

Warum sind Tumore thrombosefördernd?

S. KREHER, HÄMATOLOGISCH-ONKOLOGISCHE SCHWERPUNKTPRAXIS, BAD LIEBENWERDA

Tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien - zusammengefasst bezeichnet als venöse Thromboembolien (VTE) - treten häufig in Zusammenhang mit einer aktiven Tumorerkrankung auf und tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten bei. Das gemittelte Risiko liegt für Patienten mit aktiver Tumorerkrankung bei ca. 4% und entspricht etwa dem vier- bis siebenfachen relativen Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung [1-3]. Tumorpatienten mit malignomassoziiertes VTE haben eine schlechtere Prognose als Tumorpatienten ohne stattgehabte VTE mit nahezu verdoppeltem Mortalitätsrisiko [4]. Venöse Thromboembolien stellen bei Tumorpatienten unter ambulanter Chemotherapie die zweithäufigste Todesursache dar [5].

Patienten-assoziiert	Malignom-assoziiert	Therapie-assoziiert
Alter (> 65 Jahre)	Tumorart	Krankenhausaufenthalt
Geschlecht	Histologie	Chemotherapie
Komorbidität	Tumorlokalisation	Angiogenesehemmer
VTE in der Anamnese	Tumorstadium	Strahlentherapie
	Zeitpunkt zur Erstdiagnose	Operation
		Zentrale Katheter
		Immunmodulatorische Medikamente (IMiDs)

Tabelle 1: VTE-Risikofaktoren bei Malignompatienten

Risikofaktoren tumorassoziierter VTE

Verschiedene Faktoren tragen zum individuellen Thromboserisiko bei Tumorpatienten bei. Dazu gehören patientenspezifische Faktoren wie fortgeschrittenes Alter, Komorbiditäten, Immobilität und eine positive Thromboseanamnese, malignomassoziierte Faktoren wie die jeweilige Tumorentität und -histologie, die Tumorlokalisation, das Ausbreitungsstadium (lokalisiert vs. regional fortgeschritten vs. metastasiert) sowie der Zeitpunkt zur Erstdiagnose (siehe Tab. 1 und 2).

Das höchste VTE-Risiko besteht während eines stationären Krankenhausaufenthaltes, unter chemotherapeutischer Behandlung sowie im metastasierten Stadium bzw. in der palliativen Finalphase der Erkrankung. Demgegenüber liegt ein vergleichsweise geringeres Thromboserisiko vor, wenn die Tumorerkrankung nur lokal ausbreitet oder therapeutisch kontrolliert ist bzw. sich in Remission befindet [6].

Darüber hinaus beeinflussen verschiedene therapiespezifische Faktoren das individuelle VTE-Risiko. In diesem Zusammenhang sind immunmodulatorische Medikamente (IMiDs, z.B. Thalidomid, Revlimid, Pomalidomid), Angiogenesehemmer (z.B. Bevacizumab), klassische Zytostatika (u.a. Cisplatin-haltige Schemata) und verschiedene Hormontherapien (Tamoxifen) zu nennen, die das Risiko für eine malignomassoziierte VTE maßgeblich erhöhen.

Mögliche Kausalfaktoren der tumorassozierten VTE stehen in Zusammenhang mit einem veränderten Blutfluss durch venöse Stase, tumorbedingter Kompression, Gefäßinfiltration, Immobilisation oder Lymphstau, einer Schädigung der Gefäßwand bzw. des Endothels durch direkte Endothelläsionen, Tumordinfiltration, durch chemotherapeutische Substanzen oder auch zentralvenöse Katheter (Portsysteme).

Tumorart	Lokal	Regional	Metastasiert
Pankreas	4,3	5,3	19,7
Magen	2,7	3,9	12,9
Niere	1,2	3,9	8,0
Blase	0,7	2,7	7,6
Uterus	0,9	1,6	6,2
Lunge	1,1	2,3	5,2
Kolon/Rektum	0,9	2,3	4,6
Melanom	0,2	1,0	4,6
Ovarien	0,6	2,1	3,8
Lymphom	2,0	3,5	2,9
Brust	0,6	1,0	2,8

Tabelle 2: Inzidenzrate venöser Thromboembolien (VTE) in Abhängigkeit zum Ausbreitungsstadium verschiedener Tumorentitäten (VTE-Ereignisse/100 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose, modifiziert nach Wun et al. [20])

Zell- und molekularbiologische Grundlagen tumorassoziierter VTE

In den letzten Jahren konnte eine Vielzahl von zellbiologischen und molekularen Faktoren identifiziert werden, die im Zusammenhang mit einer allgemeinen Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems/Hyperkoagulabilität bzw. mit einer Thrombozytenaktivierung stehen [7-9]. Die

Tumorzellen selbst bilden dabei die mutmaßliche Grundlage für den prothrombotischen Trigger durch eine direkte Beeinflussung/Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems und eine gesteigerte thrombozytäre und endotheliale Zellaktivierung.

Die direkte Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems bzw. der Thrombozy-

ten kann durch verschiedene Faktoren induziert werden, die von Tumorzellen membranständig exprimiert oder sezerniert werden. Der *Tissue factor* (TF) wird im Allgemeinen als ein Hauptinitiator der tumorassoziierten Hyperkoagulopathie angesehen. Als Membranrezeptor und Proteinkofaktor ist er für die Initiierung der extrinsischen Gerinnungskaskade im Rahmen der physiologischen Hämostase notwendig. Nach Gewebeverletzung und TF-Freisetzung wird der Faktor VII zum aktiven Faktor VIIa, welcher die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren Faktor X in Faktor Xa und Faktor IX in Faktor IXa katalysiert. Die aktivierte Gerinnungskaskade mündet in der Bildung von Thrombin, welches neben der direkten Fibrinbildung die Thrombozytenaktivierung induziert. In vielen verschiedenen Tumorentitäten konnte eine Überexpression bzw. Überaktivität von membran gebundenen oder intravaskulärem TF nachgewiesen werden [10, 11]. Die höchsten TF-Expressionsraten zeigen dabei Tumore, die mit dem größten Thromboserisiko assoziiert sind, darunter Pankreaskarzinome, Glioblastome und Lungentumore. Darüber hinaus scheinen TF-exprimierende Mikropartikel, die von Tumorzellen

gebildet werden, die malignomassoziierte Thrombusbildung zu erhöhen.

Die tumorspezifische Überexpression von TF basiert auf der Aktivierung extrinsischer sowie intrinsischer Signalwege, die die Transkription und Translation des TF induzieren. Dazu zählen die Aktivierung verschiedener Proto-Onkogene (z.B. KRAS, MET) sowie der Verlust transkriptioneller Suppressoren wie p53. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass der *transforming growth factor beta* (TGF β) eine epithelial-mesenchymale Zelltransition in Tumorzellen induziert und dabei indirekt zur Überexpression des TF beiträgt [12]. Weitere Faktoren, die zur tumorassoziierten Aktivierung des Gerinnungssystems bzw. zur Thrombozytenaktivierung beitragen, sind

(1) eine erhöhte Expression von Podoplanin (PDPN), welches über den *C-type lectin receptor 2* (CLEC-2) eine tumorzell-induzierte Thrombozytenaktivierung vermittelt,

(2) die Überexpression des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) als Hauptinhibitor der Fibrinolyse sowie

(3) die Sezernierung verschiedener Thrombozytenagonisten wie Adenosindiphosphat (ADP) und Thrombin, die über die Bindung ihrer jeweiligen thrombozytären Rezeptoren die Plättchenaktivierung und -Aggregation fördern [7-9].

Zusätzlich exprimieren und sezernieren Tumorzellen eine Vielzahl verschiedener inflammatorischer Zytokine (u.a. TNF α , Interleukin-1-b), die direkt oder indirekt verschiedene zelluläre Komponenten des Gerinnungssystems (endotheliale Zellen, Leukozyten, Thrombozyten) aktivieren und in einen prothrombotischen Zustand versetzen. Aktivierte Leukozyten bilden dabei extrazelluläre DNA-Proteinkomplexe (sogenannte *neutrophil extracellular traps*, NETs), welche nachfolgend eine Thrombozytenadhäsion und -aggregation induzieren [13].

Zusammenfassend basiert die tumorassoziierte Thromboseentstehung auf zellulärer und molekularer Ebene auf einer plasmatischen, thrombozytären und endothelialen Gerinnungsaktivierung. Verschiedene medikamentöse Tumorthérapien tragen zusätzlich zum prothrombotischen Effekt bei. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind

häufig nicht im Detail geklärt. Einer therapiebedingten Tumorzellschädigung bzw. endothelialen Dysfunktion, einer erhöhten Sekretion proinflammatorischer Zytokine und parakriner Mediatoren, einer Überexpression des TF sowie einer Thrombozyten- und Endothelzellaktivierung dürfte in diesem Zusammenhang eine wesentliche Bedeutung zukommen.

Medikamentöse Strategien zur Prophylaxe und Therapie tumorassoziierter VTE

Bei der medikamentösen Prophylaxe und Therapie tumorassoziierter VTE muss gleichzeitig das bei Tumorpatienten in der Regel erhöhte Blutungsrisiko berücksichtigt werden [14,15]. Hinzu kommen patientenindividuelle und tumortheriespezifische Faktoren (veränderte Pharmakokinetik bei kachektischen Patienten, veränderte orale Bioverfügbarkeit aufgrund therapieassoziierter Emesis oder gastrointestinaler Infekte, kritische Leber- und Nierenfunktions einschränkungen, Medikamenteninteraktionen, Zytostatika-induzierte Thrombozytopenien etc.), die das individuelle Blutungsrisiko unter Antikoagulation beeinflussen können. Ausgehend von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen ist somit stets eine individualisierte Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig, um eine patientenzentrierte Therapieentscheidung treffen zu können.

Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe wird im Allgemeinen bei hospitalisierten Tumorpatienten mit eingeschränkter Mobilität sowie zur perioperativen VTE-

Prophylaxe bei tumorchirurgischen Eingriffen empfohlen. Hierbei sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen vorrangig niedermolekulare Heparine (NMH), alternativ Fondaparinux, zur Anwendung kommen. Eine VTE-Prophylaxe wird bei ambulanten Tumorpatienten nicht generell empfohlen. Allerdings können spezifische Hochrisiko-Patienten auch im ambulanten Setting von einer medikamentösen VTE-Prophylaxe profitieren.

Zur Identifizierung von ambulanten Tumorpatienten mit besonders hohem Thromboserisiko kann unter anderem der *Khorana Risk Assessment Score* angewandt werden. Hierbei erfolgt anhand prätherapeutischer klinischer Parameter wie Tumorlokalisation, Hämoglobinwert, Thrombozyten- und Leukozytenzahl sowie Body Mass Index eine klinische Risikostratifizierung. Patienten mit hohem Risiko-Score (3+) haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Chemotherapie-assoziierte Thrombosen und könnten von einer medikamentösen Prophylaxe mit NMH profitieren [16].

Eine arzneimittelrechtliche Zulassung für die nicht-Vitamin-K-abhängigen direkten oralen Antikoagulanzen (NOAC) besteht

derzeit nicht (Stand 01/2020), wenngleich verschiedene randomisierte Studien diese Fragestellung adressiert haben [17,18].

Die Therapie akuter VTE umfasst eine Initialtherapie (1-2 Wochen) beginnend mit einem schnellwirksamen Antikoagulant (unfraktioniertes Heparin, NMH, Fondaparinux oder NOAC), gefolgt von einer mehrmona-

tigen, häufig protrahierten Sekundärprophylaxe (meist mit NMH oder NOAC). Die Entscheidung zum Einsatz von NMH oder NOAC sollte unter entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung des Patienten-individuellen und Medikamenten-spezifischen Blutungsrisikos getroffen werden [19].

Literatur

1. Blom JW et al. (2006) Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 4 (3):529-535.
2. Horsted F et al. (2012) Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 9 (7).
3. Timp JF et al. (2013) Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 122 (10):1712-1723.
4. Levitan N et al. (1999) Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* (Baltimore). 78(5):285-91.
5. Khorana AA et al. (2007) Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 5(3):632-4.
6. Lyman GH (2011) Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 117(7):1334-49.
7. Mitrugno A et al. (2016) The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation. *Blood Rev.* 30(1): 11–19.
8. Razak N et al. (2018) Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers* 10, 380.
9. Falanga A et al. (2019) Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 179:11-36.
10. Callander NS et al. (1992). Immunohistochemical identification of tissue factor in solid tumors. *Cancer.* 70(5):1194–201.

11. Koizume S et al. (2006). Activation of cancer cell migration and invasion by ectopic synthesis of coagulation factor VII. *Cancer Res.* 66(19): 9453–60.
12. Vrana JA et al. (1996). Expression of tissue factor in tumor stroma correlates with progression to invasive human breast cancer: paracrine regulation by carcinoma cell-derived members of the transforming growth factor beta family. *Cancer Res.* 1996 Nov 1;56(21):5063-70.
13. Demers M et al. (2012). Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(32):13076–81.
14. Palareti G et al. (2000) A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 84:805-810
15. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. (2002) Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 100:3484-3488
16. Khorana AA et al. (2008) Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111 (10):4902-4907.
17. Khorana AA et al. (2019). CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 21;380(8):720-728.
18. Carrier M et al. (2019). AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):711-719
19. Beyer-Westendorf J et al. (2019). Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC) as an Alternative Treatment Option in Tumor-Related Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Jan 18;116(3):31-38.

20. Wun T et al. (2009). Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol. 22(1):9-23.

Wir danken dem Autor!

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Stephan Kreher
Hämatologisch-onkologische Schwerpunktpraxis
Dresdener Str. 24
04924 Bad Liebenwerda
E-Mail: info@onkologie-badliebenwerda.de