



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ.ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ"**

υπό

Δέσποινας Κλειώς Τζινιέρη

Ειδικευομένης Μικροβιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σ. Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (Επιβλέπουσα)
2. Δρ. Φ. Γκιρτοβίτης, Αιματολόγος, ΑΧΕΠΑ
3. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ε. Λευκού

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Cancer and Thrombosis. Modern Antithrombotic Strategy

Περίληψη

Ο συνδυασμός της υπερπηκτικότητας και του καρκίνου αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό πρόβλημα στην θρόμβωση που σχετίζεται με καρκίνο (CAT), η οποία αυξάνει τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναλύει διεξοδικά τις τρέχουσες αντιθρομβωτικές τεχνικές καθώς και τις μεθόδους θεραπείας για την CAT. Διερευνούμε τα μονοπάτια που συνδέουν τους προπηκτικούς παράγοντες, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με την ανάπτυξη καρκίνου και θρόμβωσης, φωτίζοντας τις πολύπλοκες σχέσεις. Αυτές οι ανακαλύψεις χρησιμεύουν ως βάση για τη δημιουργία νέων αντιπηκτικών που είναι ειδικά προσαρμοσμένα για την αντιμετώπιση του ιδιαίτερου προθρομβωτικού περιβάλλοντος που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα. Ως βασικό στοιχείο, οι μέθοδοι εξατομικευμένης ιατρικής ενσωματώνουν γενετικούς δείκτες και χαρακτηριστικά όγκων για τη βελτίωση της εκτίμησης του κινδύνου και την άμεση λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Αυτή η εξειδικευμένη μέθοδος ελαχιστοποιεί τα προβλήματα, ενώ βελτιστοποιεί τις παρεμβάσεις. Συζητώντας τις επιπτώσεις της ολοκληρωμένης διαχείρισης στην CAT, τονίζεται πόσο κρίσιμος είναι ο συντονισμός του ελέγχου της θρόμβωσης με τη γενική φροντίδα του καρκίνου, προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Βρίσκουμε ευκαιρίες για ακριβείς δράσεις που συνάδουν με τη μοναδικότητα της κατάστασης κάθε ασθενούς, καθώς διερευνούμε το σύνθετο τοπίο της CAT, από τους μηχανισμούς έως τις διαγνώσεις, τη θεραπεία και την ολοκληρωμένη φροντίδα. Αυτή η μελέτη προάγει τις γνώσεις μας σχετικά με την πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ CAT και ανοίγει την πόρτα σε πιο εστιασμένες και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για τους καρκινοπαθείς που πρέπει να αντιμετωπίσουν τόσο τη θρόμβωση όσο και την κακοήθεια.

Λέξεις – κλειδιά: Θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT), διαχείριση θρόμβωσης, αντιπηκτική θεραπεία, ολοκληρωμένη φροντίδα

Abstract

The combination of hypercoagulability and cancer offers a significant therapeutic problem in cancer-associated thrombosis (CAT), which increases the risk of thrombotic events. This literature review thoroughly analyzes current antithrombotic techniques as well as therapy methods for CAT. We investigate the pathways linking procoagulant factors, platelet activation, and endothelial dysfunction to the development of cancer and thrombosis, illuminating complex relationships. These discoveries serve as the foundation for the creation of novel anticoagulants that are specifically suited to deal with the distinctive prothrombotic environment produced by tumor cells. As a key component, personalized medicine methods integrate genetic markers and tumor characteristics to improve risk assessment and direct treatment decisions. This specialized method minimizes problems while optimizing interventions. Discussing the effects of integrated management on CAT, it is emphasized how crucial it is to coordinate thrombosis control with general cancer care in order to improve patient outcomes and quality of life. We find opportunities for precise actions that are in line with the uniqueness of each patient's condition as we investigate the complex landscape of CAT, from mechanisms to diagnoses, treatment, and integrated care. This study advances our knowledge of the complex interaction between CAT and opens the door to more focused and efficient treatment options for cancer patients who must contend with both thrombosis and malignancy.

Keywords: Cancer-associated thrombosis (CAT), thrombosis management, anticoagulant therapy, integrated care

Περιεχόμενα

Περίληψη	3
Abstract	3
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1. Ορισμός του καρκίνου	6
2. Ορισμός της θρόμβωσης.....	7
3. Ορισμός της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT)	8

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	12
1. Κατανόηση της διασύνδεσης μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης	12
1.1. Μηχανισμοί πίσω από τη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT)	14
1.2. Προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT).....	18
2. Παραδοσιακά αντιπηκτικά και οι περιορισμοί τους.....	22
2.1. Επισκόπηση των παραδοσιακών αντιπηκτικών (ηπαρίνη,βαρφαρίνη)	22
2.2. Προκλήσεις στη χρήση τους σε καρκινοπαθείς	22
3. Σύγχρονοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες	24
3.1. Αποτελεσματικότητα των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) σε ασθενείς με καρκίνο.....	24
3.2. Ο ρόλος της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο	25
3.3. Αναδυόμενες αντιθρομβωτικές θεραπείες ειδικά για ασθενείς με καρκίνο	26
4. Κλινική αντιμετώπιση και προκλήσεις.....	28
4.1. Στρατηγικές για τη διαχείριση της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT)	28
4.1.1. Κατευθυντήριες γραμμές αντιπηκτικής θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο	30
4.1.2. Εξισορρόπηση των οφελών και των κινδύνων της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρκίνο.....	31
4.2. Προκλήσεις στη θεραπεία του καρκίνου	33
4.2.1. Κίνδυνοι αιμορραγίας και διαχείρισή τους.....	34
4.2.2. Ζητήματα συμμόρφωσης και τήρησης στη μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο.....	36
5. Συνεχής έρευνα και καινοτομίες.....	37
5.1. Τρέχουσες μελέτες και κλινικές δοκιμές για αντιθρομβωτικές θεραπείες για την CAT	39

5.2. Πιθανές εξελίξεις στην εξατομικευμένη ιατρική για ασθενείς με CAT.....	40
6. Συμπεράσματα	42
6.1. Σύνοψη της σημασίας της CAT σε ασθενείς με καρκίνο	44
6.2. Το εξελισσόμενο τοπίο των αντιθρομβωτικών θεραπειών και ο αντίκτυπός τους στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών.....	45
7. Βιβλιογραφία	47

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ορισμός του καρκίνου

Ο καρκίνος είναι μια σύνθετη και πολύπλευρη ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και εξάπλωση μη φυσιολογικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα να διεισδύουν και να καταστρέφουν τους περιβάλλοντες ιστούς και μπορούν να κάνουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα, οδηγώντας σε σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Bray et al., 2018).

Σύμφωνα με πρόσφατες παγκόσμιες στατιστικές για τον καρκίνο, η επιβάρυνση από τον καρκίνο συνεχίζει να κλιμακώνεται παγκοσμίως. Το 2020, εκτιμάται ότι υπήρχαν 19,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και περίπου 10 εκατομμύρια θάνατοι που σχετίζονται με τον καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο (Sung et al., 2021). Τα στοιχεία αυτά αναδεικνύουν τον σημαντικό αντίκτυπο του καρκίνου στη δημόσια υγεία, τονίζοντας την επείγουσα ανάγκη για

ολοκληρωμένες στρατηγικές πρόληψης, έγκαιρης ανίχνευσης και θεραπείας.

Ο καρκίνος περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, καθεμία από τις οποίες χαρακτηρίζεται από μοναδικά μοριακά και παθολογικά χαρακτηριστικά. Περιλαμβάνει διάφορους υποτύπους, όπως το καρκίνωμα, το σάρκωμα, τη λευχαιμία, το λέμφωμα και τους όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, μεταξύ άλλων, καθένας από τους οποίους παρουσιάζει ξεχωριστή βιολογική συμπεριφορά και απαιτεί προσαρμοσμένες προσεγγίσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία (Hanahan & Weinberg, 2011).

Ο καρκίνος προκύπτει από τη συσσώρευση γενετικών μεταλλάξεων ή αλλοιώσεων στο κυτταρικό DNA, που οδηγούν σε απορρυθμισμένη κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου περιλαμβάνουν τη γενετική προδιάθεση, τις περιβαλλοντικές εκθέσεις (π.χ. καπνός, υπεριώδης ακτινοβολία), τις επιλογές του τρόπου ζωής (π.χ. διατροφή, σωματική δραστηριότητα), τους μολυσματικούς παράγοντες (π.χ. HPV, H. pylori) και τους επαγγελματικούς κινδύνους (Fidler, 2003).

2. Ορισμός της θρόμβωσης

Η θρόμβωση αναφέρεται στον παθολογικό σχηματισμό θρόμβων αίματος εντός του κυκλοφορικού συστήματος, που εμποδίζουν τη φυσιολογική ροή του αίματος. Περιλαμβάνει τόσο τα φλεβικά όσο και τα αρτηριακά συμβάντα θρόμβωσης, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), η πνευμονική εμβολή (PE), το εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) και άλλες ισχαιμικές καταστάσεις (Mackman, 2008).

Η θρόμβωση προκύπτει από την περίπλοκη αλληλεπίδραση της τριάδας του Virchow, που περιλαμβάνει μεταβολές στη ροή του αίματος, στην ακεραιότητα του τοιχώματος του αγγείου και τα συστατικά του αίματος. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για θρόμβωση περιλαμβάνουν τόσο επίκτητες (π.χ. ακινητοποίηση, χειρουργική επέμβαση, καρκίνος) όσο και κληρονομικές καταστάσεις (π.χ. μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης), συμβάλλοντας σε μια υπερπηκτική κατάσταση (Mackman, 2008).

Τα θρομβωτικά επεισόδια συνιστούν σημαντική παγκόσμια επιβάρυνση της υγείας. Η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), συμπεριλαμβανομένης της φλεβικής θρόμβωσης και της ΠΕ, επηρεάζει εκατομμύρια άτομα ετησίως. Εκτιμάται ότι η VTE αντιπροσωπεύει περίπου 10 εκατομμύρια περιπτώσεις παγκοσμίως κάθε χρόνο, με σχετιζόμενα ποσοστά θνησιμότητας που κυμαίνονται από 5% έως 15% (Di Nisio et al., 2020). Τα αρτηριακά θρομβωτικά συμβάντα, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και το MI, συμβάλλουν σημαντικά στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως (Benjamin et al., 2019).

Τα θρομβωτικά συμβάντα μπορεί να εκδηλωθούν με ποικίλες κλινικές εκφάνσεις ανάλογα με την προσβεβλημένη αγγειακή κοίτη. Η φλεβική θρόμβωση μπορεί να παρουσιαστεί με οίδημα των άκρων, πόνο και, σε σοβαρές περιπτώσεις, πνευμονική εμβολή που οδηγεί σε θωρακικό πόνο, δύσπνοια και δυνητικά θανατηφόρα αποτελέσματα. Η αρτηριακή θρόμβωση μπορεί να προκαλέσει ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμία των άκρων, με αποτέλεσμα ιστική βλάβη ή δυσλειτουργία των οργάνων (Di Nisio et al., 2020).

3. Ορισμός της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT)

Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT) αντιπροσωπεύει μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ του καρκίνου και του συστήματος πήξης, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με κακοήθειες. Η θρόμβωση, που περιλαμβάνει το σχηματισμό θρόμβων αίματος εντός των αιμοφόρων αγγείων, εκδηλώνεται κυρίως ως φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) στο πλαίσιο του καρκίνου, περιλαμβάνοντας την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), που εμφανίζεται κυρίως στα κάτω άκρα και την πνευμονική εμβολή (PE) που προκύπτει από την απομάκρυνση θρόμβων και την επακόλουθη τοποθέτηση στην πνευμονική κυκλοφορία.

Η παθοφυσιολογία της CAT είναι πολυπαραγοντική, περιλαμβάνοντας μια σύγκλιση ειδικών για τον καρκίνο παραγόντων και συστηματικών επιδράσεων που προάγουν μια υπερπηκτική κατάσταση. Τα καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν διάφορους προπηκτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ιστικού παράγοντα (TF), του καρκινικού προπηκτικού

παράγοντα και των φλεγμονωδών κυτταροκινών, συμβάλλοντας σε ένα προθρομβωτικό περιβάλλον. Ο TF, που εκφράζεται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην έναρξη της εξωγενούς οδού πήξης, πυροδοτώντας τη δημιουργία θρομβίνης και το σχηματισμό θρόμβου (Levine et al., 2021)

Η αλληλεπίδραση μεταξύ καρκίνου και πήξης περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση παραγόντων. Οι κακοήθεις όγκοι προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη και πυροδοτούν την απελευθέρωση προφλεγμονωδών και προπηκτικών μεσολαβητών, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Αυτή η δυσλειτουργία συμβάλλει σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, προδιαθέτοντας τους καρκινοπαθείς σε θρομβωτικά συμβάντα (Hisada & Mackman, 2021).

Η εμφάνιση θρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με καρκίνο επηρεάζει σημαντικά την πρόγνυσή τους και περιπλέκει τις στρατηγικές θεραπείας. Η CAT δεν ενέχει μόνο άμεσους κινδύνους, αλλά επηρεάζει επίσης τις αποφάσεις για τη θεραπεία, οδηγώντας ενδεχομένως σε διακοπές ή τροποποιήσεις των καρκινικών θεραπειών. Επιπλέον, η θρόμβωση επηρεάζει αρνητικά τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης και συμβάλλει στην αύξηση της νοσηρότητας και του κόστους υγειονομικής περίθαλψης (Connors, 2012).

Η CAT εμφανίζεται με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στους καρκινοπαθείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ενώ ο επιπολασμός ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων τύπων καρκίνου, ορισμένες κακοήθειες εμφανίζουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο, όπως ο καρκίνος του παγκρέατος, του πνεύμονα, του στομάχου και ο αιματολογικός καρκίνος. Επιπλέον, η νόσος σε προχωρημένο στάδιο, η χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση, η ακινητοποίηση, ο κεντρικός φλεβικός καθετηριασμός και τα ειδικά χαρακτηριστικά του όγκου συμβάλλουν στην αυξημένη ευαισθησία σε θρομβωτικά συμβάντα (Khorana et al., 2008).

Η εμφάνιση CAT επηρεάζει σημαντικά την έκβαση των ασθενών, οδηγώντας σε αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα θρομβωτικά συμβάντα ενέχουν άμεσους κινδύνους για τα πάσχοντα άτομα και μπορούν να περιπλέξουν τη διαχείριση των υποκείμενων κακοηθειών. Επιπλέον, η CAT επηρεάζει αρνητικά τις στρατηγικές θεραπείας, καθιστώντας δυνητικά αναγκαίες αλλαγές ή διακοπές στις θεραπείες του καρκίνου, επηρεάζοντας έτσι τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης και την πρόγνωση των ασθενών (Connors, 2012).

Η επίπτωση της CAT ποικίλλει ευρέως μεταξύ των διαφόρων τύπων και σταδίων καρκίνου, με ορισμένες κακοήθειες να εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο. Μελέτες έχουν δείξει ότι η CAT εμφανίζεται συχνότερα σε καρκίνους του παγκρέατος, του πνεύμονα, του στομάχου και αιματολογικής προέλευσης. Αυτές οι κακοήθειες συνδέονται συχνά με μια πιο έντονη υπερπηκτική κατάσταση, οδηγώντας σε αυξημένη επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) (Khorana et al., 2008).

Επιπλέον, ο επιπολασμός της CAT κλιμακώνεται με τον καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο, όπου ο κίνδυνος θρομβωτικών επιπλοκών ενισχύεται λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως το αυξημένο φορτίο του όγκου, η ακινησία και η πιθανότητα μετάστασης. Επιπλέον, οι τρόποι θεραπείας, όπως η χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση και η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, συμβάλλουν σε αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο στους καρκινοπαθείς (Levine et al., 2018).

Η CAT επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα των ασθενών, προσθέτοντας πολυπλοκότητα στη διαχείριση του καρκίνου. Προκαλεί άμεσους κινδύνους, οδηγώντας σε αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των προσβεβλημένων ατόμων. Επιπλέον, τα θρομβωτικά συμβάντα μπορούν να διαταράξουν τα σχέδια θεραπείας, καθιστώντας αναγκαίες τις αλλαγές στις θεραπευτικές στρατηγικές και επηρεάζοντας δυνητικά τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης των καρκινοπαθών (Connors, 2012).

Η εμφάνιση θρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με καρκίνο συνδέεται με δυσμενείς προγνωστικές επιπτώσεις, οδηγώντας σε μειωμένα ποσοστά συνολικής επιβίωσης. Μελέτες έχουν καταδείξει με συνέπεια ότι η παρουσία CAT συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένων μειωμένων ποσοστών επιβίωσης και αυξημένης θνησιμότητας, ανεξάρτητα από άλλους προγνωστικούς παράγοντες (Sørensen et al., 2000). Η CAT χρησιμεύει όχι μόνο ως δείκτης της σοβαρότητας της νόσου αλλά και ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας χειρότερης έκβασης σε ασθενείς με καρκίνο.

Τα θρομβωτικά επεισόδια σε ασθενείς με καρκίνο συχνά καθιστούν αναγκαίες τροποποιήσεις στις στρατηγικές θεραπείας. Η εμφάνιση CAT μπορεί να οδηγήσει σε διακοπές, τροποποιήσεις ή διακοπή της θεραπείας, διαταράσσοντας τη συνέχεια των θεραπειών που απευθύνονται στον καρκίνο. Για παράδειγμα, οι απαιτήσεις αντιπηκτικής αγωγής ή η ανάγκη για επεμβατικές διαδικασίες λόγω θρόμβωσης μπορεί να επηρεάσουν τη βέλτιστη χορήγηση

χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή χειρουργικών επεμβάσεων. Κατά συνέπεια, αυτές οι διακοπές μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα των θεραπειών για τον καρκίνο και να παρεμποδίσουν τη διαχείριση της νόσου (Levine et al., 2018).

Επιπλέον, η CAT συμβάλλει στην αύξηση της νοσηρότητας και της επιβάρυνσης της υγειονομικής περίθαλψης μεταξύ των ασθενών με καρκίνο. Τα θρομβωτικά συμβάντα, ιδίως η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), οδηγούν σε αυξημένα ποσοστά νοσηλείας, παρατεταμένη παραμονή και ανάγκη για πρόσθετες ιατρικές παρεμβάσεις. Αυτό όχι μόνο ενισχύει τη σωματική και συναισθηματική επιβάρυνση των ασθενών, αλλά αυξάνει επίσης το κόστος υγειονομικής περίθαλψης και τη χρήση πόρων στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης (Khorana et al., 2008).

Οι ασθενείς με καρκίνο είναι ευάλωτοι σε διάφορες θρομβωτικές επιπλοκές, που εκτείνονται τόσο στη φλεβική όσο και στην αρτηριακή κυκλοφορία, οι οποίες συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε αυτόν τον πληθυσμό. Ενδεικτικά οι τύποι των θρομβωτικών συμβάντων που σχετίζονται με τον καρκίνο είναι η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), η αρτηριακή θρόμβωση, η θρόμβωση που σχετίζεται με καθετήρα και η θρόμβωση των σπλαχνικών φλεβών.

Η φλεβική θρομβοεμβολή, που περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή (PE), είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος θρομβωτικού συμβάντος που παρατηρείται σε καρκινοπαθείς. Η εν τω βάθει θρόμβωση εκδηλώνεται κυρίως ως σχηματισμός θρόμβου αίματος εντός των βαθιών φλεβών των κάτω άκρων, οδηγώντας σε οίδημα, πόνο και δυνητικά σοβαρές επιπλοκές εάν ο θρόμβος αποκολληθεί και μεταναστεύσει στους πνεύμονες, προκαλώντας ΠΕ. Η ΠΕ αποτελεί μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ξαφνικό θωρακικό πόνο, δύσπνοια και αιμόπτυση (Khorana et al., 2008).

Εκτός από τη φλεβική θρόμβωση, οι καρκινοπαθείς αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων. Σε αυτά περιλαμβάνονται το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αρτηριακή θρόμβωση. Τα αρτηριακά θρομβωτικά συμβάντα σε καρκινοπαθείς μπορεί να οφείλονται σε συνδυασμό ειδικών για τον όγκο παραγόντων, συστηματικής φλεγμονής και επιδράσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία, οδηγώντας σε μειωμένη ροή αίματος σε ζωτικά όργανα ή άκρα (Hisada & Mackman, 2021).

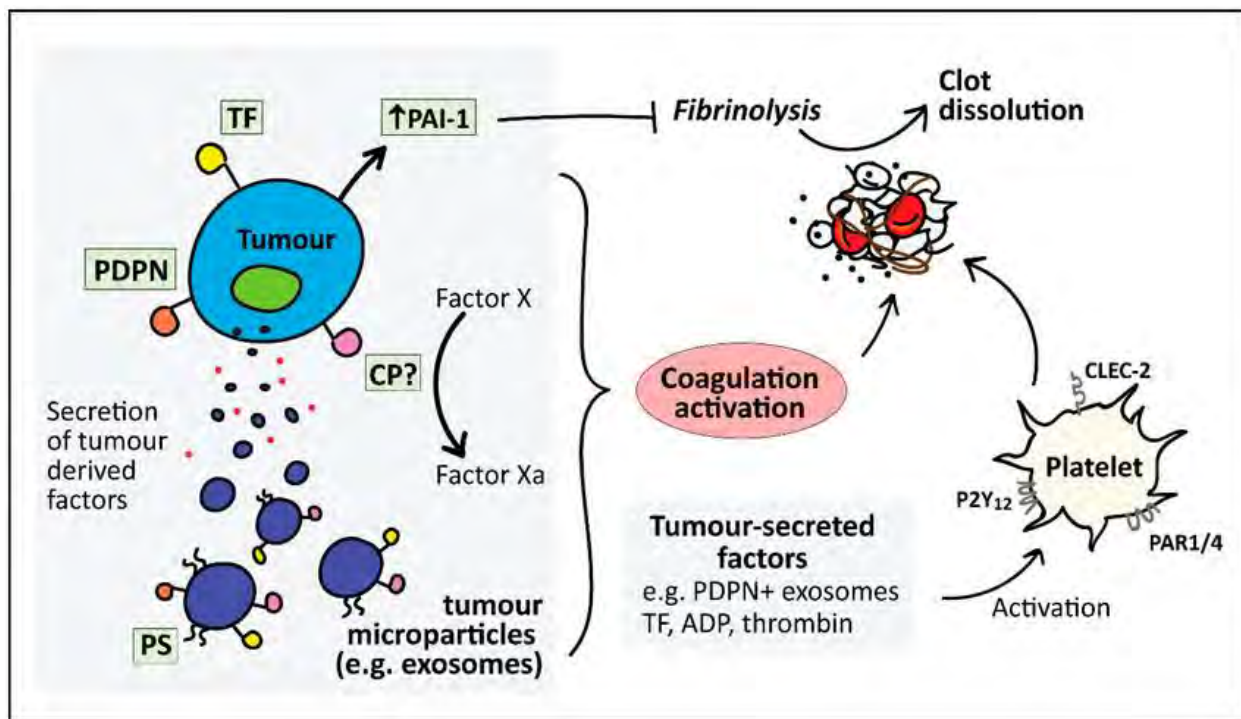
Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (CVC) χρησιμοποιούνται συχνά σε καρκινοπαθείς για τη χορήγηση χημειοθεραπείας και ενδοφλέβιων θεραπειών. Ωστόσο, αυτοί οι καθετήρες ενέχουν τον κίνδυνο θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καθετήρα, όπου σχηματίζονται θρόμβοι αίματος γύρω από τον καθετήρα, που δυνητικά εμποδίζουν τη ροή του αίματος και αυξάνουν τον κίνδυνο VTE. Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καθετήρα όχι μόνο θέτει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αλλά απαιτεί και πρόσθετες ιατρικές παρεμβάσεις για τη διαχείρισή της (Levine et al., 2018).

Η θρόμβωση της σπλαχνικής φλέβας περιλαμβάνει την απόφραξη φλεβών που τροφοδοτούν τα κοιλιακά όργανα, όπως η πυλαία φλέβα, οι μεσεντέριες φλέβες ή η σπληνική φλέβα. Αυτή η συγκεκριμένη μορφή θρόμβωσης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας που οδηγεί σε πυλαία υπέρταση, της θρόμβωσης της μεσεντέριας φλέβας που προκαλεί μεσεντέριο ισχαιμία, ή της θρόμβωσης της σπληνικής φλέβας που οδηγεί σε έμφραγμα του σπληνός (Connors, 2012).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Κατανόηση της διασύνδεσης μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης

Η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης αντιπροσωπεύει μια πολύπλευρη σχέση που χαρακτηρίζεται από αμφίδρομες επιδράσεις, όπου οι παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο ευνοούν ένα προθρομβωτικό περιβάλλον, ενώ τα θρομβωτικά συμβάντα επηρεάζουν αμοιβαία την εξέλιξη του καρκίνου και τα αποτελέσματα της θεραπείας.



Razak, Norbaini & Jones, Gabrielle & Bhandari, Mayank & Berndt, Michael & Metharom, Pat. (2018). Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers*. 10. 380. 10.3390/cancers10100380.

Ο καρκίνος ασκεί προθρομβωτικές επιδράσεις μέσω διαφόρων μηχανισμών εγγενών στη βιολογία του όγκου. Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν και απελευθερώνουν προπηκτικούς παράγοντες, ιδίως τον ιστικό παράγοντα (TF), τον καρκινικό προπηκτικό παράγοντα και τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ο TF, που εκφράζεται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, ξεκινά την εξωγενή οδό πήξης, πυροδοτώντας τη δημιουργία θρομβίνης και τον επακόλουθο σχηματισμό θρόμβου ινικής. Επιπλέον, η επαγόμενη από τον καρκίνο φλεγμονή και η ενδοθηλιακή ενεργοποίηση συμβάλλουν σε μια υπερπηκτική κατάσταση, ευνοώντας τη θρόμβωση (Hisada & Mackman, 2021).

Αντιθέτως, τα θρομβωτικά συμβάντα επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη του καρκίνου και τα αποτελέσματα της θεραπείας. Η θρόμβωση εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου μπορεί να οδηγήσει σε μικροαγγειακή απόφραξη, μειώνοντας τη ροή του αίματος και την παροχή θρεπτικών συστατικών στα καρκινικά κύτταρα, επηρεάζοντας έτσι την ανάπτυξη του

όγκου, τη μετάσταση και την ανταπόκριση στις θεραπείες. Επιπλέον, τα θρομβωτικά συμβάντα μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την παροχή αντικαρκινικών θεραπειών, με αποτέλεσμα υποβέλτιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων εντός του όγκου (Levine et al., 2018).

Αυτή η αμοιβαία σχέση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο, όπου τα θρομβωτικά συμβάντα που προκαλούνται από τον όγκο ενισχύουν ένα προθρομβωτικό περιβάλλον που τροφοδοτεί περαιτέρω την εξέλιξη του καρκίνου. Η διασύνδεση μεταξύ αυτών των οντοτήτων υπογραμμίζει την πολύπλοκη παθοφυσιολογία που διέπει τη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT), αναδεικνύοντας τον αμφίδρομο χαρακτήρα της επίδρασής τους η μία στην άλλη (Connors, 2012).

Η κατανόηση αυτής της περίπλοκης διασύνδεσης είναι ζωτικής σημασίας για την κλινική πρακτική. Η αναγνώριση του αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου στους καρκινοπαθείς, η εφαρμογή της κατάλληλης θρομβοπροφύλαξης και η βελτιστοποίηση των αντιπηκτικών θεραπειών είναι ζωτικής σημασίας για τον μετριασμό των επιπτώσεων των θρομβωτικών επιπλοκών στα αποτελέσματα του καρκίνου. Επιπλέον, οι στρατηγικές που στοχεύουν τόσο στην υπερπηκτικότητα που προκαλείται από τον όγκο όσο και στην εξέλιξη του καρκίνου που σχετίζεται με τη θρόμβωση υπόσχονται βελτιωμένα αποτελέσματα για τους ασθενείς (Khorana et al., 2008).

1.1. Μηχανισμοί πίσω από τη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT)

Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT) αντιπροσωπεύει μια πολυπαραγοντική διαδικασία που περιλαμβάνει περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ καρκινικών κυττάρων, παραγόντων του ασθενή και διαταραχών του αιμοστατικού συστήματος. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι ζωτικής σημασίας για τη διαλεύκανση της παθοφυσιολογίας των θρομβωτικών συμβάντων σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο.

1.1.1. Ο ρόλος των καρκινικών κυττάρων στην προώθηση της θρόμβωσης

Τα καρκινικά κύτταρα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην προώθηση ενός προθρομβωτικού περιβάλλοντος εντός του ασθενή, συμβάλλοντας σημαντικά στον αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο που παρατηρείται σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται κυρίως στην έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) από τα καρκινικά κύτταρα, πυροδοτώντας έναν καταρράκτη γεγονότων που οδηγούν στο σχηματισμό θρόμβων.

Ο TF, μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, χρησιμεύει ως ο κύριος εκκινητής της εξωγενούς οδού πήξης. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν ανώμαλη έκφραση του TF στην επιφάνειά τους, παρέχοντας έτσι μια επιφάνεια για την έναρξη της πήξης. Κατά την έκθεση στη ροή του αίματος, ο TF συνδέεται με τον παράγοντα VII, οδηγώντας στη μετατροπή του στην ενεργό μορφή του, τον παράγοντα VIIa. Το σύμπλοκο TF-FVIIa ενεργοποιεί στη συνέχεια τους παράγοντες IX και X, καταλήγοντας τελικά στη δημιουργία θρομβίνης και στο σχηματισμό θρόμβου ινικής (Hisada & Mackman, 2021).

Η έκφραση του TF από τα καρκινικά κύτταρα όχι μόνο συμβάλλει στην τοπική ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, αλλά επεκτείνει επίσης τις επιδράσεις του συστηματικά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διασπορά προπηκτικών μικροσωματιδίων στην κυκλοφορία, ενισχύοντας τη συστηματική προθρομβωτική κατάσταση που παρατηρείται στους καρκινοπαθείς. Μικροσωματίδια που φέρουν TF και προέρχονται από καρκινικά κύτταρα έχουν εντοπιστεί στο περιφερικό αίμα ασθενών με καρκίνο, αναδεικνύοντας τον ρόλο τους στη διάδοση του θρομβωτικού κινδύνου πέρα από την περιοχή του όγκου (Levine et al., 2018).

Η ανώμαλη έκφραση του TF από τα καρκινικά κύτταρα δημιουργεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, αυξάνοντας την τάση για θρομβωτικά συμβάντα σε άτομα με καρκίνο. Οι θρομβωτικές επιπλοκές, ιδίως η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρκίνο. Επιπλέον, η παρουσία καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν TF έχει συσχετιστεί με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ποσοστών υποτροπής και της μειωμένης συνολικής επιβίωσης (Connors, 2012).

1.1.2. Αλληλεπίδραση μεταξύ των θεραπειών του καρκίνου και των θρομβωτικών συμβάντων

Επιπλέον, οι θεραπείες του καρκίνου μπορούν να επηρεάσουν άμεσα ή έμμεσα το αιμοστατικό σύστημα, προδιαθέτοντας τα άτομα σε θρομβωτικές επιπλοκές. Οι παράγοντες της χημειοθεραπείας, όπως τα φάρμακα με βάση την πλατίνα και η θαλιδομίδη, μπορεί να συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή βλάβη και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, προωθώντας περαιτέρω τη θρόμβωση. Η χειρουργική επέμβαση και η ακινητοποίηση κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης μπορεί επίσης να προκαλέσουν φλεβική στάση, ευνοώντας ένα προθρομβωτικό περιβάλλον (Levine et al., 2018).

Ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως τα φάρμακα με βάση την πλατίνα, η θαλιδομίδη και ορισμένοι αναστολείς της αγγειογένεσης, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν ενδοθηλιακή βλάβη, να διαταράξουν την ισορροπία της πήξης και της ινωδόλυσης και να προωθήσουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας έτσι σε μια προθρομβωτική κατάσταση. Επιπλέον, η επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία ουδετεροπενία και η επακόλουθη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών επιδεινώνουν περαιτέρω τον θρομβωτικό κίνδυνο (Levine et al., 2018).

Η ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία διαταράσσει την ακεραιότητα του αγγειακού ενδοθηλίου, οδηγώντας στην έκθεση προθρομβωτικών υποενδοθηλιακών συστατικών. Αυτή η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προάγει την προσκόλληση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ξεκινώντας τον καταρράκτη της πήξης και ευνοώντας τον σχηματισμό θρόμβων. Επιπλέον, ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να ενεργοποιήσουν άμεσα τα αιμοπετάλια, συμβάλλοντας περαιτέρω στην προθρομβωτική κατάσταση που παρατηρείται στους καρκινοπαθείς (Connors, 2012).

Οι χειρουργικές επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς, ιδίως οι επεμβάσεις που περιλαμβάνουν μείζονες επεμβάσεις στην κοιλιά ή την πύελο, μπορεί να οδηγήσουν σε φλεβική στάση και ενδοθηλιακή βλάβη, προδιαθέτοντας τα άτομα σε φλεβική θρομβοεμβολή (VTE). Η παρατεταμένη ακινητοποίηση μετά τη χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας είναι ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στη φλεβική στάση, αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (Khorana et al., 2008).

1.1.3. Κλινικές επιπτώσεις και διαχείριση

Η αναγνώριση των θρομβωτικών κινδύνων που σχετίζονται με τις θεραπείες του καρκίνου είναι ζωτικής σημασίας στην κλινική πρακτική. Η εφαρμογή κατάλληλων στρατηγικών θρομβοπροφύλαξης, όπως η φαρμακολογική προφύλαξη ή τα μηχανικά μέτρα, καθίσταται απαραίτητη για τον μετριασμό του κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών σε καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε θεραπείες που σχετίζονται με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Επιπλέον, η στενή παρακολούθηση και η εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου είναι καθοριστικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση των στρατηγικών πρόληψης, εξισορροπώντας παράλληλα τους δυνητικούς κινδύνους αιμορραγίας που σχετίζονται με τις αντιπηκτικές θεραπείες (Hisada & Mackman, 2021).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής και πήξης αποτελεί κρίσιμο καθοριστικό παράγοντα στην παθογένεια της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT). Στους ασθενείς με καρκίνο, η παρουσία συστηματικής φλεγμονής προάγει ένα προθρομβωτικό περιβάλλον, επηρεάζοντας σημαντικά τον καταρράκτη της πήξης και προδιαθέτοντας τα άτομα σε θρομβωτικές επιπλοκές.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ιδίως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), είναι βασικοί μεσολαβητές της φλεγμονώδους απάντησης στον καρκίνο. Αυτές οι κυτταροκίνες όχι μόνο συμβάλλουν στη διάδοση της ανάπτυξης και της μετάστασης του όγκου αλλά ασκούν επίσης βαθιές επιδράσεις στο αιμοστατικό σύστημα. Τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 και του TNF-α διεγείρουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, προκαλώντας ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και δυσλειτουργία και προάγοντας μια προπηκτική κατάσταση (Connors, 2012).

Η φλεγμονώδης απόκριση σε ασθενείς με καρκίνο ξεκινά έναν καταρράκτη γεγονότων που οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως η P-σελεκτίνη, η E-σελεκτίνη και ο παράγοντας von Willebrand (vWF), στις επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτή η αυξημένη έκφραση διευκολύνει την προσκόλληση και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, τη στρατολόγηση λευκοκυττάρων και την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, προωθώντας έτσι τον σχηματισμό θρόμβων (Levine et al., 2018).

Εκτός από τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, η απορρύθμιση των παραγόντων πήξης συμβάλλει σημαντικά στην προθρομβωτική κατάσταση στον καρκίνο. Οι μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων, όπως τα μειωμένα επίπεδα αντιθρομβίνης III και πρωτεΐνης C και τα αυξημένα επίπεδα προπηκτικών παραγόντων όπως το ινωδογόνο και ο παράγοντας VIII, προάγουν μια υπερπηκτική κατάσταση, αυξάνοντας τον θρομβωτικό κίνδυνο (Hisada & Mackman, 2021).

Η κατανόηση του αντίκτυπου της φλεγμονής και των παραγόντων πήξης στην CAT έχει κλινικές επιπτώσεις για την εκτίμηση του κινδύνου και τις στρατηγικές διαχείρισης. Η στόχευση των φλεγμονωδών οδών ή η διαμόρφωση του καταρράκτη της πήξης αποτελεί δυνητική θεραπευτική οδό για τον μετριασμό των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο. Οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες ή οι παράγοντες που στοχεύουν σε συγκεκριμένους παράγοντες πήξης μπορεί να υπόσχονται μείωση του θρομβωτικού κινδύνου με ταυτόχρονη εξισορρόπηση των πιθανών αιμορραγικών επιπλοκών (Khorana et al., 2008).

1.2. Προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT)

Η αναγνώριση των πολύπλευρων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT) είναι υψίστης σημασίας για τη διαστρωμάτωση του θρομβωτικού κινδύνου σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν μεταβλητές που σχετίζονται με τον ασθενή, τον καρκίνο και τη θεραπεία και συμβάλλουν συλλογικά στην αυξημένη προδιάθεση για θρομβωτικά συμβάντα.

1.2.1. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή

Οι μεταβλητές που σχετίζονται με τον ασθενή επηρεάζουν σημαντικά τον θρομβωτικό κίνδυνο σε άτομα με καρκίνο. Η προχωρημένη ηλικία αποτελεί αξιοσημείωτο παράγοντα κινδύνου, με τα ηλικιωμένα άτομα να εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση για θρομβωτικές επιπλοκές. Επιπλέον, οι συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία, το προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης και οι υποκείμενες γενετικές προδιαθέσεις, συμπεριλαμβανομένων των

κληρονομικών θρομβοφυλιών, συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρκίνο (Connors, 2012).

Τα ειδικά για τον ασθενή χαρακτηριστικά διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην επίδραση του θρομβωτικού κινδύνου που παρατηρείται σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο. Η κατανόηση αυτών των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή είναι ζωτικής σημασίας για τον εντοπισμό των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

Η προχωρημένη ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία σε θρομβωτικά συμβάντα σε ασθενείς με καρκίνο. Τα ηλικιωμένα άτομα, ιδίως τα άτομα ηλικίας άνω των 60 ή 65 ετών, εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα θρόμβωσης σε σύγκριση με τα νεότερα αντίστοιχα άτομα. Οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές στην αγγειακή φυσιολογία, μαζί με τις συννοσηρότητες που συνήθως επικρατούν σε ηλικιωμένα άτομα, συμβάλλουν στον αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο (Levine et al., 2018).

Αρκετές συννοσηρότητες επιδεινώνουν τον θρομβωτικό κίνδυνο στους καρκινοπαθείς. Η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν συνδεθεί με υψηλότερη επίπτωση θρομβωτικών επιπλοκών. Οι καταστάσεις αυτές όχι μόνο επηρεάζουν άμεσα το αιμοστατικό σύστημα, αλλά επηρεάζουν επίσης την ενδοθηλιακή λειτουργία και συμβάλλουν σε μια προθρομβωτική κατάσταση (Connors, 2012).

Τα άτομα με ιστορικό προηγούμενων θρομβωτικών επεισοδίων, ανεξαρτήτως αιτίας, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, ιδίως όταν διαγιγνώσκονται με καρκίνο. Προηγούμενα επεισόδια φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), αρτηριακής θρόμβωσης ή άλλων θρομβωτικών συμβάντων αυξάνουν την προδιάθεση για επακόλουθες θρομβωτικές επιπλοκές στο πλαίσιο του καρκίνου (Hisada & Mackman, 2021).

Κληρονομικές θρομβοφυλίες, όπως ελλείψεις σε αντιπηκτικές πρωτεΐνες (π.χ. αντιθρομβίνη III, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S) ή μεταλλάξεις σε παράγοντες πήξης (π.χ. παράγοντας V Leiden, μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης), προδιαθέτουν τα άτομα σε θρομβωτικά συμβάντα. Όταν συνδυάζονται με την υπερπηκτική CATάσταση που προκαλείται από τον καρκίνο, αυτές οι γενετικές προδιαθέσεις αυξάνουν περαιτέρω τον θρομβωτικό κίνδυνο (Khorana et al., 2008).

1.2.2. Παράγοντες κινδύνου ειδικά για τον καρκίνο

Ορισμένες κακοήθειες εμφανίζουν εγγενή προδιάθεση για αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Τα χαρακτηριστικά του όγκου, όπως ο ιστολογικός τύπος, το στάδιο και η επιθετικότητα, επηρεάζουν σημαντικά την τάση για θρόμβωση. Η νόσος σε προχωρημένο στάδιο, η μεταστατική συμμετοχή και τα ειδικά μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου αυξάνουν περαιτέρω τον θρομβωτικό κίνδυνο (Khorana et al., 2008).

Η ίδια η υποκείμενη κακοήθεια παίζει καθοριστικό ρόλο στην επίδραση του θρομβωτικού κινδύνου που παρατηρείται σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο. Ορισμένα ειδικά για τον καρκίνο χαρακτηριστικά και παράγοντες που σχετίζονται με τον όγκο συμβάλλουν σημαντικά στην αυξημένη προδιάθεση για θρομβωτικά συμβάντα.

Ο τύπος και το στάδιο της κακοήθειας ασκούν σημαντική επίδραση στον θρομβωτικό κίνδυνο. Ορισμένοι τύποι καρκίνου, όπως ο καρκίνος του παγκρέατος, του πνεύμονα, του στομάχου, των ωοθηκών και του εγκεφάλου, παρουσιάζουν μεγαλύτερη τάση για πρόκληση θρομβωτικών επιπλοκών σε σύγκριση με άλλους. Η νόσος προχωρημένου σταδίου και η μεταστατική συμμετοχή αυξάνουν σημαντικά τον θρομβωτικό κίνδυνο στους καρκινοπαθείς (Levine et al., 2018).

Συγκεκριμένα μοριακά και κυτταρικά χαρακτηριστικά του όγκου συμβάλλουν στο προθρομβωτικό περιβάλλον. Οι όγκοι που παρουσιάζουν υψηλότερη προπηκτική δραστηριότητα, όπως η αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) ή του καρκινικού προπηκτικού παράγοντα, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Επιπλέον, η επαγόμενη από τον όγκο αγγειογένεση και η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών ευνοούν ένα προθρομβωτικό μικροπεριβάλλον, αυξάνοντας την πιθανότητα θρομβωτικών επιπλοκών (Connors, 2012).

1.2.3. Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τη θεραπεία στην CAT

Οι διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου συμβάλλουν σημαντικά στην αυξημένη προδιάθεση για θρομβωτικά συμβάντα σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία καρκίνου. Αυτοί οι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία παράγοντες περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπεία, τις χειρουργικές επεμβάσεις, την ακτινοθεραπεία και συγκεκριμένες ιατρικές διαδικασίες, καθένας από τους οποίους επηρεάζει το αιμοστατικό σύστημα και αυξάνει τον θρομβωτικό κίνδυνο.

Η χημειοθεραπεία, ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του καρκίνου, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών. Ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως τα φάρμακα με βάση την πλατίνα, η θαλιδομίδη και οι αναστολείς της αγγειογένεσης, μπορούν να προκαλέσουν άμεσα ενδοθηλιακή βλάβη, να διαταράξουν την ισορροπία της πήξης και της ινωδολύσης και να προωθήσουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας έτσι σε μια προθρομβωτική κατάσταση (Levine et al., 2018).

Οι χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με καρκίνο ενέχουν κίνδυνο για θρομβωτικά συμβάντα, κυρίως λόγω της μετεγχειρητικής ακινητοποίησης και του αγγειακού τραυματισμού. Οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, ιδίως εκείνες που αφορούν την κοιλιά ή τη λεκάνη, μπορεί να οδηγήσουν σε φλεβική στάση, ενδοθηλιακή διαταραχή και ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης, αυξάνοντας την ευαισθησία σε φλεβική θρομβοεμβολή (VTE). Η παρατεταμένη ακινητοποίηση μετά τη χειρουργική επέμβαση επιτείνει περαιτέρω τον κίνδυνο (Connors, 2012).

Η ακτινοθεραπεία, ενώ αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας του καρκίνου, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ενδοθηλιακή λειτουργία και την αγγειακή ακεραιότητα. Η ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από την ακτινοβολία και η φλεγμονή συμβάλλουν σε μια προθρομβωτική κατάσταση, ευνοώντας τις θρομβωτικές επιπλοκές, ιδιαίτερα σε ιστούς που εκτίθενται σε πεδία ακτινοβολίας (Hisada & Mackman, 2021).

Η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων (CVCs) σε καρκινοπαθείς, ενώ είναι απαραίτητη για τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή ενδοφλέβιων φαρμάκων, ενέχει κίνδυνο θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καθετήρα. Η παρουσία των CVCs προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης, προδιαθέτοντας τα άτομα σε θρομβωτικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον καθετήρα (Khorana et al., 2008).

2. Παραδοσιακά αντιπηκτικά και οι περιορισμοί τους

2.1.Επισκόπηση των παραδοσιακών αντιπηκτικών (ηπαρίνη,βαρφαρίνη)

Η αντιπηκτική θεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση των θρομβωτικών διαταραχών, με την ηπαρίνη και τη βαρφαρίνη να αποτελούν τους ακρογωνιαίους παράγοντες σε αυτόν τον τομέα. Η ηπαρίνη, η οποία διατίθεται σε μη κλασματοποιημένα (UFH) και χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σκευάσματα, ασκεί την αντιπηκτική της δράση ενισχύοντας τη δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III, αναστέλλοντας έτσι τη θρομβίνη και τον παράγοντα Xa. Αυτός ο μηχανισμός αποτελεί τη βάση της χρήσης της τόσο στη διαχείριση της οξείας θρόμβωσης όσο και ως μέτρο προφύλαξης από τη φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) σε διάφορα κλινικά πλαίσια (Weitz et al., 2012).

Η βαρφαρίνη, ένας ανταγωνιστής της βιταμίνης K (VKA), δρα παρεμβαίνοντας στους παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Αναστέλλει αποτελεσματικά τη σύνθεση των παραγόντων II, VII, IX και X, απαραίτητων για τον καταρράκτη της πήξης. Ως από του στόματος χορηγούμενο αντιπηκτικό, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της βαρφαρίνης απαιτεί σχολαστικές προσαρμογές της δοσολογίας που καθοδηγούνται από την τακτική παρακολούθηση του Διεθνούς Ομαλοποιημένου Λόγου (INR) για τη διατήρηση της επιθυμητής αντιπηκτικής δράσης εντός του στενού θεραπευτικού εύρους (Ansell et al., 2008).

2.2.Προκλήσεις στη χρήση τους σε καρκινοπαθείς

Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα αυτών των παραδοσιακών αντιπηκτικών συνοδεύεται από αρκετές προκλήσεις στο πλαίσιο των καρκινοπαθών. Η αντίσταση στην ηπαρίνη, η οποία παρατηρείται λόγω διαφόρων μηχανισμών, όπως η αύξηση των αναστολέων του παράγοντα Xa ή ο τροποποιημένος μεταβολισμός της ηπαρίνης, μειώνει την αποτελεσματικότητά της σε ορισμένα ογκολογικά πλαίσια (Levine et al., 2016). Επιπλέον, ο αιμορραγικός κίνδυνος που σχετίζεται με τη χορήγηση ηπαρίνης γίνεται σημαντικά εντονότερος στους καρκινοπαθείς, λόγω παραγόντων όπως η θρομβοπενία ή οι επεμβατικές διαδικασίες, γεγονός που δικαιολογεί την προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους (Kakkar et al., 2008).

Στην περίπτωση της βαρφαρίνης, παρά την αποτελεσματικότητά της στη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, η χρήση της σε καρκινοπαθείς είναι γεμάτη προκλήσεις. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων αποτελούν σημαντική ανησυχία, λαμβάνοντας υπόψη την πολυφαρμακία που παρατηρείται συχνά στη φροντίδα του καρκίνου, γεγονός που καθιστά αναγκαία την επαγρύπνηση της παρακολούθησης και την προσαρμογή της δόσης για τον μετριασμό των πιθανών αλληλεπιδράσεων και της μεταβλητότητας της θεραπευτικής ανταπόκρισης (Akl et al., 2011).

Οι περιορισμοί των παραδοσιακών αντιπηκτικών υπογραμμίζουν την επιτακτική ανάγκη για εναλλακτικές ή συμπληρωματικές στρατηγικές προσαρμοσμένες στις μοναδικές απαιτήσεις που θέτει η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Η αντιμετώπιση των θρομβωτικών επιπλοκών σε καρκινοπαθείς θέτει σημαντικές προκλήσεις στο πλαίσιο της χρήσης παραδοσιακών αντιπηκτικών. Ενώ παράγοντες όπως η ηπαρίνη και η βαρφαρίνη έχουν αποτελέσει τον βασικό πυλώνα της θρομβοπροφύλαξης και της θεραπείας, η εφαρμογή τους σε ογκολογικά περιβάλλοντα συναντά αρκετά εμπόδια.

Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τον καρκίνο συχνά προκαλούν μεταβολές στους παράγοντες πήξης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με ηπαρίνη. Το φαινόμενο αυτό, που ονομάζεται αντίσταση στην ηπαρίνη, είναι πολυπαραγοντικό και αποδίδεται σε αυξημένα επίπεδα αναστολέων του παράγοντα Χα, σε αλλαγές στον μεταβολισμό της ηπαρίνης ή στην παρουσία παραγόντων εξουδετέρωσης της ηπαρίνης σε ορισμένες κακοήθειες (Levine et al., 2016).

Η τάση αιμορραγίας που επικρατεί στους καρκινοπαθείς, είτε λόγω θρομβοπενίας, επεμβατικών διαδικασιών ή αιμορραγίας που σχετίζεται με τον όγκο, επιτείνει τις προκλήσεις που σχετίζονται με τη χρήση ηπαρίνης και βαρφαρίνης. Η λεπτή ισορροπία μεταξύ της πρόληψης θρομβωτικών συμβάντων και της αποφυγής αιμορραγικών επιπλοκών γίνεται όλο και πιο περίπλοκη σε αυτόν τον ευάλωτο πληθυσμό (Kakkar et al., 2008).

Ο στενός θεραπευτικός δείκτης της βαρφαρίνης απαιτεί σχολαστικές προσαρμογές της δόσης που καθοδηγούνται από την παρακολούθηση του Διεθνούς Ομαλοποιημένου Λόγου (INR). Ωστόσο, στους καρκινοπαθείς που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα, ο κίνδυνος

αλληλεπιδράσεων φαρμάκων που οδηγούν σε απρόβλεπτες αντιδράσεις στη βαρφαρίνη αποτελεί σημαντική κλινική ανησυχία (Akl et al., 2011).

Οι προκαλούμενες από τον καρκίνο φυσιολογικές αλλαγές και η συστηματική φλεγμονή μπορούν να μεταβάλουν την ανταπόκριση στα παραδοσιακά αντιπηκτικά. Αυτή η μη προβλεψιμότητα της αποτελεσματικότητάς τους και οι πιθανές μεταβλητές αντιδράσεις περιπλέκουν περαιτέρω τη διαχείρισή τους σε θρομβώσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο (Levine et al., 2016).

3. Σύγχρονοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος στην κατανόηση των μονοπατιών της πήξης και η ανάγκη για αποτελεσματικότερες και ασφαλέστερες αντιθρομβωτικές θεραπείες ώθησαν στην ανάπτυξη σύγχρονων παραγόντων πέραν των παραδοσιακών αντιπηκτικών. Αυτοί οι νέοι παράγοντες στοχεύουν σε συγκεκριμένα συστατικά του κατράκτη της πήξης, προσφέροντας δυνητικά πλεονεκτήματα στη διαχείριση των θρομβωτικών διαταραχών, ιδίως σε πολύπλοκες καταστάσεις όπως η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο.

3.1.Αποτελεσματικότητα των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) σε ασθενείς με καρκίνο

Τα Άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) έχουν αναδειχθεί ως δυνητικές εναλλακτικές λύσεις των παραδοσιακών αντιπηκτικών στη διαχείριση των θρομβωτικών επιπλοκών σε καρκινοπαθείς. Αρκετές κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφάλειας των DOACs στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Rivaroxaban και Apixaban:

Κλινικές δοκιμές όπως η μελέτη SELECT-D και η μελέτη ADAM VTE αξιολόγησαν τη χρήση του rivaroxaban και του apixaban, αντίστοιχα, σε θρομβώσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο. Οι μελέτες αυτές κατέδειξαν μη κατωτερότητα σε σύγκριση με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής

(VTE), ενώ έδειξαν συγκρίσιμα προφίλ ασφάλειας όσον αφορά τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (Young et al., 2020; McBane et al., 2021).

Dabigatran:

Μελέτες όπως η μελέτη ADAM VTE και η μελέτη CASSINI αξιολόγησαν το dabigatran στην πρόληψη της VTE σε ασθενείς με καρκίνο. Παρότι έδειξαν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη μείωση της υποτροπής της VTE, το dabigatran κατέδειξε υψηλότερη συχνότητα γαστρεντερικής αιμορραγίας σε σύγκριση με την LMWH (Carrier et al., 2019; Schulman et al., 2018).

Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και περιορισμοί

Η αποτελεσματικότητα των DOACs σε καρκινοπαθείς μπορεί να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του καρκίνου, το στάδιο, τα τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα και τα ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ορισμένες κακοήθειες με υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο μπορεί να ωφεληθούν από τα DOACs, ενώ απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω παραγόντων που σχετίζονται με τον όγκο ή ταυτόχρονες θεραπείες (Khorana et al., 2019).

Ωστόσο, παραμένουν προκλήσεις, όπως οι πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, τα μεταβλητά ποσοστά ανταπόκρισης και τα περιορισμένα δεδομένα για συγκεκριμένους υποτύπους καρκίνου. Η συνεχιζόμενη έρευνα αποσκοπεί στη σκιαγράφηση της βέλτιστης χρήσης, δοσολογίας και ασφάλειας των DOACs σε καρκινοπαθείς, τονίζοντας την ανάγκη εξατομικευμένων προσεγγίσεων που καθοδηγούνται από ατομικές αξιολογήσεις κινδύνου (McBane et al., 2021).

3.2. Ο ρόλος της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), συμπεριλαμβανομένης της ενοξαπαρίνης και της δαλτεπαρίνης, αποτελεί εδώ και καιρό ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο, λόγω του ευνοϊκού φαρμακοκινητικού προφίλ και της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς της.

Κλινικές μελέτες όπως οι μελέτες CLOT και CATCH κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της LMWH σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) τόσο στη θεραπεία όσο και στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ασθενείς με καρκίνο. Η LMWH έδειξε υπεροχή στη μείωση του κινδύνου υποτροπιάζουσας VTE χωρίς σημαντική αύξηση των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (Lee et al., 2003; Hull et al., 2015).

Σε ασθενείς με καρκίνο υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή με προχωρημένη νόσο, η LMWH έχει δείξει αποτελεσματικότητα ως πρωτογενής προφύλαξη για την VTE. Μελέτες όπως οι PROTECHT και SAVE-ONCO παρατήρησαν μειωμένη επίπτωση VTE με την προφυλακτική χρήση LMWH χωρίς σημαντική αύξηση των αιμορραγικών συμβάντων (Agnelli et al., 2012; Agnelli et al., 2018).

Ωστόσο, εξακολουθούν να υφίστανται προκλήσεις όσον αφορά τη συνήθη χρήση της LMWH σε ασθενείς με καρκίνο. Η υποδόρια οδός χορήγησης και η ανάγκη για καθημερινές ενέσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή συμμόρφωση ή δυσφορία των ασθενών. Επιπλέον, ζητήματα όπως οι αιμορραγικές επιπλοκές και το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με άλλες θεραπείες για τον καρκίνο δημιουργούν κλινικές ανησυχίες (Khorana et al., 2008).

Η τρέχουσα έρευνα διερευνά τις βέλτιστες στρατηγικές δοσολογίας, τη διάρκεια της θεραπείας και τον προσδιορισμό υποομάδων καρκινοπαθών που θα αποκομίσουν το μέγιστο όφελος από την LMWH. Οι προσπάθειες κατευθύνονται προς την προσαρμογή της θεραπείας LMWH με βάση τις ατομικές αξιολογήσεις κινδύνου και τη βελτιστοποίηση της χρήσης της σε συγκεκριμένους υποτύπους καρκίνου για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας με παράλληλη ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (Akl et al., 2011).

3.3. Αναδυόμενες αντιθρομβωτικές θεραπείες ειδικά για ασθενείς με καρκίνο

Εκτός από τα παραδοσιακά αντιπηκτικά και τα Άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), αρκετές αναδυόμενες θεραπείες διερευνώνται για την πιθανή αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους στη διαχείριση των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο.

Αναστολείς του ιστικού παράγοντα/παράγοντα Χα

Διερευνώνται νέοι παράγοντες που στοχεύουν τον ιστικό παράγοντα(TF) ή τον παράγοντα Χα στον καταρράκτη της πήξης. Οι παράγοντες αυτοί αποσκοπούν στην αναστολή των αρχικών σταδίων του σχηματισμού θρόμβου, προσφέροντας ενδεχομένως ακριβέστερα και ισχυρότερα αντιπηκτικά αποτελέσματα. Προκαταρκτικές μελέτες υποδηλώνουν υποσχόμενη αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα με μειωμένο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες, αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα (Bouvier et al., 2020).

Συνδυαστικές θεραπείες

Η διερεύνηση συνδυαστικών θεραπειών που περιλαμβάνουν παραδοσιακά αντιπηκτικά, όπως LMWH ή DOACs, μαζί με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ή στοχευμένες θεραπείες, αποτελεί τομέα ενεργής έρευνας. Αυτοί οι συνδυασμοί έχουν σχεδιαστεί για την αντιμετώπιση πολυπαραγοντικών μονοπατιών που εμπλέκονται στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο. Σε εξέλιξη βρίσκονται κλινικές δοκιμές που αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων αντιθρομβωτικών στρατηγικών σε συγκεκριμένους υποτύπους καρκίνου (Key et al., 2018).

Στοχευμένες θεραπείες για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου

Οι μελέτες επικεντρώνονται στον εντοπισμό πληθυσμών υψηλού κινδύνου εντός της ομάδας ασθενών με καρκίνο, όπως αυτοί που υποβάλλονται σε συγκεκριμένες επιθετικές θεραπείες ή με υψηλό θρομβωτικό φορτίο, για την προσαρμογή των αντιθρομβωτικών θεραπειών. Οι εξατομικευμένες προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν εντατικοποιημένη προφύλαξη ή πιο επιθετικές θεραπευτικές μεθόδους στοχεύουν στον μετριασμό των θρομβωτικών κινδύνων, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη τους ατομικούς παράγοντες των ασθενών και τα χαρακτηριστικά της νόσου (Khorana et al., 2019).

Επικουρικές θεραπείες

Επιπλέον, η έρευνα εμβαθύνει στις επικουρικές θεραπείες με στόχο τον μετριασμό των θρομβωτικών κινδύνων σε ασθενείς με καρκίνο. Οι στρατηγικές που περιλαμβάνουν συμπληρωματικούς παράγοντες, όπως οι στατίνες ή οι νέοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, αποσκοπούν στη διαμόρφωση της φλεγμονώδους και προθρομβωτικής κατάστασης που επικρατεί στον καρκίνο. Αυτές οι θεραπείες, σε συνδυασμό με την καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή, αποσκοπούν στην παροχή ολοκληρωμένης διαχείρισης των θρομβωτικών επιπλοκών (McBane et al., 2021).

4. Κλινική αντιμετώπιση και προκλήσεις

4.1.Στρατηγικές για τη διαχείριση της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT)

Η διαχείριση της CAT παρουσιάζει μοναδικές προκλήσεις λόγω της αλληλεπίδρασης των παραγόντων που σχετίζονται με τον καρκίνο και επηρεάζουν τον θρομβωτικό κίνδυνο. Μια ολοκληρωμένη προσέγγιση που περιλαμβάνει προληπτικά μέτρα, βέλτιστες στρατηγικές αντιπηκτικής αγωγής και προσεκτική παρακολούθηση είναι ζωτικής σημασίας.

Η πρωτογενής προφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο υψηλού κινδύνου, ιδίως σε εκείνους που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή λαμβάνουν ορισμένες επιθετικές θεραπείες, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο. Η χρήση φαρμακολογικών παραγόντων, όπως η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή τα Άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), έχει δείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση της επίπτωσης της VTE χωρίς σημαντική αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου (Khorana et al., 2019).

Μια εξατομικευμένη προσέγγιση, η οποία ενσωματώνει μοντέλα εκτίμησης κινδύνου, όπως η βαθμολογία Khorana, βοηθά στη στρωματοποίηση των καρκινοπαθών με βάση τον θρομβωτικό τους κίνδυνο. Αυτό διευκολύνει τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου που μπορεί να επωφεληθούν από εντατικοποιημένη θρομβοπροφύλαξη ή εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή (Khorana et al., 2008).

Variable	Score
Very high-risk tumor (stomach, pancreas)	2
High-risk tumor (lung, gynecologic, genitourinary excluding prostate)	1
Hemoglobin level <100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $>11 \times 10^9/\text{L}$	1
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/\text{L}$ or greater	1
Body mass index 35 kg/m^2 or greater	1
A score of 0 = low-risk category. A score of 1–2 = intermediate-risk category. A score of >2 = very high-risk category.	

Cella, Chiara & Minno, Giovanni & Carlomagno, Chiara & Arcopinto, Michele & Cerbone, Anna Maria & Matano, Elide & Antonella, Tufano & Lordick, Florian & Simone, Biagio & Muehlberg, Katja & Bruzzese, Dario & Attademo, Laura & Arturo, Claudia & Sodano, Marta & Moretto, Roberto & Fata, Ersilia & Placido, Sabino. (2017). Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV study. The oncologist. 22. 10.1634/theoncologist.2016-0246.

Η επιλογή της αντιπηκτικής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες όπως ο τύπος και το στάδιο του καρκίνου, οι τρέχουσες θεραπείες και οι προτιμήσεις του ασθενούς. Η LMWH παραμένει η προτιμώμενη επιλογή σε πολλά σενάρια λόγω της καθιερωμένης αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας της. Τα DOACs έχουν επίσης δείξει υποσχέσεις και χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο, ιδίως σε μελέτες μη κατωτερότητας έναντι των συνήθων θεραπειών (McBane et al., 2021).

Η τακτική παρακολούθηση της αντιπηκτικής θεραπείας και η συμμόρφωση των ασθενών διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη των θρομβωτικών συμβάντων και στη διαχείριση των κινδύνων αιμορραγίας. Η περιοδική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας, των

φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και της συμμόρφωσης βοηθά στη βελτιστοποίηση των αντιπηκτικών σχημάτων σε καρκινοπαθείς (Akl et al., 2011).

Μια διεπιστημονική ομάδα στην οποία συμμετέχουν ογκολόγοι, αιματολόγοι και εξειδικευμένοι εμπειρογνώμονες θρόμβωσης προάγει την ολοκληρωμένη διαχείριση του CAT. Η συνεργασία επιτρέπει την ενσωμάτωση της αντιπηκτικής θεραπείας στα σχέδια θεραπείας του καρκίνου, εξισορροπώντας τους θρομβωτικούς κινδύνους και ελαχιστοποιώντας τις ανεπιθύμητες εκβάσεις (Key et al., 2018).

4.1.1. Κατευθυντήριες γραμμές αντιπηκτικής θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο

Οι κατευθυντήριες γραμμές για την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο αποσκοπούν στην παροχή τεκμηριωμένων συστάσεων για την πρόληψη και τη θεραπεία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές ενσωματώνουν κλινικούς παράγοντες, κινδύνους που σχετίζονται με τον καρκίνο και θεραπευτικές επιλογές για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων.

Οι επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) υπογραμμίζουν τη σημασία της θρομβοπροφύλαξης και της θεραπείας της VTE σε ασθενείς με καρκίνο. Οι συστάσεις δίνουν έμφαση στη χρήση της LMWH έναντι των VKAs για τη θεραπεία της οξείας VTE και την πρωτογενή πρόληψη της VTE σε ασθενείς με καρκίνο υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή λαμβάνουν συστηματική θεραπεία (Key et al., 2018).

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH) εστιάζουν σε εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου, όπως η βαθμολογία Khorana, για τον εντοπισμό καρκινοπαθών υψηλού κινδύνου για VTE. Οι εν λόγω κατευθυντήριες γραμμές συνηγορούν υπέρ της χρήσης θρομβοπροφύλαξης με LMWH ή DOACs βάσει ατομικών αξιολογήσεων κινδύνου και συνιστούν εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή για επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου (Khorana et al., 2019).

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) υπογραμμίζουν τη σημασία της αξιολόγησης του κινδύνου για VTE σε ασθενείς με καρκίνο και συνιστούν LMWH ή DOACs ως προτιμώμενες επιλογές για προφύλαξη ή θεραπεία, ανάλογα με

τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς και τους αιμορραγικούς κινδύνους. Οι εν λόγω κατευθυντήριες γραμμές υπογραμμίζουν επίσης την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης και διεπιστημονικής συνεργασίας για τη διαχείριση της CAT (Farge et al., 2019).

Οι κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικάνικου Εθνικού Συνολικού Δικτύου για τον Καρκίνο (NCCN) υπογραμμίζουν τη σημασία της εξατομικευμένης αξιολόγησης και διαστρώματος του κινδύνου για VTE σε ασθενείς με καρκίνο. Παρέχουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη θρομβοπροφύλαξη και τις στρατηγικές διαχείρισης της VTE με βάση τους τύπους όγκων, τις θεραπείες του καρκίνου και τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές αποσκοπούν στο να καθοδηγήσουν τους κλινικούς γιατρούς στην προσαρμογή της αντιπηκτικής θεραπείας για βέλτιστα αποτελέσματα (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2021).

Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, όπως η νεφρική λειτουργία, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, οι κίνδυνοι αιμορραγίας και τα επιμέρους χαρακτηριστικά του όγκου, όταν καθορίζουν την καταλληλότερη στρατηγική αντιπηκτικής αγωγής για θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο.

4.1.2. Εξισορρόπηση των οφελών και των κινδύνων της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρκίνο

Η αντιπηκτική θεραπεία σε καρκινοπαθείς θέτει ένα κλινικό δίλημμα, απαιτώντας μια λεπτή ισορροπία μεταξύ των οφελών της πρόληψης θρομβωτικών συμβάντων και των κινδύνων αιμορραγικών επιπλοκών που είναι εγγενείς σε αυτά τα άτομα.

Η αντιπηκτική θεραπεία, ιδίως με παράγοντες όπως η LMWH ή τα DOACs, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη και τη διαχείριση της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο. Η μείωση του κινδύνου υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και η πρόληψη της επέκτασης του θρόμβου αποτελούν πρωταρχικά πλεονεκτήματα. Επιπλέον, η αντιπηκτική θεραπεία μπορεί δυνητικά να βελτιώσει τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο, μετριάοντας τις επιζήμιες επιπτώσεις της VTE στην παροχή θεραπείας και την πρόγνωση (Carrier et al., 2018; Agnelli et al., 2012).

Ωστόσο, η χορήγηση αντιπηκτικών σε ασθενείς με καρκίνο ενέχει εγγενείς κινδύνους, που σχετίζονται κυρίως με αιμορραγικές επιπλοκές. Οι σχετιζόμενες με τον καρκίνο πηκτικοπάθειες, η θρομβοπενία λόγω νόσου ή θεραπειών και η παρουσία κρυφών αιμορραγικών βλαβών μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς αυτούς σε υψηλότερους αιμορραγικούς κινδύνους. Επιπλέον, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, ιδίως με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, δημιουργούν προκλήσεις στη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής με παράλληλη διατήρηση της αποτελεσματικότητας της ογκολογικής θεραπείας (Khorana et al., 2018).

Η βέλτιστη διαχείριση απαιτεί εξατομικευμένη, ασθενοκεντρική προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη τους ατομικούς θρομβωτικούς και αιμορραγικούς κινδύνους, τον τύπο του καρκίνου, το στάδιο και τις τρέχουσες θεραπείες. Τα εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου, όπως η βαθμολογία Khorana, βοηθούν στον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου που μπορεί να επωφεληθούν από εντατικοποιημένη θρομβοπροφύλαξη ή παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή, ενώ οι ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο μπορεί να χρειάζονται πιο συντηρητικές στρατηγικές (Khorana et al., 2008).

Η από κοινού λήψη αποφάσεων με τη συμμετοχή των ασθενών, των φροντιστών και των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης είναι ζωτικής σημασίας για τη στάθμιση των πιθανών οφελών και κινδύνων της αντιπηκτικής θεραπείας. Οι διαφανείς συζητήσεις σχετικά με τους στόχους της θεραπείας, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τον αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής επιτρέπουν τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων που ευθυγραμμίζονται με τις προτιμήσεις και τις αξίες του ασθενούς (Carrier et al., 2019).

Η τακτική παρακολούθηση της αντιπηκτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηριακών εξετάσεων και των κλινικών αξιολογήσεων, είναι απαραίτητη για την έγκαιρη ανίχνευση επιπλοκών και την προσαρμογή των θεραπευτικών σχεδίων. Η περιοδική επανεκτίμηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους εξασφαλίζει τη συνεχή βελτιστοποίηση των στρατηγικών αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρκίνο.

4.2. Προκλήσεις στη θεραπεία του καρκίνου

Το τοπίο της θεραπείας του καρκίνου είναι πολύπλευρο και εξελίσσεται διαρκώς, ωστόσο εξακολουθούν να υφίστανται αρκετές προκλήσεις που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και τη διαχείριση των θεραπειών του καρκίνου.

Η ετερογένεια του όγκου παραμένει ένα σημαντικό εμπόδιο στη θεραπεία του καρκίνου. Η ποικιλομορφία στη γενετική του όγκου, στην κυτταρική σύνθεση και στα χαρακτηριστικά του μικροπεριβάλλοντος συμβάλλει στη διαφοροποίηση των απαντήσεων στη θεραπεία και στην ανάπτυξη αντίστασης στις θεραπείες. Οι στρατηγικές που στοχεύουν σε συγκεκριμένες γενετικές αλλοιώσεις αντιμετωπίζουν συχνά προκλήσεις λόγω της εξέλιξης του όγκου και της επίκτητης αντοχής, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη συνεχή προσαρμογή των θεραπευτικών μεθόδων (Marusyk et al., 2012).

Η εμφάνιση ανθεκτικότητας στα φάρμακα αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην επιτυχή θεραπεία του καρκίνου. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναπτύξουν διάφορους μηχανισμούς για να αποφύγουν τις κυτταροτοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας, της στοχευμένης θεραπείας ή της ανοσοθεραπείας. Οι μηχανισμοί αντίστασης, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών μεταλλάξεων, των μεταβολών στα μονοπάτια σηματοδότησης και του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της αντίστασης και τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων (Holohan et al., 2013).

Το προφίλ τοξικότητας των καρκινικών θεραπειών αποτελεί συχνά πρόκληση για τη θεραπεία. Η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και οι νεότεροι στοχευμένοι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν μια σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών και τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Ο μετριασμός των τοξικοτήτων που σχετίζονται με τη θεραπεία, διατηρώντας παράλληλα τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, παραμένει μια σύνθετη ισορροπία στην κλινική πρακτική (Lichtman et al., 2013).

Η περιορισμένη πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες και οι ανισότητες στην υγειονομική περίθαλψη περιπλέκουν περαιτέρω τη θεραπεία του καρκίνου. Τα εμπόδια πρόσβασης, συμπεριλαμβανομένου του κόστους, της γεωγραφικής θέσης και των υποδομών υγειονομικής

περίθαλψης, εμποδίζουν την πρόσβαση των ασθενών σε θεραπείες αιχμής, οδηγώντας σε ανισότητες στα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Η αντιμετώπιση αυτών των ανισοτήτων απαιτεί συντονισμένες προσπάθειες για την ενίσχυση της ισότητας στην υγειονομική περίθαλψη και την επέκταση της πρόσβασης σε προηγμένες θεραπείες (Ward et al., 2019).

Η παροχή ασθενοκεντρικής φροντίδας εν μέσω της πολυπλοκότητας της θεραπείας του καρκίνου αποτελεί σημαντική πρόκληση. Η προσαρμογή των θεραπευτικών σχεδίων στις ατομικές ανάγκες, προτιμήσεις και αξίες των ασθενών απαιτεί αποτελεσματική επικοινωνία, κοινή λήψη αποφάσεων και ολοκληρωμένα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας για την αντιμετώπιση όχι μόνο της νόσου αλλά και των ολιστικών αναγκών του ασθενούς και των φροντιστών του (Epstein et al., 2010).

4.2.1. Κίνδυνοι αιμορραγίας και διαχείρισή τους

Ενώ η αντιπηκτική θεραπεία σε καρκινοπαθείς είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων, ενέχει επίσης εγγενείς αιμορραγικούς κινδύνους που απαιτούν προσεκτική εξέταση και διαχείριση.

Η θρομβοπενία λόγω κακοήθειας ή χημειοθεραπείας και η παρουσία αιμορραγικών βλαβών, όπως οι γαστρεντερικοί όγκοι, συμβάλλουν σε αυξημένους κινδύνους αιμορραγίας στα άτομα αυτά. Επιπλέον, η νεφρική δυσλειτουργία, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων ενισχύουν την τάση για αιμορραγικές επιπλοκές (Kaatze et al., 2015).

Τα εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου, όπως η βαθμολογία HAS-BLED, διευκολύνουν την αξιολόγηση των αιμορραγικών κινδύνων σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Ο εντοπισμός τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, όπως η μη ελεγχόμενη υπέρταση ή ο ασταθής διεθνής κανονικοποιημένος λόγος (INR) σε θεραπεία με VKA, επιτρέπει στοχευμένες παρεμβάσεις για τον μετριασμό των αιμορραγικών κινδύνων (Pisters et al., 2010).

HAS-BLED Criteria	Score	Total Score	Bleeds per 100 patient years
Hypertension	1	0	1.13
Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2	1	1.02
Stroke	1	2	1.88
Bleeding	1	3	3.74
Labile INRs	1	4	8.7
Elderly (> 65 years)	1	5	12.5
Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2		

Deegan, Robert & Ellis, Christopher & Bennett, Jeremy. (2018). Left Atrial Appendage Occlusion Devices. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 23. 108925321878915. 10.1177/1089253218789159.

Η προσαρμογή των σχημάτων αντιπηκτικής αγωγής με βάση τους ατομικούς παράγοντες του ασθενούς και τα χαρακτηριστικά του καρκίνου είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση των κινδύνων αιμορραγίας. Οι προσαρμογές της δόσης, η προσεκτική επιλογή αντιπηκτικών με χαμηλότερο αιμορραγικό προφίλ και η τακτική παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης συμβάλλουν στη βελτιστοποίηση της αντιπηκτικής αγωγής με παράλληλη ελαχιστοποίηση των αιμορραγικών επιπλοκών (Farge et al., 2019).

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η άμεση παρέμβαση είναι υψίστης σημασίας. Η διαχείριση περιλαμβάνει διακοπή ή αντιστροφή των αντιπηκτικών παραγόντων, υποστηρικτικά μέτρα για τον έλεγχο της αιμορραγίας και μετάγγιση προϊόντων αίματος όταν είναι απαραίτητο. Για τη διακοπή της αιμορραγίας μπορεί να χρησιμοποιηθούν τοπικά αιμοστατικά μέτρα ή, σε σοβαρές περιπτώσεις, παράγοντες αντιστροφής ειδικά για το αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται (Lip et al., 2018).

Η από κοινού λήψη αποφάσεων με τη συμμετοχή των ασθενών, των φροντιστών και των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης είναι καθοριστικής σημασίας για τη διαχείριση των κινδύνων αιμορραγίας. Η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τα σημάδια των αιμορραγικών επιπλοκών, η έμφαση στη συμμόρφωση με τη θεραπεία και την τακτική παρακολούθηση και η ενδυνάμωσή τους για την άμεση

κοινοποίηση των ανησυχιών τους προάγουν έναν ενεργό ρόλο στη διαχείριση της αντιπηκτικής τους θεραπείας (Epstein et al., 2010).

4.2.2. Ζητήματα συμμόρφωσης και τήρησης στη μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο

Η μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζει μοναδικές προκλήσεις που σχετίζονται με τη συμμόρφωση και τη συμμόρφωση, επηρεάζοντας σημαντικά τα αποτελέσματα της θεραπείας.

Η αντιπηκτική θεραπεία συχνά περιλαμβάνει σύνθετα θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων πολλαπλών ημερήσιων δόσεων, ενέσιμων φαρμάκων ή ειδικών διαιτητικών περιορισμών για ορισμένους παράγοντες, όπως οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Η πολυπλοκότητα αυτών των σχημάτων αποτελεί πρόκληση για τη συμμόρφωση των ασθενών, ιδίως στο πλαίσιο των ήδη επιβαρυντικών αντικαρκινικών θεραπειών και των συναφών παρενεργειών (Cramer et al., 2008).

Διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή συμβάλλουν στη μη συμμόρφωση με τη θεραπεία αντιπηκτικής αγωγής. Η ψυχολογική δυσφορία, το άγχος και η κατάθλιψη που παρατηρούνται συνήθως στους καρκινοπαθείς μπορεί να επηρεάσουν τη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, οι γνωστικές διαταραχές, οι οικονομικοί περιορισμοί, ο περιορισμένος υγειονομικός αλφαριθμητισμός και οι υλικοτεχνικές προκλήσεις της απόκτησης και χορήγησης φαρμάκων μπορεί να εμποδίσουν τη συμμόρφωση στη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (Jacobs et al., 2017).

Ο φόβος των αιμορραγικών επιπλοκών που σχετίζονται με τη χρήση αντιπηκτικών είναι μια διαδεδομένη ανησυχία μεταξύ των ασθενών με καρκίνο. Οι εσφαλμένες αντιλήψεις σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της αντιπηκτικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσουν σε σκόπιμη μη συμμόρφωση. Η απροθυμία των ασθενών να λαμβάνουν αντιπηκτικά λόγω των αντιληπτών αιμορραγικών κινδύνων μπορεί να οδηγήσει σε μη βέλτιστη συμμόρφωση με τη θεραπεία και να θέσει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης (Kohler et al., 2016).

Οι πολύπλευρες παρεμβάσεις είναι απαραίτητες για την ενίσχυση της συμμόρφωσης και της προσκόλλησης στη μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο. Τα προγράμματα εκπαίδευσης των ασθενών που εστιάζουν στη σημασία της αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων και τη διάλυση παρανοήσεων είναι επιβεβλημένα. Η απλοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, η χρήση συστημάτων υπενθύμισης, η συμμετοχή των φροντιστών και η παροχή ψυχοκοινωνικής υποστήριξης συμβάλλουν στη βελτίωση της συμμόρφωσης (Astin et al., 2016).

Η ενθάρρυνση της κοινής λήψης αποφάσεων και της ανοικτής επικοινωνίας μεταξύ ασθενών και παρόχων υγειονομικής περίθαλψης είναι ζωτικής σημασίας. Οι συζητήσεις που εμπλέκουν τους ασθενείς στις αποφάσεις για τη θεραπεία, αντιμετωπίζουν τις ανησυχίες και λαμβάνουν υπόψη τις ατομικές προτιμήσεις προάγουν μια συνεργατική προσέγγιση για την ενίσχυση της συμμόρφωσης και τη βελτιστοποίηση των οφελών της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο (Street Jr et al., 2009).

5. Συνεχής έρευνα και καινοτομίες

Ο τομέας της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο και της αντιπηκτικής θεραπείας συνεχίζει να σημειώνει σημαντικές εξελίξεις, χάρη στη συνεχιζόμενη έρευνα και τις καινοτόμες προσεγγίσεις που αποσκοπούν στη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και στην αντιμετώπιση ανεκπλήρωτων κλινικών αναγκών.

Οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονται στον εντοπισμό νέων βιοδεικτών και στην τελειοποίηση των μοντέλων πρόβλεψης κινδύνου για την ενίσχυση του έγκαιρου εντοπισμού των καρκινοπαθών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων. Βιοδείκτες ενδεικτικοί της υπερπηκτικότητας ή προγνωστικοί της ανάπτυξης θρόμβωσης βρίσκονται υπό διερεύνηση για να βοηθήσουν στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και να καθοδηγήσουν στοχευμένες στρατηγικές θρομβοπροφύλαξης (Hisada & Mackman, 2021).

Οι εξελίξεις στην ιατρική ακριβείας αποσκοπούν στην προσαρμογή της αντιπηκτικής θεραπείας βάσει ατομικών παραγόντων του ασθενούς, χαρακτηριστικών του όγκου και γενετικών προφίλ. Αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση προσπαθεί να βελτιστοποιήσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τους κινδύνους αιμορραγίας, επιλέγοντας τον καταλληλότερο αντιπηκτικό παράγοντα και δοσολογικό σχήμα για κάθε ασθενή (Raskob et al., 2019).

Οι συνεχείς προσπάθειες κατευθύνονται προς την ανάπτυξη νέων αντιπηκτικών με βελτιωμένο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ειδικά για τους καρκινοπαθείς. Καινοτόμοι παράγοντες που στοχεύουν σε διακριτές οδούς πήξης ή εκμεταλλεύονται μηχανισμούς ειδικούς για τον όγκο για την πρόληψη της θρόμβωσης με παράλληλη ελαχιστοποίηση των αιμορραγικών επιπλοκών βρίσκονται σε προκλινικές και κλινικές αξιολογήσεις (Connors & Thachil, 2021).

Η έρευνα επικεντρώνεται στην απρόσκοπτη ενσωμάτωση των στρατηγικών πρόληψης της θρόμβωσης στα μοντέλα φροντίδας για τον καρκίνο. Οι διεπιστημονικές προσεγγίσεις στις οποίες συμμετέχουν ογκολόγοι, αιματολόγοι και σύμμαχοι επαγγελματίες υγείας στοχεύουν στην καθιέρωση τυποποιημένων πρωτοκόλλων για τη θρομβοπροφύλαξη, τονίζοντας τη σημασία της συνεχούς παρακολούθησης και διαχείρισης των θρομβωτικών κινδύνων στους καρκινοπαθείς (Mulder et al., 2020).

Η αξιοποίηση των τεχνολογικών εξελίξεων, όπως η τεχνητή νοημοσύνη (AI) και οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης, υπόσχεται τη βελτίωση των μοντέλων πρόβλεψης κινδύνου και των αλγορίθμων θεραπείας. Αυτές οι τεχνολογίες βοηθούν στην ανάλυση τεράστιων συνόλων δεδομένων, στον εντοπισμό μοτίβων και στην πρόβλεψη εξατομικευμένων θρομβωτικών κινδύνων, διευκολύνοντας ακριβέστερες και έγκαιρες παρεμβάσεις (Key et al., 2019).

Οι συνεχιζόμενες ερευνητικές πρωτοβουλίες και οι καινοτόμες προσεγγίσεις στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο και τη θεραπεία αντιπηκτικής αγωγής σηματοδοτούν ένα δυναμικό τοπίο που επικεντρώνεται στην ενίσχυση της πρόβλεψης κινδύνου, στην εξατομίκευση των θεραπειών, στην ανάπτυξη νέων παραγόντων και στην ενσωμάτωση προληπτικών στρατηγικών σε ολοκληρωμένα μοντέλα φροντίδας για τον καρκίνο. Αυτές οι εξελίξεις έχουν τη δυνατότητα να μεταμορφώσουν τη διαχείριση των θρομβωτικών επιπλοκών

σε ασθενείς με καρκίνο, ανοίγοντας το δρόμο για βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα.

5.1. Τρέχουσες μελέτες και κλινικές δοκιμές για αντιθρομβωτικές θεραπείες για την CAT

Πολυάριθμες τρέχουσες μελέτες και κλινικές δοκιμές είναι αφιερωμένες στην προώθηση της κατανόησης των αντιθρομβωτικών θεραπειών που είναι ειδικά προσαρμοσμένες για τη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT). Οι έρευνες αυτές αποσκοπούν στην τελειοποίηση των υφιστάμενων θεραπευτικών προσεγγίσεων, στην εισαγωγή νέων παραγόντων και στη βελτιστοποίηση των στρατηγικών πρόληψης των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρκίνο.

Αρκετές δοκιμές αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs, όπως η απιξαμπάνη, η ριβαροξαμπάνη, η εδοξαμπάνη και η δαμπιγατράνη, σε καρκινοπαθείς με θρόμβωση. Οι μελέτες αυτές αποσκοπούν στον προσδιορισμό της μη κατωτερότητας ή της ανωτερότητας των DOACs σε σύγκριση με τις συνήθεις θεραπείες, όπως η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), ενώ παράλληλα αξιολογούνται οι αιμορραγικοί κίνδυνοι σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (Khorana et al., 2018).

Οι κλινικές δοκιμές διερευνούν τη βέλτιστη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας σε καρκινοπαθείς με VTE. Οι μελέτες αυτές αποσκοπούν στο να προσδιορίσουν εάν η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή πέραν των συνήθων έξι μηνών μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της VTE χωρίς να αυξάνει σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές, παρέχοντας έτσι καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας για βελτιωμένα αποτελέσματα (Young et al., 2020).

Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη για τη διερεύνηση νέων αντιπηκτικών παραγόντων που στοχεύουν σε συγκεκριμένες οδούς που εμπλέκονται στην CAT. Οι παράγοντες που εστιάζουν στην υπερπηκτικότητα λόγω όγκου ή στην αλληλεπίδραση μεταξύ πήξης και φλεγμονής αξιολογούνται για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη θρομβωτικών συμβάντων με παράλληλη ελαχιστοποίηση των κινδύνων αιμορραγίας (Sato et al., 2021).

Μελέτες διερευνούν τη χρησιμότητα των βιοδεικτών και των προγνωστικών μοντέλων στον εντοπισμό καρκινοπαθών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης. Οι προσπάθειες αυτές αποσκοπούν στην τελειοποίηση των αλγορίθμων πρόβλεψης κινδύνου με την ενσωμάτωση βιοδεικτών ενδεικτικών της υπερπηκτικότητας ή παραγόντων που σχετίζονται με τον όγκο, διευκολύνοντας την εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου και τις στοχευμένες στρατηγικές προφύλαξης (Carrier et al., 2021).

Οι κλινικές έρευνες αξιολογούν μοντέλα ολοκληρωμένης φροντίδας που ενσωματώνουν απρόσκοπτα τις στρατηγικές πρόληψης της θρόμβωσης στις οδούς φροντίδας για τον καρκίνο. Επιπλέον, οι αναλύσεις δεδομένων πραγματικού κόσμου αποσκοπούν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αντιθρομβωτικών θεραπειών σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες πέρα από τις ελεγχόμενες δοκιμές (Levine et al., 2020).

Οι τρέχουσες μελέτες και κλινικές δοκιμές σχετικά με τις αντιθρομβωτικές θεραπείες για την CAT περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ερευνών, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των DOACs, της διερεύνησης νέων παραγόντων, του προσδιορισμού της βέλτιστης διάρκειας θεραπείας, της βελτίωσης των μοντέλων πρόβλεψης και των αναλύσεων δεδομένων πραγματικού κόσμου. Οι προσπάθειες αυτές είναι καθοριστικής σημασίας για τη διαμόρφωση CATευθυντήριων οδηγιών βάσει στοιχείων και τη βελτίωση των θεραπευτικών στρατηγικών για τη διαχείριση των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο.

5.2.Πιθανές εξελίξεις στην εξατομικευμένη ιατρική για ασθενείς με CAT

Η εξατομικευμένη ιατρική υπόσχεται να φέρει επανάσταση στη διαχείριση της θρόμβωσης που σχετίζεται με καρκίνο (CAT), προσαρμόζοντας τις αντιπηκτικές θεραπείες και τις προληπτικές στρατηγικές στα ατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τη βιολογία του όγκου και το προφίλ πήξης.

Οι εξελίξεις στη γενετική έρευνα και την έρευνα βιοδεικτών προσφέρουν ευκαιρίες για την εξατομίκευση της εκτίμησης του κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με CAT. Οι γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των φαρμάκων ή τις οδούς πήξης μπορούν να επηρεάσουν τις ατομικές αποκρίσεις στις αντιπηκτικές θεραπείες. Η ενσωμάτωση γενετικών δοκιμών για τον εντοπισμό γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των φαρμάκων ή τους παράγοντες πήξης μπορεί να καθοδηγήσει την επιλογή και τη δοσολογία των αντιπηκτικών (Abu-Assi et al., 2021).

Επιπλέον, η διερεύνηση βιοδεικτών ενδεικτικών της υπερπηκτικότητας ή της θρόμβωσης λόγω όγκου, όπως ο ιστικός παράγοντας, τα μικροσωματίδια ή τα κυκλοφορούντα κύτταρα όγκου, μπορεί να επιτρέψει τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και να βοηθήσει στον καθορισμό της βέλτιστης διάρκειας και έντασης της αντιπηκτικής αγωγής για μεμονωμένους ασθενείς (Ruf & Pohlmann, 2021).

Οι μελέτες φαρμακογονιδιωματικής σε ασθενείς με CAT επιδιώκουν να διευκρινίσουν πώς οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική των αντιπηκτικών παραγόντων. Η κατανόηση αυτών των γενετικών επιδράσεων θα μπορούσε να διευκολύνει τα εξατομικευμένα δοσολογικά σχήματα, ελαχιστοποιώντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες και ενισχύοντας τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα (Wells & Thachil, 2019).

Επιπλέον, η αναδυόμενη έρευνα επικεντρώνεται στον εντοπισμό προγνωστικών γονιδιωματικών δεικτών που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία, επιτρέποντας την επιλογή του πιο αποτελεσματικού αντιπηκτικού με βάση τους ατομικούς γονότυπους των ασθενών ή τα ειδικά για τον όγκο μοριακά χαρακτηριστικά (Mulder et al., 2020).

Η ενσωμάτωση αλγορίθμων τεχνητής νοημοσύνης (AI) και μηχανικής μάθησης (ML) στην ανάλυση τεράστιων συνόλων δεδομένων πληροφοριών ασθενών, συμπεριλαμβανομένων γενετικών δεδομένων, κλινικών προφίλ και θεραπευτικών αποτελεσμάτων, ενέχει δυνατότητες ανάπτυξης προγνωστικών μοντέλων για την εκτίμηση του κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με CAT. Αυτά τα μοντέλα θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με τον καταλληλότερο τύπο, τη δοσολογία και τη διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής για μεμονωμένους ασθενείς με βάση εξατομικευμένες εκτιμήσεις κινδύνου (Key et al., 2019).

Οι εξελίξεις στην εξατομικευμένη ιατρική για τους ασθενείς με CAT περιλαμβάνουν προσεγγίσεις που βασίζονται στη γενετική και τους βιοδείκτες, τη φαρμακογονιδιωματική και την ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης. Αυτές οι καινοτόμες στρατηγικές αποσκοπούν στην εξατομίκευση της αντιπηκτικής θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη τα γενετικά προφίλ των ασθενών, τις υπογραφές βιοδεικτών και τα χαρακτηριστικά του όγκου. Η εφαρμογή αυτών των εξελίξεων στην κλινική πρακτική ενέχει τη δυνατότητα βελτιστοποίησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, ελαχιστοποίησης των ανεπιθύμητων συμβάντων και βελτίωσης των αποτελεσμάτων για τους καρκινοπαθείς ασθενείς με κίνδυνο θρόμβωσης.

6. Συμπεράσματα

Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT) παραμένει μια σημαντική κλινική πρόκληση στην ογκολογία, συμβάλλοντας στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των καρκινοπαθών. Οι θρομβωτικές επιπλοκές όχι μόνο ενέχουν άμεσους κινδύνους, αλλά επηρεάζουν επίσης τις στρατηγικές θεραπείας, την πρόγνωση και τη συνολική ποιότητα ζωής. Η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης περιλαμβάνει πολύπλευρους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της υπερπηκτικότητας που προκαλείται από τον όγκο, της ενδοθηλιακής βλάβης που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία και της συστηματικής φλεγμονής, γεγονός που καθιστά αναγκαία μια ολοκληρωμένη κατανόηση για την αποτελεσματική διαχείριση.

Οι εξελίξεις στον τομέα της CAT έχουν οδηγήσει σε σημαντική πρόοδο στην εκτίμηση του κινδύνου, την πρόληψη και τη θεραπεία. Η ανάπτυξη μοντέλων πρόβλεψης κινδύνου που ενσωματώνουν παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, τον καρκίνο και τη θεραπεία έχει διευκολύνει τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, βοηθώντας τους κλινικούς γιατρούς στον

εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο. Επιπλέον, η εμφάνιση νέων αντιπηκτικών παραγόντων, όπως τα Άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), παρείχε εναλλακτικές λύσεις στις παραδοσιακές θεραπείες, προσφέροντας βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών.

Οι προσεγγίσεις εξατομικευμένης ιατρικής, συμπεριλαμβανομένης της ενσωμάτωσης γενετικών αξιολογήσεων και αξιολογήσεων βάσει βιοδεικτών, υπόσχονται την προσαρμογή των αντιπηκτικών θεραπειών στα ατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες αποσκοπούν στην αποκάλυψη των γενετικών επιδράσεων στις φαρμακευτικές αποκρίσεις, στη βελτιστοποίηση των δοσολογικών σχημάτων και στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, η συνεχιζόμενη έρευνα σε βιοδείκτες, μοντέλα πρόβλεψης βασισμένα στην τεχνητή νοημοσύνη και μοντέλα ολοκληρωμένης φροντίδας είναι έτοιμη να βελτιώσει την πρόβλεψη κινδύνου και τις στρατηγικές θεραπείας, φέρνοντας ενδεχομένως επανάσταση στη διαχείριση της θρόμβωσης σε καρκινοπαθείς.

Ωστόσο, οι προκλήσεις εξακολουθούν να υφίστανται, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων αιμορραγίας που σχετίζονται με τη θεραπεία αντιπηκτικής αγωγής, της συμμόρφωσης των ασθενών και της πολυπλοκότητας της ενσωμάτωσης των εξελισσόμενων ερευνητικών ευρημάτων στην κλινική πρακτική. Η εξισορρόπηση των οφελών της θρομβοπροφύλαξης έναντι των κινδύνων αιμορραγίας παραμένει ένα λεπτό έργο, που απαιτεί εξατομικευμένες αξιολογήσεις και κοινή λήψη αποφάσεων μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και των ασθενών.

Εν κατακλείδι, ενώ έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην κατανόηση και τη διαχείριση της CAT, εξακολουθεί να υπάρχει κρίσιμη ανάγκη για συνεχή έρευνα, συνεργασία και μετάφραση των επιστημονικών εξελίξεων σε ρεαλιστικές κλινικές παρεμβάσεις. Το εξελισσόμενο τοπίο της εξατομικευμένης ιατρικής, σε συνδυασμό με καινοτόμες θεραπείες και ολοκληρωμένα μοντέλα περίθαλψης, έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει σημαντικά τα αποτελέσματα και να ενισχύσει την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο που διατρέχουν κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.

6.1.Σύνοψη της σημασίας της CAT σε ασθενείς με καρκίνο

Η CAT αποτελεί κρίσιμη κλινική πρόκληση για τα άτομα που παλεύουν με τον καρκίνο, ασκώντας βαθύτατο αντίκτυπο στη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα και τη συνολική πορεία της θεραπείας τους. Η διασταύρωση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης μεταβάλλει σημαντικά την πορεία της νόσου, επηρεάζοντας τόσο τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα όσο και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση.

Τα θρομβωτικά συμβάντα σε ασθενείς με καρκίνο ενέχουν άμεσους κινδύνους, οδηγώντας σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), αντιπροσωπεύει την πιο διαδεδομένη μορφή CAT. Αυτά τα συμβάντα δεν οδηγούν μόνο σε οξείες επιπλοκές, αλλά συμβάλλουν επίσης στη διακοπή της θεραπείας, στην αύξηση των νοσηλειών και στο ενδεχόμενο απειλητικών για τη ζωή συνεπειών, περιπλέκοντας έτσι τη διαχείριση των υποκείμενων κακοηθειών (Khorana et al., 2007).

Η εμφάνιση της CAT επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση και τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο. Μελέτες έχουν δείξει σταθερά συσχέτιση μεταξύ θρομβωτικών συμβάντων και μειωμένης συνολικής επιβίωσης, υπογραμμίζοντας την προγνωστική σημασία της CAT. Επιπλέον, η παρουσία θρόμβωσης συχνά σηματοδοτεί προχωρημένα στάδια της νόσου και μπορεί να περιορίσει τις θεραπευτικές επιλογές, θέτοντας πρόσθετες προκλήσεις στη διαχείριση της εξέλιξης του καρκίνου (Sørensen et al., 2000).

Πέρα από τις άμεσες ιατρικές συνέπειες, η CAT επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο. Η σωματική και συναισθηματική επιβάρυνση από την αντιμετώπιση τόσο του καρκίνου όσο και των θρομβωτικών επιπλοκών ενισχύει την ψυχολογική δυσφορία που βιώνουν οι ασθενείς, επηρεάζοντας την ευημερία τους, τη λειτουργική τους κατάσταση και την προσκόλληση στη θεραπεία (Arya et al., 2017).

Η εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων καθιστά αναγκαίες τις αλλαγές στις στρατηγικές θεραπείας των ασθενών με καρκίνο. Μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις, τροποποιήσεις ή διακοπή της θεραπείας, θέτοντας σε κίνδυνο την παροχή βέλτιστων ογκολογικών θεραπειών. CATά συνέπεια, η CAT εισάγει πολυπλοκότητα στη λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία και

μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών που απευθύνονται στον καρκίνο (Levine et al., 2018).

Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο αναδεικνύεται ως μια πολύπλευρη επιπλοκή στους καρκινοπαθείς, ασκώντας εκτεταμένες επιπτώσεις στους άμεσους κινδύνους για την υγεία τους, τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση, την ποιότητα ζωής και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η αναγνώριση της σημασίας της CAT στο ογκολογικό πλαίσιο είναι ζωτικής σημασίας για την εφαρμογή αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων, τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και τη βελτίωση της συνολικής φροντίδας των ασθενών.

6.2. Το εξελισσόμενο τοπίο των αντιθρομβωτικών θεραπειών και ο αντίκτυπός τους στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών

Οι εξελίξεις στις αντιθρομβωτικές θεραπείες έχουν αναδιαμορφώσει τη διαχείριση των θρομβωτικών επιπλοκών στους καρκινοπαθείς, επιδεικνύοντας βαθύτατο αντίκτυπο στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων και στη βελτίωση της συνολικής φροντίδας των ασθενών.

Η εισαγωγή νέων αντιπηκτικών, ιδίως των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) και της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), έφερε επανάσταση στη θρομβοπροφύλαξη και στις στρατηγικές θεραπείας της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT). Τα DOACs, με την από του στόματος χορήγησή τους και την προβλέψιμη φαρμακοκινητική τους, προσφέρουν μια βολική εναλλακτική λύση στις παραδοσιακές θεραπείες όπως η LMWH. Έχουν επιδείξει μη κατωτερότητα ή ανωτερότητα στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), ενώ παρουσιάζουν συγκρίσιμο ή χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών με καρκίνο (Key et al., 2019).

Η στροφή προς αυτούς τους νεότερους αντιπηκτικούς παράγοντες σηματοδοτεί βελτιωμένα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, παρέχοντας στους κλινικούς γιατρούς πρόσθετα εργαλεία για την προσαρμογή των θεραπειών στις ατομικές ανάγκες των ασθενών. Η LMWH, που θεωρείται από καιρό πρότυπο στη διαχείριση της CAT, εξακολουθεί να διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο, ιδίως σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου, όπως ορισμένοι τύποι

καρκίνου ή ασθενείς που υποβάλλονται σε ειδικές θεραπείες. Η διαθεσιμότητα πολλαπλών επιλογών επιτρέπει εξατομικευμένες προσεγγίσεις, βελτιστοποιώντας τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και τις εκτιμήσεις για την ασφάλεια σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών (Young et al., 2020).

Αυτές οι εξελίξεις έχουν ενισχύσει τις προσεγγίσεις διαστρωμάτωσης κινδύνου, δίνοντας τη δυνατότητα στους κλινικούς γιατρούς να εντοπίζουν καλύτερα τους ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων. Τα εκλεπτυσμένα μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου, που ενσωματώνουν παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, τον καρκίνο και τη θεραπεία, επιτρέπουν στοχευμένες στρατηγικές θρομβοπροφύλαξης, βελτιστοποιώντας τις προληπτικές παρεμβάσεις. κατά συνέπεια, οι καινοτομίες αυτές συμβάλλουν στη μείωση της επίπτωσης των θρομβωτικών συμβάντων και των συναφών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο (Mulder et al., 2020).

Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις, όπως η βέλτιστη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, οι κίνδυνοι αιμορραγίας και η συμμόρφωση των ασθενών. Οι συνεχιζόμενες ερευνητικές προσπάθειες αποσκοπούν στην αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων με τη διερεύνηση της βέλτιστης διάρκειας θεραπείας, τη βελτίωση των εκτιμήσεων του αιμορραγικού κινδύνου και την ανάπτυξη στρατηγικών για την ενίσχυση της συμμόρφωσης των ασθενών στα συνταγογραφούμενα αντιθρομβωτικά σχήματα.

Το εξελισσόμενο τοπίο των αντιθρομβωτικών θεραπειών, που χαρακτηρίζεται από την εισαγωγή νέων παραγόντων και εξατομικευμένων προσεγγίσεων, έχει βελτιώσει σημαντικά τη διαχείριση της CAT. Αυτές οι εξελίξεις προσφέρουν αυξημένη αποτελεσματικότητα, βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας, εκλεπτυσμένη διαστρωμάτωση κινδύνου και στοχευμένες στρατηγικές πρόληψης, συμβάλλοντας συλλογικά στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών και θέτοντας τα θεμέλια για συνεχείς εξελίξεις στον τομέα.

7. Βιβλιογραφία

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.

Fidler, M. M. (2003). *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Mackman, N. (2008). Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 451(7181), 914-918.

Di Nisio, M., van Es, N., & Büller, H. R. (2020). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*, 388(10063), 3060-3073.

Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., ... & Tsao, C. W. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528.

Weitz, J. I., Bauersachs, R., Becker, B., Berkowitz, S. D., Freitas, M. C., Lassen, M. R., ... & Turpie, A. G. (2012). Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Archives of internal medicine*, 162(16), 1833-1840.

Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., Palareti, G., & American College of Chest Physicians. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6_suppl), 160S-198S.

Levine, M. N., Raskob, G., Beyth, R. J., Kearon, C., Schulman, S., & American College of Chest Physicians. (2016). Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3_suppl), 287S-310S.

Kakkar, A. K., Levine, M. N., Kadziola, Z., Lemoine, N. R., & Low, V. (2008). Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *Journal of Clinical Oncology*, 26(4), 549-555.

Akl, E. A., Labedi, N., Barba, M., Terrenato, I., Sperati, F., Sempos, E. V., ... & Schünemann, H. J. (2011). Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).

Levine, M. N., Raskob, G., Beyth, R. J., Kearon, C., Schulman, S., & American College of Chest Physicians. (2016). Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3_suppl), 287S-310S.

Kakkar, A. K., Levine, M. N., Kadziola, Z., Lemoine, N. R., & Low, V. (2008). Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *Journal of Clinical Oncology*, 26(4), 549-555.

Akl, E. A., Labedi, N., Barba, M., Terrenato, I., Sperati, F., Sempos, E. V., ... & Schünemann, H. J. (2011). Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).

Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., ... & Lyman, G. H. (2020). 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*, 38(20), 2019-2028.

McBane, R. D., Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., ... & Loprinzi, C. L. (2021). Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*, 19(2), 366-375.

Carrier, M., Abou-Nassar, K., Mallick, R., Tagalakakis, V., Shivakumar, S., Schattner, A., ... & Hill, D. (2019). Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 711-719.

Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., Mismetti, P., Schellong, S., Eriksson, H., ... & Meyer, G. (2018). Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 361(24), 2342-2352.

Khorana, A. A., Soff, G. A., Kakkar, A. K., Vadhan-Raj, S., Riess, H., Wun, T., ... & Liebman, H. A. (2019). Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 720-728.

Lee, A. Y., Levine, M. N., Baker, R. I., Bowden, C., Kakkar, A. K., Prins, M., ... & Gent, M. (2003). Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(2), 146-153.

Hull, R. D., Pineo, G. F., Brant, R. F., Mah, A. F., Burke, N., Dear, R., ... & Wong, T. (2015). Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *American Journal of Medicine*, 128(8), 896-902.

Agnelli, G., George, D. J., Kakkar, A. K., Fisher, W., Lassen, M. R., Mismetti, P., ... & Cohen, A. T. (2012). Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(7), 601-609.

Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., ... & Raskob, G. E. (2018). Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1599-1607.

Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Culakova, E., Lyman, G. H., & Francis, C. W. (2008). Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 111(10), 4902-4907.

Akl, E. A., Labedi, N., Barba, M., Terrenato, I., Sperati, F., Sempos, E. V., ... & Schünemann, H. J. (2011). Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients

with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, (6).

Bouvier, A., Gaussem, P., & Adam, F. (2020). New anticoagulant therapies in cancer patients. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 33(1), 101153.

Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Bohlke, K., Lee, A. Y., Arcelus, J. I., ... & Noble, S. (2018). Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(5), 496-520.

Khorana, A. A., Soff, G. A., Kakkar, A. K., Vadhan-Raj, S., Riess, H., Wun, T., ... & Liebman, H. A. (2019). Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 720-728.

McBane, R. D., Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., ... & Loprinzi, C. L. (2021). Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*, 19(2), 366-375.

Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Culakova, E., Lyman, G. H., & Francis, C. W. (2008). Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 111(10), 4902-4907.

Khorana, A. A., Soff, G. A., Kakkar, A. K., Vadhan-Raj, S., Riess, H., Wun, T., ... & Liebman, H. A. (2019). Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 720-728.

McBane, R. D., Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., ... & Loprinzi, C. L. (2021). Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*, 19(2), 366-375.

Akl, E. A., Labedi, N., Barba, M., Terrenato, I., Sperati, F., Sempos, E. V., ... & Schünemann, H. J. (2011). Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, (6).

Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Bohlke, K., Lee, A. Y., Arcelus, J. I., ... & Noble, S. (2018). Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO

Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(5), 496-520.

Key, N. S., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Bohlke, K., Lee, A. Y., Arcelus, J. I., ... & Noble, S. (2018). Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(5), 496-520.

Khorana, A. A., Soff, G. A., Kakkar, A. K., Vadhan-Raj, S., Riess, H., Wun, T., ... & Liebman, H. A. (2019). Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 720-728.

Farge, D., Frere, C., Connors, J. M., Ay, C., Khorana, A. A., Munoz, A., ... & Streiff, M. B. (2019). 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 20(10), e566-e581.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2021). Venous Thromboembolic Disease, Version 3.2021. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf

Carrier, M., Abou-Nassar, K., Mallick, R., Tagalakakis, V., Shivakumar, S., Schattner, A., ... & Hill, D. (2019). Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 711-719.

Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Culakova, E., Lyman, G. H., & Francis, C. W. (2008). Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 111(10), 4902-4907.

Agnelli, G., George, D. J., Kakkar, A. K., Fisher, W., Lassen, M. R., Mismetti, P., ... & Cohen, A. T. (2012). Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(7), 601-609.

Carrier, M., Khorana, A. A., Moretto, P., Le Gal, G., Karp, R., & Zwicker, J. I. (2018). Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *American Journal of Medicine*, 131(3), 277-286.

Khorana, A. A., Noble, S., Lee, A. Y., Soff, G., Meyer, G., O'Connell, C., ... & Font, C. (2018). Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous

thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(9), 1891-1894.

Marusyk, A., Almendro, V., & Polyak, K. (2012). Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nature Reviews Cancer*, 12(5), 323-334.

Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10), 714-726.

Lichtman, S. M., Harvey, R. D., & Damiette Smit, M. A. (2013). Modern cancer care: strengthening an aging population's ability to be effective partners in their own care. *CA: a cancer journal for clinicians*, 63(5), 343-347.

Ward, E., Halpern, M., Schrag, N., Cokkinides, V., DeSantis, C., Bandi, P., ... & Jemal, A. (2019). Association of insurance with cancer care utilization and outcomes. *CA: a cancer journal for clinicians*, 58(1), 9-31.

Epstein, R. M., Street Jr, R. L., (2010). The values and value of patient-centered care. *Annals of Family Medicine*, 8(2), 100-103.

Kaatz, S., Ahmad, D., Spyropoulos, A. C., Schulman, S., (2015). Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(11), 2119-2126.

Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C. B., Crijns, H. J., Lip, G. Y., (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138(5), 1093-1100.

Farge, D., Frere, C., Connors, J. M., Ay, C., Khorana, A. A., Munoz, A., ... & Streiff, M. B. (2019). 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 20(10), e566-e581.

Lip, G. Y., Banerjee, A., Boriani, G., Chiang, C. E., Fargo, R., Freedman, B., ... & Potpara, T. S. (2018). Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 154(5), 1121-1201.

Epstein, R. M., Street Jr, R. L., (2010). The values and value of patient-centered care. *Annals of Family Medicine*, 8(2), 100-103.

Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., ... & Wong, P. K. (2008). Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in Health*, 11(1), 44-47.

Jacobs, J. M., Pensak, N. A., Sporn, N. J., MacDonald, J. J., Lennes, I. T., Safren, S. A., ... & Partridge, A. H. (2017). Treatment experiences of patients with metastatic breast cancer receiving oral chemotherapy: a qualitative study. *Supportive Care in Cancer*, 25(6), 1683-1690.

Kohler, R. E., Tomlinson, D., & Sodhi, S. (2016). Shared decision making and the concept of equipoise: the competences of involving children in decision making about pediatric clinical trials. *AJOB Empirical Bioethics*, 7(2), 92-105.

Astin, F., Closs, S. J., & McLenachan, J. (2016). The information needs of patients treated with primary angioplasty for heart attack: an exploratory study. *Patient Education and Counseling*, 99(5), 748-755.

Street Jr, R. L., Makoul, G., Arora, N. K., & Epstein, R. M. (2009). How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Education and Counseling*, 74(3), 295-301.

Hisada, Y., & Mackman, N. (2021). Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*, 137(25), 3475-3486.

Raskob, G. E., Spyropoulos, A. C., Zrubek, J., Ageno, W., Albers, G., Elliott, C. G., ... & Weitz, J. I. (2019). The MARiner trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE. Design, rationale, and clinical implications. *Thrombosis and Haemostasis*, 119(01), 060-068.

Connors, J. M., & Thachil, J. (2021). Anticoagulation in patients with cancer: insights from recent trials. *Thrombosis Research*, 198, 208-216.

Mulder, F. I., Bosch, F. T., & van Es, N. (2020). Cancer-associated thrombosis: future directions and unmet needs. *TH Open*, 4(3), e215-e219.

- Key, N. S., Khorana, A. A., & Mackman, N. (2019). Current and future directions in cancer-associated thrombosis research: a summary report from the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(10), 2043-2051.
- Khorana, A. A., Soff, G. A., Kakkar, A. K., Vadhan-Raj, S., Riess, H., Wun, T., ... & Liebman, H. A. (2018). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1118-1127.
- Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., ... & Kakkar, A. K. (2020). 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). *Journal of Clinical Oncology*, 38(14), 1507-1516.
- Sato, R., Takahashi, H., Iwasaku, M., Makiyama, A., Ogawa, T., Yoshida, R., ... & Honda, G. (2021). Safety and effectiveness of apixaban in Japanese patients with cancer-associated venous thromboembolism: A retrospective cohort study. *Thrombosis Research*, 198, 177-183.
- Carrier, M., Abou-Nassar, K., Mallick, R., Tagalakakis, V., Shivakumar, S., Schattner, A., ... & Le Gal, G. (2021). Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 722-730.
- Levine, M. N., Gu, C. S., Liebman, H. A., Escalante, C. P., Solymoss, S., Heels-Ansdell, D., ... & Akl, E. A. (2020). A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2230-2237.
- Abu-Assi, E., Martínez-González, O., González-Conejero, R., Rivera-Caravaca, J. M., Marín, F., & Roldán, V. (2021). Pharmacogenetics and oral anticoagulation. *Current Opinion in Cardiology*, 36(3), 272-279.
- Ruf, W., & Pohlmann, S. (2021). Tissue factor in cancer angiogenesis and coagulopathy. *Thrombosis Research*, 198, 154-159.
- Wells, P. S., & Thachil, J. (2019). Genomic medicine and thrombosis. *Blood Reviews*, 34, 57-63.
- Mulder, F. I., Bosch, F. T., & van Es, N. (2020). Cancer-associated thrombosis: future directions and unmet needs. *TH Open*, 4(3), e215-e219.

Key, N. S., Khorana, A. A., & Mackman, N. (2019). Current and future directions in cancer-associated thrombosis research: a summary report from the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(10), 2043-2051.