



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Καρκίνος και θρόμβωση"

ΥΠΟ

ΘΩΜΑΗΣ ΒΟΓΙΑΤΖΗ

ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΥ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Dr.Βλαχάκη Ευθυμία Ειδικός Αιματολόγος

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Dr.Βλαχάκη Ευθυμία, Ειδικός Αιματολόγος (*Επιβλέπων*)
2. Σ.Τσιάρα, καθηγήτρια Παθολογίας
3. Ε.Λευκού, Αιματολόγος

Αναπληρωματικό μέλος:

N.Ρούσας, Αγγειοχειρουργός

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: "*Cancer and Thrombosis*"

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της. Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπων καθηγήτριά μου, κυρία Βλαχάκη Ευθυμία, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις της, το αμείωτο ενδιαφέρον της, τη συμπαράστασή της, τη συνεχή της υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές των μεταπτυχιακών σπουδών που μου μετέδωσαν τις γνώσεις τους καθ' όλη τη διάρκεια του έτους και ιδιαίτερα τον διευθυντή του μεταπτυχιακού κ.Ματσάγκα Μιλτιάδη που μου έδωσε την ευκαιρία παρακολούθησης, του τόσο ενδιαφέροντος μεταπτυχιακού καθώς και τη γραμματεία που με την καθοδήγηση της με στήριξε σε ότι χρειάστηκα σε όλη τη διάρκεια των σπουδών.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και ιδιαίτερα τον σύζυγό μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή του, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Στην παρούσα μελέτη, εξετάζουμε τη σχέση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης, εστιάζοντας στην αναγνώριση πιθανών παραγόντων κινδύνου αναδεικνύοντας τους μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αυτήν τη συνύπαρξη και εξετάζοντας τις κλινικές επιπτώσεις της θρόμβωσης στην πρόγνωση, τη θεραπεία και στην πορεία της νόσου. Επιπλέον, αναλύουμε τις στρατηγικές διαχείρισης της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο μέσω των κατευθυντήριων γραμμών για την προφύλαξη και τη θεραπεία, αλλά και πιθανές κατευθύνσεις για μελλοντικές ερευνητικές και κλινικές προσεγγίσεις. Η κατανόηση αυτής της σχέσης είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της διάγνωσης, της πρόληψης και της θεραπείας της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και των αποτελεσμάτων τους.

Λέξεις κλειδιά: θρόμβωση, καρκίνος, θρόμβωση σχετιζόμενη με καρκίνο, θεραπεία

Abstract

In the present study, we examine the relationship between cancer and thrombosis, focusing on identifying potential risk factors, elucidating the mechanisms involved in this coexistence, and examining the clinical implications of thrombosis on prognosis, treatment, and disease course. Furthermore, we analyze thrombosis management strategies in cancer patients through guidelines for prophylaxis and treatment, but also potential directions for future research and clinical approaches. Understanding this relationship is critical to improving the diagnosis, prevention, and treatment of thrombosis in cancer patients, with the goal of improving their quality of life and outcomes.

Key Words: thrombosis, cancer, cancer-related thrombosis, treatment

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
Εισαγωγή	7
1.Καρκίνος	9
1.1 Επιδημιολογία του Καρκίνου	9
1.2 Παράγοντες κινδύνου	11
2. Θρόμβωση	12
2.1 Επιδημιολογία της Θρόμβωσης	13
2.2 Παράγοντες κινδύνου	14
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
3. Καρκίνος και Θρόμβωση	17
4. Καρκίνος, COVID-19 και Θρόμβωση	18
5. Επιδημιολογία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο	19
6. Παθοφυσιολογία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο	20
6.1 Τύποι θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο	23
6.1.1 Φλεβική θρόμβωση	23
6.1.2 Αρτηριακή Θρόμβωση	23
6.1.3 Χρόνια Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη	24
7. Παράγοντες Κινδύνου θρόμβωσης στον καρκίνο	25
7.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή	25
7.2 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον καρκίνο	26
7.3 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη θεραπεία	27
7.4 Παρουσία βιοδεικτών	28
8. Πρόγνωση	33
9. Θεραπεία και Προφύλαξη	34
10. Πρόληψη	45
11. Ποιότητα ζωής	50
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	53
Βιβλιογραφικές Αναφορές	
Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο καρκίνος παραμένει μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και παράλληλα η θρόμβωση αποτελεί μια συχνή επιπλοκή της νόσου, η οποία συχνά επιδεινώνει την πρόγνωση και τη θεραπεία των ασθενών. Η σχέση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο έρευνας και κλινικής πράξης, καθώς η ακριβής φύση και οι μηχανισμοί αυτής της σχέσης παραμένουν ακόμα δυσδιάκριτοι.

Η θρόμβωση αποτελεί μια διαδικασία που ενεργοποιείται σε απόκριση σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Οι ασθενείς με καρκίνο θεωρούνται περισσότερο επιρρεπείς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης λόγω ποικίλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της ύπαρξης κακοήθους μάζας, της παρουσίας επιπλοκών της νόσου, και της θεραπείας του καρκίνου, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Παράλληλα, οι ίδιοι οι όγκοι μπορούν να επηρεάσουν το σύστημα πήξης του αίματος με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής παραγόντων που προωθούν την θρόμβωση και της πίεσης που ασκεί ο όγκος στα περιβάλλοντα αγγεία όπου μπορεί επίσης να προκαλέσει την ακατάλληλη απόκριση του συστήματος πήξης του αίματος, με αποτέλεσμα την πιθανή δημιουργία θρόμβων πέρα από τον όγκο, με σοβαρές επιπτώσεις.

Η παρουσία της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών επεισοδίων, της επαναλαμβανόμενης θρόμβωσης, και της μειωμένης επιβίωσης των ασθενών αυτών. Ως εκ τούτου, η διερεύνηση των μηχανισμών που οδηγούν στην αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο, καθώς και η ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων για την πρόληψη και τη θεραπεία της θρόμβωσης σε αυτήν την ομάδα ασθενών, αποτελεί έναν σημαντικό στόχο για την κλινική και ερευνητική κοινότητα.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, επιδιώκουμε να διερευνήσουμε τη σχέση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης με έμφαση στην επιδημιολογία της θρόμβωσης στον καρκίνο, στους μηχανισμούς που οδηγούν σε αυτήν τη συνύπαρξη, τις κλινικές επιπτώσεις της θρόμβωσης στην πορεία της νόσου, τις στρατηγικές διαχείρισης της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο και στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Επίσης, θα αναφέρουμε τις πιθανές κατευθύνσεις για μελλοντικές ερευνητικές και κλινικές προσεγγίσεις που θα βελτιώσουν τη διαχείριση αυτής της σημαντικής επιπλοκής στον καρκίνο.

1.Καρκίνος

Ο καρκίνος αποτελεί μια ασθένεια ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού κυττάρων κι ανάλογα από ποιον ιστό προέρχονται τα κύτταρα έχουμε τους ιστολογικούς τύπους του καρκίνου. Πρόκειται για μια σοβαρή και σύνθετη νόσο που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως κάθε χρόνο, με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Η επίπτωση του καρκίνου θεωρείται σημαντική καθώς κατατάσσεται ως η κύρια αιτία θανάτου και σημαντικός ανασταλτικός παράγοντας για την αύξηση του προσδόκιμου ζωής σε κάθε χώρα του κόσμου. Ιδιαίτερα, σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το 2019, ο καρκίνος κατατάσσεται ως η πρώτη ή η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου πριν από την ηλικία των 70 ετών σε 112 από τις 183 χώρες και στην τρίτη ή τέταρτη θέση σε άλλες 23 χώρες [1].

Η κατανόηση της επιδημιολογίας του καρκίνου είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη προληπτικών μέτρων, τη βελτίωση των προγραμμάτων ορισμού πολιτικής δημόσιας υγείας και την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

1.1 Επιδημιολογία του Καρκίνου

Ο καρκίνος συνεχίζει να αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Η επιδημιολογία του καρκίνου αναλύει τη συχνότητα, τα μοτίβα και τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Παρόλο που ο καρκίνος αποτελεί μια παγκόσμια πρόκληση για τη δημόσια υγεία, η επιδημιολογική εικόνα της νόσου διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, το φύλο, την ηλικία και άλλους συνυπάρχοντες παράγοντες. Η παγκόσμια επιβάρυνση που προκαλείται από τον καρκίνο θα συνεχίσει να αυξάνεται για τουλάχιστον τις επόμενες 2 δεκαετίες [2–4].

Ο αριθμός των νέων κρουσμάτων και ο συνολικός αριθμός των θανάτων λόγω καρκίνου αποτελούν σημαντικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου αυξήθηκε από 18,7 εκατομμύρια (95% UI, 18,0-19,3 εκατομμύρια) το 2010 σε 23,6 εκατομμύρια (95% UI, 22,2-24,9 εκατομμύρια) το 2019, σημειώνοντας αύξηση 26,3% (95% UI, 20,3%-32,3%). Ομοίως, ο αριθμός των συνολικών θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως αυξήθηκε κατά 20,9% (95% UI, 14,2%-27,6%) από 8,29 εκατομμύρια (95% UI, 7,89-8,57 εκατομμύρια) το 2010 σε 10,0 εκατομμύρια (95% UI, 9,36-10,6 εκατομμύρια) το 2019 [4].

Ο καρκίνος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος και μπορεί να προκαλείται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής προδιάθεσης, του περιβάλλοντος και των ανθρώπινων συμπεριφορών και συνηθειών, όπως το κάπνισμα και η ακατάλληλη διατροφή. Οι τύποι καρκίνου είναι πολλοί και ποικίλοι, περιλαμβάνοντας μεταξύ άλλων τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και του δέρματος. Ο γυναικείος καρκίνος του μαστού θεωρείται ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος όπου αποτελεί το 11,7% των συνολικών περιπτώσεων, οι αμέσως επόμενοι πιο διαδεδομένοι θεωρούνται ο καρκίνος του πνεύμονα με 11,4%, του παχέος εντέρου με 10,0%, του προστάτη με 7,3% και του στομάχου με 5,6%. Ο καρκίνος του πνεύμονα καταγράφεται ως η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο με 18,0% των συνολικών θανάτων από καρκίνο, με τον αμέσως επόμενο να θεωρείται ο καρκίνος του παχέος εντέρου με 9,4%, του ήπατος με 8,3%, του στομάχου με 7,7% και του γυναικείου μαστού με 6,9%. Ο καρκίνος του πνεύμονα καταγράφεται ως ο πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος και ως η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες. Ο καρκίνος του προστάτη και του παχέος εντέρου είναι οι επόμενοι στη συχνότητα εμφάνισης μετά αυτού του πνεύμονα και ο καρκίνος του ήπατος και του παχέος εντέρου κατατάσσονται ως οι επόμενες αιτίες θανάτου από καρκίνο. Στις γυναίκες, ο καρκίνος του μαστού καταγράφεται ως ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος και ως η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο, με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του πνεύμονα να θεωρούνται οι αμέσως επόμενοι ως προς τη συχνότητα εμφάνισης, και αντίστροφα ως την αιτία για τη θνησιμότητα [1].

1.2 Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως και η έκθεση σε παράγοντες κινδύνου παίζει σημαντικό ρόλο στη βιολογία και στην επιβάρυνση πολλών τύπων καρκίνου [4–11]. Τις τελευταίες δεκαετίες σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της αιτιολογίας του καρκίνου καθώς και πρόοδοι στην έγκαιρη ανίχνευση, θεραπεία και πρόληψη [10,11]. Παρά την πρόοδο αυτή, ορισμένοι καρκίνοι συνεχίζουν να αυξάνονται σε διάφορα μέρη του κόσμου λόγω, εν μέρει, της μεγαλύτερης διάρκειας ζωής και των μεταβαλλόμενων προτύπων των παραγόντων κινδύνου για καρκίνο.

Σύμφωνα με τους Wu και συνεργάτες σε μια προσπάθεια ερμηνείας των παραγόντων κινδύνου διακρίνονται τρεις τύποι παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο [10]. Οι συνολικοί παράγοντες κινδύνου καρκίνου χωρίζονται σε δύο αμοιβαία αποκλειόμενες συνιστώσες που περιλαμβάνουν τους εξής: τους μη τροποποιήσιμους εγγενείς και τους τροποποιήσιμους, τουλάχιστον εν μέρει, μη εγγενείς παράγοντες κινδύνου (Εικόνα 1) [10,12–14]. Οι εγγενείς παράγοντες κινδύνου αναφέρονται σε τυχαία σφάλματα που προκύπτουν από την αντιγραφή του DNA. Οι μη εγγενείς παράγοντες κινδύνου αποτελούνται περαιτέρω από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες κινδύνου ανάλογα με το αν αυτοί οι παράγοντες είναι περισσότερο εσωτερικοί ή εξωτερικοί σε ένα άτομο [10,12–14].

Εγγενείς παράγοντες κινδύνου	Μη εγγενείς παράγοντες κινδύνου	
	Ενδογενείς παράγοντες κινδύνου	Εξωγενείς παράγοντες κινδύνου
❖ Τυχαία σφάλματα στην αντιγραφή του DNA	❖ Βιολογική γήρανση ❖ Γενετική ευαισθησία ❖ Μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA ❖ Ορμόνες ❖ Αυξητικοί παράγοντες ❖ Φλεγμονή	❖ Ακτινοβολία ❖ Χημικά καρκινογόνα ❖ Καρκινογόνοι Ιοί ❖ Βλαβερές συνήθειες (κάπνισμα, διατροφή, έλλειψη άσκησης)
[Μη Τροποποιήσιμοι]	[Μερικώς τροποποιήσιμοι]	[Τροποποιήσιμοι]

Εικόνα 1. Τρεις τύποι παραγόντων κινδύνου για καρκίνο [10]

Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο καρκίνος εμφανίζει μια πολύπλοκη αιτιολογία και ότι αυτοί οι διάφοροι παράγοντες αλληλεπιδρούν στην εξέλιξη του όγκου (π.χ. αλληλεπιδράσεις γονιδίου-γονιδίου ή γονιδίου-περιβάλλοντος) [10].

2. Θρόμβωση

Η αιμόσταση αποτελεί ένα σημαντικό φυσιολογικό μηχανισμό του ανθρώπινου οργανισμού, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την πρόληψη της αιμορραγίας και τη διατήρηση της ακεραιότητας του αιμοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, όταν αυτή η διαδικασία ενεργοποιείται αδικαιολόγητα ή υπερβολικά, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές υγείας, όπως η θρόμβωση. Στο πλαίσιο αυτό, το κεφάλαιο αυτό εξετάζει τον ορισμό και την επιδημιολογία της θρόμβωσης, αναδεικνύοντας τη σπουδαιότητά της στον τομέα της δημόσιας υγείας και της κλινικής πράξης.

Το 1856, ο Rudolf Virchow διατύπωσε μια τριάδα καταστάσεων που οδηγούν σε θρόμβωση: ενδοθηλιακή βλάβη, κυκλοφορική στάση και ανωμαλίες στα συστατικά της πήξης του αίματος, υπερπηκτικότητα [15]. Η θρόμβωση αναφέρεται στη διαδικασία σχηματισμού θρόμβου, δηλαδή πυκνού πλέγματος αιματικών αιμοπεταλίων και πρωτεΐνης ινώδους, που συνήθως συμβαίνει για να σταματήσει η αιμορραγία. Η θρόμβωση χωρίζεται σε δύο κύριες διαδικασίες: την πρωτογενή θρόμβωση, που περιλαμβάνει τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων στον τόπο τραυματισμού, και τη δευτερογενή θρόμβωση, κατά την οποία η φιβρίνη μετατρέπεται σε θρόμβο με τη βοήθεια της θρομβίνης.

2.1 Επιδημιολογία της Θρόμβωσης

Η θρόμβωση αποτελεί μια διαδικασία που μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορες κλινικές καταστάσεις και να σχετίζεται με ποικίλους παράγοντες κινδύνου. Η επιδημιολογία της θρόμβωσης περιλαμβάνει την αξιολόγηση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες και τις πιθανές αιτίες και παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με αυτήν [16–18].

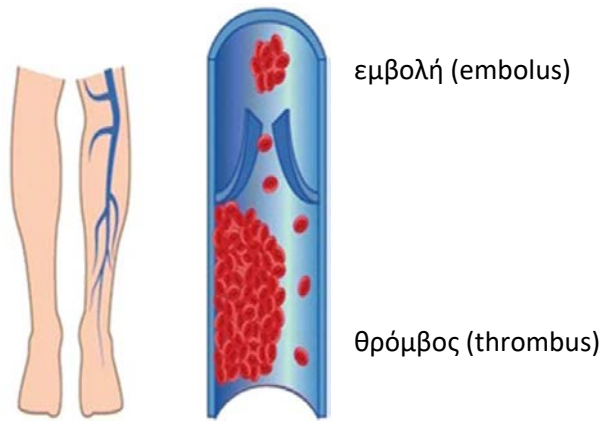
Η θρόμβωση αποτελεί μια σοβαρή πρόκληση για την υγεία και την επιβίωση των ασθενών. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, η οποία περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και/ή την πνευμονική εμβολή, σχετίζεται με αυξημένη παγκόσμια επιβάρυνση και αντιπροσωπεύει την τρίτη πιο κοινή αιτία θανάτου παγκοσμίως με εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης 1-2 άτομα ανά 1000 άτομα κάθε χρόνο και σχετίζεται με σημαντική βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα [16–19].

Η θρόμβωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα παθολογικών καταστάσεων, όπως οι καρδιακές παθήσεις, οι καρκίνοι, οι αυτοάνοσες νόσοι και οι εγκεφαλικές παθήσεις, αλλά επίσης μπορεί να προκληθεί από εξωτερικούς παράγοντες όπως από την ακινησία, τη διατροφή και τη χρήση ορισμένων

φαρμάκων και μπορεί να επηρεάσει άτομα κάθε ηλικίας και φύλου, αλλά υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που την καθιστούν πιο πιθανή σε συγκεκριμένες ομάδες ατόμων.

2.2 Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για τη θρόμβωση μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, τη γενετική προδιάθεση, την παχυσαρκία, την έκθεση σε καπνό, την έκθεση σε χημικές ουσίες και τον καρκίνο (Εικόνα 2). Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση περιλαμβάνουν ενδογενή χαρακτηριστικά ασθενούς, όπως η παχυσαρκία και τους γενετικούς παράγοντες, και παράγοντες πυροδότησης όπως η χειρουργική επέμβαση, η ακινησία ή η εγκυμοσύνη [18]. Μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου είναι τροποποιήσιμοι, ενώ άλλοι, όπως η προχωρημένη ηλικία και οι γενετικές προδιαθέσεις, δεν αποτελούν τροποποιήσιμους παράγοντες. Η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου για τη φλεβική θρόμβωση είναι απαραίτητη προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η πρόληψη αυτής της νόσου σε άτομα υψηλού κινδύνου και ομάδες ασθενών .



θρομβοεμβολή της φλέβας
(venous thromboembolism)

παράγοντες κινδύνου
(risk factors)



ΣΤΑΣΗ

ακινησία / πάρεση
ηλικία > 40
κίρσοι
παχυσαρκία
καρδιακή/ αναπνευστική
ανεπάρκεια
Εγκεφαλικό
πολυκυτταραιμία
τραυματισμός σπονδυλικής
στήλης
αναισθησία

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ

χειρουργική επέμβαση
(ειδικά πυελική χειρουργική)
τραύμα
κάπνισμα
προηγούμενη VTE
κεντρικός φλεβικός
καθετήρας

ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

προχωρημένη ηλικία
κακοήθεια
θεραπεία καρκίνου
θεραπεία με οιστρογόνα
(OCP, HRT)
εγκυμοσύνη/λοχεία
κληρονομική ή επίκτητη
θρομβοφιλία
νεφρωσικό σύνδρομο
φλεγμονώδης νόσος του
εντέρου
μόλυνση
ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III
ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και C

Εικόνα 2. Παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή [20]

Οι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση μπορούν να εντοπιστούν σε περισσότερο από το 80% των ασθενών με εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και συχνά εντοπίζονται περισσότεροι από έναν παράγοντα σε έναν ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία, το 50% των θρομβωτικών επεισοδίων σχετίζεται με την πρόσθετη παρουσία ενός δευτερεύοντος παράγοντα κινδύνου όπως μπορεί να είναι η χειρουργική επέμβαση, η παρατεταμένη ακινησία στο κρεβάτι, η εγκυμοσύνη, η λήψη αντισυλληπτικών [20]. Η φλεβική θρόμβωση τείνει να εμφανίζεται λόγω των αθροιστικών επιδράσεων των ενδογενών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου που υπάρχουν ταυτόχρονα. Σε μελέτη για τον επιπολασμό της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, το 56% των ασθενών είχαν τρεις ή περισσότερους από τους ακόλουθους έξι παράγοντες κινδύνου ταυτόχρονα με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο [21]:

- i. περισσότερες από 48 ώρες ακινησίας τον προηγούμενο μήνα,
- ii. εισαγωγή στο νοσοκομείο,
- iii. χειρουργική επέμβαση,
- iv. κακοήθεια,
- v. λοίμωξη τους τελευταίους 3 μήνες
- vi. τρέχουσα νοσηλεία

Επίσης, σε μελέτη που διενεργήθηκε, στο γενικό πληθυσμό, 21.680 ατόμων για εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης σε διάστημα 7μισι ετών έδειξε ότι περίπου τα μισά από όλα τα συμβάντα θρόμβωσης θεωρήθηκαν δευτερεύοντα σε παράγοντες πυροδότησης και μεταξύ αυτών, στο 65% των περιπτώσεων υπήρχαν περισσότεροι από έναν παράγοντες κινδύνου [22]. Οι πιο συχνοί παράγοντες που καταγράφηκαν ήταν η νοσηλεία στο 52%, ο καρκίνος στο 48% και η χειρουργική επέμβαση στο 42%. Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης λόγω ενός συνδυασμού παραγόντων, οι οποίοι και θα αναλυθούν εκτενώς στα παρακάτω κεφάλαια .

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Καρκίνος και Θρόμβωση

Η σχέση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Jean-Baptiste Bouilland το 1823 και ο Armand Trousseau, το 1865, εξέτασε αυτόν τον συσχετισμό σε μεγαλύτερο βάθος, όπου καταγράφεται η πρώτη περιγραφή θρομβοφλεβίτιδας που εμφανίζεται σε μια νεαρή γυναίκα με καρκίνο στομάχου [23–25]. Έκτοτε, το ενδιαφέρον για αυτό το θέμα έχει αυξηθεί όλο και περισσότερο τον περασμένο αιώνα και πολλές μελέτες έχουν αποκαλύψει τη συσχέτιση της θρόμβωσης με τον καρκίνο, με τις τελευταίες 2 δεκαετίες, να έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας, θεραπείας και πρόληψης της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο [23,26–31]. Η θρόμβωση σε ασθενείς με καρκίνο είναι ένας σημαντικός παράγοντας που περιπλέκει την πορεία της υγείας στους καρκινοπαθείς και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα . Σύμφωνα με μελέτη καταγράφηκε ότι η φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολή ευθύνεται για το 9,2% των θανάτων σε ασθενείς με καρκίνο [28]. Λόγω της συσχέτισης και της σημαντικότητας που εμφανίζει αυτό το φαινόμενο σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, η γνώση της θεραπείας και της προφύλαξης της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο έχει αυξηθεί σημαντικά, όπου πρόσφατα αρκετοί οργανισμοί έχουν δημοσιεύσει κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία και την προφύλαξη της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο [32].

4. Καρκίνος, COVID-19 και Θρόμβωση

Οι καρκινοπαθείς που νοσούν από COVID-19 μπορεί να καταγράψουν συσσωρευμένο κίνδυνο για δημιουργία θρόμβωσης καθώς οι διαταραχές πήξης και αιμόστασης συνδέονται συνήθως τόσο με τον καρκίνο όσο και με τη λοίμωξη από τη νόσο COVID-19 [33–36]. Πιο συγκεκριμένα η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο και η θρόμβωση που σχετίζεται με τη νόσο από COVID-19 παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες, καθώς και οι δύο έχουν ως αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, συμπεριλαμβανομένης της πολυσυστημικής θρόμβωσης, την εμφάνιση εξαιρετικά υψηλών επιπέδων D-dimer και της αποτυχίας της αντιπηκτικής θεραπείας σε ορισμένες περιπτώσεις [33,34]. Η νόσος από COVID-19 μπορεί να προδιαθέτει τόσο σε φλεβική όσο και σε αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο λόγω υπερβολικής φλεγμονής, υποξίας, ακινητοποίησης και διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο και τον ιό SARS-CoV-2 σχετίζονται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας [34].

Τόσο στη λοίμωξη COVID-19 όσο και σε ασθενείς με καρκίνο εντοπίζεται βλάβη στα ενδοθηλιακά τοιχώματα που οδηγεί σε υπερπηκτικότητα. Η στάση του αίματος αυξάνεται ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης νοσηλείας και της ακινητοποίησης, ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό, παράλληλα παρατηρείται ότι η μέση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ για ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη COVID-19 είναι περίπου από 12 έως 18 ημέρες [37]. Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, που προκαλούνται από τον ιό SARS-CoV-2 και τον καρκίνο, συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη θρόμβωσης και στις δύο καταστάσεις. Διάφορες κυτοκίνες που αναφέρονται σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 παράγονται επίσης από κύτταρα όγκου στο πλαίσιο της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο [35,36].

5. Επιδημιολογία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο

Η συχνότητα εκδήλωσης θρόμβωσης κατά τους αρχικούς 6 μήνες της θεραπείας του καρκίνου είναι σημαντικά αυξημένη, καθώς μπορεί να κυμαίνεται από 12 έως 23 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [38]. Αυτός ο κίνδυνος παρουσιάζεται ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς που μπορεί να υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή σε στοχευμένη θεραπεία [39]. Επίσης, σύμφωνα με δεδομένα από το 1997 έως το 2017, καταγράφεται αύξηση από 1,0% σε 3,4%. στο συνολικό επιπολασμό της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο [38].

Η εμφάνιση της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο ποικίλλει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών, τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης και την τεχνική που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό και την καταγραφή των θρομβωτικών συμβάντων. Χαρακτηριστικό αποτελεί ότι η συχνότητα της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου καταγράφεται από 7 έως 11 φορές υψηλότερη στον καρκίνο σε σύγκριση με τον μη καρκινικό πληθυσμό [30,40]. Ποικίλλει ανάλογα με την κατάστασή του τη θέση που εντοπίζεται ο καρκίνος, το στάδιο της νόσου προχωρημένου έναντι του αρχικού σταδίου, τυχόν ταυτόχρονες αντικαρκινικές θεραπείες, τη χειρουργική επέμβαση και ανάλογα το ιστορικό του ασθενή [30].

Όσον αφορά τον ασθενή οι σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τα εξής [30,40,41]:

- την προχωρημένη ηλικία,
- την προηγούμενη εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου,
- τη νοσηλεία,
- την ακινησία,
- τις κεντρικές φλεβικές γραμμές,
- την παχυσαρκία,
- την υπέρταση,
- τη νεφρική ανεπάρκεια

Επίσης, η θρόμβωση σε ασθενείς με καρκίνο σχετίζεται με μεγαλύτερη νοσηρότητα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πτώση της ποιότητας ζωής, διακοπές της θεραπείας και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας, καθώς η θρόμβωση αντιπροσωπεύει τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θνησιμότητας σε καρκινοπαθείς [39,42].

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή επίπτωση, τη νοσηρότητα και το ποσοστό θνησιμότητας της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο, υπάρχει ουσιαστική ανάγκη της κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που σχετίζονται πίσω από αυτήν την πολυπαραγοντική κλινική εκδήλωση.

6. Παθοφυσιολογία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο

Η παθοφυσιολογία της θρόμβωσης στον καρκίνο αποτελεί μια πολύπλοκη και πολυδιάστατη διαδικασία που περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς και αλληλεπιδράσεις μεταξύ του καρκίνου και του αιμοποιητικού συστήματος. Η κατανόηση αυτής της παθοφυσιολογίας θεωρείται ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβωτικών επιπλοκών στους ασθενείς με καρκίνο. Ωστόσο, παρά τις πολυάριθμες αναφορές που αποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και θρομβωτικών επιπλοκών για περισσότερες από δύο δεκαετίες, εξακολουθεί να είναι σε μεγάλο βαθμό ασαφές εάν υπάρχει ομοιότητα μεταξύ των μηχανισμών που πυροδοτούν τη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θρόμβωση και εκείνων που βρίσκονται σε μη κακοήθεις θρομβωτικές περιπτώσεις στον απλό πληθυσμό.

Γενικά, οι καρκινοπαθείς μπορεί να βρίσκονται σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που μπορεί να εμπεριέχεται σε κάθε έναν παράγοντα της τριάδας του Virchow, ενισχύοντας έτσι τη θρομβογένεση και τον σχηματισμό θρόμβων εντός των αγγείων. Οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί που οδηγούν στην τριάδα του Virchow σε ασθενείς με καρκίνο, ιδιαίτερα η επίδραση στο αιμοστατικό σύστημα του ασθενή για την προώθηση της προθρομβωτικής

κατάστασης, εξακολουθούν να παραμένουν ελάχιστα κατανοητοί. Αυτό οφείλεται κυρίως στους διάφορους παράγοντες κινδύνου όπως είναι οι διάφοροι τύποι και τα στάδια του καρκίνου, οι παράγοντες που προέρχονται από όγκους και η γενετική, όπου αποτελούν όλα ποικίλα ποσοστά κινδύνου για εκδήλωση θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο [43–45].

Υπάρχουν πολλοί, αλληλεπικαλυπτόμενοι και αλληλοεπιδρώντες μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης σε ασθενείς με κακοήθειες. Μια σειρά των αντιδράσεων που σχετίζονται με τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να εμπλέκονται στο σχηματισμό του θρόμβου και σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν τον ιστικό παράγοντα (TF) που θεωρείται ως σημείο εκκίνησης των αντιδράσεων πήξης που πυροδοτούν την θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο, καθώς ο TF αποτελεί υπεύθυνος για την ενεργοποίηση του παράγοντα VII και μετέπειτα του σχηματισμού ενός σύμπλοκου μεταξύ του παράγοντα VII και του TF [43–46]. Στη συνέχεια το σχηματισμένο αυτό σύμπλοκο μπορεί να προάγει την ενεργοποίηση του παράγοντα X, οδηγώντας στον σχηματισμό του παράγοντα Xa. Παράλληλα διάφοροι τύποι καρκινικών κυττάρων μπορούν να παράγουν το προπηκτικό του καρκίνου (cancer procoagulant, CP), όπου με τη σειρά τους μπορούν να δράσουν άμεσα στον παράγοντα Xa. Κατόπιν ο παράγοντας Xa που ενεργοποιείται από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να παράγει θρομβίνη και ταυτόχρονα να διεγείρει και να ενισχύσει τον καταρράκτη της πήξης. Ο παραγόμενος καταρράκτης πήξης προάγει περαιτέρω την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, όπου μπορεί περαιτέρω να οδηγήσει στο σχηματισμό πολλών θρόμβων στο αγγειακό ενδοθήλιο [43,45,46]. Επίσης, ο αναστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI)-1 που εκκρίνεται από καρκινικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου του ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστού (tPA) και του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA), μειώνοντας έτσι τη δημιουργία πλασμίνης αναστέλλει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, προάγοντας με αυτό τον τρόπο την εναπόθεση ινώδους, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό θρόμβων ινώδους. Επομένως, η παραγόμενη θρομβίνη, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, το ινώδες και οι ανωμαλίες της πήξης και της ινωδολύσης

μπορούν συνολικά να οδηγήσουν στην ανάπτυξη διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (DIC) [43,45,46]. Οι μηχανισμοί αυτών των ανωμαλιών πήξης και της θρόμβωσης μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη μετάσταση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων καθώς και στην παράλληλη εκδήλωση θρόμβωσης [44,45].

Επίσης, ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο . Αποτελούν πιθανούς παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στη θρόμβωση που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία και η δράση τους μπορεί να περιλαμβάνει την απελευθέρωση των προπηκτικών παραγόντων και των κυτοκινών λόγω της κυτταρικής βλάβης που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία, καθώς και άμεση ενδοθηλιακή βλάβη και μειωμένη παραγωγή φυσικών αναστολέων πήξης λόγω της ηπατοτοξικότητας που μπορεί να προκαλείται από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες . Ένας τέτοιος παράγοντας αποτελεί η σισπλατίνη (cisplatin) η οποία μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, τη βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand, μιας μεγάλης πολυμερής γλυκοπρωτεΐνης που παίζει ουσιαστικό ρόλο στην πρωτοπαθή αιμόσταση, έχοντας παράλληλα αντιαγγειογενετική δράση [45,46]. Επίσης, η θαλιδομίδη (thalidomide) και η λεναλιδομίδη (lenalidomide) μπορούν να προκαλέσουν παρόμοιους μηχανισμούς πρόκλησης θρόμβωσης καθώς η δράση τους μπορεί να αυξήσει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand, προκαλώντας αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση θρόμβωσης [45,46].

Οι κυριότεροι και πιο συχνοί τύποι εντοπισμένης και συστηματικής θρόμβωσης που μπορούν να εκδηλωθούν και σχετίζονται με τον καρκίνο είναι οι εξής: η Φλεβική θρόμβωση, η Αρτηριακή θρόμβωση και το Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης [44,45].

6.1 Τύποι θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο

6.1.1 Φλεβική θρόμβωση

Η φλεβική θρόμβωση περιλαμβάνει κυρίως την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή. Χαρακτηριστικά σε αυτές τις παθήσεις αποτελούν η ανώμαλη και μειωμένη ροή αίματος, μειωμένη τάση διάτμησης και υποξίας που οδηγεί σε ένα άθικτο αλλά δυσλειτουργικό ενδοθήλιο. Όλα τα παραπάνω συμβάλλουν στην προώθηση της προθρομβωτικής κατάστασης [23,43,46]. Τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα είναι επίσης ικανά να παγιδευτούν σε θύλακες βαλβίδων, παράλληλα οι όγκοι μπορούν να συμπιέσουν τις φλέβες σε ασθενείς με καρκίνο, οδηγώντας έτσι σε φλεβική στάση και στη συνέχεια τη δημιουργία θρόμβωσης. Η διάγνωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή του καρκίνου, που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς μειώνοντας τα συνολικά ποσοστά επιβίωσής του και στη συνέχεια συμβάλλει σημαντικά στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα αυτής της ομάδας ασθενών. Έχει καταγραφεί ότι καρκινοπαθείς έχουν 5 έως 7 φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και όσοι αναπτύσσουν κατά τη διάγνωση του καρκίνου ή εντός του έτους τείνουν να έχουν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνο χωρίς φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Υπολογίζεται ότι περίπου το 4–20% των καρκινοπαθών θα εμφανίσουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε κάποιο στάδιο, με το ποσοστό να είναι το υψηλότερο στην αρχική περίοδο μετά τη διάγνωση ετησίως, το 0,5% των καρκινοπαθών θα εμφανίσει θρόμβωση σε σύγκριση με ένα ποσοστό επίπτωσης 0,1% στο γενικό πληθυσμό [46].

6.1.2 Αρτηριακή Θρόμβωση

Η αρτηριακή θρόμβωση στον καρκίνο συναντάται λιγότερο συχνά σε σύγκριση με τη φλεβική θρομβοεμβολή. Η αρτηριακή θρόμβωση διαφέρει ουσιαστικά ως προς την παθογένειά τους από τη φλεβική θρόμβωση καθώς συνήθως εμφανίζεται με ενδοθηλιακή βλάβη. Οι αθηρωματικές πλάκες μπορούν να υποστούν ρήξη γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στο

σχηματισμό θρόμβου. Η επίμονη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στο σημείο της ρήξης προάγει τη θρόμβωση [44,46,47]. Ωστόσο, η αρτηριακή θρόμβωση στον καρκίνο μπορεί επίσης να εμφανιστεί με παρουσία αθηρωματικής πλάκας όπως παρατηρείται σε καρδιαγγειακούς ασθενείς, όπου αρκετοί εκκρινόμενοι παράγοντες από καρκινικά κύτταρα, όπως η θρομβίνη και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) μπορούν να προκαλέσουν συστηματική υπερπηκτικότητα που έχει ως αποτέλεσμα την προώθηση ενεργοποίησης και πήξης των αιμοπεταλίων [44]. Επίσης, όπως περιγράψαμε πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες είναι γνωστό ότι μπορούν να προκαλέσουν θρόμβωση και υπάρχουν πολλές αναφορές περιπτώσεων που τεκμηριώνουν μια συσχέτιση μεταξύ χημειοθεραπείας και αρτηριακής θρόμβωσης [44,46,47]. Επιπρόσθετα, στους κύριους παράγοντες κινδύνου για αρτηριακή θρόμβωση περιλαμβάνονται η βλάβη των αγγείων που προκύπτει από υπέρταση, αθηροσκλήρωση ή αγγειακές ανωμαλίες. Αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην αρτηριακή θρόμβωση προκαλώντας μεταβολές στη ροή του αίματος, επιτρέποντας έτσι την προσκόλληση των αιμοπεταλίων που παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση [44].

6.1.3 Χρόνια Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) αναφέρεται σε μια σχετικά σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή του καρκίνου που μπορεί να οδηγήσει σε μικροαγγειακή θρόμβωση με τάση για σοβαρή αιμορραγία, θρομβοπενία και επακόλουθη ανεπάρκεια οργάνων [46]. Επίσης, πιστεύεται ότι η αιμορραγία μπορεί να εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα της υπερ-ινωδόλυσης που κυριαρχεί στη μικροαγγειακή θρόμβωση. Η επίπτωση της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης εμφανίζει σημαντική ετερογένεια καθώς καταγράφεται 7% σε συμπαγείς όγκους, σε ασθενείς με μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα ή λεμφοπολλαπλασιαστική νόσο, παρατηρήθηκε επίπτωση έως και 20% των ασθενών και παρουσιάζει υψηλότερη επίπτωση περίπου 85% στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΠΛ) [46,48]. Στους ασθενείς με καρκίνο η χρόνια διάχυτη ενδαγγειακή πήξη εμφανίζεται με σχετικά πιο καθυστερημένη έναρξη και παρουσιάζει συχνά λιγότερο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις, με

συνέπεια να εξελίσσεται με σταδιακό αλλά χρόνιο τρόπο που οδηγεί σε συστηματική ενεργοποίηση της πήξης και στη συνέχεια καταλήγει στη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης. Συχνά, η αιμορραγία στο σημείο του όγκου μπορεί να αποτελεί το πρώτο κύριο κλινικό σύμπτωμα που υποδεικνύει την παρουσία διάχυτης ενδαγγειακής πήξης [46,48].

7. Παράγοντες Κινδύνου θρόμβωσης στον καρκίνο

Πολλοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωριστεί ότι μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεση της θρόμβωσης που σχετίζονται με τον καρκίνο μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι εξής [18,49,50]:

- οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή
- οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον καρκίνο,
- οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη θεραπεία
- η παρουσία ορισμένων βιοδεικτών .

7.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή

Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή περιλαμβάνουν την μεγαλύτερη ηλικία, τη φυλή/έθνος (οι ισπανόφωνοι και οι Ασιάτες ασθενείς με καρκίνο έχουν χαμηλότερη συχνότητα επιπλοκών της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά τον πρώτο χρόνο σε σύγκριση με τους λευκούς και τους μαύρους ασθενείς), το ιστορικό του ασθενή ή το οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, η λειτουργική κατάσταση, το κάπνισμα, οι συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η αναπνευστική νόσος, η οξεία λοίμωξη, η παχυσαρκία και η παρατεταμένη ακινησία [18,20,29,43,50–54]. Επιπλέον, η παρουσία των ταυτόχρονων γενετικών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden και των τύπων αίματος, συνδέονται επίσης με συμβάντα θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο [18,49,55,56].

7.2 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον καρκίνο

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον καρκίνο περιλαμβάνουν τη θέση του καρκίνου, το στάδιο και τη χρονική διάρκεια από τη διάγνωση [23,28,57]. Σύμφωνα με τη θέση εντοπισμού του καρκίνου ο καρκίνος του εγκεφάλου, του παγκρέατος, του στομάχου και το αδενοκαρκίνωμα σχετίζονται με τον υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ακολουθούμενοι από κακοήθειες που εντοπίζονται στον πνεύμονα, στις ωοθήκες, στους όρχεις, στους νεφρούς και στην ουροδόχο κύστη [58,59]. Πολυάριθμες έρευνες έχουν δείξει ότι η μεταστατική νόσος αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο [23,60–62]. Επίσης, η δημιουργία θρόμβωσης σχετίζεται με αιματολογικές κακοήθειες, ιδιαίτερα με το πολλαπλό μυέλωμα, την οξεία λευχαιμία και το λέμφωμα [23,58]. Επίσης, σύμφωνα με έρευνα που διενεργήθηκε, τα άτομα με αιματολογικές κακοήθειες εμφάνιζαν μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν πνευμονική εμβολή σε σύγκριση με εκείνους με μεμονωμένη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [58]. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζονταν σχετικά πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης άνω άκρου, η οποία συσχετιζόταν συχνά με κεντρικό φλεβικό καθετήρα [58]. Σε σύγκριση με ασθενείς με συμπαγείς όγκους, εκείνοι με αιματολογικές κακοήθειες είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά συμπτωματικής υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, μείζονος αιμορραγίας και θνησιμότητας από κάθε αιτία [58].

7.3 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη θεραπεία

Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνουν διάφορες ιατρικές παρεμβάσεις, όπως η χειρουργική επέμβαση, η ορμονική θεραπεία, παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση, οι μεταγγίσεις αίματος, η νοσηλεία, ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας, η χημειοθεραπεία, η ενδοκρινική θεραπεία, οι αναστολείς αγγειογένεσης, οι αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, οι μεταγγίσεις και η ανοσοθεραπεία, όπου αποτελούν παράγοντες που σύμφωνα με διάφορες έρευνες έχουν συνδεθεί με την πρόκληση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [18,23,60,63–65].

Με την εισαγωγή των νέων ανοσοθεραπειών για τον καρκίνο, όπως οι αναστολείς σημείων ελέγχου (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs), οι θεραπείες με T-κύτταρα υποδοχέα χιμαιρικού αντιγόνου (CAR T-cell therapy) και τα διειδικά αντισώματα δεσμευτών T κυττάρων (BiTEs), έχουν σημειώσει σημαντικές αλλαγές στη διαχείριση του καρκίνου και των θρομβοεμβολικών επιπλοκών που σχετίζονται με αυτόν [66]. Οι θεραπείες με ICIs έχουν βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο, ωστόσο συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου λόγω των φλεγμονωδών αντιδράσεων που προκαλούν, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε υπερπηκτικότητα και αθηροσκλήρωση. Μια μελέτη ανασκόπησης από τον Wang et al. επισημαίνει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ICIs έχουν αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, με επιπτώσεις που κυμαίνονται από 2% έως 12%, ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής, με επιπτώσεις που κυμαίνονται από 1% έως 5% [67]. Οι θεραπείες με CAR T-cell έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών. Ωστόσο, η εφαρμογή τους συνοδεύεται συχνά από το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS), το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αιμοστατικές διαταραχές, όπως παρατεταμένους χρόνους πήξης και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) [66]. Σύμφωνα με μια μεγάλη πολυκεντρική αναδρομική ανάλυση που περιέλαβε 1.305 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CAR T-κύτταρα, το 34,7% ανέπτυξαν CRS. Από αυτούς, το 7,6% ανέπτυξε φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, το 3,1% είχε

έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και το 2,8% διαγνώστηκε με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) [68]. Η θεραπεία με CAR T-cell σχετίζεται επίσης με σημαντικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές, όπου σύμφωνα με μια αναδρομική ανάλυση, ο απόλυτος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών εντός 60 ημερών μετά την θεραπεία με CAR T-cell ήταν 11% για ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα και 7% για ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, με διάμεσο χρόνο έναρξης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου τις 20 ημέρες [69]. Τα BiTEs, συνδέουν τα T-κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος με τα καρκινικά κύτταρα, ενισχύοντας την κυτταρική ανοσολογική απάντηση. Αυτές οι ανοσολογικές αντιδράσεις μπορούν να επηρεάσουν την αιμόσταση και να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης [66].

7.4 Παρουσία βιοδεικτών

Τόσο οι βιοδείκτες όσο και τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου συνεπικουρικά μπορούν να καθοδηγήσουν στη λήψη κλινικών αποφάσεων και είναι διαθέσιμα για την πρόβλεψη και τη διάγνωση της θρόμβωσης σε ασθενείς με νεοπλασία αλλά και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη βελτίωση των ίδιων των μοντέλων πρόβλεψης. Οι ιδανικοί βιοδείκτες θεωρούνται μη επεμβατικοί, χαμηλού κόστους, απλοί στην εκτέλεση και με σχετικά υψηλή ακρίβεια. Οι κυριότεροι βιοδείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη και τη διάγνωση της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο είναι οι εξής [23,27,70]:

Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια παίζουν κεντρικό ρόλο στην αρτηριακή θρόμβωση αλλά συμβάλλουν επίσης στη φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με καρκίνο, καθώς θεωρούνται βασικοί παράγοντες στο σχηματισμό θρόμβων και

μπορούν να αλληλοεπιδράσουν με τα καρκινικά κύτταρα για ενισχυμένη ενεργοποίηση και συσσώρευση [70–72]. Σε ασθενής με καρκίνο ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων συνδέεται σημαντικά με την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου καθώς έχει αποδειχθεί ότι η θρομβοκυττάρωση και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποτελούν προγνωστικοί δείκτες της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [23,26,27,60,71,73,74].

Λευκοκύτταρα

Η λευκοκυττάρωση παρατηρείται στο 14-30% των ασθενών με καρκίνο, ενώ υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ($> 11 \times 10^9/L$) πριν από τη χημειοθεραπεία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παρουσία φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στο Khorana Score [75]. Πλήθος μελετών κατέδειξαν ότι η παρουσία αυξημένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για εκδήλωση θρομβοεμβολικής νόσου ή την υποτροπή της σε ασθενείς με καρκίνο, υποδηλώνοντας ότι τα λευκοκύτταρα μπορεί να διαδραματίζουν αιτιολογικό ρόλο στη συσχέτιση που καταγράφεται μεταξύ καρκίνου και θρομβοεμβολικής νόσου [27].

Εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NETs)

Οι όγκοι μπορούν να διεγείρουν τα ουδετερόφιλα και να προκαλέσουν τη δημιουργία των εξωκυτταρικών παγίδων ουδετερόφιλων (NETs), όπου έχουν ως αποτέλεσμα την ενισχύση του σχηματισμού θρόμβωσης [23]. Παράλληλα, τα NETs μπορούν να προάγουν τη δημιουργία θρομβίνης, προκαλούν έκφραση ιστικού παράγοντα (TF) στα μονοκύτταρα και ο TF που εκφράζεται στα μονοκύτταρα ή που απελευθερώνεται ως εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs) που προκαλεί την εκκίνηση της πήξης του αίματος που οδηγεί σε σχηματισμό θρόμβωσης. Ορισμένοι τύποι καρκίνου όπως ο καρκίνος του

παγκρέατος εκφράζουν έντονα το TF στα καρκινικά κύτταρα και πυροδοτούν άμεσα την πήξη του αίματος.

P- selectin

Η P-Selectin αποτελεί ένα μόριο αγγειακής προσκόλλησης που ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνών Selectin, οι οποίες εκφράζονται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων όπως τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά και τα ανοσοποιητικά κύτταρα, καθώς και από διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων [70,76,77]. Γενικά η υψηλή έκφραση της p-selectin από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια την καθιστά σημαντικό συστατικό στην παθογένεση της θρόμβωσης και ειδικότερα όσον αφορά στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο [70,77]. Θεωρείται ενδιαφέρον ότι οι μηχανισμοί με τους οποίους η p-selectin μεσολαβεί στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο, σχετίζονται με τις διαδικασίες που προάγουν τον όγκο, όπως η φλεγμονή και η εγκατάσταση μετάστασης [76,78,79]. Επιπλέον, p-selectin αποδείχθηκε ότι παίζει ρόλο στις αλληλεπιδράσεις όγκου-ξενιστή και στην ανοσία του καρκίνου. Οι καρκινοπαθείς με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας διαλυτής P-σελεκτίνης βρέθηκαν να έχουν υψηλό ποσοστό για εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [70,77,78].

D-dimers

Τα D-dimers αποτελούν προϊόν αποδόμησης της ινωδόλυσης που προκαλείται από την πλασμίνη και θεωρείται ένας από τους πιο κοινούς βιοδείκτες που μελετήθηκαν για την πρωτογενή ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο [27,80]. Τα D-dimers θεωρούνται ένας αποτελεσματικός βιοδείκτης στην πρόβλεψη του κινδύνου της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως ένα

εργαλείο ταξινόμησης και πολλά υποσχόμενο για τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο. Επιπρόσθετα, τα D-dimers έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία, όπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό μιας συνεχιζόμενης διαδικασίας σχηματισμού θρόμβου. Σύμφωνα με προοπτικές μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρκίνο έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα D-dimers πριν από τη θεραπεία αυξάνουν τον κίνδυνο πρωτοπαθούς φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε πληθυσμούς με καρκίνο παχέος εντέρου, γυναικολογικού και μικτού όγκου [81–83]. Επίσης, σε μια άλλη προοπτική μελέτη σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρκίνο και σε αυτούς βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα D-dimer και έγινε συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Σε αυτή την έρευνα τα επίπεδα D-dimer ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με καρκίνο που είχαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (0,96 μg/mL [εύρος, 0,50 έως 2,34 μg/mL] σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (0,71 μg/mL [εύρος, 0,34 έως 1,33 μg/mL], $P = 0,013$) [50]. Επίσης σύμφωνα με αυτή την έρευνα μια διπλάσια αύξηση του D-dimer συσχετίστηκε με 1,3 φορές (95% CI, 1,1 έως 1,5, $P < 0,001$) αύξηση του λόγου κινδύνου για εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Σύμφωνα με μια συστηματική ανάλυση όπου περιλάμβανε 19 μελέτες κοόρτης για το D-dimer και τον καρκίνο του πνεύμονα στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 5819 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα D-dimer στο πλάσμα συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα [80].

Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα επίπεδα D-dimer αυξάνονται με την ηλικία, συμβάλλοντας στη δυσκολία ανάπτυξης τυπικών επιπέδων αναφοράς, όπως επίσης μπορεί να είναι αυξημένα σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις, που δεν συνδέονται άμεσα με την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης [84,85].

Φλεγμονώδεις κυτοκίνες

Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες αναδεικνύονται σημαντικοί παράγοντες στον καρκίνο μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Η υπερβολική παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF)-α, η ιντερλευκίνη (IL)-1β, η IL-6 και η IL-17, μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στο ενδοθήλιο των αγγείων [23,30]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της θρομβογένεσης και της πρόκλησης βλάβης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προωθώντας το σχηματισμό θρόμβων. Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να παράγουν μεγάλες ποσότητες αυτών των κυτοκινών, ενισχύοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτή η υπερβολική φλεγμονώδης αντίδραση συνδέεται στενά με τη διαδικασία της θρόμβωσης καθώς μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη αυξάνοντας τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο [23,30]. Η κατανόηση αυτής της διαδικασίας είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών που στοχεύουν στον έλεγχο της φλεγμονής και τη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης.

MicroRNA

Τα MicroRNA (miRNAs) αποτελούν μικρά μη κωδικοποιητικά RNA που έχουν μέγεθος περίπου 21 έως 23 νουκλεοτίδια και επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων [86]. Τα miRNA εμπλέκονται σχεδόν σε όλες τις βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης και της αιμόστασης. Η απορρύθμιση των miRNAs διαταράσσει τις φυσιολογικές διεργασίες και μπορεί να διαταράξει την αιμοστατική ισορροπία, οδηγώντας στην ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μέσω διαφόρων μηχανισμών. Επομένως, έχει προταθεί ότι τα miRNA αποτελούν πολλά υποσχόμενους βιοδείκτες για τη διάγνωση και την πρόβλεψη εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στον καρκίνο και των καρδιαγγειακών παθήσεων [86].

8. Πρόγνωση

Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο αποτελεί μια κατάσταση που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα στους καρκινοπαθείς. Η πρόγνωση της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τύπου και του σταδίου του καρκίνου, της έκτασης και της σοβαρότητας της θρόμβωσης, καθώς και των θεραπευτικών παρεμβάσεων, καθώς και της γενικής κατάστασης υγείας του ατόμου [23]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η θρόμβωση μπορεί να είναι μια σοβαρή επιπλοκή του καρκίνου, επηρεάζοντας τόσο την πρόγνωση όσο και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Οι ασθενείς με καρκίνο που παρουσιάζουν θρόμβωση καταγράφουν συνήθως χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έχουν αυτήν την επιπλοκή. Η θρόμβωση μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση στη θεραπεία καρκίνου, να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών και να μειώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη κοόρτης 9.754 συμμετεχόντων στη μελέτη έδειξε ότι η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο κατέγραψε χειρότερη πρόγνωση μεταξύ των ασθενών που εκδήλωσαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο χωρίς την παρουσία καρκίνου [23]. Ομοίως, τα ευρήματα από παγκόσμιο μητρώο (GARFIELD-VTE) έδειξαν ότι σε μια ομάδα 10.315 ασθενών με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο από 419 κέντρα και 28 χώρες, το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας ήταν 9,7% μέσα σε μια περίοδο 6 μηνών, με το 54,3% όλων των θανάτων να αποδίδεται σε καρκίνο [87]. Επίσης, οι ασθενείς με φλεβική θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο έχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας και υποτροπιάζουσας φλεβικής θρόμβωσης σε σχέση με ασθενείς με φλεβική θρόμβωση αλλά χωρίς καρκίνο [23].

9. Θεραπεία και Προφύλαξη

Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο περιλαμβάνει τόσο τις αρτηριακές όσο και τις φλεβικές θρομβώσεις, που καταγράφουν σημαντικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών με καρκίνο. Καθώς η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, όπως η νοσηλεία, η διακοπή αντικαρκινικών θεραπειών, και σε αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών υποτροπών ή αιμορραγικών επιπλοκών από αντιθρομβωτικές θεραπείες, η πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη θεωρείται ζωτικής σημασίας [32].

Η έρευνα για την αρτηριακή θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο έχει αυξηθεί πρόσφατα, αλλά οι κλινικές οδηγίες για τη διαχείριση της παραμένουν περιορισμένες [49]. Η ασπιρίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, όπως το πολλαπλό μυέλωμα και οι μυελοϋπερπλαστικές νεοπλασίες (MYN), αλλά γενικά οι συστάσεις ειδικά για την αντιμετώπιση της αρτηριακής θρόμβωσης στον καρκίνο κρίνονται λιγοστές.

Η προφύλαξη για την αρτηριακή θρόμβωση βασίζεται στην τροποποίηση των διάφορων παραγόντων κινδύνου που μπορεί να σχετίζονται με τον ασθενή και τις αντικαρκινικές θεραπείες. Παράγοντες όπως οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και οι στατίνες έχουν αξιολογηθεί, αλλά η αποτελεσματικότητά τους σε πληθυσμό με καρκίνο παραμένει αβέβαιη. Οι τυπικές θεραπείες για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή το εγκεφαλικό δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών με και χωρίς καρκίνο. Ωστόσο, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) σε συνδυασμό με αντιπηκτικά φάρμακα απαιτούν προσοχή λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας στους καρκινοπαθείς, ειδικά όταν υπάρχει θρομβοπενία, συχνά δευτερογενής στον ίδιο τον καρκίνο ή τις αντικαρκινικές θεραπείες [32].

Αντίθετα, η κλινική έρευνα για τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο που σχετίζεται με τον καρκίνο έχει σημειώσει μεγάλη πρόοδο τα τελευταία 20 χρόνια. Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν εστιάσει στην

πρόληψη και τη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης, με νέα αντιπηκτικά φάρμακα να προσφέρουν εναλλακτικές λύσεις για τη διαχείρισή της [32,64,88–90]. Οι αντιπηκτικές θεραπείες με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) έχουν μελετηθεί ευρέως, και τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έχουν οδηγήσει στη δημιουργία συγκεκριμένων κατευθυντήριων γραμμών για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο (Πίνακας 1) .

Η θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου χωρίζεται σε τρεις κύριες φάσεις: την οξεία φάση, τη μακροχρόνια φάση και την παρατεταμένη φάση. Κάθε φάση έχει συγκεκριμένους στόχους και θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται σε κλινικές μελέτες και κατευθυντήριες οδηγίες [32].

Οξεία Φάση Θεραπείας (5-10 ημέρες από τη διάγνωση)

Στην οξεία φάση, ο στόχος της θεραπείας που εφαρμόζεται περιλαμβάνει τη σταθεροποίηση του ασθενούς και την πρόληψη τυχόν περαιτέρω επιπλοκών που μπορεί να παρουσιαστούν στον ασθενή. Παραδοσιακά, η θεραπεία περιλάμβανε τη χρήση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH), ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), ή fondaparinux, ακολουθούμενη από μακροχρόνια θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA) [30].

Τα τελευταία χρόνια, η χορήγηση των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών παραγόντων (DOACs) έχουν γίνει ευρέως αποδεκτοί ως αρχική θεραπεία και συνιστώνται ως αρχικές θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με θρόμβωση που σχετίζεται με καρκίνο που δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό ή το ουρογεννητικό σύστημα . Σύμφωνα με στοιχεία από τέσσερις πρόσφατες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές διαπιστώθηκε ότι τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά δείχνουν να είναι εξίσου αποτελεσματικά σε σχέση με τις LMWH στη μείωση της υποτροπής

της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και της θνησιμότητας [91–94]. Τα DOACs, όπως το edoxaban, το rivaroxaban, και το apixaban, επιλέγονται καθώς προσφέρουν ευκολία χρήσης, σταθερή δοσολογία χωρίς την ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων INR, και χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Το edoxaban απαιτεί αρχικά 5 ημέρες θεραπείας με παρεντερικό αντιπηκτικό, όπως η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH), πριν από την έναρξη της θεραπείας με την τυπική ημερήσια δόση των 60 mg. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η δόση μπορεί να μειωθεί σε 30 mg ανάλογα με παράγοντες όπως το βάρος, η νεφρική λειτουργία ή η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων. Για το rivaroxaban η αρχική δόση είναι 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 21 ημέρες. Μετά από αυτό το στάδιο, η δόση μειώνεται σε 20 mg μία φορά την ημέρα. Σχετικά με το apixaban συνίσταται η αρχική δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες. Μετά από αυτό το αρχικό στάδιο, η δόση μειώνεται σε 5 mg δύο φορές την ημέρα [32]. Ωστόσο, η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η παρουσία άλλων παθήσεων, ο κίνδυνος αιμορραγίας, και οι προτιμήσεις του ασθενούς.

Μακροχρόνια Φάση Θεραπείας (πρώτοι 3-6 μήνες)

Στη μακροχρόνια φάση, ο στόχος της θεραπείας που εφαρμόζεται στον ασθενή αποτελεί η πρόληψη της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Τα σχήματα θεραπείας σε αυτή τη φάση περιλαμβάνουν τη συνέχιση της χρήσης LMWH ή DOACs [32]. Ο ρόλος των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ έχει μειωθεί σημαντικά λόγω των προβλημάτων με την παρακολούθηση του INR και τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ειδικά στην περίπτωση ασθενών με καρκίνο, οι LMWHs έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη μακροχρόνια θεραπεία, καθώς προτιμώνται έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι ≥ 30 mL/min, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις: η καθημερινή υποδόρια ένεση μπορεί να αποτελεί επιβάρυνση για τους ασθενείς. Παράλληλα τα DOACs (edoxaban, rivaroxaban ή apixaban)

συνιστώνται σε ασθενείς με καρκίνο όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι ≥ 30 mL/min απουσία ισχυρών αλληλεπιδράσεων φαρμάκου ή διαταραχής της γαστρεντερικής απορρόφησης [32]. Ειδικά θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα, ιδιαίτερα κακοήθειες του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σωλήνα με edoxaban και rivaroxaban. Τα DOACs έχουν καταγράψει σημαντική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, όπου με βάση τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έδειξαν ότι τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά δεν ήταν κατώτερα από τις LMWH για την έκβαση της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου[92-94].

Παρατεταμένη Φάση Θεραπείας (πέραν των 6 μηνών)

Η παρατεταμένη θεραπεία πέραν των 6 μηνών χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ή σε εκείνους τους ασθενείς με χρόνιες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε θρόμβωση [32]. Τα DOACs χρησιμοποιούνται συχνά σε αυτή τη φάση, όπου η χορήγησή τους παρέχει μια πιο βολική εναλλακτική σε σχέση με τις LMWHs, οι οποίες απαιτούν καθημερινές επίπτονες ενέσεις στους ασθενείς. Η απόφαση για παρατεταμένη θεραπεία εξαρτάται από τον κίνδυνο υποτροπής και τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ασθενείς με καρκίνο, ειδικά σε προχωρημένο στάδιο, συχνά χρειάζονται παρατεταμένη θεραπεία λόγω του υψηλού κινδύνου υποτροπής. Μετά από 6 μήνες, ο τερματισμός ή η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής (LMWH, άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K) θα πρέπει να βασίζεται στην ατομική αξιολόγηση της αναλογίας οφέλους-κινδύνου, της ανεκτικότητας, της διαθεσιμότητας φαρμάκων, της προτίμησης του ασθενούς και με βάση της εκτίμησης της πορείας του καρκίνου.

Η θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου έχει εξελιχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια με την εισαγωγή των DOACs, τα οποία

προσφέρουν βελτιωμένη ασφάλεια και ευκολία χρήσης. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τη χρήση DOACs ως προτιμώμενη θεραπεία για την οξεία και μακροχρόνια φάση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ η παρατεταμένη θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής και αιμορραγίας. Η χρήση των DOACs προσφέρει ευελιξία και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ η μακροχρόνια και παρατεταμένη θεραπεία με LMWH παραμένει μια επιλογή για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας [32,94].

Συνολικά, η διαχείριση της θρόμβωσης που συνδέεται με τον καρκίνο απαιτεί μια πολυεπιστημονική προσέγγιση και την προσαρμογή των θεραπευτικών στρατηγικών στις ειδικές ανάγκες των ασθενών. Η ενσωμάτωση των νέων κατευθυντήριων γραμμών και των πρόσφατων ερευνών μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών με καρκίνο (Πίνακας 1). Η αναζήτηση νέων φαρμάκων για την ελαχιστοποίηση ή την εξάλειψη του κινδύνου αιμορραγίας βρίσκεται σε εξέλιξη και νέες τυχαιοποιημένες δοκιμές για τη δοκιμή της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αντιπηκτικών που αναστέλλουν τον παράγοντα XI και τον παράγοντα XII σε ασθενείς με καρκίνο βρίσκονται επί του παρόντος σε εξέλιξη. Η χρησιμότητα, η ασφάλεια και οι καλύτερες μέθοδοι για την παράταση της θεραπείας πέραν των 6 μηνών σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί.

Πίνακας 1. Διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο [30,32,64,89,90].

Κατευθυντήρια γραμμή	Σύσταση	
	Αρχική θεραπεία	Μακροχρόνια θεραπεία
ASCO (2023)	LMWH, UFH, fondaparinux ή rivaroxaban	Προτιμάται η LMWH, η edoxaban ή rivaroxaban ή apixaban για ≥6 μήνες.
	Για ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με παρεντερική αντιπηκτική αγωγή, οι LMWH προτιμάται έναντι του UFH.	
ASH (2021)	Το DOAC (apixaban ή rivaroxaban) ή οι LMWH θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αρχική θεραπεία της VTE σε ασθενείς με καρκίνο.	Για ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (>6 μήνες), DOACs ή LMWH.
	Για τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία της VTE (3–6 μήνες), συνιστάται το DOAC (apixaban, edoxaban ή rivaroxaban) έναντι LMWH και έναντι VKA.	
	Τα DOACs θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προσεκτικά για ασθενείς με καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα.	
ESM (2023)	Οι LMWH, UFH, fondaparinux, apixaban και rivaroxaban συνιστώνται θεραπείες για την οξεία φάση.	Η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 6 μήνες περιλαμβάνει LMWH, apixaban, edoxaban ή rivaroxaban, τα οποία προτιμώνται έναντι των VKA.
	Οι LMWH προτιμάται έναντι του UFH ή του fondaparinux.	
	Η UFH μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως CrCl <30 mL/min).	
ITAC (2022)	Οι LMWH συνιστάται όταν το CrCl είναι ≥30 mL/min.	Οι LMWH ή τα DOAC θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τουλάχιστον 6 μήνες.

Κατευθυντήρια γραμμή	Σύσταση	
	Αρχική θεραπεία	Μακροχρόνια θεραπεία
	Για ασθενείς χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας από γαστρεντερικό ή γαστρεντερικό σωλήνα, το rivaroxaban, το apixaban ή το edoxaban μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί όταν το CrCl είναι ≥ 30 mL/min.	Μετά από 6 μήνες, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε ατομική αξιολόγηση.
	Το UFH μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί όταν οι LMWH ή τα DOAC αντενδείκνυνται.	
NCCN (2022)	Το apixaban, το edoxaban ή το rivaroxaban προτιμάται για ασθενείς χωρίς γαστρικές ή γαστροοισοφαγικές βλάβες.	Μακροχρόνια και όχι βραχυπρόθεσμη (3-6 μήνες) αντιπηκτική αγωγή DOAC ή LMWH για ασθενείς που χρειάζονται >6 μήνες αντιπηκτική αγωγή
	Οι LMWH προτιμάται για ασθενείς με γαστρικές ή γαστροοισοφαγικές βλάβες.	

Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο

Η προφύλαξη από την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αποτελεί ζωτικό μέρος της περίθαλψης ασθενών με καρκίνο που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι συστάσεις για την προφύλαξη από ΦΘΕ σε ασθενείς με καρκίνο βασίζονται σε εκτεταμένες κλινικές μελέτες και λαμβάνουν υπόψη τον τύπο του καρκίνου, το στάδιο της νόσου, την κινητικότητα του ασθενούς, και το είδος της θεραπείας που λαμβάνει [32]. Στόχος της προφύλαξης είναι να μειώσει τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών, διατηρώντας παράλληλα την ασφάλεια του ασθενούς. Παρά τα πλεονεκτήματα της προφύλαξης από την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, υπάρχουν και προκλήσεις, όπως ο κίνδυνος αιμορραγίας, η πολυπλοκότητα των θεραπειών, και η ανάγκη εξατομικευμένης

προσέγγισης. Οι ιατροί πρέπει να σταθμίσουν προσεκτικά τα οφέλη και τους κινδύνους για κάθε ασθενή και να αποφασίσουν την κατάλληλη μέθοδο προφύλαξης, λαμβάνοντας υπόψη τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες και τα κλινικά δεδομένα.

Η προφύλαξη από την εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς μπορεί να περιλαμβάνει [32]:

- τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου,
- τους ασθενείς με καρκίνο που νοσηλεύονται και υποβάλλονται σε ιατρική θεραπεία
- τους περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν συστηματική αντικαρκινική θεραπεία
- σε επιλεγμένους ασθενείς ανάλογα με τον τύπο του όγκου την χορήγηση αντιπηκτικής θρομβοπροφύλαξης.
- τους ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου η αντιπηκτική προφύλαξη θα πρέπει να ξεκινά μεταξύ 2 και 12 ωρών προεγχειρητικά και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 7-10 ημέρες μετεγχειρητικά με LMWHs χαμηλής δόσης μία φορά την ημέρα ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χαμηλής δόσης τρεις φορές την ημέρα [32]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 12 μελέτες με 14.273 ασθενείς, οι περισσότερες από τις οποίες ήταν αναδρομικές μελέτες, εξέτασε την επίδραση της προεγχειρητικής φαρμακολογικής προφύλαξης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις που περιλάμβαναν γυναικολογικούς καρκίνους [95]. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση προεγχειρητικά φαρμακολογικής προφύλαξης οδήγησε σε σημαντική μείωση περίπου 41% του κινδύνου εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε σύγκριση με την απουσία προφύλαξης πριν από την επέμβαση. Επιπλέον, η χορήγηση προεγχειρητικά φαρμακολογικής προφύλαξης δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επίσης μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 18 μελέτες με συνολικά 7.495 ασθενείς εξέτασε την επίδραση της παρατεταμένης θρομβοπροφύλαξης και βρήκε ότι αυτή μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο

συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής κατά 50% [96]. Επιπλέον, η παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη δεν αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο.

Η προφύλαξη από εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν συστηματική αντικαρκινική θεραπεία απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών. Οι κατευθυντήριες γραμμές της ITAC του 2022 παραμένουν αμετάβλητες σε σχέση με αυτές του 2019, συστήνοντας ότι η πρωτογενής προφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ή άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) δεν πρέπει να γίνεται συστηματικά, εκτός εάν υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου [32]. Ένα σύνολο μετα-αναλύσεων και μελετών παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θρομβοπροφύλαξης σε περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο. Μελέτες δείχνουν ότι η θρομβοπροφύλαξη μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Μια μετα-ανάλυση 24 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών έδειξε μείωση 50% στη συχνότητα φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου με τη χορήγηση LMWHs ή άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά [97], ενώ μια άλλη μετα-ανάλυση έξι τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Επίσης, με τη χορήγηση με LMWH ή άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά, έδειξε μείωση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά 55% σε ασθενείς με υψηλή βαθμολογία Khorana (≥ 3) και κατά 42% σε ασθενείς με βαθμολογία Khorana ≥ 2 [98].

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση από 14 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που περιελάμβανε 8.278 περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν συστηματική αντικαρκινική θεραπεία, οι LMWH έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο συμπτωματικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής [99]. Επίσης, 4 μετα-αναλύσεις σχετικά με τη χορήγηση των DOACs μπορούν επίσης να προσφέρουν παρόμοια οφέλη καθώς μείωσαν σημαντικά το ποσοστό εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, χωρίς σημαντικές διαφορές στην πρόκληση αιμορραγίας [100–103].

Ωστόσο, παρόλο που η προφύλαξη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ο κίνδυνος αιμορραγίας

μπορεί να αυξηθεί ελαφρώς καθώς σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η προφύλαξη με LMWH ή DOACs συνδέεται με μικρή αύξηση αιμορραγίας [103].

Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του όγκου και το επίπεδο κινδύνου για εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και αιμορραγίας [32]. Ακολουθούν οι συστάσεις και τα κύρια ευρήματα σχετικά με την αντιπηκτική θρομβοπροφύλαξη σε επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο.

Καρκίνος του Παγκρέατος

Η πρωτογενής προφύλαξη εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWHs) ή άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) συνιστάται για περιπατητικούς ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτές οι συστάσεις υποστηρίζονται από δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και από αναλύσεις υποομάδας από τρεις άλλες δοκιμές [104]. Σε μια μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που περιλαμβάνει 1.003 ασθενείς, η θρομβοπροφύλαξη μείωσε το ποσοστό εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά 69%, χωρίς αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης αιμορραγίας [105].

Καρκίνος του Πνεύμονα

Οι κατευθυντήριες γραμμές ITAC για το 2022 παραμένουν αμετάβλητες για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, καθώς το όφελος από τη θρομβοπροφύλαξη μπορεί να αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο πρόκλησης αιμορραγίας [32]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εννέα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που περιλάμβανε 5.443 ασθενείς έδειξε ότι η προφύλαξη με LMWH μείωσε τον κίνδυνο για εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, αλλά δεν υπήρξε αύξηση στη συνολική επιβίωση [106].

Πολλαπλό Μυέλωμα

Σχετικά με το πολλαπλό Μυέλωμα και σε αυτή την περίπτωση οι κατευθυντήριες γραμμές ITAC για το 2022 παραμένουν αμετάβλητες. Μια μετα-ανάλυση δέκα μελετών, που περιλάμβανε 1964 ασθενείς, έδειξε ότι η ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε σύγκριση με τη μη χορήγηση προφύλαξης, αλλά αύξησε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε σύγκριση με LMWH [107]. Η προφύλαξη είτε με ασπιρίνη είτε με LMWH δεν αύξησε τον κίνδυνο αιμορραγίας. Δύο μικρές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το apixaban (2,5 mg δύο φορές την ημέρα) ήταν ασφαλές και καλά ανεκτό σε αυτούς τους ασθενείς [108,109].

Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

Σύμφωνα με αναδρομική μελέτη σε 125 ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία έδειξε ότι η προφύλαξη με LMWH μείωσε την επίπτωση εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε σύγκριση με την απουσία προφύλαξης, χωρίς την αύξηση του κινδύνου πρόκλησης αιμορραγίας [110].

Ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα

Για την αποφυγή εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου που σχετίζεται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα, οι κατευθυντήριες γραμμές εξακολουθούν να αποθαρρύνουν τη ρουτίνα πρωτογενούς προφύλαξης. Η απόφαση αυτή αντικατοπτρίζει την έλλειψη σαφών στοιχείων που να υποστηρίζουν τη χρήση αντιπηκτικών για προληπτικούς σκοπούς σε αυτούς τους ασθενείς και τον δυνητικό κίνδυνο αιμορραγίας.

Η προφύλαξη από την εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους ασθενείς με καρκίνο αποτελεί, συνεπώς, μια κρίσιμη πτυχή της φροντίδας που απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση και προσεκτική παρακολούθηση για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη θεραπεία και η ασφάλεια των ασθενών.

10. Πρόληψη

Ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, αν και σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με καρκίνο, ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών και ακόμη και στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της κακοήθειας. Επίσης θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό να μπορούν να εντοπιστούν ασθενείς με καρκίνο που μπορεί να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο για τους οποίους η πρόληψη μέσω της επιλογής κατάλληλης προφύλαξης μπορεί να είναι αρκετά επωφελής. Αντίθετα, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο δεν αναπτύσσει φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και αποτελεί εξίσου σημαντικό να αποκλειστούν τέτοιοι ασθενείς χαμηλού κινδύνου από αγωγές προφύλαξης. Για το σκοπό αυτό έχουν δημοσιευτεί πολλά επικυρωμένα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου που μπορούν να συμβάλουν στον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου για εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, εκ των οποίων τα σημαντικότερα θα τα παρουσιάσουμε παρακάτω [111–113].

Η βαθμολογία Khorana αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Σκοπός της είναι να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης σε αυτούς τους ασθενείς, ώστε να μπορέσουν να ληφθούν κατάλληλα μέτρα πρόληψης. Περιλαμβάνει τις ακόλουθες εξής παραμέτρους (Πίνακας 2) [111]:

1. Θέση καρκίνου: Ορισμένοι τύποι καρκίνου, όπως οι κακοήθειες του παγκρέατος, του πνεύμονα, του στομάχου και αιματολογικές, ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης.
2. Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ): Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.
3. Επίπεδο αιμοσφαιρίνης: Τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης μπορεί να υποδηλώνουν αναιμία, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση.

4. Αριθμός αιμοπεταλίων πριν από τη χημειοθεραπεία: Ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης.
5. Αριθμός λευκοκυττάρων προχημειοθεραπείας: Ο αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων μπορεί να υποδεικνύει μια φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία μπορεί να συμβάλει στη θρόμβωση.

Πίνακας 2. Βαθμολογία Khorana

Patient characteristic	Points
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular, renal)	1
Prechemotherapy platelet count ≥ 350 G/L	1
Hemoglobin level < 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count >11 g/L	1
Body mass index ≥ 35 kg/m ²	1
Calculate total score, adding points for each criterion in the model	1
Interpretation	
High-risk	≥ 3
Intermediate-risk	1–2
Low-risk	0

Η βαθμολογία Khorana απονέμει πόντους με βάση τα ξεχωριστά χαρακτηριστικά του ασθενούς και του όγκου. Επιπλέον, έχει τη δυνατότητα να κατηγοριοποιήσει τον κίνδυνο για εμφάνιση θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο σε 3 διακριτές ομάδες [113]:

- υψηλού κινδύνου
- ενδιάμεσου κινδύνου
- χαμηλού κινδύνου

Τα ποσοστά εκδήλωσης θρόμβωσης σε μια περίοδο 2,5 μηνών, ήταν 7% μεταξύ των ασθενών υψηλού κινδύνου, στο 2% μεταξύ των ασθενών μεσαίου κινδύνου και περίπου στο 0,5% μεταξύ των ασθενών χαμηλού κινδύνου αντίστοιχα [111]. Επίσης, σε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε μεταξύ 1398 νοσηλευόμενων ασθενών καταγράφηκε η εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στο 5,4% των ασθενών υψηλού κινδύνου, στο 3,2% των ασθενών μεσαίου κινδύνου και στο 1,4% των ασθενών χαμηλού κινδύνου [114]. Μια πιο ακριβής αξιολόγηση της βαθμολογίας Khorana με βάση συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, όπου τα αποτελέσματα της επικεντρώθηκαν και αφορούσε μελέτες παρακολούθησης 6 μηνών, όπου περιλάμβανε 34.555 περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο, από τους οποίους οι 2.386 (6,9%) διαγνώστηκαν με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Το ποσοστό της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου με βάση την βαθμολογία Khorana σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ήταν 11%, σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο ήταν 6,6% και με χαμηλό κίνδυνο ήταν 5,0%.

Η βαθμολογία της Vienna CATS (Vienna Cancer and Thrombosis Study), αποτελεί μια πρόσθετη επικυρωμένη βαθμολογία εκτίμησης κινδύνου που χρησιμοποιείται για τη θρόμβωση που σχετίζεται με καρκίνο [112]. Η βαθμολογία Vienna CATS έχει σχεδιαστεί για να προβλέπει τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο. Περιλαμβάνει τις ακόλουθες παραμέτρους [112]:

1. Εντόπιση καρκίνου: Ορισμένοι τύποι καρκίνου, όπως ο καρκίνος του παγκρέατος, του πνεύμονα και του γυναικολογικού καρκίνου, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.
2. Προηγούμενο ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου: Το ιστορικό προηγούμενης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής.
3. Αριθμός αιμοπεταλίων: Ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να είναι ενδεικτικό μιας προθρομβωτικής κατάστασης.
4. Επίπεδο αιμοσφαιρίνης: Τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης μπορεί να συμβάλλουν στον κίνδυνο θρόμβωσης.
5. Αριθμός λευκοκυττάρων: Ο αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων μπορεί να υποδηλώνει φλεγμονώδη κατάσταση, αυξάνοντας τον κίνδυνο υποτροπής.

Τόσο η βαθμολογία Khorana όσο και η βαθμολογία CATS της Βιέννης έχουν μελετηθεί ευρέως και έχουν δείξει χρησιμότητα στη διαστρωμάτωση κινδύνου για θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο. Ωστόσο, θεωρείται σημαντικό να σημειωθεί ότι η επιτυχία και η δυνατότητα εφαρμογής αυτών των βαθμολογιών για την εκτίμηση κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών και το πλαίσιο στο οποίο χρησιμοποιούνται. Επίσης, κρίνεται σημαντικό να σημειωθεί ότι, ενώ αυτά τα συστήματα βαθμολόγησης μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες αξιολόγησης κινδύνου, δεν είναι αλάνθαστα και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την κλινική κρίση και την κλινική εικόνα των ασθενών. Επιπλέον, η συνεχής έρευνα και οι βελτιώσεις σε αυτά τα συστήματα βαθμολόγησης έχουν τη δυνατότητα να ενισχύσουν την αποτελεσματικότητα και την καταλληλότητά τους στην εφαρμογή τους σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις.

Πρέπει να τονιστεί ότι οι βαθμολογίες σε καρκινοπαθείς έχουν αξιολογηθεί μόνο σε περιπατητικούς εξωτερικούς ασθενείς, ενώ μελέτες για θρομβοπροφύλαξη έχουν διεξαχθεί σε περιπατητικούς καρκινοπαθείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με καρκίνο, ενώ

δεν υπάρχουν ειδικές μελέτες σε εσωτερικούς ιατρικούς ασθενείς καθώς ο καρκίνος καθ' αυτός είναι παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Η βαθμολογία COMPASS-CAT

Η βαθμολογία COMPASS-CAT έχει σχεδιαστεί για ασθενείς με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου που είναι συχνοί στην κοινότητα (καρκίνος μαστού, πνεύμονα, παχέος εντέρου ή ωοθηκών) και συνδυάζει προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο και τους εγγενείς παράγοντες κινδύνου και τις συννοσηρότητες του ασθενούς (Πίνακας 3). Ο στόχος της βαθμολογίας COMPASS-CAT θεωρείται ο εντοπισμός των πιο σημαντικών παραγόντων κινδύνου για συμπτωματική θρομβοεμβολή και να αναπτυχθεί ένα μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου που να εφαρμόζεται στους ασθενείς μετά την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας [113].

Πίνακας 3. Βαθμολογία COMPASS-CAT.

Predictors for VTE	Score
Cancer-related risk factors	
Antihormonal therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer or on anthracycline treatment	6
Time since cancer diagnosis ≤ 6 months	4
CVC	3
Advanced stage of cancer	2
Patient-related predisposing risk factors	
Cardiovascular risk factors (composed by at least of the following predictors: personal history of peripheral artery disease, ischemic stroke, coronary artery disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity)	5
Recent hospitalization for acute medical illness	5
Personal history of VTE	1
Biomarkers	
Platelets count $\geq 350 \times 10^9/L$	2
Score ≥ 7 designates high risk for VTE and score < 7 designates low/intermediate risk of venous thromboembolism (VTE). CVC, central venous catheter.	

11. Ποιότητα ζωής

Η ποιότητα ζωής αποτελεί μια σύνθετη έννοια που ερμηνεύεται και ορίζεται με διάφορους τρόπους εντός και μεταξύ διαφόρων επιστημών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) περιγράφει έναν ορισμό της ποιότητας ζωής. «Η αντίληψη ενός ατόμου για τη θέση του στη ζωή στο πλαίσιο του πολιτισμού στον οποίο ζει και σε σχέση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του» [115,116]. Η ποιότητα ζωής επεκτείνεται πέρα από την ικανοποίηση από τη ζωή και περιλαμβάνει διάφορες πτυχές

όπως προσωπικές, κοινωνικές, σεξουαλικές και ψυχολογικές διαστάσεις, εκτός από παράγοντες όπως η αυτονομία και η σωματική υγεία. Επιπλέον, ο όρος ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQOL) συχνά περιγράφεται ως: «Ένας όρος που αναφέρεται στις πτυχές της υγείας της ποιότητας ζωής, που γενικά θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει τον αντίκτυπο της νόσου και της θεραπείας στην αναπηρία και την καθημερινή λειτουργία [115]. Έχει επίσης θεωρηθεί ότι αντικατοπτρίζει τον αντίκτυπο της αντιληπτής κατάστασης υγείας στην ικανότητα ενός ατόμου να ζήσει μια ικανοποιητική ζωή. Ωστόσο, πιο συγκεκριμένα η HRQOL είναι ένα μέτρο της τιμής που αποδίδεται στη διάρκεια της ζωής όπως τροποποιείται από βλάβες, λειτουργικές καταστάσεις, αντιλήψεις και ευκαιρίες, όπως επηρεάζονται από ασθένεια, τραυματισμό, θεραπεία και πολιτική [115,116].

Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο καταγράφει σημαντική επίπτωση τόσο στην ποιότητα ζωής όσο και στο κόστος θεραπείας των ασθενών. Έχει καταγραφεί ότι η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο, οφείλεται για το αυξημένο κόστος θεραπείας και για την μείωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών [117,118]. Σύμφωνα με μελέτες, τα πιο συχνά προβλήματα που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής μεταξύ των ασθενών με θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο ήταν πόνος και/ή δυσφορία με 52%, ακολουθεί η μειωμένη κινητικότητα των ασθενών με 45% και μειωμένη συνήθης δραστηριότητα των ασθενών με 45% [117–121]. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ανέφεραν ότι ο πόνος από τον καρκίνο συσχετίστηκε με κακή ποιότητα ζωής και αυξημένη διαταραχή της διάθεσης. Επίσης, ο ασθενής χρειάζεται μακροχρόνια θεραπεία και αυτό επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής του, όπως και τα προγραμματισμένα σχήματα χημειοθεραπείας

Παράλληλα, ορισμένες μελέτες, κατέδειξαν ότι το συνολικό κόστος της θεραπείας των καρκινοπαθών με θρόμβωση είναι σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με το κόστος της θεραπείας των καρκινοπαθών χωρίς την εκδήλωση θρόμβωσης [122]. Μια συστηματική ανασκόπηση που περιλαμβάνει στοιχεία που δημοσιεύθηκαν μεταξύ Ιανουαρίου του 2000 και Δεκεμβρίου του 2012 κατέγραψε ότι το μέσο συνολικό ετήσιο κόστος της θεραπείας είναι σχεδόν

50% μεγαλύτερο για τον καρκινοπαθή με θρόμβωση [122]. Επίσης, αυξάνει τη συχνότητα και τη χρονική περίοδο της νοσηλείας. Σημαντικός παράγοντας για την αύξηση της οικονομικής επιβάρυνσης σε ασθενείς με θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο αποτελεί η νοσηλεία η οποία απαιτείται στους περισσότερους ασθενείς. Δεδομένα από μια διετής έρευνα στη Γαλλία έδειξε ότι, για τους καρκίνους του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και του προστάτη, η νοσηλεία λόγω εκδήλωσης της θρόμβωσης εμφανίστηκε στο 2,0%, 2,2%, 9,6% και 6,0% αυτών των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ νοσηλεία λόγω υποτροπής της θρόμβωσης εμφανίστηκε αντίστοιχα στο 15,9%, 14,4%, 28,2% και 22,3% των ασθενών [123].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κατανόηση της σχέσης μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης και η ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη διαχείριση της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο αποτελούν ένα σημαντικό στόχο για την κλινική και ερευνητική κοινότητα. Η σχέση μεταξύ νεοπλασματικών νοσημάτων και της θρόμβωσης έχει αναδειχθεί σε μια πολύπλοκη διαδικασία, όπου η κακοήθεια επιδρά επίσης στην αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης, ενώ η θρόμβωση, από την άλλη πλευρά, μπορεί να προάγει την καρκινογένεση. Αυτή η αμφίδρομη σχέση έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον στην ιατρική κοινότητα και έχει οδηγήσει σε πολλές μελέτες και έρευνες προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η φύση αυτής της σχέσης. Η διαχείριση της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο απαιτεί προσαρμοσμένες προσεγγίσεις και συνεργασία πολλαπλών ειδικοτήτων. Η προσαρμογή της θεραπείας στις ατομικές ανάγκες των ασθενών και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα επιτρέψουν την αποφυγή ή την αντιμετώπιση της θρόμβωσης αποτελούν βασικούς παράγοντες για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο. Συνολικά, η παρούσα διπλωματική εργασία αναδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων στον τομέα της διαχείρισης της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2024 Mar 20];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov 11 [cited 2024 Mar 8];392(10159):2052. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693961/>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2024 Mar 8];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
4. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 8];8(3):420. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35312344/>
5. Gotay C, Dummer T, Spinelli J. Cancer risk: prevention is crucial. *Science* (1979). 2015 Feb 13;347(6223):728–728.
6. O’Callaghan M. Cancer risk: accuracy of literature. *Science* (1979). 2015;347(6223):729–729.
7. Potter JD, Prentice RL. Cancer risk: tumors excluded. *Science* (1979). 2015 Feb 13;347(6223):727–727.
8. Wild C, Brennan P, Plummer M, Bray F, Straif K, Zavadil J. Cancer risk: role of chance overstated. *Science* (1979). 2015 Feb 13;347(6223):728–728.
9. Song M, Giovannucci EL. Cancer risk: many factors contribute. *Science* (1979). 2015 Feb 13;347(6223):728–9.
10. Wu S, Zhu W, Thompson P, Hannun YA. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature Communications* 2018 9:1 [Internet]. 2018 Aug 28

[cited 2024 Mar 8];9(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05467-z>

11. Tran KB, Lang JJ, Compton K, Xu R, Acheson AR, Henrikson HJ, et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* [Internet]. 2022 Aug 20 [cited 2024 Mar 8];400(10352):563–91. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673622014386/fulltext>
12. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature*. 2016 Jan 7;529(7584):43–7.
13. Podolskiy DI, Gladyshev VN. Intrinsic Versus Extrinsic Cancer Risk Factors and Aging. *Trends Mol Med*. 2016 Oct 1;22(10):833–4.
14. Thomas F, Roche B, Ujvari B. Intrinsic versus Extrinsic Cancer Risks: The Debate Continues. *Trends Cancer* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Mar 8];2(2):68–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741552/>
15. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: A question of attribution. *Br J Haematol*. 2008 Oct 1;143(2):180–90.
16. Scheres LJJ, Lijfering WM, Cannegieter SC. Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 11];2(2):199. Available from: </pmc/articles/PMC6055567/>
17. Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B, Wang M, Kleyman S, Brackett A, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Mar 11];7(8):e583–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735837/>
18. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Mar 11];24(4). Available from: </pmc/articles/PMC9964264/>
19. Tagalakakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 11];126(9):832.e13–832.e21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830539/>
20. Kovačič APM, Caprnda M, Mrhar A, Kubatka P, Locatelli I, Zolakova B, et al. Impact of drugs on venous thromboembolism risk in surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Mar 11];75(6):751–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719565/>

21. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: A population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2006 [cited 2024 Mar 11];21(7):722–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x>
22. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2024 Mar 11];117(1):19–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15210384/>
23. Pavlovic D, Niciforovic D, Markovic M, Papic D. Cancer-Associated Thrombosis: Epidemiology, Pathophysiological Mechanisms, Treatment, and Risk Assessment. *Clin Med Insights Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Mar 11];17. Available from: </pmc/articles/PMC10752082/>
24. Shah S, Karathanasi A, Revythis A, Ioannidou E, Boussios S. Cancer-Associated Thrombosis: A New Light on an Old Story. *Diseases* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2024 Mar 13];9(2):34. Available from: </pmc/articles/PMC8161803/>
25. Varki A. Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):1723–9.
26. Gyldenholm T, Larsen JB. Cancer-Associated Thrombosis and Beyond: Biomarkers, Treatments, and Cancer-Hemostasis Interactions. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 12];50(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38224698/>
27. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Mar 11];225:33. Available from: </pmc/articles/PMC8020882/>
28. Ando Y, Hayashi T, Sugimoto R, Nishibe S, Ito K, Kawada K, et al. Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Invest New Drugs*. 2020 Aug 1;38(4):1200–6.
29. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 11];117(2):219–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882374/>
30. Falanga A, Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023 Jun 1;21(6):1397–408.

31. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers* 2022 8:1 [Internet]. 2022 Feb 17 [cited 2024 Mar 13];8(1):1–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00336-y>
32. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 May 10];23(7):e334. Available from: [/pmc/articles/PMC9236567/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39236567/)
33. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monteverde-Robb R, Sapsford D, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Mar 1];50(2):287. Available from: [/pmc/articles/PMC7242778/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3242778/)
34. Horowitz NA, Brenner B. Maintaining Hemostasis and Preventing Thrombosis in COVID-19—Part I: Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer Patients with COVID-19. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Mar 1];46(7):785. Available from: [/pmc/articles/PMC7645825/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37645825/)
35. Brito-Dellan N, Tsoukalas N, Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Mar 1];30(10):8491. Available from: [/pmc/articles/PMC9106567/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39106567/)
36. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2024 Mar 1];75(23):2950. Available from: [/pmc/articles/PMC7164881/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164881/)
37. Pascua FV, Diaz O, Medina R, Contreras B, Mistroff J, Espinosa D, et al. A multi-mechanism approach reduces length of stay in the ICU for severe COVID-19 patients. *PLoS One* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Mar 22];16(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7790264/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37790264/)
38. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* [Internet]. 2021 Apr 8 [cited 2024 Mar 22];137(14):1959–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171494/>
39. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Mar 22];5(3):632–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17319909/>

40. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017 Jan 1;117(1):57–65.
41. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):219–30.
42. Dewilde S, Lloyd A, Holm M, Lee A. Quality Of Life Of Patients Experiencing Cancer-Associated Thrombosis. *Value in Health.* 2015 Nov 1;18(7):A397–8.
43. Tatsumi K. The pathogenesis of cancer-associated thrombosis. *Int J Hematol.* 2024;
44. Akinbo DB, Ajayi OI. Thrombotic Pathogenesis and Laboratory Diagnosis in Cancer Patients, An Update. *Int J Gen Med [Internet].* 2023 [cited 2024 Apr 17];16:259. Available from: [/pmc/articles/PMC9879027/](#)
45. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol [Internet].* 2018 Aug 1 [cited 2024 Apr 17];72(2):89–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588087/>
46. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel) [Internet].* 2018 Oct 11 [cited 2024 Apr 17];10(10). Available from: [/pmc/articles/PMC6209883/](#)
47. Tuzovic M, Herrmann J, Iliescu C, Marmagkiolis K, Ziaieian B, Yang EH. Arterial Thrombosis in Patients with Cancer. *Curr Treat Options Cardiovasc Med [Internet].* 2018 Apr 4 [cited 2024 Apr 17];20(5):40. Available from: [/pmc/articles/PMC7658957/](#)
48. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res [Internet].* 2016 Apr 1 [cited 2024 May 15];140 Suppl 1:S66–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067981/>
49. Muñoz A, Ay C, Grilz E, López S, Font C, Pachón V, et al. A Clinical-Genetic Risk Score for Predicting Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study Involving Two Independent Prospective Cohorts. *Journal of Clinical Oncology.* 2023 Jun 1;41(16):2911–25.
50. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 Sep 1;27(25):4124–9.

51. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2024 Mar 11];44(2):62. Available from: [/pmc/articles/PMC2020806/](#)
52. Zöller B, Palmer K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism and risk of hospitalized thromboembolism in cancer patients: A nationwide family study. *Thromb Res* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Mar 11];136(3):573–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194121/>
53. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2024 Mar 11];104(12):2822–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284987/>
54. Connolly GC, Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Mar;22(1):35–47.
55. Perez Botero J, Ormsby WD, Ashrani AA, McBane RD, Wysokinski WE, Patnaik MM, et al. Do incident and recurrent venous thromboembolism risks truly differ between heterozygous and homozygous Factor v Leiden carriers? A retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2016 May 1;30:77–81.
56. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter EM, Marosi C, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients - results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Mar 11];13(1):17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25381723/>
57. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Mar 11];9(7). Available from: [/pmc/articles/PMC3409130/](#)
58. Streiff MB, Milentijevic D, McCrae K, Yannicelli D, Fortier J, Nelson WW, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Mar 11];93(5):664. Available from: [/pmc/articles/PMC5947542/](#)
59. Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Mar 11];20(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128839/>
60. Zhao J, Huang A, Zeller J, Peter K, McFadyen JD. Decoding the role of platelets in tumour metastasis: enigmatic accomplices and intricate targets for anticancer treatments. *Front Immunol*. 2023;14.

61. Reyes EJ, Ruiz-Talero P, Arenas MA, Hernández-Flórez C, Muñoz OM. Factors associated with in-hospital and outpatient survival of patients with different types of stage IV cancer and venous thromboembolism. *Journal of International Medical Research*. 2023 Dec 1;51(12).
62. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Mar 12];4(3):529–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16460435/>
63. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013 Nov 1;11(11):1402–29.
64. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Mar 12];19(10):1181–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34666313/>
65. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Mar 12];3(2):173. Available from: [/pmc/articles/PMC8352228/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34666313/)
66. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2017 Sep 9 [cited 2024 Mar 12];130(13):1499. Available from: [/pmc/articles/PMC5620413/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352228/)
67. Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and Cancer-Associated Thrombosis. *Semin Oncol*. 2014 Jun 1;41(3):302–10.
68. Riedl J, Pabinger I, Ay C. Platelets in cancer and thrombosis. *Hamostaseologie* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 12];34(1):54–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305775/>
69. Simanek R, Vormittag R, Ay C, Alguet G, Dunkler D, Schwarzingner I, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Jan [cited 2024 Mar 12];8(1):114–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889150/>
70. Jensvoll H, Blix K, Braekkan SK, Hansen JB. Platelet Count Measured Prior to Cancer Development Is a Risk Factor for Future Symptomatic Venous

Thromboembolism: The Tromsø Study. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 18 [cited 2024 Mar 12];9(3). Available from: /pmc/articles/PMC3958406/

71. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Apr 10];104(6):1277–87. Available from: <https://haematologica.org/article/view/8942>
72. Borsig L. Selectins in cancer immunity. *Glycobiology*. 2018 Sep 1;28(9):648–55.
73. Yeini E, Satchi-Fainaro R. The role of P-selectin in cancer-associated thrombosis and beyond. *Thromb Res*. 2022 May 1;213:S22–8.
74. Fabricius HÅ, Starzonek S, Lange T. The Role of Platelet Cell Surface P-Selectin for the Direct Platelet-Tumor Cell Contact During Metastasis Formation in Human Tumors. *Front Oncol*. 2021 Mar 15;11.
75. Läubli H, Borsig L. Selectins promote tumor metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2010 Jun 1;20(3):169–77.
76. Tietie LE, Okunade KS, Soibl-Harry AP, John-Olabode SO, Anorlu RI. Potential clinical utility of plasma D-dimer levels among women with cervical cancer in Lagos, Nigeria. *Ecancermedicallscience* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 13];17:1501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36816787>
77. Arpaia G, Carpenedo M, Verga M, Mastrogiacomo O, Fagnani D, Lanfredini M, et al. D-dimer before chemotherapy might predict venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 Mar 13];20(3):170–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19276795/>
78. Kodama J, Seki N, Masahiro S, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A, et al. D-dimer level as a risk factor for postoperative venous thromboembolism in Japanese women with gynecologic cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Feb 3 [cited 2024 Mar 13];21(8):1651–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20129998/>
79. Cini M, Legnani C, Frascaro M, Sartori M, Cosmi B, Palareti G. D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: A comparative analysis of three different approaches to establish cut-off values for an assay with results expressed in D-dimer units. *Int J Lab Hematol*. 2014 Oct 1;36(5):541–7.

80. Haase C, Joergensen M, Ellervik C, Joergensen MK, Bathum L. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age. *Thromb Res* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Mar 13];132(6):676–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24139507/>
81. Anijs RJS, Nguyen YN, Cannegieter SC, Versteeg HH, Buijs JT. MicroRNAs as prognostic biomarkers for (cancer-associated) venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023 Jan 1;21(1):7–17.
82. Ageno W, Farjat A, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, et al. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 May 15];5(2):326. Available from: [/pmc/articles/PMC7938631/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486311/)
83. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Mar 22];20(10):e566–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492632/>
84. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jun 1;41(16):3063–71.
85. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Nisio M Di, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2024 Mar 22];5(4):927. Available from: [/pmc/articles/PMC7903232/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3403232/)
86. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 May 10];18(2):411–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630479/>
87. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 May 10];161(3):781–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627853/>
88. Schrag D, Uno H, Rosovsky RPG, Rutherford C, Sanfilippo KM, Villano JL, et al. The comparative effectiveness of direct oral anti-coagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous

thromboembolism in cancer: The CANVAS pragmatic randomized trial. https://doi.org/10.1200/JCO20213915_suppl12020 [Internet]. 2021 May 28 [cited 2024 May 10];39(15_suppl):12020–12020. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12020

89. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V., Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2024 May 10];382(17):1599–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223112/>
90. Bisch S, Findley R, Ince C, Nardell M, Nelson G. Efficacy of pre-operative pharmacologic thromboprophylaxis on incidence of venous thromboembolism following major gynecologic and gynecologic oncology surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 May 10];31(2):257. Available from: </pmc/articles/PMC7854514/>
91. Knoll W, Fergusson N, Ivankovic V, Wang TF, Caiano L, Auer R, et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Res* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 May 12];204:114–22. Available from: <http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384821003704/fulltext>
92. Becattini C, Verso M, Muñoz A, Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 May 12];105(3):838. Available from: </pmc/articles/PMC7049374/>
93. Bosch FTM, Mulder FI, Willem Kamphuisen P, Middeldorp S, Bossuyt PM, Büller HR, et al. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2024 May 12];4(20):5215. Available from: </pmc/articles/PMC7594395/>
94. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Noble S, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 May 12];7(10):e746–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352302620302933/fulltext>
95. Xin Z, Liu F, Du Y, Mao F, Wang X, Xu P, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 12];9(5):2970–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32787358/>

96. Barbarawi M, Zayed Y, Kheiri B, Gakhal I, Barbarawi O, Bala A, et al. The role of anticoagulation in venous thromboembolism primary prophylaxis in patients with malignancy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 May 12];181:36–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31349093/>
97. Rutjes AWS, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Dec 18 [cited 2024 May 12];2020(12). Available from: [/pmc/articles/PMC8829903/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34829903/)
98. Li A, Kuderer NM, Garcia DA, Khorana AA, Wells PS, Carrier M, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 May 12];17(12):2141–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420937/>
99. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 May 10];48(9):1283–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100906/>
100. Frere C, Crichton B, Bournet B, Canivet C, Abdallah NA, Buscail L, et al. Primary thromboprophylaxis in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 1;12(8):1–16.
101. Thein KZ, Quick DP, Htut TW, Tijani L, Oo TH. Impact of Primary Ambulatory Thromboprophylaxis (PATP) with Low-Molecular Weight Heparins (LMWHs) on Survival in Patients with Lung Cancer Receiving Chemotherapy. *Lung* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 12];198(3):575–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189065/>
102. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol*. 2018 Oct 1;55(4):182–4.
103. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, Moslehi J, Jagasia M, Harrell S, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 May 13];190(4):555–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314352/>
104. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, Orsini-Piocelle F, Tiab M, Auger-Quittet S, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot

study. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 13];94(6):635–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25459>

105. Sibai H, Chen R, Liu X, Falcone U, Schimmer A, Schuh A, et al. Anticoagulation prophylaxis reduces venous thromboembolism rate in adult acute lymphoblastic leukaemia treated with asparaginase-based therapy. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 May 13];191(5):748–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16695>
106. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902–7.
107. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5377–82.
108. Gerotziafas GT, Mahé I, Lefkou E, AboElnazar E, Abdel-Razeq H, Taher A, et al. Overview of risk assessment models for venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *Thromb Res*. 2020 Jul 1;191:S50–7.
109. Parker A, Peterson E, Lee AYY, de Wit C, Carrier M, Polley G, et al. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Jul 1;16(7):1321–6.
110. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of Life Research* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Apr 20];28(10):2641. Available from: [/pmc/articles/PMC6761255/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312551255/)
111. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–9.
112. Wan Puteh SE, Ibrahim R, Yusak S, Nik Adnan NN, Ahmat ANMF. Cancer-Associated Thrombosis: Implications toward Health-Related Quality of Life. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Apr 19];48(4):490–6. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0042-1744365>
113. Utne KK, Tavoly M, Wik HS, Jelsness-Jørgensen LP, Holst R, Sandset PM, et al. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. *Springerplus*. 2016 Dec 1;5(1).

114. Van Korlaar IM, Vossen CY, Rosendaal FR, Bovill EG, Cushman M, Naud S, et al. The impact of venous thrombosis on quality of life. *Thromb Res*. 2004;114(1):11–8.
115. Shafie AA, Vasan Thakumar A, Lim CJ, Luo N, Rand-Hendriksen K, Md Yusof FA. EQ-5D-5L Valuation for the Malaysian Population. *Pharmacoeconomics*. 2019 May 1;37(5):715–25.
116. Chuang LH, Gumbs P, van Hout B, Agnelli G, Kroep S, Monreal M, et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Quality of Life Research*. 2019 Aug 15;28(8):2111–24.
117. Kourlaba G, Relakis J, Mylonas C, Kapaki V, Kontodimas S, Holm M V., et al. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2015 Jan 13 [cited 2024 Apr 19];26(1):13–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25202884/>
118. Scotte F, Martelli N, Vainchtock A, Borget I. The cost of thromboembolic events in hospitalized patients with breast or prostate cancer in France. *Adv Ther* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2024 Apr 19];32(2):138–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25716549/>