών, η επίπτωση της θρόμβωσης εμφάνισε εξαιρετικά μεγάλο εύρος που κυμαινόταν από 3%- 35%. Στις επόμενες παραγράφους θα γίνει ανάλυση του εκτιμώμενου κινδύνου θρόμβωσης και των παραγόντων κινδύνου με βάση τις πληροφορίες που προκύπτουν από την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Η βιβλιογραφία που αντιστοιχεί στις παρακάτω παραγράφους είναι οι αναφορές 39, 40, 89, 99, 103-135, η οποία αναγράφεται αναλυτικά στους πίνακες που ακολουθούν.

8.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Είδος και εντόπιση θρόμβωσης

Στις 33 από τις 36 μελέτες έγινε αναφορά μόνο στην εμφάνιση φλεβικών θρομβώσεων (VTE) οι οποίες εμφάνισαν μεγαλύτερη επίπτωση συγκριτικά με τις αρτηριακές (3%- 35%). Στις τρεις μελέτες που καταγράφηκαν οι αρτηριακές θρομβώσεις, η επίπτωσή τους ήταν 0,3-3%.

Ως προς την εντόπιση των VTE έγινε αναφορά σε 11 από τις μελέτες. Η φλεβική θρόμβωση άνω άκρου και των φλεβών του τραχήλου εμφάνισε μέση επίπτωση 38%, αντίστοιχη με την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση του κάτω

άκρου που ήταν 40%. Πνευμονική εμβολή εμφανίστηκε στο 23% των περιπτώσεων.

- Συσχέτιση με ιστολογικό τύπο λεμφώματος

Η εμφάνιση θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin (HL) αξιολογήθηκε σε 15 κλινικές μελέτες. Η διάμεση επίπτωση της ήταν 6,7%, με εύρος 2,6%-40,6%.

Σχετικά με το λέμφωμα non- Hodgkin λέμφωμα (NHL), στις μελέτες που αξιολογήθηκε ως ενιαία κλινική οντότητα (4 μελέτες) η διάμεση επίπτωση ήταν 6% και το εύρος 4%- 13,4%. Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες που συμμετείχαν ασθενείς με NHL, η επίπτωση αναλύθηκε ξεχωριστά ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας. Ως λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας (hgNHL) αξιολογήθηκαν το Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL), το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL), το λεμφοβλαστικό λέμφωμα, καθώς και τα T λεμφώματα. Ως χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα (lgNHL) καταχωρήθηκαν το οζώδες λέμφωμα (FL), το λέμφωμα οριακής ζώνης, το λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα και το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα.

Σε 23 από τις μελέτες αξιολογήθηκε η επίπτωση της VTE σε ασθενείς με hgNHL. Η διάμεση επίπτωση βρέθηκε ότι είναι 11%, με ένα εύρος τιμών 4,5%-21,7%. Αντιστοίχως σε 15 μελέτες υπολογίστηκε ξεχωριστά η επίπτωση του DLBCL ως το πιο συχνά εμφανιζόμενο hgNHL και υπολογίστηκε παρόμοια επίπτωση VTE με διάμεσο 10,6% και εύρος 4,5%-21,2%. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, σαν όριο πάνω από το οποίο προτείνεται η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης ορίζεται ο εκτιμώμενος κίνδυνος VTE πάνω από 8-10% (87), επομένως το υψηλού βαθμού κακοήθειας NHL, μπορεί να θεωρηθεί ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση VTE.

Ως ξεχωριστές υποκατηγορίες hgNHL στις οποίες ο κίνδυνος εμφάνισης VTE υπολογίστηκε ακόμη μεγαλύτερος ήταν το πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ (PCNSL) και το πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β κύτταρα (PMBCL). Η επίπτωση της VTE στο PCNSL υπολογίστηκε σε 10 μελέτες με

διάμεση τιμή 22,5% και εύρος 8,33%-66,7%. Η επίπτωση της VTE στο PMBCL εκτιμήθηκε σε μία μελέτη ως 35,7%.

Στην ξεχωριστή εκτίμηση του λεμφώματος από T κύτταρα (PTCL), διάμεση επίπτωση του υπολογίστηκε 6,2% με εύρος 5%-17,8%. Ωστόσο, στη μελέτη του Lan et al (132), η επίπτωση της VTE στους διάφορους τύπους T λεμφωμάτων ήταν διαφορετική και ανάλογη με το βαθμό της κακοήθειας. Συγκεκριμένα, η επίπτωση στο αναπλαστικό λέμφωμα από T κύτταρα ήταν 13,2%, στην T λεμφοβλαστική λευχαιμία/ λέμφωμα 9,4%, ενώ σε λιγότερο επιθετικούς τύπους όπως το περιφερικό T λέμφωμα, το εξωλεμφαδενικό NK, το αγγειοανοσοβλαστικό και η σπογγοειδής μυκητίαση, η επίπτωση της θρόμβωσης υπολογίστηκε 4%.

Σχετικά με τα IgNHL, η επίπτωση της θρόμβωσης υπολογίστηκε σε 12 μελέτες. Η διάμεση επίπτωση της θρόμβωσης ήταν 4,7% με εύρος 1,5%-7,8%.

Συμπερασματικά, ο ιστολογικός τύπος του λεμφώματος και ο βαθμός κακοήθειας του επηρεάζει την επίπτωση της θρόμβωσης. Ως παράγοντας κινδύνου μπορούν να θεωρηθούν τα hgNHL με εκτιμώμενο κίνδυνο 11%. Ιδιαίτερες κατηγορίες με ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης είναι τα PCNSL και PMBCL με κίνδυνο 22,5% και 35% αντίστοιχα. Ωστόσο, το HL και το LgNHL εμφανίζουν χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης VTE με εκτιμώμενο κίνδυνο 6,7% και 4,7% αντίστοιχα.

- Ογκώδης νόσος/ Εμπλοκή μεσοθωρακίου

Η παρουσία ογκώδους νόσου (bulky disease), δηλαδή η ύπαρξη προσβεβλημένου λεμφαδένα μεγαλύτερου των 7- 10cm, αξιολογήθηκε σε 15 μελέτες στις οποίες θεωρήθηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση VTE, σχεδόν διπλασιάζοντας τον κίνδυνο εμφάνισής της. Η ύπαρξη ογκώδους νόσου οδηγεί πιθανώς στη συμπίεση ζωτικών οργάνων, σε μείωση της αιματικής ροής στο φλεβικό δίκτυο και κατ' επέκταση σε υπερπηκτικότητα, αυξάνοντας τον κίνδυνο VTE. Υπέρ αυτής της υπόθεσης είναι η συσχέτιση μεταξύ του ιστού που ανευρίσκεται ο όγκος και της εντόπισης της θρόμβωσης που αναφέρεται στη βιβλιογραφία (104). Για παράδειγμα, η υψηλή επίπτωση της θρόμβωσης σε ασθενείς με πρωτοπαθές

λέμφωμα μεσοθωρακίου και η συσχέτισή της με την εντόπιση της μάζας (υποκλείδιος φλέβα, σφαγίτιδα, άνω κοίλη, μασχαλιαία), υποδεικνύει ότι η συμπίεση των μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου είναι συχνή στους ασθενείς αυτούς, μία συνθήκη που προδιαθέτει στην εμφάνιση VTE (120). Στη μελέτη των Yang et al (122), η σημαντικά υψηλότερη επίπτωση της VTE σε ασθενείς με HL (40%) αποδόθηκε στη μεγαλύτερη πιθανότητα ογκώδους νόσου στους ασθενείς αυτούς, αν και δεν υπήρχε η αντίστοιχη καταγραφή δεδομένων. Ακόμη και στην περίπτωση των Borchmann et al (39), που δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ογκώδους νόσου και εμφάνισης VTE, σχεδόν το 10% των επεισοδίων VTE σχετίστηκε με πιεστικά φαινόμενα από τον όγκο στα γειτονικά αγγεία.

- Συσχέτιση με προχωρημένο κλινικό στάδιο νόσου

Στις 27 μελέτες αξιολογήθηκε το κλινικό στάδιο της νόσου κατά Ann Arbor ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη VTE. Στο 70,4% (19/27) εμφανίστηκε υψηλότερη επίπτωση VTE στα προχωρημένα κλινικά στάδια (III-IV) κατά Ann Arbor, ενώ στο 15% μόνο η εξωλεμφαδενική επέκταση της νόσου (στάδιο IV) θεωρήθηκε παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση VTE. Συνολικά, το στάδιο IV κατά Ann Arbor σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE στο 85% των περιπτώσεων, ωστόσο σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις η διαφορά δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση.

- Συσχέτιση με λειτουργικό στάδιο ασθενούς (ECOG)

Σε 17 από τις μελέτες το μειωμένο λειτουργικό στάδιο του ασθενούς (ECOG $\geq$ 2, Πίνακας 1), αξιολογήθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη VTE και βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση στους ασθενείς αυτούς. Το μειωμένο λειτουργικό στάδιο του ασθενή και η μερική έως πλήρης ακινητοποίησή του οδηγεί σε φλεβική στάση και μειωμένη αιματική ροή στο φλεβικό δίκτυο και αυξημένη εμφάνιση VTE, κυρίως στα κάτω άκρα (97).

- Συσχέτιση με ιστορικό VTE/ ATE

Σε 10 από τις μελέτες το ιστορικό VTE/ ATE σχετίστηκε με την εμφάνιση VTE. Στις υπόλοιπες μελέτες δεν διευκρινίστηκε ή έγινε αποκλεισμός από τη

Score	Λειτουργικό στάδιο ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (133)
0	Πλήρως λειτουργικός, ικανός να ανταποκριθεί σε όλες τις δραστηριότητές του χωρίς περιορισμούς
1	Περιορισμός στην έντονη σωματική δραστηριότητα, αλλά περιπατητικός και ικανός να ανταποκριθεί σε καθημερινές δραστηριότητες, όπως δουλειά γραφείου ή δουλειές του σπιτιού
2	Περιπατητικός και ικανός για αυτοεξυπηρέτηση, αλλά δεν μπορεί να συμμετέχει σε εργασιακές δραστηριότητες
3	Περιορισμένη αυτοεξυπηρέτηση, ακινητοποιημένος στο κρεβάτι ή στην καρέκλα περισσότερο από το 50% της ημέρας
4	Πλήρως ακινητοποιημένος στο κρεβάτι ή στην καρέκλα, αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης
5	Νεκρός

μελέτη των ασθενών με ιστορικό VTE.

- Μέσος χρόνος εμφάνισης VTE και συσχέτιση με λήψη Χημειοθεραπείας

Ο μέσος χρόνος εμφάνισης VTE στις κλινικές μελέτες ήταν 3 μήνες και περισσότερο από το 80% των ασθενών εμφάνισε VTE πριν ή κατά τους πρώτους κύκλους χημειοθεραπείας. Στις περισσότερες μελέτες το είδος της χημειοθεραπείας δεν φάνηκε να σχετίζεται με την εμφάνιση VTE, ενώ σε κάποιες η λήψη Δοξορουβικίνης και Μεθοτρεξάτης φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE (113, 132).

Η συσχέτιση εμφάνισης VTE με την παρουσία κεντρικής φλεβικής γραμμής (VTE) αξιολογήθηκε σε 10, περιπτώσεις, στο 90% των οποίων οι ασθενείς που έφεραν ΚΦΓ εμφάνισαν αυξημένη επίπτωση VTE.

- Συσχέτιση με ηλικία

Στο 54% των μελετών (14/26 μελέτες) η ηλικία άνω των 60 ετών θεωρήθηκε πιθανός παράγοντας κινδύνου στην επίπτωση της θρόμβωσης. Συγκεκριμένα,

στις περισσότερες από τις μελέτες αυτές εμφανίστηκε τουλάχιστον δύο φορές μεγαλύτερη επίπτωση θρόμβωσης στους ασθενείς άνω των 60 ετών συγκριτικά με τους μικρότερους ηλικιακά ασθενείς. Ωστόσο στο 46% (12/26 μελέτες) η συσχέτιση αυτή δεν παρατηρήθηκε. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στις μελέτες που εμφάνισαν συσχέτιση με τη θρόμβωση ήταν 58,5 έτη, ενώ σε εκείνες που δεν εμφάνισαν 53,5 έτη. Η διαφορά αυτή θα μπορούσε να αξιολογηθεί από τη μεγάλη ετερογένεια των ασθενών που συμμετείχαν σε κάθε μελέτη, καθώς στις 15 από τις 36 μελέτες συναξιολογήθηκαν ασθενείς που είχαν διαφορετικούς τύπους λεμφωμάτων ως προς τη συσχέτιση μεταξύ θρόμβωσης και ηλικίας (HL, NHL- υψηλής και χαμηλής κακοήθειας). Ως γνωστόν, το HL εμφανίζεται σε μικρότερους ηλικιακά ασθενείς, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 30 έτη, συγκριτικά με τα NHL που εμφανίζονται σε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 55-60 ετών. Επομένως η συσχέτιση με την ηλικία θα μπορούσε να εξαρτάται από τον τύπο του λεμφώματος. Σε περισσότερο ομοιογενή δείγματα ως προς τον τύπο του λεμφώματος, όπως στους ασθενείς με DLBCL, αν και στο 50% των μελετών παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση με την ηλικία, στις άλλες μισές μελέτες δεν παρατηρήθηκε. Η διάμεση ηλικία στις 2 ομάδες ήταν 56 ετών και 55 ετών αντίστοιχα. Στο 75% των ασθενών με PCNSL η εμφάνιση θρόμβωσης σχετίστηκε με την ηλικία των ασθενών. Ωστόσο οι συγκεκριμένοι ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερο μέσο όρο ηλικίας συγκριτικά με τους υπόλοιπους τύπους λεμφωμάτων (63,5 έτη VS 54 ετών), καθώς και επηρεασμένο λειτουργικό στάδιο το οποίο επίσης σχετίστηκε με την εμφάνιση θρόμβωσης. Με βάση τα συμπεράσματα των συγκεκριμένων μελετών, η ηλικία δεν μπορεί να αξιολογηθεί με ασφάλεια ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στους ασθενείς με λέμφωμα.

- Δείκτης μάζας σώματος (BMI) και παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου

Το BMI ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση VTE αξιολογήθηκε σε 12 μελέτες και στις 6 από αυτές (50%) σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση VTE. Σε κάποιες από τις μελέτες ενοχοποιήθηκαν άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου για την εμφάνιση VTE όπως το κάπνισμα (39), η υπέρταση (111) και ο σακχαρώδης διαβήτης (122).

- Χρήση βιοδεικτών για τον κίνδυνο εμφάνισης VTE

Ο αριθμός των κυτταρικών στοιχείων του αίματος πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας (Λευκά αιμοσφαίρια- WBC, Ερυθρά αιμοσφαίρια- συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης- Hb, Αιμοπετάλια- PLT), αξιολογήθηκε χωρίς να βρεθεί συσχέτιση με την εμφάνιση VTE. Συγκεκριμένα, ο WBC > 11.000/μL, αξιολογήθηκε σε 12 μελέτες, στο 66,7% των οποίων δεν θεωρήθηκε παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση VTE. Τα επίπεδα της Hb<10g/dL επίσης δεν σχετίστηκαν με την εμφάνιση VTE στο 65% από τις 14 μελέτες που υπολογίστηκαν. Στην πλειοψηφία των 13 μελετών που αξιολογήθηκαν (69,2%), τα PLTs >350.000/μL πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας επίσης δεν σχετίστηκαν με εμφάνιση VTE. Ωστόσο, στις μελέτες των Rupa- Matysek et al (40, 117), έγινε συσχέτιση του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων (MPV) με την εμφάνιση VTE. Οι τιμές MPV κάτω από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια (< 6,1-6,8fl) σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωματικής VTE σε ασθενείς με HL και DLBCL. Ο MPV χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης, καθώς τα «νεότερα» αιμοπετάλια είναι μεγαλύτερα και περισσότερο αντιδραστικά, ενώ η εύρεση μικρότερων αιμοπεταλίων υποδηλώνει συνεχή ενεργοποίηση και εξάντλησή τους.

Τα επίπεδα των NLR (Neutrophil- to lymphocyte ratio) και PLR (platelet- to lymphocyte ratio) αξιολογήθηκαν σε 2 μελέτες ως δείκτες συστηματικής φλεγμονής (126, 128) και τα αυξημένα επίπεδά τους σχετίστηκαν με την εμφάνιση VTE.

Οι τιμή τις LDH αξιολογήθηκε σε 12 μελέτες, στο 66,7% των οποίων αυξημένες τιμές της σχετίστηκαν με εμφάνιση VTE. Η αύξηση της LDH στους ασθενείς με VTE, ενδεχομένως να εμφανίζεται ως δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού που είναι τυπικά αυξημένος στα επιθετικά λεμφώματα.

Τα επίπεδα αλβουμίνης μικρότερα των 4g/dL σχετίστηκαν με την εμφάνιση VTE σε 4 από τις μελέτες. Τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ενδεχομένως να σχετίζονται με υποθρεψία του ασθενή ή με το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον του λεμφώματος που οδηγεί τόσο σε μειωμένη παραγωγή αλβουμίνης, όσο και σε ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο (137).

- Συσχέτιση με τα προγνωστικά μοντέλα θρόμβωσης Khorana και ThroLy

Στις 12/36 μελέτες αξιολογήθηκε το προγνωστικό μοντέλο Khorana ως προς την ικανότητα πρόβλεψης της θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα το οποίο εμφάνισε χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Στο 75% των περιπτώσεων (9/12) το Khorana δεν μπόρεσε να προβλέψει τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση φλεβοθρόμβωσης με ακρίβεια και τα περισσότερα επεισόδια VTE εμφανίστηκαν στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου κατά Khorana.

Αντιστοίχως επαληθεύτηκε το ThoLy ως προς την προγνωστική του αξία σε 5 κλινικές μελέτες. Στις 3 από αυτές (60%) εμφανίστηκε αντιστοιχία της ομάδας υψηλού κινδύνου κατά ThroLy με την ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν θρόμβωση. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις το ThroLy δεν ήταν προγνωστικό.

- Συσχέτιση με λήψη προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής

Τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη στους ασθενείς με λέμφωμα δεν είναι αρκετά ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά της. Στις 11 από τις 36 μελέτες, ένα ποσοστό των ασθενών λάμβανε προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Kirkizlar et al (89) οι νοσηλευόμενοι ή κατακεκλειμμένοι ασθενείς έλαβαν θρομβοπροφύλαξη με Ενοξαπαρίνη ή Τινζαπαρίνη. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό θρόμβωσης συγκριτικά με τη συνολική επίπτωση στη συγκεκριμένη μελέτη (76% VS 20%). Στη μελέτη των Santi et al (110), χορηγήθηκε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με λεναλιδομίδη, ωστόσο οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν υψηλότερη επίπτωση VTE. Στις περιπτώσεις αυτές θρομβοπροφύλαξη δόθηκε σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης, επομένως το οποιοδήποτε συμπέρασμα για την προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν είναι ασφαλές.

Στη μελέτη των Zhou et al (113), μόνο το 4,3% των ασθενών έλαβαν θρομβοπροφύλαξη με LMWH ή Βαρφαρίνη και εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση φλεβοθρόμβωσης, συγκριτικά με εκείνους που δεν έλαβαν (5,5% VS 17%). Αντίστοιχα στη μελέτη των Gangaraju et al (126),

Otasevic et al (123) και Borg et al (133) αναφέρονται χαμηλότερα ποσοστά θρόμβωσης στους ασθενείς που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη, αν και στις δύο τελευταίες περιπτώσεις η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Σχετικά με τα πρωτοπαθή λεμφώματα του ΚΝΣ (PCNSL), σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Gazal et al (138), μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής με Ενοξαπαρίνη σε ασθενείς με PCNSL κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης κανείς από τους ασθενείς δεν εμφάνισε VTE. Στις υπόλοιπες μελέτες PCNSL (122-124, 127) η αποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με PCNSL δεν επαληθεύεται ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη λήψη της, καθώς και σε αρκετές περιπτώσεις παρατηρήθηκε πρόωρη διακοπή της ή αργοπορημένη έναρξή της (127).

Όνομα	Έτος	Είδος μελέτης	Μέση Ηλικία ασθενών	Ηλικία	Συσχέτιση με ηλικία	Νοσηλεία	Θρόμβωση	μέσο Follow-up	Συσχέτιση VTE με Khorana	Συσχέτιση με ThroLy
Borchmann et al (39)	2019	3 Προοπτικές	35,9	κάτω των 60	Ναι(<50 ετών- 6,5%, 50-60 ετών 10%)		Συμπτωματική	12 μήνες	όχι	
Rupa-Matysek et al (40)	2018	Αναδρομική	37	18- 79	όχι	όχι	Συμπτωματική	44 μήνες	όχι	Όχι
Kirkizlar et al (89)	2020	Αναδρομική	41,5	20- 85	όχι	17/150 ναι (οι 13/ 17 VTE)	Συμπτωματική		ναι	ναι
Bakalov et al (104)	2019	Αναδρομική πολυκεντρική	HL: 40 NHL: 65	18-85	όχι	Ναι	Συμπτωματική	διάρκεια νοσηλείας		
Yildiz et al (105)	2019	Αναδρομική μονοκεντρική	57,5	16-86	όχι	όχι	Συμπτωματική	21 μήνες	όχι	
Rupa-Matysek et al (107)(99)	2017	Αναδρομική	50	18-98	όχι	όχι	Συμπτωματική	37 μήνες	όχι	όχι
Hohaus et al (100)	2018	Αναδρομική μονοκεντρική	57	18-90	όχι	Ναι	Συμπτωματική+ Ασυμπτωματική	14 μήνες		
Mohren et al (107)	2005	Αναδρομική μονοκεντρική	59,2		ναι στο HL(<60: 5,4% >60: 13,3%)					
Caruso et al (108)	2010	Μετα- ανάλυση από 29 μελέτες				όχι	Συμπτωματική	12-36 μήνες		
Yang et al (109)	2021	Αναδρομική μονοκεντρική	59	18-89			Συμπτωματική	9 μήνες	όχι	
Santi et al (110)	2017	12 προοπτικές	57		ναι (>65)				ναι	
Park et al (111)	2012	Προοπτική μελέτη	51	15-87	ναι (>60- 14,1%, <60 5,6%)		Συμπτωματική+ Ασυμπτωματική	21,8 μήνες		
Lund et al (112)	2015	Αναδρομική			ναι (>75)			24 μήνες		
Zhou et al (113)	2010	Αναδρομική	57	17- 87		ναι		24 μήνες		
Ottinger et al (114)	1995	Προοπτική	56	16- 75						
Mahajan et al (115)	2014	Αναδρομική			Ναι	ναι		2 χρόνια		
Bastos-Oreiro et al (116)	2020	Αναδρομική						6 μήνες	όχι	Ναι (>/=2)
Rupa-Matysek et al (117)	2017	Αναδρομική	59	18-98	όχι		Συμπτωματική	16,6 μήνες	όχι	
Abdel-Razeq et al (118)	2021	Αναδρομική	49	18-90		ναι+ όχι				ναι(>/=3)
Lim et al (119)	2016	Προοπτική	56	16-86	Ναι(<60 7,5%, >60 15,6%)	όχι	Συμπτωματική+ Ασυμπτωματική	41,9 μήνες	όχι	
Lekovic et al (120)	2010	Αναδρομική	34	19-73			Συμπτωματική+ Ασυμπτωματική			
Yokoyama et al (121)	2012	Αναδρομική	63		ναι (>60 14,9%, <60 3,6%)		Συμπτωματική			

Πίνακας 3: Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με λέμφωμα και θρόμβωση

Όνομα	Έτος	Είδος μελέτης	Μέση Ηλικία ασθενών	Ηλικία	Συσχέτιση με ηλικία	Νοσηλεία	Θρόμβωση	μέσο Follow- up	Συσχέτιση VTE με Khorana	Συσχέτιση με ThroLy
Li et al (125)	2021	Αναδρομική	50,4	22-89	Ναι (>60: 81%, <60: 7,1%)	Ναι				
Otasevic et al (126)	2022	Αναδρομική	52,8	18-89			Συμπτωματική+ Ασυμπτωματική	25 μήνες		
Dharmavaram et al (128)	2020	Αναδρομική	63	16-92				49 μήνες	Όχι	
Gangaraju et al (129)	2021	Αναδρομική	76	66-100		Ναι		12 μήνες		
Abdel-Razeq et al(130)	2021	Αναδρομική	49	18-90	Όχι	Ναι	Συμπτωματική			
Chen et al(131)	2022	Αναδρομική	55,6	41-69	Ναι(>64 ετών: 8,7%, <64: 3,1%)		Συμπτωματική	23,1 μήνες		
Sanfilippo et al (132)	2016	Προοπτική	64		Όχι			28,4		
Borg et al (133)	2016	Αναδρομική	67	16-90	Ναι (<60 7,1%, >60:12,3%)		Συμπτωματική + Ασυμπτωματική	17μήνες		
Komrokji et al (134)	2006	Αναδρομική	57		Όχι		Συμπτωματική	132 μήνες		
Lan et al (135)	2021	Αναδρομική	49	18-91	Όχι	Όχι	Συμπτωματική			
Yuen et al (127)	2020	Αναδρομική	67	32-87	Ναι(>60:39 %, <60: 5%)	Ναι	Συμπτωματική		Ναι	
Mahajan et al (124)	2020	Αναδρομική	64	12-96	Ναι (>50)			53,8 μήνες		
Byun et al (123)	2019	Αναδρομική	63		Ναι (>60 17,2%, <60 9,3%)			21 μήνες		
Saito et al (122)	2021	Αναδρομική	60,5	18-85	όχι			45 μήνες		

Πίνακας 3 (συνέχεια): Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με λέμφωμα και θρόμβωση

Όνομα	Αριθμός ασθενών	Αριθμός VTE (%)	Είδος λεμφώματος-Αριθμός (%) VTE ανά είδος	Ογκώδης νόσος/Μεσο θωράκιο	Στάδιο- Συσχέτιση	Λειτουργικό στάδιο ασθενών (ECOG)	Ιστορικό ATE/ VTE
Borchmann et al (39)	5773	175 (3%) ATE 15 ασθενείς	HL	Ναι (8,8%)	Ναι: I-II: 38/3647 (1%) III- IV: 155/ 2126 (7,3%)	Όλοι </=2	
Rupa-Matysek et al (40)	167	12 (7,2%)	HL	ΝΑΙ	Ναι: I-III: 4/ 116 (3,5%) IV: 8/51 (15,6%)	Όλοι </= 2	Αποκλεισμός
Kirkizlar et al (89)	150	31 (20,7%)	HL		Ναι	Ναι	
Bakalov et al (104)	HL: 3641 NHL: 28527	HL:165/ 3641(4,5%) NHL:1721/ 28527(6%)	HL NHL				
Yildiz et al (105)	238	22 (9,2%)	hgNHL: 17/137 (12,4%) lgNHL: 4/62 (6,5%) HL: 1/39 (2,6%)		Όχι		Αποκλεισμός
Rupa-Matysek et al (107)(99)	428	64 (15%)	DLBCL: 45/241 (19%) HL: 19/187 (10,2%)	ναι (38% VS 12,2%)	Ναι: I-III: 26/210 (12,4%) IV: 38/218 (17,4%)	όλοι 0-2	ναι
Hohaus et al (100)	857	95 (11,1%)	hgNHL: 78/585 (13,3%) FL: 4/80 (5%) HL: 13/192 (6,8%) PCNSL: 9/33 (27,2%)	ναι (41/208- 19,7%)		Ναι (ECOG >/= 2: 53/270- 19,3%)	
Mohren et al (107)	1038	80(7,7%)	hgNHL: 37/ 348 (10,6%) lgNHL: 28/485 (5,8%) HL: 14/193 (7,25%) PCNSL: 1/12 (8,33%)		Ναι I-II: 8,6% III- IV: 12,6%		
Caruso et al (108)	18018	959 (5,3%) ATE 190 (1,1%)	hgNHL: (128/1542) 8,3% lgNHL: (34/536) 6,3% HL: (118/ 2505) 4,7% PCNSL: 26/54 (48,1%)	Ναι	Ναι I-III: 36/511 (7%) IV: 44/382 (11,5%)		
Yang et al (109)	555	113 (20,4%)	hg BNHL: 70/373 (18,7%) lg B NHL: 5/10 (50%) T NHL: 25/140 (17,8%) HL: 13/32 (40,6%)	αναφέρεται	Ναι I-II: 22/258 (8,5%) III-IV: 91/297 (30,6%)	όλοι 0-2	Αποκλεισμός
Santi et al (110)	1717	46(2,9%)	DLBCL: 29/586 (5%) MCL: 5/313 (1,6%) lg NHL: 12/818 (1,5%)		Όχι		
Park et al (111)	686	54 (7,9%)	NHL: 51/641 (8%)(DLBCL 8,9%)- hgNHL: 31/319 (9,7%) - Λεμφοβλαστικό 3/15(20%) - lgNHL: 0/141 - T NHL: 7/96 (7,3%) PCNSL:10/51 (20%) HL: 3/45 (6,7%)	ναι (15/125- 12%)	Ναι I-II: 23/385 (6%) III-IV: 31/301 (10,3%)	Ναι 6,6%, VS 14,8%	Ναι (15,2% VS 7,5%)
Lund et al (112)	10.375	355 (3,4%)	DLBCL: 174/ 3874 (4,5%) MCL: 12/497 (2,4%) PTCL: 30/582 (5,2%) PCNSL: 24/287 (8,4%) lgNHL: 81/3657 (2,2%) HL: 43/1280 (3,4%)		Όχι		
Zhou et al (113)	422	72(17,1%)	HL, NHL		Ναι: I-II: 15/109 (13,8%) III-IV: 57/313 (18,2%)		
Ottinger et al (114)	593	39(6,6%)	hgNHL	ναι	Ναι		
Mahajan et al (115)	16755	670 (4%)	lgNHL: 101/4866 (2,1%) hgNHL: 569/11889 (4,8%)		Ναι		
Bastos-Oreiro et al (116)	208	31(14,9%)	lgNHL: 4/91 (4,3%) hgNHL: 20/92 (21,7%) PCNSL: 2/3 (66,7%) HL: 5/22 (22,7%)	ναι (10/47- 21,3% VS 21/161- 13%)	Ναι I-III: 14/58 (24%) IV: 14/41 (34%)	ναι	ναι
Rupa-Matysek et al (117)	184	39(21,2%)	DLBCL εμπλοκή ΚΝΣ (3/7- 42,9%)	ναι	Ναι: I-II: 5/35 (14,3%) III-IV: 31/149 (21%)	ναι	ναι
Abdel-Razeq et al (118)	524	71(13,5%)	DLBCL				ναι
Lim et al (119)	322	34(10,6%)	DLBCL		Ναι: I-II: 9/172 (5%) III-IV: 25/150 (17%)	ναι (18% VS 9%)	
Lekovic et al (120)	42	15(35,7%)	PMBCL	ναι			
Yokoyama et al (121)	142	15 (11%)	DLBCL		Ναι: I-II: 2/40 (5%) III-IV: 13/102 (12,7%)	ναι(29,7% VS 1%)	

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ασθενών με λέμφωμα και θρόμβωση

HL: Hodgkin Lymphoma, NHL: Non- Hodgkin Lymphoma, lgNHL: low- grade NHL, hgNHL: High- grade NHL, MCL: Mantle cell lymphoma, DLBCL: Diffuse Large B- cell Lymphoma, PMBCL: Primary mediastinal large B- cell lymphoma, PCNSL: Primary Central Nervous system lymphoma, FL: Follicular Lymphoma

Όνομα	Αριθμός ασθενών	Αριθμός VTE (%)	Είδος λεμφώματος-Αριθμός (%) VTE ανά είδος	Ογκώδης νόσος/Μεσο θωράκιο	Στάδιο- Συσχέτιση	Λειτουργικό στάδιο ασθενών (ECOG)	Ιστορικό ATE/ VTE
Li et al (125)	304	102(32,6%) ATE: 9/304 (3%)	NHL, HL		Ναι I-II: 21/190 (11%) III-V: 90/114 (79%)		
Otasevic et al (126)	706	69 (9,8%)	hgNHL:49/415(11,8%) lgNHL:9/170(5,3%) HL:10/119(8,4%)	Ναι (15,9%)	Ναι III-IV: 32%	Ναι	
Dharmavaram et al (128)	790	106(13,4%)	hgNHL (DLBCL): 93/542(16,3%) lgNHL(FL): 13/248(3,8%)	Ναι		Ναι	Ναι
Gangaraju et al (129)	5537	524(9,5%)	DLBCL		Ναι		Ναι
Abdel-Razeq et al(130)	373	56(15%)	DLBCL		I-II: 24/177(13,6%) III-IV: 32/196(16,8%)	Ναι(26,2% VS 12,9%)	
Chen et al(131)	1069	52(4,9%)	HL: 6,7% NHL: 4,7%		Όχι	7,4% VS 4,3%	
Sanfilippo et al (132)	2730	246(9%)	DLBCL: 192/2037(9,4%) FL: 54/693(7,8%)		Ναι		Ναι
Borg et al (133)	289	32(11,1%)	DLBCL	Ναι (16,7% VS 8,8%)	Ναι I-II: 6/105(5,7%) I-IV: 24/171 (14%)	Ναι	Ναι
Komrokji et al (134)	211	27(12,8%)	DLBCL	Ναι	Ναι I: 1/51(2%) II-IV: 26/159 (16,4%)	Ναι(23%VS 11%)	
Lan et al (135)	668	33(4,94%)	Αναπλαστικό λέμφωμα από Τ κύτταρα: 13,2% Τ λεμφοβλαστική λευχαιμία/ λέμφωμα: 9,4% Περιφερικό Τ λέμφωμα, Εξωλεμφαδενικό NK, Αγγειοανοσοβλαστικό, Σπογγοειδής μυκητίαση: 4%		Ναι I-II: 10/318 (3,1%) III-IV: 23/350(6,6%)	Ναι	
Yuen et al (127)	51	13(25%)	PCNSL			31% VS 22%	
Mahajan et al (124)	992	143 (14,4%)	PCNSL				Αποκλεισμός όσων είχαν
Byun et al (123)	235	33 (14%)	PCNSL			Ναι(23% VS 5,1%)	Αποκλεισμός όσων είχαν
Saito et al (122)	78	24 (31%)	PCNSL			ναι	ναι

Πίνακας 4 (συνέχεια): Χαρακτηριστικά ασθενών με λέμφωμα και θρόμβωση

Όνομα	ΧΜΘ	Μέσος Χρόνος εμφάνισης VTE	Είδος Θεραπείας	ΚΦΓ	BMI
Borchmann et al (39)	138/ 175 (78,9%)- κατά τη διάρκεια ΧΜΘ 5/175 (2,9%)- πριν τη ΧΜΘ 32/175 (18,3%)- μετά τη ΧΜΘ	2 μήνες	BEACOPP-14: 9.4% 6 BEACOPPesc: 5.1% 8 BEACOPPesc: 5.7%	59 (30,6%) σχετιζόμενες με ΚΦΓ	όχι
Rupa-Matysek et al (40)		1 μήνας	ABVD	Δεν έφεραν	
Kirkizlar et al (89)	29/31 (94%)- κατά τη διάρκεια ΧΜΘ 2/31 (6,4%)- μετά τη ΧΜΘ	5 μήνες	96 ABVD 39 ICE/ DHAP 13 brentuximab, gemcitabine	Ναι	Ναι
Bakalov et al (104)	HL: 96/165 (58%)- κατά τη διάρκεια ΧΜΘ NHL: 729/1721 (42%)- κατά τη διάρκεια ΧΜΘ				
Yildiz et al (105)	18/22 (81,8%)- κατά τη διάρκεια ΧΜΘ 4/22 (18,2%)- μετά τη ΧΜΘ	2,2 μήνες	R- CHOP ABVD	όχι	όχι
Rupa-Matysek et al (106)		4,7 μήνες	HL- ABVD DLBCL- R- CHOP	Δεν έφεραν	
Hohaus et al (100)	54/95 (57%)- πριν τη ΧΜΘ 41/95 (43%)- κατά τη διάρκεια ΧΜΘ				
Mohren et al (107)					
Caruso et al (108)	95% κατά τη διάρκεια ΧΜΘ 3,8%- πριν τη ΧΜΘ 1,2%- μετά τη ΧΜΘ			ναι	
Yang et al (109)			R-CHOP, L- asp- δεν βρέθηκε διαφορά		
Santi et al (110)		2 μήνες			
Park et al (111)	100% κατά τη διάρκεια ΧΜΘ	2 μήνες		Ναι (9,1% VS 5,3%)	
Lund et al (112)		6 μήνες		Ναι	
Zhou et al (113)	58/72 (80,6%)- πριν ή μετά το 1ο σχήμα ΧΜΘ		συσχέτιση με DOX/ MTX	ναι	
Ottinger et al (114)		3 μήνες	CHOP, ABVD		
Mahajan et al (115)		κυρίως τον 1ο χρόνο			
Bastos-Oreiro et al (116)			R- CHOP, R- EPOCH, ABVD, CHOEP	ΝΑΙ (20,2% VS 9%)	όχι
Rupa-Matysek et al (117)		4,6 μήνες Μεγαλύτερη επίπτωση σε ανθεκτική/ υποτροπιάζουσα νόσο: (21/43- 48,8% VS 18/141- 18,8%)		ναι	
Abdel-Razeq et al (118)	56,3% κατά τη διάρκεια ΧΜΘ 32,4% πριν τη ΧΜΘ 11,3% μετά τη ΧΜΘ	4 μήνες	R-CHOP		
Lim et al (119)		2,4 μήνες	R- CHOP		
Lekovic et al (120)	66,7% πριν τη ΧΜΘ 33,3% κατά τη διάρκεια ΧΜΘ		CHOP, EPOCH, MTX		
Yokoyama et al (121)	66,7% κατά τη διάρκεια ΧΜΘ 33,3% πριν τη ΧΜΘ		R-CHOP, R-Hyper- CVAD, R- MTX- Ara- C, R- ESHAP		

Πίνακας 5: Χρόνος εμφάνισης VTE και συσχέτιση με Χημειοθεραπεία

ΚΦΓ: Κεντρική Φλεβική Γραμμή, BMI: Body mass index, BEACOPP (Μπλεομυκίνη, Ετοποσίδη, Δοξορουβικήνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη), ABVD (Δοξορουβικήνη, Μπλεομυκίνη, Βινμπλαστίνη, Πρεδνιζόνη), RCHOP (Rituximab, Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικήνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη), MTX (Μεθοτρεξάτη), L- asp: L- Ασπαραγινάση, ICE (Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη), DHAP (Δεξαμεθαζόνη, Κυτταραβίνη, Σισπλατίνη), DOX (Δοξορουβικήνη)

Όνομα	ΧΜΘ	Μέσος Χρόνος εμφάνισης VTE	Είδος Θεραπείας	ΚΦΓ	BMI
Li et al (125)					Ναι
Otasevic et al (126)	52,9%: κατά τη διάρκεια ΧΜΘ 46,5%: πριν τη ΧΜΘ 1,2%: μετά τη ΧΜΘ		- R-CHOP/ CHOP - ABVD		
Dharmavaram et al (128)		5,4 μήνες			Ναι
Gangaraju et al (129)		6 μήνες	R- CHOP, Rituximab, DHAP, HyperCVAD		Ναι
Abdel-Razeq et al (130)	66%: κατά τη διάρκεια ΧΜΘ 34%: πριν τη ΧΜΘ		-R-CHOP -17,7% θεραπεία διάσωσης +/- Αυτόλογη HSCT		
Chen et al(131)	100% κατά τη διάρκεια ΧΜΘ Συσχέτιση με αυξημένους κύκλους(6-10)	3,5 μήνες	- R-CHOP(NHL) - ABVD (HL)		Όχι
Sanfilippo et al (132)	Κυρίως κατά τη διάρκεια ΧΜΘ	2 μήνες	R-CHOP (συσχέτιση με Dox)		Ναι
Borg et al (133)	Κυρίως πριν και κατά την έναρξη ΧΜΘ	2,5 μήνες			Όχι
Komrokji et al (134)	82% κατά τους 2 πρώτους κύκλους ΧΜΘ		-R- CHOP - ESHAP		
Lan et al (135)	100% κατά τη διάρκεια ΧΜΘ		CHOP, Gemox		Ναι
Yuen et al (127)		2 μήνες	R-MPV		Ναι
Mahajan et al (124)	Ναι (ΧΜΘ ή ΑΚΘ)	2 μήνες			
Byun et al (123)		2 μήνες	HD- MTX, Rituximab, Αυτόλογη HSCT, ΑΚΘ		Όχι
Saito et al (122)		3 μήνες	R- MPV, R- MTV		

Πίνακας 5 (συνέχεια): Χρόνος εμφάνισης VTE και συσχέτιση με Χημειοθεραπεία

ΚΦΓ: Κεντρική Φλεβική Γραμμή, BMI: Body mass index, BEACOPP (Μπλεομυκίνη, Ετοποσίδη, Δοξορουβική, Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη), ABVD (Δοξορουβική, Μπλεομυκίνη, Βινμπλαστίνη, Πρεδνιζόνη), RCHOP (Rituximab, Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβική, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη), MTX (Μεθοτρεξάτη), L- asp: L- Ασπαραγινάση, ICE (Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη), DHAP (Δεξαμεθαζόνη, Κυτταραβίνη, Σισπλατίνη), DOX (Δοξορουβική), R-MPV: Rituximab, MTX, Προκαρβαζίνη, Βινκριστίνη

Όνομα Μελέτης	WBC	Hb	PLT	LDH	Fib	Συννοσηρότητες	Άλλα
Borchmann et al (39)	όχι	όχι	όχι				Λήψη αντισυλλπτικών: 10 of 147 (6.8%) που λάμβαναν 4 of 101 (3.9%) που δεν λάμβαναν Κάπνισμα
Rupa-Matysek et al (40)	όχι	όχι	όχι				MPV(<25ο τεταρτημόριο- 6,8fl)
Kirkizlar et al (89)	ναι		ναι		Ναι		
Bakalov et al (104)						όχι	Λοιμώξεις: HL: 50/165 (30%)- λοιμωξη ή σήψη NHL: 544/1721 (32%)- λοιμωξη ή σήψη
Yildiz et al (105)				Ναι			B2 μικροσφαιρίνη
Rupa-Matysek et al (106)	Ναι						
Hohaus et al (100)	όχι	όχι	όχι	Ναι			Αλβουμίνη
Mohren et al (107)							
Caruso et al (108)							
Yang et al (109)		Ναι	Ναι				
Santi et al (110)							
Park et al (111)				Ναι			
Lund et al (112)				Ναι			
Zhou et al (113)						ναι	Ερυθροποιητίνη
Ottinger et al (114)							
Mahajan et al (115)						ναι	
Bastos-Oreiro et al (116)							
Rupa-Matysek et al (117)			όχι				MPV (<10ο τεταρτημόριο- 6,1 fl)
Abdel-Razeq et al (118)		ναι					
Lim et al (119)	ναι						Αυξημένα επίπεδα κυτοκινών (IL-6, IL-10)
Lekovic et al (120)					ναι		D- dimer
Yokoyama et al (121)				Ναι			

Πίνακας 6: Συσχέτιση βιοδεικτών με θρόμβωση σε ασθενείς με λέμφωμα

WBC (Λευκά αιμοσφαίρια > 11.000/μL), Hb (Αιμοσφαιρίνη < 10g/dL), PLT (Αιμοπετάλια >350.000/μL), Fib (Ινωδογόνο), MPV (Μέσος όγκος αιμοπεταλίων)

Όνομα Μελέτης	WBC	Hb	PLT	LDH	Fib	Συννοσηρότητες	Άλλα
Li et al (125)		Όχι	Ναι	Όχι	Όχι		
Otasevic et al (126)	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι		NLR, PLR, Αλβουμίνη
Dharmavaram et al (128)	Ναι						NLR, Αλβουμίνη
Gangaraju et al (129)							
Abdel-Razeq et al(130)				Ναι			
Chen et al(131)	Όχι	Όχι	Ναι				D- dimer
Sanfilippo et al (132)		Όχι		Όχι		Όχι	
Borg et al (133)	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι			
Komrokji et al (134)				Όχι			
Lan et al (135)	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι		
Yuen et al (127)		Ναι	Όχι				
Mahajan et al (124)							
Byun et al (123)	όχι	Ναι	Όχι				Αλβουμίνη
Saito et al (122)		ναι				ναι (ΣΔ)	

Πίνακας 6 (συνέχεια): Συσχέτιση βιοδεικτών με θρόμβωση σε ασθενείς με λέμφωμα

ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, NLR (Neutrophil- to- lymphocyte ratio), PLR (Platelet- to lymphocyte ratio)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επίπτωση της θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια (5-59%), η οποία οφείλεται σε χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη νόσο, τον ασθενή και τη λαμβανόμενη θεραπεία.

Το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον που αναπτύσσεται γύρω από τα κύτταρα του λεμφώματος συμβάλλει στην επιβίωση, την ανάπτυξη και τη διαφυγή του από το ανοσοποιητικό, καθώς και στη διασπορά του και τη δημιουργία μεταστάσεων, αποτελεί όμως περιβάλλον ανοσοθρόμβωσης. Συγκεκριμένα, οι εκκρινόμενες από το λέμφωμα κυτοκίνες δημιουργούν ένα προθρομβωτικό φαινότυπο λόγω ενδοθηλιακής βλάβης και ενεργοποίησης και έκφρασης TF και μορίων προσκόλλησης από αυτό. Επιπλέον, η επιστράτευση και ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, αλλά και αιμοπεταλίων, ενισχύει τη δημιουργία θρομβώσεων, άμεσα και έμμεσα μέσω των EVs και των NETs, μέσω των αρνητικά φορτισμένων επιφανειών τους (φωσφατιδυλοσερίνη) και της έκφρασης προθρομβωτικών πρωτεϊνών, όπως ο TF. Ο TF, σε αντίθεση με τους περισσότερους συμπαγείς όγκους που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα, στο λέμφωμα παράγεται από τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος.

Οι διαταραχές της αιμόστασης και ο προθρομβωτικός φαινότυπος μπορούν να εκδηλωθούν ως φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, σπάνια ως αρτηριακή ή ως θρομβωτική μικραγγειοπάθεια και να πληρούνται τα κριτήρια ΔΕΠ.

Η ενδογενής προπηκτική δραστηριότητα του νεοπλασματικού ιστού ενισχύεται από τη λήψη χημειοθεραπείας (ΧΜΘ), που αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση θρομβώσεων, αφού η πλειοψηφία τους εμφανίζεται κατά τη διάρκειά της. Οι βασικές κατηγορίες προθρομβωτικών ΧΜΘ παραγόντων είναι ανθρακυκλίνες, κορτικοστεροειδή, ασπαραγινάση, λεναλιδομίδη και παράγωγα πλατίνας, δηλαδή φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων κατά τη θεραπεία των λεμφωμάτων. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως η αλλογενής HSCT ή η θεραπεία με CAR- T κύτταρα εμφανίζουν επίσης αυξημένα ποσοστά θρομβώσεων επιτείνοντας την ήδη υπάρχουσα φλεγμονώδη κατάσταση και ενισχύοντας το ανοσοθρομβωτικό μικροπεριβάλλον. Η παρουσία ΚΦΓ κατά τη διάρκεια της θεραπείας συμβάλλει επίσης στην εμφάνιση VTE, με αυξημένη επίπτωση θρόμβωσης φλεβών τραχήλου/ άνω άκρου στους ασθενείς αυτούς.

Στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, θρομβοπροφύλαξη συστήνεται στους νοσηλευόμενους ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και οξεία νόσο (πχ λοίμωξη). Σχετικά με τους περιπατητικούς εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, η εκτίμηση των ασθενών υψηλού θρομβωτικού κινδύνου γίνεται με βάση το Khorana. Οι

οδηγίες αυτές είναι κοινές για όλους τους ογκολογικούς ασθενείς. Ωστόσο ο κίνδυνος θρόμβωσης διαφέρει ανάλογα με το είδος της κακοήθειας, της λαμβανόμενης θεραπείας, αλλά και ως προς χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τον ασθενή. Η αξιολόγηση των ασθενών υψηλού κινδύνου είναι σημαντική στους ασθενείς με λέμφωμα και η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής απαιτεί προσοχή εξαιτίας της σχετιζόμενης με τη νόσο ή τη θεραπεία θρομβοπενίας και του συνυπάρχοντος αιμορραγικού κινδύνου. Τα νεότερα προγνωστικά μοντέλα θρόμβωσης στοχεύουν στην αναγνώριση των ασθενών υψηλού θρομβωτικού κινδύνου εστιάζοντας περισσότερο στα ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου και του ασθενή.

Τα πιο ειδικά για το λέμφωμα προγνωστικά μοντέλα είναι το ThroLy και το Tic- Lympho. Και τα δύο αναγνωρίζουν ως παράγοντες κινδύνου το ιστορικό VTE/ ATE, το λειτουργικό στάδιο του ασθενή κατά ECOG, τη συμμετοχή του μεσοθωρακίου και την εξωλεμφαδενική επέκταση της νόσου. Το ThroLy αξιολογεί επιπλέον το BMI του ασθενή καθώς και της τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης, ενώ το Tic-Lympho τον ιστολογικό τύπο του λεμφώματος και γενετικές παραμέτρους.

Έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση στις υπάρχουσες κλινικές μελέτες, ώστε να εκτιμηθεί η επίπτωση της θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα, και οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου. Οι φλεβικές θρομβώσεις εμφάνισαν εμφανώς μεγαλύτερη επίπτωση με εύρος 3-35%, συγκριτικά με τις αρτηριακές που η επίπτωσή τους ήταν 0,3%-3%.

Ο ιστολογικός τύπος του λεμφώματος και ο βαθμός κακοήθειάς του επηρεάζει την επίπτωση της θρόμβωσης. Τα υψηλής κακοήθειας NHL (hgNHL) εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση θρόμβωσης και μπορούν να αξιολογηθούν ως παράγοντες κινδύνου, με ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο στις περιπτώσεις των PCNSL και PMBCL. Ωστόσο, το HL και το LgNHL εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης VTE.

Το προχωρημένο κλινικό στάδιο νόσου κατά Ann- Arbor (III- IV), σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση VTE στο 70% των περιπτώσεων, ενώ η εξωλεμφαδενική επέκταση της νόσου (στάδιο IV) στο 85%, κάτι που ενδεχομένως να οφείλεται στην ανάπτυξη θρομβωτικής μικραγγειοπάθειας στους ασθενείς αυτούς.

Παράγοντες που μειώνουν την αιματική ροή στο φλεβικό δίκτυο, αξιολογήθηκαν επίσης ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου στην εμφάνιση VTE. Συγκεκριμένα, η παρουσία ογκώδους νόσου, καθώς και η συμμετοχή του μεσοθωρακίου, διπλασίασαν σχεδόν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE, πιθανώς λόγω πίεσης των γύρω ιστών. Επιπλέον, το μειωμένο λειτουργικό στάδιο του

ασθενή (ECOG ≥ 2) αξιολογήθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη VTE (κυρίως κάτω άκρων), λόγω της δημιουργίας φλεβικής στάσης και μειωμένης αιματικής ροής στο φλεβικό δίκτυο.

Ως σχετιζόμενος με τον ασθενή παράγοντας κινδύνου θεωρήθηκε το ιστορικό VTE/ ATE. Η ηλικία και το αυξημένο BMI σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο VTE στο 50% των περιπτώσεων. Αν και το ποσοστό αυτό δεν είναι αρκετό για την εκτίμησή τους ως παράγοντες κινδύνου, η συνεκτίμησή με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση και Σακχαρώδης διαβήτης, θα μπορούσε να εκτιμηθεί ως παράμετρος για την ανάπτυξη θρόμβωσης, λόγω επίτασης της μικραγγειακής βλάβης.

Οι παράγοντες που αναφέρθηκαν έρχονται σε μεγάλο βαθμό σε συμφωνία με τα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα θρόμβωσης για το λέμφωμα, δηλαδή το ThroLy και το Tic- Lympho, επομένως τροποποίηση των μοντέλων αυτών θα μπορούσε να βοηθήσει την πρόβλεψη θρόμβωσης των ασθενών με λέμφωμα στην κλινική πράξη με μεγαλύτερη αξιοπιστία.

Δεν βρέθηκε συσχέτιση της εμφάνισης VTE με των απόλυτο αριθμό των κυτταρικών στοιχείων του αίματος (Hb, WBC, PLT) στην πλειοψηφία των μελετών. Ωστόσο, η αυξημένη δραστικότητα των WBC στη φάση της ανάκαμψης, καθώς και η ενεργοποίησή τους σε συνυπάρχουσα λοίμωξη, ενισχύουν το ανοσοθρομβωτικό μικροπεριβάλλον και θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν. Αντιστοίχως, δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης, όπως ο MPV, η P- selectin ή ο PLR μπορούν να αξιολογηθούν ως προθρομβωτικοί βιοδείκτες, ωστόσο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Το ευρέως χρησιμοποιούμενο προγνωστικό μοντέλο Khorana δεν προέβλεψε τους ασθενείς υψηλού κινδύνου στο 75% των περιπτώσεων, ενώ το ThroLy προέβλεψε την εμφάνιση θρομβώσεων στο 60% των μελετών. Η πρόληψη της VTE από τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής δεν τεκμηριώθηκε στη βιβλιογραφική ανασκόπηση, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες με πιο ομοιογενή δείγματα για την καλύτερη αξιολόγησή της.

Συνοψίζοντας, η εμφάνιση θρόμβωσης στους ασθενείς με λέμφωμα εξαρτάται από πολλές παραμέτρους και εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια. Ο σχεδιασμός ενός τεκμηριωμένου πολυπαραγοντικού μοντέλου που θα συνδυάζει τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου και θα είναι εύκολα εφαρμόσιμο στην κλινική πράξη είναι απαραίτητος για την αναγνώριση των ασθενών με υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο που πρόκειται να ωφεληθούν από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hoffbrand AV, Moss PAH, Βασική Αιματολογία, 6^η έκδοση, 2009, Εκδόσεις Παρισιάνου
2. Πάγκαλης Γ., Αιματολογία στην κλινική πράξη, 2008, Εκδόσεις Πασχαλίδης
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
4. Clemetson KJ. Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res*. 2012 Mar;129(3):220-4.
5. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(4):381-92.
6. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):515-23.
7. Λουκόπουλος Δ, Πολίτου Μ. ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ [Internet]. 2015. Available from: <https://repository.kallipos.gr/handle/11419/3081>
8. Ho KM, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care*. 2017 Mar;45(2):166-176.
9. Sucker, C., Zotz, R.B. (2015). The Cell-Based Coagulation Model. In: Marcucci, C., Schoettker, P. (eds) *Perioperative Hemostasis*. Springer, Berlin, Heidelberg.
10. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, Hohensinner P, Basílio J, Petzelbauer P, Assinger A, Schmid JA. Cell Type-Specific Roles of NF-κB Linking Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol*. 2019 Feb 4;10:85.
11. Marcos-Jubilar M, Lecumberri R, Páramo JA. Immunothrombosis: Molecular Aspects and New Therapeutic Perspectives. *J Clin Med*. 2023 Feb 9;12(4):1399.
12. Lu A, Wu H. Structural mechanisms of inflammasome assembly. *FEBS J*. 2015 Feb;282(3):435-44
13. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol*. 2016 Dec;28(6):561-569
14. Aharon A, Rebibo-Sabbah A, Tzoran I, Levin C. Extracellular vesicles in hematological disorders. *Rambam Maimonides Med J*. 2014 Oct 29;5(4):e0032.
15. Cesarman-Maus G, Braggio E, Lome-Maldonado C, Morales-Leyte AL, Fonseca R. Absence of tissue factor is characteristic of lymphoid malignancies of both T- and B-cell origin. *Thromb Res*. 2014 Apr;133(4):606-9.
16. Haire WD, Pirruccello SJ, Carson SD. Monocyte tissue factor in treated Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 1994 Jan;12(3-4):259-63.
17. Pluchart C, Barbe C, Poitevin G, Audonnet S, Nguyen P. A pilot study of procoagulant platelet extracellular vesicles and P-selectin increase during

- induction treatment in acute lymphoblastic leukaemia paediatric patients: two new biomarkers of thrombogenic risk? *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;51(3):711-719.
18. Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, Andersson NG, Bendtsen MD, Frisk T, Gunnes MW, Helgestad J, Heyman MM, Jonsson OG, Mäkipernaa A, Pruunsild K, Tedgård U, Trakymiene SS, Ruud E. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost*. 2016 Mar;14(3):485-94.
 19. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017 Sep 28;130(13):1499-1506.
 20. Payne SV, Jones DB, Wright DH. Reed-Sternberg-cell/lymphocyte interaction. *Lancet*. 1977 Oct 8;2(8041):768-9.
 21. Menter T, Tzankov A. Mechanisms of Immune Evasion and Immune Modulation by Lymphoma Cells. *Front Oncol*. 2018 Mar 7;8:54.
 22. Gholiha AR, Hollander P, Hedstrom G, Sundstrom C, Molin D, Smedby KE, Hjalgrim H, Glimelius I, Amini RM, Enblad G. High tumour plasma cell infiltration reflects an important microenvironmental component in classic Hodgkin lymphoma linked to presence of B-symptoms. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):192-201.
 23. Grégoire M, Guilloton F, Pangault C, Mourcin F, Sok P, Latour M, Amé-Thomas P, Flecher E, Fest T, Tarte K. Neutrophils trigger a NF- κ B dependent polarization of tumor-supportive stromal cells in germinal center B-cell lymphomas. *Oncotarget*. 2015 Jun 30;6(18):16471-87.
 24. Manfroi B, McKee T, Mayol JF, Tabruyn S, Moret S, Villiers C, Righini C, Dyer M, Callanan M, Schneider P, Tzankov A, Matthes T, Sturm N, Huard B. CXCL-8/IL8 Produced by Diffuse Large B-cell Lymphomas Recruits Neutrophils Expressing a Proliferation-Inducing Ligand APRIL. *Cancer Res*. 2017 Mar 1;77(5):1097-1107.
 25. Nie M, Yang L, Bi X, Wang Y, Sun P, Yang H, Liu P, Li Z, Xia Y, Jiang W. Neutrophil Extracellular Traps Induced by IL8 Promote Diffuse Large B-cell Lymphoma Progression via the TLR9 Signaling. *Clin Cancer Res*. 2019 Mar 15;25(6):1867-1879.
 26. Menter T, Tzankov A. Lymphomas and Their Microenvironment: A Multifaceted Relationship. *Pathobiology*. 2019;86(5-6):225-236.
 27. Francischetti IMB, Alejo JC, Sivanandham R, Davies-Hill T, Fetsch P, Pandrea I, Jaffe ES, Pittaluga S. Neutrophil and Eosinophil Extracellular Traps in Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere*. 2021 Sep 1;5(9):e633.

28. Ilich A, Kumar V, Henderson M, Mallick R, Wells P, Carrier M, Key NS. Biomarkers in cancer patients at risk for venous thromboembolism: data from the AVERT study. *Thromb Res.* 2020 Jul;191 Suppl 1:S31-S36.
29. Kamikura Y, Wada H, Sase T, Yamaguchi M, Kaneko T, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, Shiku H. Hemostatic abnormalities and leukocyte activation caused by infection in patients with malignant lymphoma during chemotherapy. *Thromb Res.* 2006;117(6):671-9.
30. Murillo CM, Figueroa EM, Sinco HBC, Penafiel CR, Jaloma JC, Romero EC, Tissue Factor Expression As a Prognostic Marker in Patients with B-Cell Malignant Lymphoma, *Blood*, Volume 130, Supplement 1, 2017, Page 3700
31. Rupa-Matysek J, Gil L, Barańska M, Dytfeld D, Komarnicki M. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism in patients treated for Hodgkin lymphoma. *Oncotarget.* 2018 Apr 20;9(30):21190-21200.
32. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1327-30.
33. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol.* 2021 Mar;192(5):803-818.
34. Chi S, Ikezoe T. Disseminated intravascular coagulation in non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol.* 2015 Oct;102(4):413-9.
35. Sase T, Wada H, Yamaguchi M, Ogawa S, Kamikura Y, Nishikawa M, Kaneko T, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, Shiku H. Haemostatic abnormalities and thrombotic disorders in malignant lymphoma. *Thromb Haemost.* 2005 Jan;93(1):153-9.
36. Jaradeh M, Baig N, Bontekoe E, Mitrovic M, Antic D, Hoppensteadt D, Kantarcioglu B, Fareed J. The Relationship Between Thrombo-Inflammatory Biomarkers and Cellular Indices of Inflammation in Lymphoma Patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211050358.
37. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):828-33.
38. Callander NS, Varki N, Rao LV. Immunohistochemical identification of tissue factor in solid tumors. *Cancer.* 1992 Sep 1;70(5):1194-201.
39. Borchmann S, Müller H, Hude I, Fuchs M, Borchmann P, Engert A. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive

- analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1329-1334.
40. Swystun LL, Shin LY, Beaudin S, Liaw PC. Chemotherapeutic agents doxorubicin and epirubicin induce a procoagulant phenotype on endothelial cells and blood monocytes. *J Thromb Haemost*. 2009 Apr;7(4):619-26.
 41. Aubertin K, Silva AK, Luciani N, Espinosa A, Djemat A, Charue D, Gallet F, Blanc-Brude O, Wilhelm C. Massive release of extracellular vesicles from cancer cells after photodynamic treatment or chemotherapy. *Sci Rep*. 2016 Oct 18;6:35376.
 42. Woodley-Cook J, Shin LY, Swystun L, Caruso S, Beaudin S, Liaw PC. Effects of the chemotherapeutic agent doxorubicin on the protein C anticoagulant pathway. *Mol Cancer Ther*. 2006 Dec;5(12):3303-11.
 43. Ben Aharon I, Bar Joseph H, Tzabari M, Shenkman B, Farzam N, Levi M, Shalgi R, Stemmer SM, Savion N. Doxorubicin-induced vascular toxicity--targeting potential pathways may reduce procoagulant activity. *PLoS One*. 2013 Sep 20;8(9):e75157.
 44. Lv H, Tan R, Liao J, Hao Z, Yang X, Liu Y, Xia Y. Doxorubicin contributes to thrombus formation and vascular injury by interfering with platelet function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Jul 1;319(1):H133-H143.
 45. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, Donati MB. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2216-22.
 46. Gugliotta L, Mazzucconi MG, Leone G, Mattioli-Belmonte M, Defazio D, Annino L, Tura S, Mandelli F. Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy: a retrospective study. The GIMEMA Group. *Eur J Haematol*. 1992 Aug;49(2):63-6.
 47. Lauw MN, Van der Holt B, Middeldorp S, Meijers JC, Cornelissen JJ, Biemond BJ. Venous thromboembolism in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia: Effect of fresh frozen plasma supplementation. *Thromb Haemost*. 2013 Apr;109(4):633-42.
 48. Orvain C, Balsat M, Tavernier E, Marolleau JP, Pabst T, Chevallier P, de Gunzburg N, Cacheux V, Huguet F, Chantepie S, Caillot D, Chalandon Y, Frayfer J, Bonmati C, Lheritier V, Ifrah N, Dombret H, Boissel N, Hunault-Berger M. Thromboembolism prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated in the GRAALL-2005 study. *Blood*. 2020 Jul 16;136(3):328-338

49. De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, Zini G, Pagano L, Sica S, Leone G. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost*. 2005 Sep;3(9):1985-92
50. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois CE, Bologna S, Bernard M, Lafon I, Cornillon J, Maakaroun A, Tizon A, Padrazzi B, Ifrah N, Gruel Y; GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang). Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica*. 2008 Oct;93(10):1488-94
51. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Potevin F, Zittoun R, Samama M. Decrease in protein C in L-asparaginase-treated patients. *Br J Haematol*. 1985 Apr;59(4):725-7.
52. Bezeaud A, Drouet L, Leverger G, Griffin JH, Guillin MC. Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia on plasma vitamin K-dependent coagulation factors and inhibitors. *J Pediatr*. 1986 May;108(5 Pt 1):698-701.
53. Schneider P, Van Dreden P, Rousseau A, Kassim Y, Legrand E, Vannier JP, Vasse M. Increased levels of tissue factor activity and procoagulant phospholipids during treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Feb;148(4):582-92.
54. Gugliotta L, D'Angelo A, Mattioli Belmonte M, Viganò-D'Angelo S, Colombo G, Catani L, Gianni L, Lauria F, Tura S. Hypercoagulability during L-asparaginase treatment: the effect of antithrombin III supplementation in vivo. *Br J Haematol*. 1990 Apr;74(4):465-70
55. Tsunaka M, Arai R, Ohashi A, Koyama T. Cell-based laboratory evaluation of coagulation activation by antineoplastic drugs for the treatment of lymphoid tumors. *SAGE Open Med*. 2016 Jul 26;4:2050312116660936.
56. Ben Aharon I, Bar Joseph H, Tzabari M, Shenkman B, Farzam N, Levi M, Shalgi R, Stemmer SM, Savion N. Doxorubicin-induced vascular toxicity--targeting potential pathways may reduce procoagulant activity. *PLoS One*. 2013 Sep 20;8(9):e75157.
57. Kander EM, Zhao Q, Bhat SA, Hirsch J, Byrd JC, Ooka L, Wiczer T, Woyach JA, Awan FT, Rogers KA, Wang TF. Venous and arterial thrombosis in patients with haematological malignancy during treatment with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019 Nov;187(3):399-402.

58. Dada R, Zekri J, Ramal B, Ahmad K. Acute jugular vein thrombosis during rituximab administration: Review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Feb;22(1):165-9
59. Feuring-Buske M, Kneba M, Unterhalt M, Engert A, Gramatzki M, Hiller E, Trümper L, Brugger W, Ostermann H, Atzpodien J, Hallek M, Aulitzky E, Hiddemann W. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 antibody treatment in relapsed advanced-stage follicular lymphomas: results of a phase-II study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann Hematol*. 2000 Sep;79(9):493-500.
60. Suzuki K, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, Tanaka Y, Takeuchi T. Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):198-9.
61. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, Pedersen L, Sørensen HT. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13;173(9):743-52.
62. Kerachian MA, Cournoyer D, Harvey EJ, Chow TY, Neagoe PE, Sirois MG, Séguin C. Effect of high-dose dexamethasone on endothelial haemostatic gene expression and neutrophil adhesion. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009 Sep;116(3-5):127-33..
63. Romão FG, Campos EF, Mattoso CR, Takahira RK. Hemostatic profile and thromboembolic risk in healthy dogs treated with prednisone: a randomized controlled trial. *BMC Vet Res*. 2013 Dec 31;9:268.
64. Pui CH, Jackson CW, Chesney CM, Abildgaard CF. Involvement of von Willebrand factor in thrombosis following asparaginase-prednisone-vincristine therapy for leukemia. *Am J Hematol*. 1987 Jul;25(3):291-8.
65. Schuster SJ, Maziarz RT, Rusch ES, Li J, Signorovitch JE, Romanov VV, Locke FL, Maloney DG. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. *Blood Adv*. 2020 Apr 14;4(7):1432-1439
66. Wang Y, Qi K, Cheng H, Cao J, Shi M, Qiao J, Yan Z, Jing G, Pan B, Sang W, Li D, Wang X, Fu C, Zhu F, Zheng J, Li Z, Xu K. Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 May;26(5):865-875.
67. Hashmi H, Mirza AS, Darwin A, Logothetis C, Garcia F, Kommalapati A, Mhaskar RS, Bachmeier C, Chavez JC, Shah B, Pinilla-Ibarz J, Khimani F,

- Lazaryan A, Liu H, Davila ML, Locke FL, Nishihori T, Jain MD. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020 Sep 8;4(17):4086-4090
68. Parks AL, Kambhampati S, Fakhri B, Andreadis C, Gray L, Wong SW, Shah N, Fang MC. Incidence, management and outcomes of arterial and venous thrombosis after chimeric antigen receptor modified T cells for B cell lymphoma and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2021 Apr;62(4):1003-1006.
 69. Johnsrud A, Craig J, Baird J, Spiegel J, Muffly L, Zehnder J, Tamaresis J, Negrin R, Johnston L, Arai S, Shizuru J, Lowsky R, Meyer E, Weng WK, Shiraz P, Rezvani A, Latchford T, Mackall C, Miklos D, Frank M, Sidana S. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Adv*. 2021 Nov 9;5(21):4465-4475.
 70. Yamasaki-Morita M, Arai Y, Ishihara T, Onishi T, Shimo H, Nakanishi K, Nishiyama Y, Jo T, Hiramatsu H, Mitsuyoshi T, Mizumoto C, Kanda J, Nishikori M, Kitawaki T, Nogami K, Takaori-Kondo A, Nagao M, Adachi S. Relative hypercoagulation induced by suppressed fibrinolysis after tisagenlecleucel infusion in malignant lymphoma. *Blood Adv*. 2022 Jul 26;6(14):4216-4223.
 71. Kekre N, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Armand P, Nikiforow S, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH, Connors JM, Koreth J. Venous thromboembolism is associated with graft-*versus*-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2017 Jul;102(7):1185-1191.
 72. Pihusch R, Salat C, Schmidt E, Göhring P, Pihusch M, Hiller E, Holler E, Kolb HJ. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation*. 2002 Nov 15;74(9):1303-9.
 73. Gerber DE, Segal JB, Levy MY, Kane J, Jones RJ, Streiff MB. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood*. 2008 Aug 1;112(3):504-10.
 74. Martens KL, da Costa WL, Amos CI, Davis C, Kesten M, Lee SJ, Zakai NA, Garcia DA, Li A. HIGH-2-LOW risk model to predict venous thromboembolism in allogeneic transplant patients after platelet engraftment. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):167-175.
 75. Zahid MF, Murad MH, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Khorana A, Spyropoulos AC, Hashmi SK. Venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2016 Sep;95(9):1457-64.
 76. Gangaraju R, Chen Y, Hageman L, Wu J, Francisco L, Kung M, Ness E, Parman M, Weisdorf DJ, Forman SJ, Arora M, Armenian SH, Bhatia S. Risk of venous

- thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma surviving blood or marrow transplantation. *Cancer*. 2019 Dec 15;125(24):4498-4508.
77. David RJ, Baran A, Loh KP, Casulo C, Barr PM, Friedberg JW, Reagan PM. Complications Associated With Dose-adjusted EPOCH-rituximab Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Dec;18(12):781-787.
 78. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, Pogliani EM, Agnelli G, Bonizzoni E, Gussoni G, Barbui T, Mannucci PM; CATHEM Study Group. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol*. 2005 Jun;129(6):811-7.
 79. Li, Yanping, Yun Yin, Jing Wang, Xuli Yue, Xiang Hui Qi and Min'na Sun. Analysis of predictive value of caprini evaluation model and autar scale on PICC-related venous thrombosis of lymphoma patients. *Int J Clin Exp Med* 2020;13(9):6810-6816
 80. Zhang X, Huang JJ, Xia Y, Li CF, Wang Y, Liu PP, Bi XW, Sun P, Lin TY, Jiang WQ, Li ZM. High risk of deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in lymphoma. *Oncotarget*. 2016 Jun 7;7(23):35404-11.
 81. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520.
 82. Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, Khorana AA; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 Oct;12(10):1746-9.
 83. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Raffi H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):e566-e581.
 84. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, Fertrin KY, Fogerty AE, Gao S, Goldhaber SZ, Gundabolu K, Ibrahim I, Kraut E, Leavitt AD, Lee A, Lee JT, Lim M, Mann J, Martin K, McMahon B, Moriarty J, Morton C, Ortel TL, Paschal R, Schaefer J, Shattil S, Siddiqi T, Sudheendra D, Williams E, Hollinger L, Nguyen MQ. Cancer-Associated Venous

- Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Oct 15;19(10):1181-1201.
85. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, Macías Montero R, Martínez-Marín V, Pachón Olmos V, Pérez Segura P, Quintanar Verdúñez T, Salgado Fernández M. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). Clin Transl Oncol. 2020 Feb;22(2):171-186.
 86. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):927-974.
 87. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023 May;34(5):452-467.
 88. Schorling RM, Pfrepper C, Golombek T, Cella CA, Muñoz-Unceta N, Siegemund R, Engel C, Petros S, Lordick F, Knödler M. Evaluation of Biomarkers for the Prediction of Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients. Oncol Res Treat. 2020;43(9):414-427
 89. Kirkizlar O, Alp Kirkizlar T, Umit EG, Asker I, Baysal M, Bas V, Gulsaran SK, Demirci U, Demir AM. The Incidence of Venous Thromboembolism and Impact on Survival in Hodgkin Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Aug;20(8):542-547.
 90. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008 May 15;111(10):4902-7.
 91. Rupa-Matysek J, Gil L, Kaźmierczak M, Barańska M, Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. Med Oncol. 2017 Dec 4;35(1):5.
 92. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, D'Alò F, Bellesi S, Rossi E, De Stefano V. Venous Thromboembolism in Lymphoma: Risk Stratification and Antithrombotic Prophylaxis. Cancers (Basel). 2020 May 20;12(5):1291.
 93. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, Smit K, Büller HR, van Es N; CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2019 Jun;104(6):1277-1287.

94. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, Quehenberger P, Zielinski C, Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5377-82.
95. Rojas-Hernandez CM, Tang VK, Sanchez-Petitto G, Qiao W, Richardson M, Escalante C. Development of a clinical prediction tool for cancer-associated venous thromboembolism (CAT): the MD Anderson Cancer Center CAT model. *Support Care Cancer*. 2020 Aug;28(8):3755-3761.
96. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, Salgado M, Martínez E, Calzas J, Rupérez A, Souto JC, Martín M, Salas E, Soria JM. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018 Apr;118(8):1056-1061.
97. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, Andjelic B, Djurasinovic V, Sretenovic A, Vukovic V, Jelacic J, Hayman S, Mihaljevic B. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol*. 2016 Oct;91(10):1014-9.
98. Rupa-Matysek J, Brzeźniakiewicz-Janus K, Gil L, Krasiński Z, Komarnicki M. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med*. 2018 Jul;7(7):2868-2875.
99. Hohaus S, Tisi MC, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, D'Alò F, Bellesi S, Rossi E, De Stefano V. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J*. 2018 Jun 7;8(6):54.
100. Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, et al. A validation, with new clinical applicability, of a clinical-genetic risk model that predicts thrombosis with high sensitivity in patients with lymphoma. *Hematol Oncol*. 2019
101. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012 Jun;7(3):291-2.
102. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, Tufano A, Lordick F, De Simone B, Muehlberg KS, Bruzzese D, Attademo L, Arturo C, Sodano M, Moretto R, La Fata E, De Placido S. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist*. 2017 May;22(5):601-608.
103. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, Di Nisio M, Cesarman-Maus G, Kraaijpoel N, Zielinski CC, Büller HR, Ay C. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development

- and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018 Jul;5(7):e289-e298.
104. Bakalov V, Tang A, Yellala A, Kaplan R, Lister J, Sadashiv S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with hematological malignancy: an analysis of the National Inpatient Sample, 2011-2015. *Leuk Lymphoma*. 2020 Feb;61(2):370-376
 105. Yıldız A, Albayrak M, Pala Ç, Afacan Öztürk HB, Maral S, Şahin O, Cömert P. The incidence and risk factors of thrombosis and the need for thromboprophylaxis in lymphoma and leukemia patients: A 9-year single-center experience. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Mar;26(2):386-396
 106. Rupa-Matysek J, Gil L, Kaźmierczak M, Barańska M, Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. *Med Oncol*. 2017 Dec 4;35(1):5.
 107. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1349-51.
 108. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano 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 Jul 1;115(26):5322-8.
 109. Yang J, Zhang Y, Yang P, Zhang X, Li M, Zou L. A novel nomogram based on prognostic factors for predicting venous thrombosis risk in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2021 Oct;62(10):2383-2391.
 110. Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, Monagheddu C, Evangelista A, Valeri F, Monaco F, Vitolo U, Cortelazzo S, Cabras MG, Spina M, Baldini L, Boccomini C, Chiappella A, Bari A, Luminari S, Visco C, Calabrese M, Limberti G, Levis A, Contino L, Ciccone G, Ladetto M. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Haemost*. 2017 Apr 27
 111. 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 Sep;130(3):e6-12.
 112. Lund JL, Østgård LS, Prandoni P, Sørensen HT, de Nully Brown P. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. *Thromb Res*. 2015 Nov;136(5):917-23.

113. Zhou X, Teegala S, Huen A, Ji Y, Fayad L, Hagemester FB, Gladish G, Vadhan-Raj S. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med.* 2010 Oct;123(10):935-41.
114. Ottinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D, Metz KA, Leder LD, Cyrus C, Gnoth S, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol.* 1995 Mar;54(3):186-94.
115. Mahajan A, Wun T, Chew H, White RH. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. *Thromb Res.* 2014 May;133 Suppl 2:S23-8.
116. Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, Salas E, Marínez-Laperche C, Muñoz A, Buño I, Diéz-Martin JL, Soria JM, Pascual Izquierdo C. Incorporating genetic and clinical data into the prediction of thromboembolism risk in patients with lymphoma. *Cancer Med.* 2021 Nov;10(21):7585-7592.
117. Rupa-Matysek J, Gil L, Kroll-Balcerzak R, Barańska M, Komarnicki M. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism and mortality in patients treated for diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017 Dec;35(4):456-464.
118. Abdel-Razeq H, Ma'koseh M, Mansour A, Bater R, Amarin R, Abufara A, Halahleh K, Manassra M, Alrwashdeh M, Almomani M, Zmaily M. The Application of the ThroLy Risk Assessment Model to Predict Venous Thromboembolism in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211045908.
119. Lim SH, Woo SY, Kim S, Ko YH, Kim WS, Kim SJ. Cross-sectional Study of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Assessing the Effect of Host Status, Tumor Burden, and Inflammatory Activity on Venous Thromboembolism. *Cancer Res Treat.* 2016 Jan;48(1):312-21.
120. Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thromb Res.* 2010 Dec;126(6):477-80
121. 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 Jul;130(1):7-11.
122. Saito M, Wages NA, Schiff D. Incidence, risk factors and management of venous thromboembolism in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 2021 Aug;154(1):41-47
123. Byun JM, Hong J, Yoon SS, Koh Y, Ock CY, Kim TM, Lee JH, Kim SH, Lee JO, Bang SM, Yhim HY, Bae SH, Mun YC, Oh D; Korean Thrombosis and Hemostasis Working Party of Korean Society of Hematology. Incidence and

- characteristics of venous thromboembolism in Asian patients with primary central nervous system lymphoma undergoing chemotherapy. *Thromb Res.* 2019 Nov;183:131-135
124. Mahajan A, Brunson A, Keegan THM, Rosenberg A, Wun T. High incidence of venous thromboembolism and major bleeding in patients with primary CNS lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2020 Nov;61(11):2605-2613.
 125. Li X, Hou SL, Li X, Li L, Lian K, Cui JY, Wang GG, Yang T. Risk Factors of Thromboembolism in Lymphoma Patients Undergoing Chemotherapy and its Clinical Significance. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211037923.
 126. Otasevic V, Mihaljevic B, Milic N, Stanisavljevic D, Vukovic V, Tomic K, Fareed J, Antic D. Immune activation and inflammatory biomarkers as predictors of venous thromboembolism in lymphoma patients. *Thromb J.* 2022 Apr 19;20(1):20.
 127. Yuen HLA, Slocombe A, Heron V, Chunilal S, Shortt J, Tatarczuch M, Grigoriadis G, Patil S, Gregory GP, Opat S, Gilbertson M. Venous thromboembolism in primary central nervous system lymphoma during frontline chemoimmunotherapy. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Jul 23;4(6):997-1003.
 128. Dharmavaram G, Cao S, Sundaram S, Ayyappan S, Boughan K, Gallogly M, Malek E, Metheny L, Tomlinson B, Otegbeye F, Lazarus HM, Cooper B, Fu P, de Lima M, Caimi PF. Aggressive lymphoma subtype is a risk factor for venous thrombosis. Development of lymphoma - specific venous thrombosis prediction models. *Am J Hematol.* 2020 Aug;95(8):918-926.
 129. Gangaraju R, Davis ES, Bhatia S, Kenzik KM. Venous-thromboembolism and associated health care utilization in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer.* 2022 Jun 15;128(12):2348-2357.
 130. Abdel-Razeq H, Ma'koseh M, Abdel-Razeq R, Amarin R, Abufara A, Mansour R, Manasrah M, Al-Rwashdeh M, Bater R. The Application of the Lymphoma International Prognostic Index to Predict Venous Thromboembolic Events in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. *Front Oncol.* 2021 May 28;11:677776.
 131. Chen Y, Lei H, Wang W, Zhu J, Zeng C, Lu Z, Li L, Li D, Long B, Liu H. Characteristics and Predictors of Venous Thromboembolism Among Lymphoma Patients Undergoing Chemotherapy: A Cohort Study in China. *Front Pharmacol.* 2022 May 23;13:901887
 132. Sanfilippo KM, Wang TF, Gage BF, Luo S, Riedell P, Carson KR. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Thromb Res.* 2016 Jul;143:86-90.

133. Borg IH, Bendtsen MD, Bøgsted M, Madsen J, Severinsen MT. Incidence of venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016 Dec;57(12):2771-2776.
134. 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 Jun;47(6):1029-33
135. Lan Y, Guan J, Zhu J, Wang J, Li M, Sun C, Sun F, Huang J, Lu S, Zhang Y. Venous thromboembolic events in T-cell lymphoma patients: Incidence, risk factors and clinical features. *Leuk Res*. 2021 Apr;103:106537.
136. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, Bukhari N. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. 2019 Sep 25;12(3):728-736.
137. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2015 Feb;135 Suppl 1:S8-S11.
138. Gazal S, Lebel E, Kalish Y, Makranz C, Gatt ME, Goldschmidt N, Nachmias B. Venous Thromboembolism Prophylaxis with Low-Molecular-Weight Heparin in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Oncol Res Treat*. 2021;44(1-2):52-57
139. Yamshon S, Christos PJ, Demetres M, Hammad H, Leonard JP, Ruan J. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2018 Jun 26;2(12):1429-1438
140. Godfrey JK, Nabhan C, Karrison T, Kline JP, Cohen KS, Bishop MR, Stadler WM, Karmali R, Venugopal P, Rapoport AP, Smith SM. Phase 1 study of lenalidomide plus dose-adjusted EPOCH-R in patients with aggressive B-cell lymphomas with deregulated MYC and BCL2. *Cancer*. 2019 Jun 1;125(11):1830-1836
141. Böll B, Plütschow A, Bürkle C, Atta J, Pfreundschuh M, Feuring-Buske M, Vogelhuber M, Sökler M, Eichenauer DA, Thielen I, von Tresckow B, Fuchs M, Engert A, Borchmann P; German Hodgkin Study Group (GHSG). Doxorubicin, vinblastine, dacarbazine and lenalidomide for older Hodgkin lymphoma patients: final results of a German Hodgkin Study Group (GHSG) phase-I trial. *Br J Haematol*. 2019 Apr;185(1):42-52
142. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemeister FB, McLaughlin P, Kwak LW, Romaguera JE, Fanale MA, Fayad LE, Westin JR, Shah J, Orlowski RZ, Wang M, Turturro F, Oki Y, Claret LC, Feng L, Baladandayuthapani V, Muzzafar T, Tsai KY, Samaniego F, Neelapu SS. Safety and activity of

- lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1311-8
143. Smith SM, Grinblatt D, Johnson JL, Niedzwiecki D, Rizzieri D, Bartlett NL, Cheson BD; Cancer and Leukemia Group B. Thalidomide has limited single-agent activity in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphomas: a phase II trial of the Cancer and Leukemia Group B. *Br J Haematol.* 2008 Feb;140(3):313-9.
 144. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, Czuczman M, Giguere JK, Cheson BD. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Nov 1;33(31):3635-40
 145. Sorigue M, Orna E, Sancho JM. Venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukemia treated with lenalidomide: a systematic review. *Leuk Lymphoma.* 2018 Nov;59(11):2602-2611. doi: 10.1080/10428194.2018.1448085. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29561206
 146. Zahir MN, Shaikh Q, Shabbir-Moosajee M, Jabbar AA. Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy - a cohort study. *BMC Cancer.* 2017 Jan 16;17(1):57
 147. Wheeler HR, Geczy CL. Induction of macrophage procoagulant expression by cisplatin, daunorubicin and doxorubicin. *Int J Cancer.* 1990 Oct 15;46(4):626-32
 148. Lechner D, Kollars M, Gleiss A, Kyrle PA, Weltermann A. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec;5(12):2445-52



Η Κυριακή Κοντίση του Ιωάννη, με Αριθμό Μητρώου 20201499, γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα εργασία με τίτλο «Προγνωστικά Μοντέλα Θρόμβωσης σε ασθενείς με λέμφωμα», αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές που έχω χρησιμοποιήσει έχουν δηλωθεί κατάλληλα στις βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφορές.

Τα σημεία όπου έχω χρησιμοποιήσει ιδέες, κείμενο ή/ και πηγές άλλων συγγραφέων, αναφέρονται ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή.

Η διπλωματική εργασία συγγράφηκε στο πλαίσιο του ΠΜΣ «Θρόμβωση-Αιμορραγία- Ιατρική των μεταγγίσεων» για τη λήψη Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης.

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

(υπογραφή φοιτήτριας)