

VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN LYMPHOMA PATIENTS

VENSKE TROMBOEMBOLIJSKE KOMPLIKACIJE KOD PACIJENATA SA LIMFOMOM

Vladimir Otašević^{1,2}, Darko Antić^{1,2}, Biljana Mihaljević^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za hematologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: vladimirota@hotmail.com

Abstract

Lymphomas represent a heterogeneous group of malignant hematological diseases with high risk for development of venous thromboembolic complications (VTE). Consequently, VTE significantly impacts morbidity and mortality in these patients. Another concern is the financial burden of the healthcare system caused by diagnostic and therapeutic procedures of cancer-associated thrombosis (CAT). The complex biology of lymphoma, in conjunction with patient and treatment related risk factors for the development of VTE, results in a procoagulant hemostatic dysregulation. Considering the incidence of VTE in patients with lymphoma, there is an emerging demand for both reliable risks assessment model (RAM) for prediction of VTE, as well as for effective VTE prophylaxis and treatment. The clinical course of patients with malignant diseases is accompanied by a wide range of potential treatment complications, making the task of prevention and treatment of VTE even more challenging. In recent years, great progress has been achieved in understanding the pathophysiological mechanisms of thrombotic complications, while the significant number of randomized controlled trials (RCT) have provided standards of prophylaxis and treatment of VTE complications in patients with malignancy. In comparison to previous recommendations and guidelines for CAT, the use of direct oral anticoagulants (DOAC) has been gradually approaching low molecular weight heparins (LMWH) in terms of efficacy and safety profile in these indications. This systematic review is focused on the latest pathophysiological advances, risk factors assessment, prophylactic and therapeutic recommendations and guidelines concerning VTE in patients with lymphoma.

Keywords:

lymphomas,
VTE,
thromboprophylaxis,
LMWH,
DOAC

Sažetak

Limfomi čine heterogenu grupu malignih hematoloških oboljenja kojima je zajednička karakteristika visok rizik za razvoj venskih tromboembolijskih komplikacija (VTE), sa posledničnim značajnim uticajem na morbiditet i mortalitet ovih pacijenata. Rastuću pažnju zaokuplja i finansijsko opterećenje zdravstvenog sistema prouzrokovano ovom komplikacijom. Kompleksna biologija limfoma, u sadejstvu sa različitim faktorima rizika za razvoj VTE, rezultira kompleksnom disregulacijom hemostazne ravnoteže u prokoagulantnom smeru. S obzirom na incidencu razvoja VTE kod pacijenata sa limfomom, stvorila se potreba kako za razvojem alata za pouzdanu procenu rizika za razvoj VTE kod ove grupe pacijenata, tako i za efikasnom profilaksom i lečenjem ove komplikacije. Činjenica da se radi o pacijentima sa malignom bolešću, čiji se klinički tok i lečenje karakterišu širokim spektrom potencijalnih komplikacija, zadatak prevencije i lečenja VTE postaje još kompleksniji. Tokom poslednjih godina ostvaren je veliki napredak u razumevanju patofizioloških mehanizama razvoja trombotičkih komplikacija, a značajan broj kontrolisanih randomizovanih studija omogućio je standardizaciju profilakse i lečenja VTE komplikacija kod pacijenata sa malignitetom. U odnosu na ranije preporuke, pored upotrebe niskomolekularnih heparina (LMWH), primena direktnih oralnih antikoagulantnih lekova (DOAK) postepeno se izjednačava sa LMWH u pogledu profila efikasnosti i bezbednosti za navedene indikacije. Ovaj sistematski pregled je fokusiran na najnovija patofiziološka dostignuća, faktore rizika za razvoj VTE, profilaktičke i terapijske preporuke tretiranja VTE kod pacijenata obolelih od limfoma.

Ključne reči:

limfomi,
VTE,
tromboprofilaksa,
LMWH,
DOAK

Uvod

Venski tromboembolizam (VTE) prepoznat je kao učestala komplikacija kod bolesnika sa malignitetom, sa varijabilnim uticajem na klinički tok lečenja osnovne bolesti i morbiditet. Takođe, VTE predstavlja i značajan problem zdravstvenog sistema, s obzirom na finansijsko opterećenje dijagnostikom i lečenjem ove komplikacije (1). Rizik za razvoj VTE je šest puta veći kod pacijenata sa malignitetom u poređenju sa opštom populacijom (2). Novije studije pokazuju da je rizik od VTE u hematološkim malignim oboljenjima sličan ranije utvrđenom visokom riziku za razvoj VTE kod solidnih maligniteta (gušterača, jajnik, mozak...). S obzirom na veću incidenciju limfoma u odnosu na druge hematološke malignitete, trombotičke komplikacije su više dokumentovane u publikacijama (3). Limfomi čine vrlo heterogenu grupu malignih hematoloških oboljenja, sa više klasifikacija baziranih na različitim patološko-kliničkim karakteristikama. Jedna od osnovnih, a ujedno i najstarijih, jeste podela na nehočkinske (engl. *non-Hodgkin*, NHL) i Hočkinove (*Hodgkin*) limfome. Klasifikacija limfoma prema kliničkom toku, na indolentne, agresivne i vrlo agresivne limfome, takođe je u širokoj upotrebi. Difuzni B-krupnoćelijski limfom (DBKL) najčešći je NHL i glavni predstavnik agresivnih limfoma, sa učestalošću preko 30%. Drugi po učestalosti NHL je folikularni limfom (FL) koji čini nešto ispod 30% svih NHL, a prema kliničkom toku spada u grupu indolentnih NHL (4).

Epidemiologija

S obzirom na to da se radi o vrlo heterogenoj grupi oboljenja, publikovani podaci o učestalosti VTE kod bolesnika sa limfomom odlikuju se izraženom varijabilnošću. Stopa VTE se kreće od 1,5% do 59,5%, sa najvećom

incidencijom kod pacijenata sa primarnim limfomom centralnog nervnog sistema (PCNSL), publikovanom od strane Goldšmit (*Goldschmidt*) i sar. (3,5). Drugi podtip NHL po učestalosti VTE je primarni medijastinalni B-ćelijski limfom (PMBCL) (3,6,7). Najveća do sada publikovana metaanaliza pacijenata sa limfomom i trombotičkim komplikacijama je publikacija Karuza (*Caruso*) i sar. (8), koja je obuhvatila čak 18018 pacijenata i gde je identifikovano 1149 arterijskih i venskih trombotičkih događaja (ukupna incidencija 6,4%), sa značajno većom stopom tromboza kod NHL, u poređenju sa HL (6,5% vs. 4,7%). U saglasju sa ovim radom je velika studija Nemačke studijske grupe za Hočkinov limfom (GHSG), sa stopom trombotičkih komplikacija od 3,3% (9). Pored toga, veći broj autora potvrđuje visoku incidenciju razvoja VTE kod pacijenata sa limfomom: Zu (*Zhou*) i sar. (10) – 17,1%, Jokojama (*Yokoyama*) i sar. (7) – 11%, Jildiz (*Yildiz*) i sar. (11) – 9,2%, Mohren i sar. (12) – 7,7%. Veći broj naučnih radova navodi signifikantno veću učestalost VTE kod bolesnika sa agresivnim limfomima u odnosu na bolesnike sa indolentnim limfomima, uz variranje incidencije (12–16).

Patofiziološki mehanizmi razvoja venskog tromboembolizma povezanog sa tumorom

Istorijski, Armand Truso je još 1865. godine uspostavio korelaciju između migratornog tromboflebitisa i visceralnog maligniteta (17). Potom je interesovanje za ovu temu u naučnim istraživanjima značajno raslo, sa dominantnom ekspanzijom u poslednje dve decenije. Kod većeg broja maligniteta pokazana je povezanost sa razvojem trombotičkih komplikacija, te je skovan novi termin tromboza povezana sa tumorom (engl. *cancer-associated thrombosis*, CAT). Ranije zastupljen aspekt akcidentalne

tromboze kod pacijenata sa malignitetom u današnje vreme je prepoznat kao drugi uzrok mortaliteta kod ove specifične grupe pacijenata. Patogeneza CAT je multifaktorska i kompleksna (**slika 1**).

Među glavne mehanizme CAT spadaju ekspresija hemostaznih proteina od strane tumorskih ćelija, produkcija mikropartikula (noviji termin je ekstracelularne vezikule), inflamatornih citokina (npr. faktor nekroze tumora alfa, TNF- α ; interleukin-1b, IL-1 β), kao i proangiogenetskih faktora (vaskularni endotelni faktor rasta, VEGF; bazični fibroblastni faktor rasta, bFGF) od strane tumorskih ćelija i/ili ćelija domaćina, uz ekspresiju adhezionih molekula koji se vežu za trombocite, endotelne ćelije i leukocite. Svi pomenuti mehanizmi takođe doprinose tumorskoj progresiji (19).

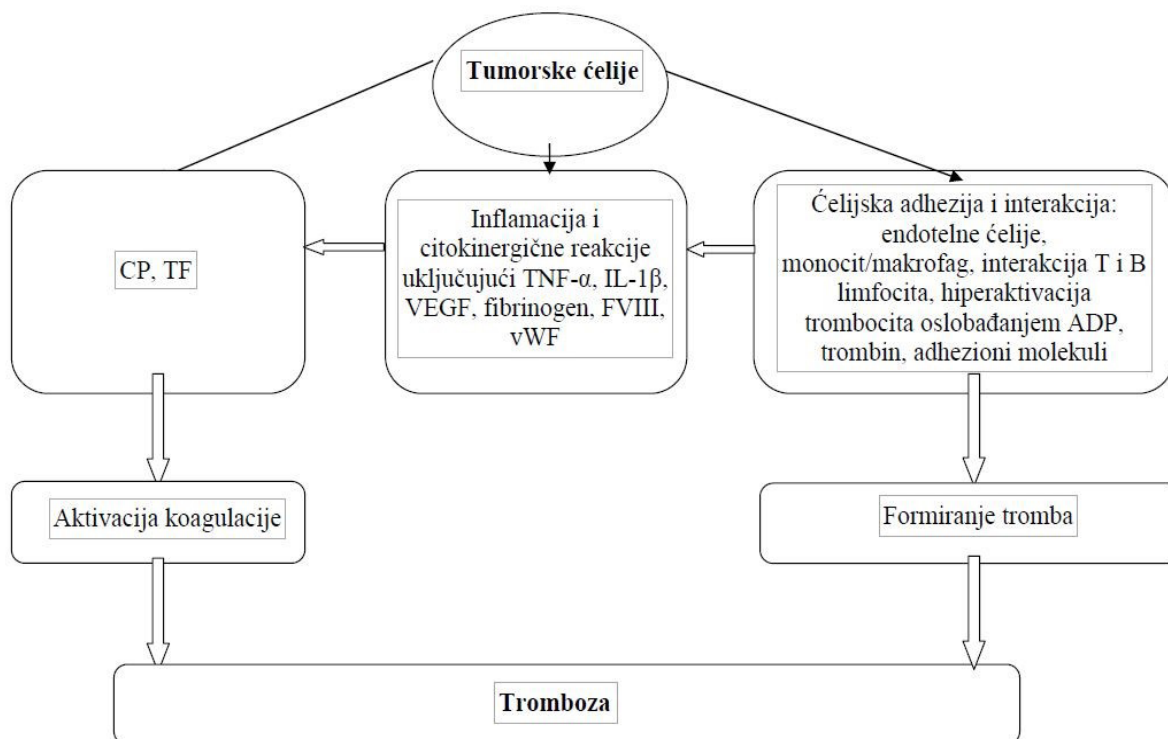
Među prokoagulantnim proteinima koje vode poreklo od tumorskih ćelija, najviše je dokumentovana uloga tkivnog faktora (TF). Hematološki maligniteti, kao i mnogi solidni tumori, ekspimiraju visoke vrednosti TF (20, 21), koji je takođe povezan i sa agresivnim fenotipom maligniteta (19). Tkivni faktor ima glavnu ulogu u generisanju trombina u CAT, ali indukuje i ekspresiju VEGF od strane malignih ćelija i zdravih ćelija domaćinovog vaskularnog sistema. Na taj način reguliše tumorsku neo-vaskularizaciju i važnu povezanost između koagulacije, inflamacije, tromboze, tumorskog rasta i metastaza (22).

Kancerski prokoagulant (engl. *cancer procoagulant*, CP) direktno aktivira faktor X, nezavisno od faktora VII, a potom aktivirani faktor X stvara trombin i amplifikuje koagulacionu kaskadu (18, 23).

Internacionalno društvo za ekstracelularne vezikule (ISEV) definisalo je ekstracelularne vezikule (EV, takođe poznate kao mikropartikule i mikrovezikule) kao prirodno oslobođene čestice iz ćelija, koje su ograničene lipidnim dvoslojem i bez sposobnosti replikacije (24). Prisustvo povećanih koncentracija cirkulišućih EV je dokazano i u solidnim i u hematološkim malignitetima (19). Prokoagulantna aktivnost EV potiče od njihove negativno naelektrisane plazma membrane, koja služi kao katalitička površina za vitamin K zavisne faktore koagulacije: VII, FIX, FX i protrombin. Nadalje fosfatidilserin na EV vezuje faktore i povećava katalitičku efikasnost reakcija koagulacije zavisne od fosfolipida, kao što su kompleksi tenaze i protrombinaze (25). Protrombozne karakteristike EV mogu poticati i od različitih molekula kojima EV služe kao nosači: TF, inflamatornih molekula, podoplanina, P-selektina, P-selektin glikoprotein liganda-1, informacione ribonukleinske kiseline (iRNK) (25, 26).

Inhibitor aktivatora plazminogena (PAI) -1, kog takođe sekretuju tumorske ćelije, inhibira fibrinolitički sistem te na taj način promovise depoziciju fibrina i povećava mogućnost razvoja tromboze (19, 23, 25, 27).

Postoji jaka interakcija između tumorskih ćelija i zdravih ćelija domaćina, posebno endotelnih ćelija, leukocita i trombocita. Mehanizmi pomoću kojih tumorske ćelije aktiviraju prokoagulantni potencijal normalnih ćelija domaćina su: 1) sekrecija solubilnih medijatora, uključujući inflamatorne citokine (TNF- α , IL-1 β), proangiogene agense i stimulatore rasta (VEGF, bFGF...), agoniste



Slika 1. Faktori uključeni u trombozu povezanu sa malignitetom (engl. *cancer-associated thrombosis*, CAT), preuzeto i adaptirano – Karimi i sar. (18)

Skrćenice: CP – kancerski prokoagulant; TF – tkivni faktor; TNF- α – faktor nekroze tumora alfa; IL-1 β – interleukin 1 beta; VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta; FVIII – faktor VIII; vWF – fon Vilebrandov faktor; ADP – adenozin difosfat

agregacije trombocita (adenozin difosfat - ADP i trombin); 2) potencijal ekspresije površinskih adhezivnih molekula i/ili liganda, pomoću kojih izazivaju adheziju drugih ćelija iz cirkulacije i adheziju za endotel krvnog suda (19).

Leukocitoza i trombocitoza povezane sa malignitetom u literaturi se takođe pominju kao dodatni faktori koji doprinose patogenezi razvoja CAT (27,28). Poseban akcent je na trombocitima, tačnije na procesima aktivacije i agregacije čiji se potencijal višestruko povećava pod uticajem maligniteta (19). Dokumentovano je da ćelije tumora imaju sposobnost sekrecije faktora koji aktiviraju trombocite: ADP, tromboksana A₂ (TxA₂) i CD40L, što dovodi do agregacije trombocita (25,29,30).

Aktivirani neutrofilni imaju mogućnost formiranja neutrofilnih ekstracelularnih zamki (engl. *neutrophil extracellular traps*, NET), koje se sastoje od histona, dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) i proteina iz neutrofilnih granula (25). Iako se inicijalno smatralo da NET imaju protektivnu ulogu, istraživanja koja su usledila pokazala su da neutrofilni i NET formacije imaju ulogu u razvoju CAT (31). Prilikom formiranja tromba, neutrofilni su prvi leukociti koji dolaze na mesto povrede krvnog suda, odmah nakon TF. Stimulacija neutrofila različitim faktorima, uključujući aktivirane endotelne ćelije, IL-8, TNF- α i granulocitni faktor rasta (G-CSF), na kraju može da indukuje razvoj NET, u kojeg se poput mreže hvataju trombociti, eritrociti i drugi prokoagulantni faktori. Histoni, koji su sastavni deo NET, aktiviraju trombocite pomoću receptora sličnih tolu (engl. *Toll-like receptors*, TLR) dovodeći do stvaranja trombina, a i histoni indukuju oslobađanje fon Vilebrandovog faktora (vWF) iz endotelne ćelije, koji se vezuje za glikoprotein Ib (GPIb) na trombocitima, rezultirajući adhezijom za ćelijski zid i formiranjem tromba (25,30).

U poslednje vreme značajnu pažnju zadobija komplikovana interakcija inflamacije i CAT. Kod većeg broja inflamatornih stanja primećena je povećana incidencija razvoja trombotičkih komplikacija, te je skovan i termin

„inflamacijom indukovana tromboza“ (32). S druge strane, inflamacija je prepoznata kao signifikantna komponenta biologije malignih bolesti (33,34). Tumorske ćelije sintetišu i sekretuju ceo spektar inflamatornih molekula sa varijabilnim prokoagulantnim karakteristikama: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 i VEGF. TNF- α , IL-1 β i IL-6 mogu da indukuju ekspresiju TF i vWF na endotelnim ćelijama (25,30). Takođe, TNF- α i IL-1 β značajno slabe antitrombotičku ulogu endotelne ćelije stimulacijom produkcije inhibitora fibrinolize (PAI-1) (30). Ekspresija IL-8 indukuje hemotaksu granulocita i formaciju NET (35). Disregulacija hemostaze i inflamacije kod pacijenata sa limfomom može imati ulogu u razvoju VTE (36).

Faktori rizika i modeli za procenu rizika za razvoj venskog tromboembolizma kod pacijenata obolelih od limfoma

Klinički trombotički faktori rizika, zajedno sa biološkim prokoagulantnim mehanizmima porekla maligniteta, kod pacijenata sa aktivnim malignitetom doprinose disregulaciji hemostazne ravnoteže ka prokoagulantnoj (19).

Detekcija faktora rizika za razvoj VTE događaja kod pacijenata koji boluju od tumora je proces od neprocenjivog značaja, pre svega zbog uticaja VTE komplikacija na morbiditet i mortalitet kod ove specifične grupe pacijenata. Međutim, zbog heterogenosti malignih bolesti povećava se spektar potencijalnih faktora rizika dodatno komplikujući ovaj zadatak.

Faktori rizika se mogu svrstati u tri grupe: 1. faktore u vezi sa malignitetom, 2. faktore povezane sa lečenjem i 3. faktori povezani sa pacijentom (3,21,37). Antić i sar. (38) su se fokusirali na VTE kod pacijenata sa limfomom, te su modifikovali klasifikaciju faktora rizika (**tabela 1**).

Tabela 1. Faktori rizika za razvoj VTE kod pacijenata sa limfomom, preuzeto, adaptirano i modifikovano – Antić i sar. (38) i Khorana i sar. (37)

Faktori povezani sa pacijentom	Faktori povezani sa limfomom	Faktori povezani sa lečenjem
Godine starosti	Histološki tip limfoma	Hemoterapija
Rasa	Lokalizacija	Hirurgija
Pol	Klinički stadijum	Primena suportivne terapije
Trudnoća		Prisustvo centralnog venskog katetera
Komorbidity		Hospitalizacija
Performans status		Hormonska terapija
Trombofilije		Transfuzije
Gojaznost		
Prethodni trombozni događaji		

Prethodne trombotičke epizode predstavljaju takođe značajan faktor rizika za razvoj VTE. Ovaj podatak je još snažniji prediktor razvoja tromboze kod pacijenata sa malignitetom, u poređenju sa opštom populacijom. Naime, pacijenti sa malignitetom, koji imaju podatak o razvoju VTE ranije tokom života, imaju 6-7 puta veći rizik za razvoj VTE u poređenju sa pacijentima sa malignitetom koji prethodno nisu imali VTE (39). Gojaznost je prepoznata kao faktor rizika i kao prediktor razvoja VTE (26, 37). Potencijalni faktor rizika iz grupe faktora rizika povezanih sa lečenjem jeste upotreba hormonske terapije (40). Posebnu pažnju je potrebno posvetiti eventualnom prisustvu lupus antikoagulansa (LA) (38), s obzirom na povezanost prisustva LA i razvoja trombotičkih događaja (41, 42). Tačnije, LA predstavlja veći faktor rizika za rekurentni VTE, a značajno slabiji faktor rizika za primarnu trombozu (43). Od entiteta NHL, prisustvo LA je najčešće dokumentovano kod spleničnog limfoma marginalne zone (SMZL) (44, 45).

Modeli (odnosno skorovi) za procenu rizika sve su više u upotrebi kao dopuna kliničkom rezonovanju i odlučivanju u modernoj medicini (46). Glavni razlozi porasta popularnosti ovih modela jesu sposobnost relativne simplifikacije vrlo komplikovanih multifaktorskih procesa u skor, i na taj način obezbeđuju prediktivnu sposobnost koja više struko prevazilazi prediktivnu moć svake od pojedinačnih varijabli koje sačinjavaju model. S obzirom na rastuću akademsku dostignuća na polju CAT i uticaj istih na ovu specifičnu grupu pacijenata, Korana (*Khorana*) i sar. (47) pioniri su u razvoju skora za procenu razvoja tromboze kod pacijenta koji primaju hemoterapiju. Korana skor (KS) sastoji se od pet prediktivnih varijabli: mesta tumora (2 boda za vrlo visoko rizična mesta, 1 bod za visoko rizična mesta), broja trombocita $\geq 350 \times 10^9/L$ (1 bod), hemoglobina ≤ 100 g/L (1 bod), broja leukocita $\geq 11 \times 10^9/L$ (1 bod) i indeksa telesne mase (BMI) ≥ 35 kg/m² (1 bod). Na osnovu zbira bodova, izvršena je stratifikacija u tri grupe rizika za razvoj VTE: nizak (zbir 0), srednji (zbir 1-2) i visok (zbir ≥ 3). Učestalost VTE u derivacionoj i validacionoj kohorti je bio 0,8% i 0,3% kod niskog rizika, 1,8% i 2% kod srednjeg rizika i 7,1% i 6,7% kod visokog rizika, tokom medijane praćenja od 2,5 meseca. Iako se KS pokazao kad uslovno adekvatan alat za identifikaciju visokorizičnih pacijenata sa kancerom koji bi imali benefit od primene tromboprolifakse (19, 48), performanse skora se nisu pokazale u potpunosti zadovoljavajućim kod specifične grupe pacijenata obolelih od limfoma (49). Takođe, pojedini podtipovi NHL, kao što su PMBCL, PNCCL i DBKL, karakteriše veća učestalost trombotičkih komplikacija u odnosu na indolentne limfome (5, 6, 16). Značajan problem KS je i niska senzitivnost koja se ogleda u činjenici da se većina VTE događaja kod pacijenata sa malignitetom zapravo događa izvan grupe visokog rizika (KS > 3) (50). Upravo zbog toga se pojavila potreba za adekvatnijim modelom za procenu rizika za razvoj VTE kod pacijenata sa limfomom, te je nastao ThroLy skor (51). Varijable koje sačinjavaju skor su: prethodni venski i/ili arterijski događaji, zahvatanje medijastinuma, indeks telesne mase (BMI) > 30 kg/m², redukovana pokretljivost, ekстранodalna lokalizacija, razvoj neutropenije i nivo hemoglobina < 100 g/L (**tabela 2**).

Tabela 2. ThroLy skor (51)

Karakteristike pacijenta	Skor
Prethodni VTE/AMI/CVI	2
Gojaznost (BMI > 30 kg/m ²)	2
Zahvaćenost medijastinuma	2
Ekстранodalna lokalizacija	1
Redukovana pokretljivost (ECOG PS 2-4)	1
Neutrofili $< 1 \times 10^9/L$	1
Nivo hemoglobina < 100 g/L	1
U riziku	> 1
U visokom riziku	≥ 4

Skraćenice: VTE – venski tromboembolizam; AMI – akutni infarkt miokarda, CVI – cerebrovaskularni insult; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – performans status Istočne korporativne onkološke grupe (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*)

Ovaj skor obuhvata određene tipične osobine karakteristične za limfome, kao što su ekстранodalna lokalizacija i zahvatanje medijastinuma, a njegova prednost je mogućnost korišćenja kod ambulantnih i hospitalizovanih pacijenata (51). Potom je usledila eksterna multicentrična validacija ovog skora koja je rezultirala njegovom modifikacijom, tako da revidirana verzija sadrži sledeće varijable: dijagnozu/klinički stadijum, prethodnu VTE, redukovanu pokretljivost, nivo hemoglobina < 100 g/L i prisustvo centralnog venskog katetera. Učinjena je i re-stratifikacija rizika: nizak (skor ≤ 2) i visok rizik (skor > 2) (52). Ove modifikacije doprinele su značajnom poboljšanju prediktivnih performansi ThroLy skora.

Tromboprolifaksa

Zbog izostanka konkretnih vodiča i randomizovanih kliničkih studija usmerenih samo na pacijente obolele od limfoma, preporuke za primenu tromboprolifakse kod ove grupe pacijenata se dominantno oslanjaju na vodiče za primenu tromboprolifakse kod pacijenata obolelih od solidnih tumora (50). Primena antikoagulantne terapije kod pacijenata sa malignitetom zahteva vešto balansiranje rizika i benefita primene iste. Dodatni izazov primene antikoagulantne terapije kod ove grupe pacijenata jesu česte komplikacije lečenja osnovne bolesti, kao što su trombocitopenija i potencijalna interakcija između lekova (53). (*Becattini*) i sar. (54) autori su velike metaanalize koja je bavila ulogom antikoagulantne terapije u prevenciji VTE kod pacijenata sa malignitetom koji su lečeni u ambulantnim uslovima. Rezultati su pokazali da je primena antikoagulantne profilakse rezultirala smanjenjem incidencije VTE za čak 49%, uz izostanak povećane incidencije značajnog krvarenja. U odnosu na ranije preporuke i vodiče, značajna novina je upotreba direktne oralne antikoagulantne (DOAK) terapije kod pacijenata sa tumorom, kako u profilaktičke, tako i u terapijske svrhe (55–60).

Tabela 3.1 Primarna tromboprofilaksa kod pacijenata sa malignitetom, modifikovano i prilagođeno prema vodičima ASCO 2020 (61), ITAC 2019 (62) i NCCN Verzija 1.2020 (63)

	Farmakološka tromboprofilaksa	Dužina primene farmakološke tromboprofilakse	Nivo preporuke	Komentar
ASCO 2020				
<i>Hospitalizovani pacijenti (osim za pacijente hospitalizovane samo za primenu HT ili zbog TMCH)</i>	Indikovana	Nije precizirano	Umeren	
<i>Ambulantni pacijenti. Rutinska primena HT. Visok rizik (KS ≥2)</i>	Nije preporučeno DOAK, apiksaban, rivaroksaban ili LMWH	Nije precizirano	Jak Umeren	
ITAC 2019				
<i>Hospitalizovani pacijenti. Redukovane pokretljivosti</i>	LMWH ili fondaparimuks UH	Nije precizirano Nije precizirano	IB IB	Ako je CrCl ≥30 ml/min Ako je CrCl <30 ml/min
<i>Ambulantni pacijenti. Koji primaju sistemsku antikancersku terapiju</i>	Nije preporučeno		IB	
<i>Koji primaju sistemsku antikancersku terapiju i imaju srednji ili visok rizik za razvoj VTE</i>	DOAK, rivaroksaban ili apiksaban	Nije precizirano	IB	Procena rizika na osnovu tipa tumora ili validiranog modela za procenu rizika (npr. KS) i koji ne krvare
<i>Koji primaju imunomodulatorne lekove u kombinaciji sa kortikosteroidima ili drugom antikancerskom terapijom</i>	antagonisti vitamina K (niske ili terapijske doze), LMWH (profilaktičke doze), aspirin (niska doza)	Nije precizirano	2C	
<i>Profilaksa tromboze povezane sa kateterom. Rutinska primena</i>	Nije preporučeno		1A	Razlog: rizik krvarenja
Nastavak na sledećoj strani.				

Tabela 3.2

Farmakološka tromboprolifaksa	Dužina primene farmakološke tromboprolifakse	Nivo preporuke	Komentar
NCCN verzija 1.2020			
<i>Hospitalizovani pacijenti</i>			
<i>Ukoliko nema kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju</i>			
Standardno doziranje dalteparin 5000 j. s.c/dan ili enoksaparin 40 mg s.c/dan ili fondaparinuks 2,5 mg s.c/dan ili UFH 5000 j. s.c/8-12h	Nije precizirano	1	Ukoliko postoje kontraindikacije, potrebna mehanička profilaksa
Gojaznost (BMI ≥ 40 kg/m ²), razmotriti: Dalteparin 7500 j. s.c/dan ili enoksaparin 40 mg s.c/12h ili fondaparinuks 5 mg s.c/dan ili UFH 7500 j. s.c/8h			Ograničeni podaci
<i>Ambulantni pacijenti</i>			
<i>Nizak rizik (KS >2)</i>			
Ne primenjivati rutinsku tromboprolifaksu		2A	
<i>Srednji ili visok rizik (KS ≥ 2)</i>			
Razmotriti oralnu antikoagulantnu profilaksu: apiksaban 2,5mg p.o. 2x/dan ili rivaroksaban 10mg p.o/dan		2A	

Skrtaćenice: ASCO – Američko udruženje za kliničku onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology*); ITAC – Internacionalna inicijativa za trombozu i tumor (engl. *International Initiative on Thrombosis and Cancer*); NCCN – Nacionalna sveobuhvatna mreža za tumor (engl. *National Comprehensive Cancer Network*); HT – hemioterapija; TMGH – transplantacija matičnih ćelija hematopoeeze; KS – Korana skor; DOAK – direktni oralni antikoagulantni lekovi; LMWH – niskomolekularni heparin; UFH – nefrakcionisani heparin; CrCl – klirens kreatinina; VTE – venski tromboembolizam; BMI – indeks telesne mase; j. – jedinica; s.c. – supkutana injekcija; p.o. – per os.

U ovom sistematskom pregledu baziraćemo se na najnovije preporuke za primenu tromboprolifakse i lečenje VTE kod hospitalizovanih i ambulantnih pacijenata sa malignitetom publikovane od strane Američkog društva za kliničku onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) (61), Internacionalne inicijative za trombozu i tumor (engl. *The International Initiative on Thrombosis and Cancer*, ITAC) (62) i Nacionalne sveobuhvatne mreže

za tumor (engl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) (63) (tabela 3). Preporuke za tromboprolifaksu kod pacijenata sa malignitetom kod kojih se planira hirurška intervencija nisu obuhvaćene ovim sistematskim pregledom.

Model za procenu rizika razvoja tromboembolijskih komplikacija kod pacijenata od limfoma, ThroLy skor (51), fokusiran je isključivo na ovu specifičnu

grupu pacijenata te predstavlja adekvatan alat za procenu potrebe za primenom profilaktičke antikoagulantne terapije (38). Pacijenti sa limfomom koji nisu u riziku za razvoj TE (ThroLy skor ≤ 1 poena) ne zahtevaju primenu tromboprofilakse. Ove pacijente treba reevaluirati jedanput mesečno. Pacijenti u visokom riziku (ThroLy skor ≥ 4 poena) kandidati su za neki vid tromboprofilakse, najčešće za primenu LMWH. Pacijente sa ThroLy skorom 2-3 poena treba detaljno sagledati i na osnovu postojećih vodiča doneti odluku u najboljem interesu pacijenta. Ambulantni pacijenti na inovativnoj terapiji, bez ekstenzivne tumorske mase, dobrog performans statusa, ali sa citopenijama indukovanim hemioterapijom (ThroLy skor 2 poena) nisu kandidati za primenu tromboprofilakse. Međutim, pacijenti koji su u ranoj fazi lečenja, sa znacima aktivne maligne bolesti, koji su hospitalizovani i otežano samostalno pokretni (ThroLy skor 3 poena) zahtevaju primenu profilaktičke antikoagulantne terapije (38). Nekoliko publikacija akcentuje prisustvo centralnog venskog katetera (CVK) kao faktora rizika kod pacijenata sa malignitetom na intenzivnim hemioterapijskim protokolima, te se savetuje razmatranje primene profilaktičke antikoagulantne terapije i kod ovih pacijenata (38,64). Ipak, ova tvrdnja je u direktnoj koliziji sa preporukom ITAC 2019 (62), s obzirom na to da nije savetovana rutinska tromboprofilaksa kod pacijenata sa malignitetom i plasiranim CVK (nivo preporuke 1A). Kako za pacijente sa limfomom, tako i za pacijente sa tumorom, dužina primene antikoagulantne profilakse nije definisana, te je ova odluka na lekaru, nakon reevaluacije faktora i procene ukupnog rizika za razvoj TE komplikacija.

Poseban oprez je potreban u nekoliko specifičnih situacija. Prema ITAC 2019 (62) preporukama, kod pacijenata sa blagom trombocitopenijom (trombociti >80 G/L) omogućena je bezbedna primena farmakološke tromboprofilakse. Prema NCCN verzija 1.2020 vodiču (63), kontraindikacija za primenu farmakološke tromboprofilakse je trombocitopenija između 30,000-50,000/mcL, ali je definitivna odluka na lekaru. Kod pacijenata sa teškim stepenom bubrežne insuficijencije (CrCl <30 mL/min), farmakološka profilaksa se razmatra od slučaja do slučaja, uz prednost primene nefrakcionisanog heparina (UFH) (62).

Terapija venskog tromboembolizma kod pacijenata sa limfomom

Kao što je već pomenuto, primena DOAK u terapiji CAT se pokazala jednako efikasna kao i primena niskomolekularnih heparina (LMWH), tako da su se DOAK u četiri kliničke randomizovane studije pokazali jednako efikasni kao i LMWH (65-68). Najnovije internacionalne preporuke za lečenje VTE kod pacijenata obolelih od tumora nalaze se u **tabeli 4**.

Za lečenje akutne faze tromboze vodiči uglavnom preporučuju korišćenje LMWH ili DOAK kod pacijenata koji nemaju tešku bubrežnu slabost (CrCl ≥ 30 mL/min) (61-63).

Pored navedenog, potrebno je posvetiti dodatnu pažnju posebnim grupama pacijenata, kao što su pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom (BI) i gojazni pacijenti.

Prilikom primene terapijskih doza LMWH kod pacijenata sa CrCl <30 mL/min, dolazi do akumulacije LMWH, te se značajno povećava rizik od krvarenja (69,70). U kontrastu sa većim brojem predstavnika LMWH, nekoliko publikacija ističe da tinzaparin nije podložan akumulaciji u poređenju sa većinom ostalih LMWH, te posledično njegova redukcija kod pacijenata sa BI nije neophodna, što predstavlja vrlo povoljan izbor antikoagulantne terapije u ovoj podgrupi pacijenata (71,72). U post-hoc analizi CLOT studije, kod pacijenata sa bubrežnom slabošću (CrCl <60 mL/min) primena LMWH pokazala se efikasnijom u prevenciji rekurentne VTE u odnosu na vitamin K antagoniste (VKA), uz zadovoljavajući bezbednosni profil i anti-Xa monitoring (73). U sekundarnoj analizi multicentrične randomizovane studije CATCH, koja je poredila primenu tinzaparina i varfarina kod pacijenata sa CAT, potvrđena je veća učestalost rekurentnih VTE i krvarenja kod pacijenata sa poremećenom bubrežnom funkcijom (brzina glomerulske filtracije - GFR <60 mL/min/1,73m²), ali nije bilo statistički značajne razlike učestalosti ovih neželjenih efekata u zavisnosti od vida antikoagulantne terapije koja je primenjivana (74). Međutim, potrebno je naglasiti da ova studija nije dizajnirana prema podgrupi pacijenata sa poremećenom bubrežnom funkcijom i da je laboratorijski kriterijum za formiranje klastera pacijenata sa malignitetom i poremećenom bubrežnom funkcijom bio visok te je verovatno delimično kompromitovao statističku analizu. Sigurnosni profil i doziranje DOAK kod pacijenata sa bubrežnom i jetrenom insuficijencijom nisu detaljno proučavani, ali je količina informacija u upotrebi DOAK u ovoj specifičnoj grupi pacijenata u porastu (61).

Kod gojaznih pacijenata doziranje LMWH trebalo bi da se bazira na aktuelnoj telesnoj težini pacijenta. Nije uočena veća incidencija hemoragijskih komplikacija kod ovih pacijenata (61). S druge strane, postoji nedostatak adekvatnih dokaza za doziranje DOAK kod gojaznih pacijenata. Prema preporukama Internacionalnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH), kod pacijenata do 120 kg telesne težine ili 40 kg/m² (BMI) indikovano je standardno doziranje DOAK, dok se kod pacijenata preko 120 kg telesne težine ili BMI >40 kg/m² savetuje izbegavanje primene DOAK (zbog ograničenih kliničkih podataka) (75).

Apsolutne i relativne kontraindikacije za primenu terapijske antikoagulantne terapije prikazane su u **tabeli 5**.

Tabela 4 .1 Preporuke za lečenje VTE kod pacijenata sa malignitetom, modifikovano i prilagođeno prema vodičima ASCO 2020 (61), ITAC 2019 (62) i NCCN verzija 1.2020 (63)

	Farmakološka terapija/mehanička terapija	Dužina primene terapije	Nivo preporuke	Komentar
ASCO 2020				
<i>Inicijalno lečenje</i>	LMWH, UFH, fondaparinuks, rivaroksaban	5-10 dana	Jak	
<i>Dugotrajna antikoagulantna terapija</i>	LMWH, edoksaban, rivaroksaban (ukoliko pomenuti nisu dostupni, indikovana primena VKA)	6 meseci	Jak	Bolja efikasnost pomenutih u odnosu VKA
<i>Pacijenti sa aktivnim malignitetom, metastaznom bolešću, bolesnici na HT</i>	LMWH, DOAK, VKA	duže od 6 meseci	Slab do umeren	Razmotriti benefite i rizike antikoagulantne terapije
<i>Akutno lečenje VTE kod pacijenata sa apsolutnom kontraindikacijom za farmakološku antikoagulantnu terapiju</i>	Vena cava filter		Umeren	Ne preporučuje se kod pacijenata kod kojih nije kontraindikovana farmakološka antikoagulantna terapija
<i>Rekurentna VTE ili ekstenzija postojećeg tromba uprkos primeni optimalne antikoagulantne terapije</i>	Vena cava filter		Slab	Kod dugotrajno povišenog rizika za VTE
<i>Incidentalna PE ili DVT</i>	Lečenje kao za simptomatsku VTE		Umeren	Procena benefita i rizika antikoagulantne terapije
<i>Incidentalno dijagnostikovana izolovana supsegmentna PE ili splahnhična ili tromboza visceralnih vena</i>	Procena za antikoagulantnu terapiju od slučaja do slučaja		Umeren	

Nastavak na sledećoj strani.

Tabela 4.2

ITAC 2019	Farmakološka terapija/mehanička terapija	Dužina primene terapije	Nivo preporuke	Komentar
<i>Inicijalno lečenje VTE.</i>				
<i>Kod pacijenata sa CrCl ≥ 30 mL/min</i>	LMWH	5-10 dana	1B	
<i>Kod pacijenata koji nemaju visok rizik za GIT ili genitourinarno krvarenje i CrCl ≥ 30 mL/min</i>	Rivaroksaban ili edoksaban	5-10 dana	1B	Edoksaban primeniti nakon najmanje 5 dana primene parenteralne antikoagulantne terapije
<i>Ukoliko LMWH i DOAK nisu dostupni ili su kontraindikovani</i>	UFH Fondaparinuks	5-10 dana 5-10 dana	2C 2D	
<i>Tromboliza</i>				
<i>Kada je kontraindikovana antikoagulantna terapija, rekurentna PE uprkos adekvatnoj antikoagulantnoj terapiji</i>	Vena cava filter		Vrlo loš kvalitet dokaza Vrlo loš kvalitet dokaza	Vrlo oskudni podaci, puno kontraindikacija Periodična procena mogućnosti primene antikoagulantne terapije
<i>Rano održavanje (do 6 meseci) i dugotrajna antikoagulantna terapija (preko 6 meseci)</i>				
<i>VTE kod pacijenata sa tumorom i CrCl ≥ 30 mL/min</i>	LMWH ili DOAK LMWH ispred VKA DOAK	minimum 6 meseci	1A 1A 1A	Opterećenje - s.c. primena Oprez kod pacijenata sa GIT malignitetima - povećan rizik GIT krvarenja (edoksaban, rivaroksaban)
<i>CrCl ≥ 30 mL/min, izostanak interakcija lekova, normalna gastrointestinalna apsorpcija</i>				
<i>Nakon 6 meseci – prekid/nastavak terapije</i>	LMWH, DOAK, VKA		Nedostatak dokaza	Procena odnosa benefita i rizika, aktivnosti tumora, faktora rizika, preferencija pacijenta

Nastavak na sledećoj strani.

Tabela 4.3

	Farmakološka terapija/mehanička terapija	Dužina primene terapije	Nivo preporuke	Komentar
ITAC 2019				
<i>Rekurentna VTE pod antikoagulantnom terapijom kod pacijenata sa malignitetom</i>	Tri opcije: 1) za LMWH – povećati dozu LMWH za 20-25% ili preći na DOAK 2) za DOAK – preći na LMWH 3) za VKA – preći na LMWH ili DOAK	Nije precizirano	Vrlo loš kvalitet dokaza	Individualna odluka, pratiti efekat terapije putem regresije simptoma pacijenta
<i>Tromboza povezana sa kateterom. Simptomatska tromboza</i>	LMWH, iako direktno poređenje između LMWH, DOAK i VKA nije sprovedeno	Minimum 3 meseca i dok je plasiran CVK	Nije precizirano	CVK ne treba uklanjati ako je funkcionalan, dobro pozicioniran, neinficiran i ako dođe do rezolucije simptomatologije pod antikoagulantnom terapijom
NCCN verzija 1.2020				
<i>Inicijalno lečenje VTE. DOAK</i>	-Apiksaban 10mg p.o. 2x/dan 7 dana potom 5mg p.o. 2x/dan -Edoksaban, terapiju početi terapijskim dozama LMWH ili UF tokom najmanje 5 dana potom edoksaban 60mg p.o. 1x/dan -Rivaroksaban 15mg p.o. 2x/dan tokom prvih 21 dan potom 20mg p.o. 1x/dan -Dalteparin, 200 j/kg s.c. tokom 30 dana potom 150 j/kg 1x/dan -Enoksaparin, 1mg/kg s.c./12h (nakon prvog meseca terapije moguće razmotriti redukciju doze na 1,5mg/kg s.c. 1x/dan)	a) Minimum 3 meseca ili dok je aktivan karcinom ili do kraja lečenja; b) Za DVT ili PE dok je aktivan tumor, do kraja lečenja ili ako postoje faktori rizika za retrombozu c) za tromboze povezane sa CVK- dok je plasiran CVK	2A 1 1	Periodično lekar treba da diskutuje sa pacijentom o odnosu rizika i benefita antikoagulantne terapije
<i>LMWH</i>			2A 1 2A	

Nastavak na sledećoj strani.

Tabela 4.4

NCCN verzija 1.2020	Farmakološka terapija/mehanička terapija	Dužina primene terapije	Nivo preporuke	Komentar
<i>Drugi DOAK (ukoliko prethodno pomenute opcije nisu dostupne)</i>	Dabigatran, terapiju početi sa terapijskim dozama LMWH ili UF tokom najmanje 5 dana potom dabigatran 150mg p.o. 2x/dan -5 mg s.c./dan (<50 kg) -7,5 mg s.c./dan (50-100 kg) -10 mg s.c./dan (>100 kg) -i.v. 80 j/kg bolus, potom 18 j./kg/h modifikovano prema ciljnom aPTT od 2-2,5 X u odnosu na kontrolu, praćeno sa s.c. 250 j/kg 2x/dan -s.c. 333 j/kg, praćeno sa 250 j./kg /12h		2A	
<i>Fondaparimuks</i>			2A	
<i>UFH</i>			2B	
<i>Varfarin</i>	-započeti varfarin uporedo sa terapijskim dozama LMWH ili terapijskim dozama fondaparimuksa ili terapijskim dozama UFH -varfarin 5mg/dan prema ciljnom INR 2-3		2A	2,5mg/dan inicijalna doza kod bolesti jetre ili u slučaju postojanja interakcija sa drugim lekovima

Skraćenice: ASCO – Američko udruženje za kliničku onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology*); ITAC – Internacionalna inicijativa za trombozu i tumor (engl. *International Initiative on Thrombosis and Cancer*); NCCN – Nacionalna sveobuhvatna mreža za tumor (engl. *National Comprehensive Cancer Network*); LMWH – niskomolekularni heparin; DOAK – direktni oralni antiokoagulantni lekovi; UFH – nefrakcionisani heparin; VKA – antagonisti vitamina K; HT – hemioterapija; VTE – venska tromboembolija; PE – plućna embolija; DVT – duboka venska tromboza; CrCl – klirens kreatinina; GIT – gastrointestinalni trakt; CVK – centralni venski kateter; j. – jedinica s.c. – supkutana injekcija; p.o. – *per os*; i.v. – intravenski; aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, INR – internacionalni normalizovani odnos.

Tabela 5. Kontraindikacije za primenu terapijske antikoagulantne terapije kod pacijenta sa malignitetom, modifikovano i prilagođeno prema ASCO 2020 (61)

<u>Apsolutne kontraindikacije</u>
Za svu farmakološku antikoagulantnu terapiju
Aktivno teško, potencijalno životno ugrožavajuće krvarenje čija reverzija nije moguća medicinskom niti hirurškom intervencijom
Teška, nekontrolisana maligna hipertenzija
Teška, nekompensovana koagulopatija
Teška disfunkcija trombocita ili urođena sklonost ka krvarenju
Perzistentna, teška trombocitopenija (< 20 000/μL)
Invazivna procedura (lumbalna punkcija, spinalna anestezija, itd.)
DOAK specifična kontraindikacija
<u>Relativne kontraindikacije</u>
Za svu farmakološku antikoagulantnu terapiju
Intrakranijalna ili spinalna lezija visokorizična za krvarenje
Aktivna gastrointestinalna ulceracija visokorizična za krvarenje
Aktivno ali ne životno ugrožavajuće krvarenje
Intrakranijalno ili CNS krvarenje unutar 4 nedelje
Nedavna visokorizična hirurgija ili hemoragijska komplikacija
Perzistentna trombocitopenija (< 50 000/μL)
<u>Pacijenti kod kojih antikoagulantna terapija ima upitni benefit</u>
Pacijenti u terminalnoj fazi bolesti na palijativnoj terapiji
Vrlo ograničeno očekivano trajanje života, bez palijativnog ili simptomatskog benefita
Asimptomatska tromboza sa konkomitantnim visokorizičnim i ozbiljnim krvarenjem
<u>Karakteristike pacijenta</u>
Pacijentove preferencije ili odbijanje terapije
Nekomplijansa i nepridržavanje sheme doziranja ili monitoringa doze leka

Skraćenice: DOAK – direktni oralni antikoagulantni lekovi; CNS – centralni nervi sistem.

Zaključak

Venska tromboembolija predstavlja značajnu komplikaciju kod pacijenta sa limfomom, sa vrlo heterogenom patofiziologijom i kliničkom prezentacijom. Adekvatna procena rizika za razvoj VTE korišćenjem alata adaptiranih prema biologiji i kliničkim karakteristikama limfoma, kao i konsekvantna primena antikoagulantne terapije, povoljno utiče na redukciju morbiditeta i mortaliteta kod ove specifične grupe pacijenata. Pored postojeće široke upotrebe LMWH, signifikantno unapređenje spektra antikoagulantne terapije postignuto je novim obećavajućim dokazima o efikasnosti upotrebe DOAK u profilaktičkim i terapijskim indikacijama, uz zadovoljavajući bezbednosni profil. Potrebni su dodatni naponi u cilju implementacije pomenutih preporuka i vodiča u rutinsku kliničku praksu.

Literatura

1. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):219–30.
2. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist.* 2017/02/07. 2017;22(2):199–207.
3. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(6):702–10.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–90.
5. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2003;98(6):1239–42.
6. Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thromb Res.* 2010;126(6):477–80.

7. Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y, Okamoto S. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large b-cell lymphoma. *Thromb Res.* 2012;130(1):7-11.
8. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood.* 2010;115(26):5322-8.
9. Borchmann S, Muller 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(8):1329-34.
10. Zhou X, Teegala S, Huen A, Ji Y, Fayad L, Hagemester FB, et al. Incidence and risk factors of venous Thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med.* 2010;123(10):935-41.
11. Yıldız A, Albayrak M, Pala Ç, Afacan Öztürk HB, Maral S, Şahin O, et al. 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;26(2):386-96.
12. 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;92(8):1349-51.
13. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A. Thrombosis and Cancer: Emerging Data for the Practicing Oncologist. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2013;(33):e337-45.
14. 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;143:86-90.
15. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev.* 2019;33:24-32.
16. Dharmavaram G, Cao S, Sundaram S, Ayyapan S, Boughan K, Gallogly M, et al. Aggressive Lymphoma Subtype Is A Risk Factor for Venous Thrombosis. *Development of Lymphoma - Specific Venous Thrombosis Prediction Models.* *Am J Hematol.* 2020;
17. Metharom P, Falasca M, Berndt MC. The history of armand trousseau and cancer-associated thrombosis. *Cancers (Basel).* 2019;11(2):2-5.
18. Karimi M, Cohan N. Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:78-82.
19. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;118(August):79-83.
20. Khorana AA. Cancer and thrombosis: Implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1619-30.
21. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: An overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129-37.
22. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):223-33.
23. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol.* 2018;72(2):89-93.
24. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1535750.
25. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res.* 2020;225:33-53.
26. Fuentes HE, Tafur AJ, Caprini JA. Cancer-associated thrombosis. *Disease-a-Month.* 2016;62(5):121-58.
27. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood.* 2017;130(13):1499-506.
28. Al-Samkari H, Song AB, Connors JM. Cancer-associated thrombosis: Where do we stand? *Adv CELL GENE Ther.* 2020;3(1):e73.
29. Mitrugno A, Tassi Yunga S, Sylman JL, Zilberman-Rudenko J, Shirai T, Hebert JF, et al. The role of coagulation and platelets in colon cancer-associated thrombosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;316(2):C264-73.
30. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel).* 2018;10(10):1-21.
31. Charlotte T, Yohei H, Staffan L, Nigel M, Håkan W. Neutrophil Extracellular Traps. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1724-38.
32. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1478-93.
33. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
34. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):e493-503.
35. Alfaro C, Teijeira A, Oñate C, Pérez G, Sanmamed MF, Andueza MP, et al. Tumor-Produced Interleukin-8 Attracts Human Myeloid-Derived Suppressor Cells and Elicits Extrusion of Neutrophil Extracellular Traps (NETs). *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2016;22(15):3924-36.
36. Antic D, Milic N, Bontekoe E, Hoppensteadt D, Djurasinovic V, Vukovic V, et al. Biomarkers of Hemostatic Dysregulation and Inflammation in Lymphoma: Potential Relevance to Thrombogenesis. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):4945.
37. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839-47.
38. Antic D, Jelich J, Vukovic V, Nikolovski S, Mihaljevic B. Venous thromboembolic events in lymphoma patients: Actual relationships between epidemiology, mechanisms, clinical profile and treatment. *Blood Rev.* 2018;32(2):144-58.
39. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res.* 2010;125 Suppl:S1-7.
40. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016/01/16. 2016;41(1):3-14.
41. Shapiro SS. The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med.* 1996;47:533-53.
42. Marlar RA, Husain S. The enigmas of the lupus anticoagulant: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(1):74-80.
43. Wahl DG, Guillemin F, De Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus.* 1998;7(1):15-22.
44. Lechner K, Simonitsch I, Haselböck J, Jäger U, Pabinger I. Acquired immune-mediated thrombophilia in lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(10):1836-43.
45. Gebhart J, Lechner K, Skrabs C, Sliwa T, Müldür E, Ludwig H, et al. Lupus anticoagulant and thrombosis in splenic marginal zone lymphoma. *Thromb Res.* 2014;134(5):980-4.
46. Moons KGM, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart.* 2012;98(9):691-8.
47. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
48. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(6):1277-87.
49. Rupa-Matysek J, Gil L, Kazmierczak M, Baranska M, Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. *Med Oncol.* 2017;35(1):5.
50. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, D'Alò F, et al. Venous thromboembolism in lymphoma: Risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1-17.

51. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016;91(10):1014–9.
52. Antic D, Milic N, Mihaljevic B, Cheson B, Narkhede M, Abdel-Razeq H, et al. External Validation and Revision of Thrombosis Lymphoma /Thro/ Score. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):140.
53. Moik F, Pabinger I, Ay C. How i treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open.* 2020;5(1).
54. Becattini C, Verso M, Muñoz A, Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica.* 2020;105(3):838–48.
55. Ramacciotti E, Agati LB, Caffaro RA, Volpiani GG, Lopes RD, Comerota AJ, et al. Direct Oral Anticoagulants and Cancer-Associated Thrombosis Management. Where Do We Stand in 2019? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619856433–1076029619856433.
56. Farge D, Frere C. Recent advances in the treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients: role of the direct oral anticoagulants and their unique challenges. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-974.
57. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;173:158–63.
58. Bauersachs R, Khorana AA, Lee AYY, Soff G. Cancer-associated venous thromboembolism: Treatment and prevention with rivaroxaban. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):532–49.
59. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2018;380(8):711–9.
60. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720–8.
61. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JL, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496–520.
62. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566–81.
63. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease (Version 1.2020) [Internet]. 2020.
64. 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;17(1):57.
65. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599–607.
66. McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–21.
67. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–23.
68. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615–24.
69. Kooiman J, den Exter PL, Cannegieter SC, le Cessie S, del Toro J, Sahuquillo JC, et al. Impact of chronic kidney disease on the risk of clinical outcomes in patients with cancer-associated venous thromboembolism during anticoagulant treatment. *J Thromb Haemost.* 2013;11(11):1968–76.
70. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144(9):673–84.
71. Scottt F, Rey JB, Launay-Vacher V. Thrombosis, cancer and renal insufficiency: low molecular weight heparin at the crossroads. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2012;20(12):3033–42.
72. Yeung J, Dix CHK, Ritchie AG, Kow M, Chen VMY. Tinzaparin for venous thromboembolism in patients with renal impairment - a single-centre, prospective pilot study. *Intern Med J.* 2020;
73. Woodruff S, Feugère G, Abreu P, Heissler J, Ruiz MT, Jen F. A post hoc analysis of dalteparin versus oral anticoagulant (VKA) therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (rVTE) in patients with cancer and renal impairment. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):494–504.
74. Bauersachs R, Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Janas MS, Jarner MF, et al. Renal Impairment, Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding in Cancer Patients with Acute Venous Thromboembolism-Analysis of the CATCH Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(5):914–21.
75. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman M V, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016/04/27. 2016;14(6):1308–13.