



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ"**

Εκπονούσα: **ΜΑΡΙΑ Σ. ΔΙΜΤΣΑ** Καρδιολόγος

Λάρισα, Ιούλιος 2024

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Δρ ΜΑΛΛΗ ΦΩΤΕΙΝΗ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Φ. ΜΑΛΛΗ
2. Σ. ΤΣΙΑΡΑ
3. Ο. ΚΩΤΣΙΟΥ

Αναπληρωματικό μέλος:

N. ΡΟΥΣΑΣ

**Anticoagulation therapy in lung cancer patients
and diagnosis of pulmonary embolism**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η Ιατρική είναι μια επιστήμη πολυσήμαντη, που ενθυλακώνει την πρόληψη, τη διάγνωση παθήσεων και την θεραπεία των ανθρώπων.

Η Επιστήμη στηρίζεται στην παρατήρηση και την σύνθεση των δεδομένων. Αυτό που σήμερα αποτελεί αξίωμα, αύριο ίσως να είναι αμφισβητούμενο.

Ευχαριστώ θερμά τον Πρόεδρο του ΠΜΣ καθηγητή κύριο Μιλτιάδη Ματσάγκα που είχε την πνευματική οξυδέρκεια να χαρίσει σε εμάς, τους μεταπτυχιακούς φοιτητές του, την ευκαιρία να ασχοληθούμε με ένα φλέγον θέμα που αφορά πολλές ειδικότητες και αναμφισβήτητα είναι άκρως ενδιαφέρον.

Ευχαριστώ όλους τους συμμετέχοντες καθηγητές και την οργανωτική ομάδα για την παραδειγματική πολύπλευρη ανάδειξη του ζητήματος της θρόμβωσης και της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Ευχαριστώ την καθηγήτρια Πνευμονολογίας κυρία Μάλλη Φωτεινή για την υπομονή της και την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε για την συγγραφή και την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που μου εμφύσησε την επιθυμία για κατάκτηση όλο και περισσότερων πνευματικών κορυφών στη ζωή μου με το ασίγαστο παράδειγμά της και βεβαίως, τελευταίο αλλά καθόλου ασήμαντο, τον σύντροφό μου που με στήριξε μέσα από πολλές δυσκολίες να διαλέγω πάντα το δρόμο της αρετής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η συσχέτιση του καρκίνου του πνεύμονα και της πνευμονικής εμβολής ως προς την νοσηρότητα και την επιβίωση του ασθενούς μετά από την εμφάνιση της τελευταίας. Εξετάζονται τα χαρακτηριστικά που εμφανίζει ο ογκολογικός ασθενής που συντείνουν στην εμφάνιση της πνευμονικής εμβολής, τα κριτήρια που θα διευκολύνουν τον ιατρό των επειγόντων για ταχύτερη και ορθότερη επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν στις κατάλληλες ανά περίπτωση εργαστηριακές αλλά και απεικονιστικές εξετάσεις αλλά και την διαστρωμάτωση κινδύνου μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Τα στοιχεία αυτά αποτελούν σημαντικές προϋποθέσεις για να μπορέσει να λάβει ο ασθενής την ενδεδειγμένη θεραπεία. Αυτό ισχύει τόσο σε ασθενείς με συνθήκες επείγοντος όσο και σε σταθερούς, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που η πνευμονική εμβολή αποτελεί τυχαίο εύρημα και τέλος σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση για την κυρίαρχη νόσο.

Λέξεις - Κλειδιά: Καρκίνος πνεύμονα, πνευμονική εμβολή,
Αντιθρομβωτική αγωγή

ABSTRACT

This paper presents the correlation between lung cancer and pulmonary embolism in terms of morbidity and survival of the patient after the occurrence of the latter.

The clinical characteristics that the oncological patient has, are taken under investigation because they contribute to the pulmonary embolism, as well as the criteria that will facilitate the physician in the emergency department for a faster and correct triage of patients who have to be submitted to the appropriate laboratory and imaging procedures per case, as well as the risk stratification after the confirmation of the diagnosis.

These elements are important preconditions for the patient to receive the appropriate treatment either in a high risk condition or in stable patients or in asymptomatic patients for whom pulmonary embolism is an incidental finding and finally in patients with lung cancer who underwent surgical treatment for the predominant disease.

Key words: Lung cancer, pulmonary embolism, Antithrombotic treatment

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
Επιδημιολογία.....	10
Διαλογή ασθενών που η πνευμονική εμβολή είναι πιθανή διάγνωση	11
Χρήση ιατρικών κλιμάκων αξιολόγησης πιθανότητας ύπαρξης θρομβοεμβολικής νόσου. 11	
Well's score.....	12
Geneva score.....	12
Εργαστηριακές εξετάσεις	24
Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης πνευμονικής εμβολής	25
1. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την υπερπηκτικότητα	25
2. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον τύπο και την έκταση του καρκίνου.....	25
3. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τα ατομικά χαρακτηριστικά- συννοσηρότητες	26
4. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή ως προς το γενετικό υπόβαθρο	27
5. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή ως προς τους παράγοντες πήξης.....	29
6. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη χημειοθεραπεία και στοχευμένες αντικαρκινικές θεραπείες ή ανοσοθεραπεία	30
7. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την χειρουργική επέμβαση για θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα	32
Άλλες αιτίες.....	33
Ασυμπτωματική Πνευμονική εμβολή.....	34
Μεγάλης έκτασης ή μαζική πνευμονική εμβολή	34
Θεραπεία της πνευμονικής εμβολής.....	36
Σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή.....	36
Θεραπεία αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών	38
Πρωτογενής προφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους	39
Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.....	39
Ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών	40
Αποτελεσματικότητα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών	41

Σύγκριση μεταξύ θεραπευτικών επιλογών	46
Θεραπεία ασθενών με ασυμπτωματική πνευμονική εμβολή	49
Θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία για τον καρκίνο.....	51
Ημέρα της επέμβασης.....	51
Άμεση μετεγχειρητική περίοδος.....	51
Θεραπεία της πνευμονικής εμβολής μετά από την χειρουργική θεραπευτική παρέμβαση για το καρκίνο του πνεύμονα.....	52
Φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα.....	52
Μέλλον της αντιμετώπισης των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα	58
Πρόγνωση των ασθενών.....	61
Συζήτηση	62
Βιβλιογραφία.....	64

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος είναι η πάθηση που προκαλείται από ανεξέλεκτη ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων. Οι τύποι του καρκίνου του πνεύμονα είναι

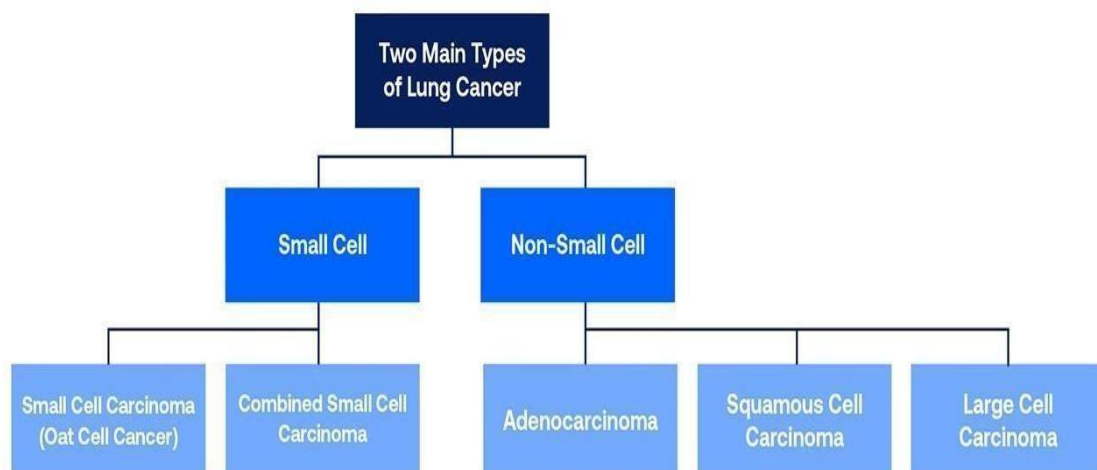
1) ο μικροκυτταρικός,

με υποτύπους το μικροκυτταρικό καρκίνωμα (Oat cell carcinoma) και το μικτοκαρκίνωμα, (combined Small cell Carcinoma) και

2) ο μη μικροκυτταρικός

με υποτύπους το αδеноκαρκίνωμα, το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και το πλακώδες.

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος εμφανίζεται ως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και ως η πνευμονική εμβολή που ορίζεται ως η παρουσία ελλείματος πλήρωσης της πνευμονικής αρτηρίας που υπάρχει σε τουλάχιστον 2 συνεχόμενες τομές εικόνας και βρίσκεται κεντρικά εντός του αγγείου ή με οξεία γωνία στην επιφάνεια επαφής με το τοίχωμα του αγγείου ¹ ή κατά άλλη μελέτη ως παρουσία υλικού που αποφράσσει μερικώς ή ολικά τον αυλό της που έχει μεταφερθεί από άλλο σημείο του σώματος και είναι ορατή σε 2 τουλάχιστον διαδοχικές λήψεις στην αξονική τομογραφία πνευμονικών αρτηριών ².



(εικόνα στην ιστοσελίδα της American Lung Association)

Επιδημιολογία

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο καρκίνος του πνεύμονα έχει υψηλό ποσοστό εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου και αποτελεί τον πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο και την κύρια αιτία θανάτου στους άνδρες παγκοσμίως, όπως και στις γυναίκες στις ανεπτυγμένες χώρες.³ Η εμφάνιση πνευμονικής εμβολής σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Αποτελεί δε μάλιστα την τρίτη αιτία οξέος καρδιαγγειακού συνδρόμου μετά το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.⁴

Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έχουν 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν πνευμονική εμβολή σε σύγκριση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε ελέγχους, ένα έτος πριν τεθεί η διάγνωση του καρκίνου⁵ όπως επίσης και ότι ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η έκτη πιο συχνή κακοήθεια που είναι υπεύθυνη για πνευμονική εμβολή⁶

Ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που αναπτύσσουν θρομβοεμβολική νόσο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας κατά 50% από αυτούς τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν θρομβοεμβολική νόσο. Η ολική επιβίωση μετά τη διάγνωση της θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα κυμαίνεται από 14,2 ως 23,4 μήνες ενώ αντίστοιχοι ασθενείς χωρίς θρομβοεμβολική νόσο έχουν ολική επιβίωση 24.4 ως 45.8 μήνες.^{54 55} Το ποσοστό θνησιμότητας 1 έτους μετά τη διάγνωση θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι 60,7%.⁵⁶

Το διάμεσο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα έως τη διάγνωση της θρομβοεμβολικής νόσου περίπου κυμαίνεται από 1,4 μήνες έως 2,9 μήνες. Όσον αφορά τη σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών παρουσιάσεων της VTE λόγω ύπαρξης καρκίνου του πνεύμονα, ταυτόχρονη DVT και PE υποδηλώνει σοβαρότερη κατάσταση του καρκίνου του πνεύμονα

Διαλογή ασθενών που η πνευμονική εμβολή είναι πιθανή διάγνωση

Στην Αμερική που η ιατρική μελετάται και ως προς την παράμετρο κόστους-οφέλους δημιουργήθηκε μια κοινή ομάδα εργασίας μεταξύ της Αμερικανικής εταιρείας Θώρακα και του Αμερικανικού κολλεγίου ιατρών νοσημάτων θώρακος και εξέδωσαν πέντε οδηγίες. Μια από αυτές ήταν και η πραγματική ένδειξη για υποβολή του ασθενούς σε αξονική αγγειογραφία θώρακος για ανεύρεση πιθανής πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα και αρνητικά αποτελέσματα μιας δοκιμασίας υψηλής ευαισθησίας D-dimer.

Δεδομένα από πολλές ΗΜΟ's δηλαδή ομίλους ιατρικής ασφάλισης που παρέχουν υπηρεσίες υγείας έναντι πάγιας ετήσιας αμοιβής, δείχνουν ότι η χρήση αξονικής πνευμονικής αγγειογραφίας αυξήθηκε 14 φορές από 0,3 σε 4,0 ανά 1.000 δικαιούχους μεταξύ 2000 και 2008.⁷ Αυτές οι αξονικές τομογραφίες πραγματοποιούνται συχνά σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για την εξέταση.

Για παράδειγμα, σε μια πολυκεντρική μελέτη, το 55% των αξονικών τομογραφιών των πνευμονικών αρτηριών διεξήχθη σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα για πνευμονική εμβολή με βάση το Geneva score, την εργαστηριακή τιμή των D dimer ή και τα δύο. Άλλη μια πολυκεντρική μελέτη βρήκε ο μέσος αριθμός των αξονικών αγγειογραφιών πνευμονικών αρτηριών που πραγματοποιήθηκε ανά επιβεβαιωμένη πνευμονική εμβολή στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν 7,6 (έναντι 1,5 στην Ευρώπη) όπου η αξονική τομογραφία προοριζόταν για ασθενείς με υψηλότερη πιθανότητα πνευμονικής εμβολής.

Χρήση ιατρικών κλιμάκων αξιολόγησης πιθανότητας ύπαρξης θρομβοεμβολικής νόσου.

Οι παρακάτω κλίμακες αξιολόγησης πιθανής παρουσίας πνευμονικής εμβολής χρησιμοποιούνται υπό την προϋπόθεση ότι το ιστορικό και η κλινική εξέταση κατευθύνουν στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Η πρώτη κλίμακα δημιουργήθηκε το 1998.

Well's score

Αξιολογεί την πιθανότητα ένας ασθενής να έχει πνευμονική εμβολή. Τα στοιχεία του ατομικού ιατρικού ιστορικού που το αποτελούν είναι

- Ακινητοποίηση τουλάχιστον 3 ημερών ή χειρουργική επέμβαση τις προηγούμενες 4 εβδομάδες
- Αιμόπτυση
- Κακοήθεια με θεραπεία εντός 6 μηνών ή ανακουφιστική θεραπεία καρκίνου.

Αντικειμενικά:

- Η ΠΕ είναι η πιο πιθανή διάγνωση ή εξίσου πιθανά συμπτώματα της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης
- Η διαγνωσμένη πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση στο παρελθόν

Κλινικά ευρήματα όπως

- η καρδιακή συχνότητα άνω των 100 σφύξεων ανά λεπτό.
- Κλινικά σημεία και συμπτώματα της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης

Διαστρωμάτωση κινδύνου:

- 1 βαθμός, ο ασθενής ανήκει σε ομάδα μικρού κινδύνου
- 2 βαθμοί, ο ασθενής ανήκει σε ομάδα μέτριου κινδύνου
- 7 βαθμοί, ο ασθενής ανήκει σε ομάδα αυξημένου κινδύνου

Geneva score

- Ηλικία άνω των 65 ετών
- Ιστορικό περιφερικής θρομβοεμβολικής νόσου ή πνευμονικής εμβολής
- Χειρουργική επέμβαση (υπό γενική αναισθησία) ή κάταγμα κάτω άκρου τον προηγούμενο μήνα
- Ενεργή κακοήθης κατάσταση

- Συμπαγής όγκος ή αιματολογική κακοήθης πάθηση, επί του παρόντος ενεργή ή θεραπευμένη <1 έτος
- Ομόπλευρος πόνος στα κάτω άκρα
- Αιμόπτυση
- Καρδιακή συχνότητα <75
- ή καρδιακή συχνότητα έως 94
- ή συχνότητα >95
- Πόνος στην ψηλάφηση των κάτω άκρων και μονόπλευρο οίδημα

Διαστρωμάτωση κινδύνου:

3 Βαθμοί, Ομάδα χαμηλού κινδύνου

4 Βαθμοί, Ομάδα μέτριου κινδύνου

11 Βαθμοί, Ομάδα υψηλού κινδύνου

Πέρα όμως από τις κλασικές, παλαιότερα χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης η έρευνα έχει μελετήσει και αναδείξει πληθώρα κλιμάκων. Τα σύγχρονα μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο για περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο στις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν κυρίως την KS, την κλίμακα Vienna, την PROTECHT, την CONKO, την ONKOTEV, την COMPASS-CAT, την Tic-Onco και την κλίμακα CATS/MICA. Η κλίμακα Vienna, η PROTECHT, η CONKO και ONKOTEV είναι στην πραγματικότητα τροποποιημένη η κλίμακα Khorana.

Η KS (κλίμακα Khorana) αποτελείται από την πρωτοπαθή περιοχή εμφάνισης καρκίνου, τον αριθμό αιμοπεταλίων προ χημειοθεραπείας $350 \times 10^9/L$ ή περισσότερο, το επίπεδο αιμοσφαιρίνης $<100 \text{ g/L}$ ή/και χρήση παραγόντων διέγερσης ερυθρών αιμοσφαιρίων, τον αριθμό λευκοκυττάρων $>11 \times 10^9/L$ και το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) 35 kg/m^2 ή περισσότερο. Ως η πιο εκτενώς επικυρωμένη κλίμακα αξιολόγησης κινδύνου VTE για ασθενείς με καρκίνο, η KS δεν έχει πολύ καλή απόδοση στην αξιολόγηση κινδύνου VTE ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν σταθερά την κακή απόδοση της KS στην αξιολόγηση κινδύνου VTE ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, σε σύγκριση με την αρχική KS, μια τροποποιημένη που ενσωμάτωσε τα D-dimer είχε υψηλότερη προγνωστική αξία για τον κίνδυνο εμφάνισης VTE σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Η ευαισθησία της είναι αρκετά υψηλή ώστε να

αναγνωρίζει πλήρως την VTE υψηλού κινδύνου όταν η τιμή αποκοπής είναι στο 2,51. Επιπλέον, η KS είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα σε ασθενείς με αδеноκαρκίνωμα του πνεύμονα που λαμβάνουν πρώτης γραμμής ή επικουρική χημειοθεραπεία.

Η κλίμακα COMPASS-CAT αποτελείται από την αντι-ορμονική θεραπεία ή τη θεραπεία ανθρακυκλίνης, το χρόνο από τη διάγνωση του καρκίνου (6 μήνες), τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα, το προχωρημένο στάδιο καρκίνου, τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, την πρόσφατη νοσηλεία, το ιστορικό VTE και τον αριθμό αιμοπεταλίων $350 \times 10^9/L$.

Η κλίμακα ONKOTEV είναι ένα βέλτιστο μοντέλο για την αξιολόγηση της εμφάνισης VTE σε νοσηλευόμενους ιατρικούς ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, αλλά ενδέχεται να μην είναι εξίσου αποτελεσματική για περιπατητικούς ή χειρουργικούς ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

Η αποτελεσματικότητα της αξιολόγησης κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου μεταξύ των βαθμολογιών Khorana, PROTECHT, CONKO και COMPASS-CAT συγκρίθηκε για 118 μη νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Μόνο η κλίμακα COMPASS-CAT εντόπισε το 100% των ασθενών που ανέπτυξαν VTE και διέκρινε καλύτερα τους ασθενείς σε υψηλό από εκείνους με χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου ⁷²

Ο παρατιθέμενος πίνακας είναι από το άρθρο Management of venous thromboembolism in patients with lung cancer: A state-of-the-art review, (Wei Xiong, Xuejun Guo, He Du, Mei Xu, Yunfeng Zhao).

Πίνακας 1 Σύγκριση της απόδοσης μεταξύ έγκυρων RAM VTE που σχετίζονται με τον καρκίνο σε κατευθυντήριες γραμμές σε ιατρικούς ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα

RAMs	Στοιχεία	Βαθμολογία	Υψηλός κίνδυνος	Επικύρωση σε περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα	Επικύρωση σε νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα
Khorana	Περιοχή εμφάνισης καρκίνου		Βαθμολογία ≥ 3	Όχι	Όχι
	Περιοχή εμφάνισης πολύ υψηλού κινδύνου 2 (στομάχι, πάγκρεας)				
	Περιοχή εμφάνισης υψηλού κινδύνου 1 (πνεύμονας, λέμφωμα, γυναικολογική, κύστη, όρχεις)				
	Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 350 \times 10^9/L$	1			
	Αιμοσφαιρίνη $< 100 \text{ g/L}$ ή/και χρήση ESA	1			
	Αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων $> 11 \times 10^9/L$	1			
	$\Delta M \Sigma \geq 35 \text{ kg/m}^2$	1			
Vienna	κλίμακα Khorana		Βαθμολογία ≥ 3	Άγνωστο	Άγνωστο
	Δ -διμερή $\geq 1.44 \text{ } \mu\text{g/mL}$	1			
	Διαλυτή P-σελεκτίνη $\geq 53.1 \text{ ng/mL}$	1			
PROTECHT	κλίμακα Khorana		Βαθμολογία ≥ 3	Όχι	Όχι
	Χημειοθεραπεία με γεμισταβίνη	1			
	Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα	1			
CONKO	κλίμακα Khorana με $\Delta M \Sigma \geq 35 \text{ kg/m}^2$ αντιξαθιστούμενη με ECOG PS ≥ 2	1	Βαθμολογία ≥ 3	Όχι	Όχι
ONKOTEV	κλίμακα Khorana > 2	1	Βαθμολογία ≥ 2	Άγνωστο	Ναι
	Μεταστατική νόσος	1			
	Προηγούμενη VTE	1			
	αγγειακή/λεμφική μακροσκοπική συμπίεση	1			
COMPASS-CAT	Θεραπεία με ανθρακυκλίνη	6	Βαθμολογία ≥ 7	Ναι	Όχι
	Χρόνος από τη διάγνωση του καρκίνου ≤ 6 μήνες				
	CVC	3			
	Προχωρημένο στάδιο καρκίνου	2			
	Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου	5			
	Νοσηλεία για οξεία ιατρική ασθένεια	2			
	Ιστορικό VTE	1			
	Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 350 \times 10^9/L$	2			
Tic-Onco	$\Delta M \Sigma > 25 \text{ kg/m}^2$	Δεν	$\geq$ σημείο που αναφέρεται	Άγνωστο	Άγνωστο
	Οικογενειακό ιστορικό		μεγιστοποιεί τον δείκτη		
	Περιοχή εμφάνισης καρκίνου		Youden		
	HR				
	VHR				

	Στάδιο καρκίνου				
	GRS				
	rs2232698				
	rs6025				
	rs5985				
	rs4524				
CATS/MICA	περιοχή εμφάνισης καρκίνου Δ-διμερή	Nomogram	Βαθμολογία ≥110	Άγνωστο	Όχι
BMI, Δείκτης Μάζας Σώματος; CVC, central venous catheter, κεντρικός φλεβικός καθετήρας; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESA, παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης; GRS, βαθμολογία γενετικού κινδύνου; HR, υψηλός κίνδυνος; RAMs, μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου; VHR, πολύ υψηλός κίνδυνος; VTE, φλεβική θρομβοεμβολή.					

Σύγκριση της απόδοσης των επικαιροποιημένων μοντέλων εκτίμησης κινδύνου της εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου που σχετίζεται με την παρουσία καρκίνου, σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, που αναφέρονται στις κατευθυντήριες γραμμές.

1) Khorana

Χαρακτηριστικά που αξιολογούνται είναι:

- Η εντόπιση του καρκίνου

Θεώρηση ως πάρα πολύ αυξημένου κινδύνου η εντόπιση στον στόμαχο και το πάγκρεας να λαμβάνουν 2 βαθμούς

Πολύ αυξημένου κινδύνου η εντόπιση στον πνεύμονα, το λέμφωμα, τον γυναικολογικό καρκίνο, την ουροδόχη κύστη και στους όρχεις που λαμβάνουν 1 βαθμό

- Τιμή αιμοπεταλίων άνω του $350 \times 10^9 / L$ που λαμβάνει 1 βαθμό
- Τιμή αιμοσφαιρίνης κάτω του $100 g/L$ και/ή χρήση ερυθροποιητίνης που λαμβάνει έναν βαθμό
- Τιμή λευκών αιμοσφαιρίων $11 \times 10^9 / L$ που λαμβάνει 1 βαθμό
- Δείκτης μάζας σώματος άνω ή ίσος με 35 κιλά ανά τετραγωνικό μέτρο που λαμβάνει 1 βαθμό

Το μοντέλο αυτό δεν έχει επικαιροποιηθεί ούτε για νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ούτε για περιπατητικούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

Αν ο ασθενής συγκεντρώνει 3 ή περισσότερους βαθμούς θεωρείται υψηλού κινδύνου.

2) Vienna

Χαρακτηριστικά που αξιολογούνται:

- Το σύνολο των βαθμών από την κλίμακα Khorana

- Τιμή δ διμερών άνω ή ίσα του 1,44mg/mL που λαμβάνει 1 βαθμό
- Τιμή της διαλυτής P-σελεκτίνης άνω ή ίση με 53.1 ng/mL που λαμβάνει 1 βαθμό

Το μοντέλο αξιολόγησης δεν έχει επικαιροποιηθεί ούτε για νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ούτε για περιπατητικούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

Αν το σύνολο βαθμών που συγκεντρώνει ένας ασθενής είναι 3 ή περισσότερο τότε βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο.

3) Protecht

Χαρακτηριστικά που αξιολογούνται

- Το σύνολο των βαθμών από την κλίμακα Khorana
- Η χορήγηση χημειοθεραπείας που συμπεριλαμβάνει γεμισταμπίνη με προσθήκη 1 βαθμού
- Η χορήγηση χημειοθεραπευτικού με συστατικό την πλατίνα με προσθήκη 1 βαθμό.

Το μοντέλο αξιολόγησης δεν έχει επικαιροποιηθεί ούτε για νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ούτε για περιπατητικούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

Ο ασθενής κρίνεται να είναι αυξημένου κινδύνου αν συγκεντρώνει 3 ή περισσότερους βαθμούς.

4) CONKO

Χαρακτηριστικά που αξιολογούνται

- Το σύνολο των βαθμών από την κλίμακα Khorana αντικαθιστώντας τον παράγοντα δείκτη μάζας σώματος από τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς όπως έχει οριστεί από την Ανατολική συνεργατική ογκολογική ομάδα. Αν η λειτουργική κατάσταση είναι ίση ή μεγαλύτερη του 2 τότε λαμβάνει 1 βαθμό

Η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς ορίζεται ως ακολούθως

- Βαθμός 0

όταν ο ασθενής είναι πλήρως λειτουργικός και είναι ικανός να συνεχίσει όλες τις καθημερινές του δραστηριότητες χωρίς περιορισμό, όπως και πριν από τη διάγνωση του καρκίνου

- Βαθμός 1

Όταν ο ασθενής έχει περιορισμό σε σωματική έντονη δραστηριότητα αλλά είναι περιπατητικός και ικανός να εκτελεί εργασίες ελαφράς έντασης φόρτισης ή να είναι καθιστός

- Βαθμός 2

Όταν ο ασθενής είναι ικανός για να αυτοεξυπηρετηθεί αλλά ανίκανος να διενεργεί οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα. Δύναται να είναι εναργής πάνω από το μισό της ημέρας που δεν κοιμάται.

- Βαθμός 3

Όταν ο ασθενής είναι ικανός για περιορισμένη αυτοεξυπηρέτηση. Όταν είναι κατακεκλημένος ή καθιστός σε καρέκλα πάνω από το μισό των ωρών που δεν κοιμάται

- Βαθμός 4

Όταν ο ασθενής είναι πλήρως ανενεργός. Δεν δύναται να φροντίσει καθόλου τον εαυτό του και είναι εντελώς περιορισμένος στην κλίνη του ή σε καρέκλα.

- Βαθμός 5

Αποβιώσαντες

Το μοντέλο αξιολόγησης CONKO δεν έχει επικαιροποιηθεί ούτε για νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ούτε για περιπατητικούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

Ο ασθενής κρίνεται να είναι αυξημένου κινδύνου αν συγκεντρώνει 3 ή περισσότερους βαθμούς.

5) ONKOTEV

Χαρακτηριστικά που αξιολογούνται

- Το σύνολο των βαθμών από το Khorana score αν αυτό είναι μεγαλύτερο του 2 για το οποίο λαμβάνει 1 βαθμό
- Την ύπαρξη μεταστατικής νόσου για την οποία λαμβάνει 1 βαθμό
- Ύπαρξη στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς εκδήλωση θρομβοεμβολικής νόσου το οποίο λαμβάνει 1 βαθμό
- Ύπαρξη φλεβικής ή λεμφογενούς μακροσκοπική συμπίεση που λαμβάνει 1 βαθμό

Το μοντέλο αξιολόγησης έχει επικαιροποιηθεί για νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς αλλά δεν είναι γνωστό αν έχει επικαιροποιηθεί για περιπατητικούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

Ο ασθενής κρίνεται να είναι αυξημένου κινδύνου αν συγκεντρώνει 2 ή περισσότερους βαθμούς.

6) COMPASS-CAT

Χαρακτηριστικά που αξιολογούνται

- Χημειοθεραπεία που συμπεριλαμβάνει ανθρακυκλίνη που λαμβάνει 6 βαθμούς

- Αν το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα είναι μικρότερο των 6 μηνών που λαμβάνει 4 βαθμούς
- Η ύπαρξη τοποθέτησης κεντρικού φλεβικού καθετήρα που λαμβάνει 3 βαθμούς
- Προχωρημένο στάδιο καρκίνου που λαμβάνει 2 βαθμούς
- Ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που λαμβάνει 5 βαθμούς
- Νοσηλεία με ένδειξη οξείας κατάστασης που λαμβάνει 2 βαθμούς
- Ύπαρξη ατομικού ιστορικού με θρομβοεμβολική νόσο που λαμβάνει 1 βαθμό.
- Αριθμός αιμοπεταλίων άνω των 350×10^9 που λαμβάνει 2 βαθμούς.

Το μοντέλο αξιολόγησης έχει επικαιροποιηθεί για περιπατητικούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς αλλά όχι για νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς

Ο ασθενής κρίνεται να είναι αυξημένου κινδύνου αν συγκεντρώνει 7 ή περισσότερους βαθμούς.

7) Tic- Onco

Χαρακτηριστικά που αξιολογούνται

- Ύπαρξη δείκτη μάζας σώματος άνω των 25 κιλών ανά τετραγωνικό μέτρο
- Το οικογενειακό ιστορικό
- Η πρωτοπαθής εντόπιση του πνεύμονα που χαρακτηρίζεται ως αυξημένου ή πολύ αυξημένου κινδύνου όπως στην κλίμακα Khorana
- Σταδιοποίηση του καρκίνου
- Σύνολο των βαθμών από το γενετικό κίνδυνο επί παρουσίας των πολυμορφισμών απλών νουκλεοτιδίων, αυτά που φαίνεται πως επιδρούν στην εμφάνιση της θρομβοεμβολικής νόσου είναι τα
 - rs2232698
 - rs6025
 - rs5985
 - rs4524

Αυτό το μοντέλο εκτίμησης κινδύνου δεν αναφέρεται σε βαθμούς αλλά σε όσα περισσότερα στοιχεία συγκεντρώνει που να αυξάνουν τον Youden index που είναι ένα ενιαίο στατιστικό.

Το μοντέλο αξιολόγησης δεν είναι γνωστό αν έχει επικαιροποιηθεί για νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ούτε για περιπατητικούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

8) CATS/MICA

Χαρακτηριστικά που αξιολογούνται

- Εντόπιση πρωτοπαθούς καρκίνου
- Δ διμερή

Το σύνολο της βαθμολογίας είναι ένα νομόγραμμα και ασθενείς αυξημένου κινδύνου θεωρούνται αυτοί που συγκεντρώνουν άνω των 110 βαθμών.

Το μοντέλο αξιολόγησης δεν είναι γνωστό αν έχει επικαιροποιηθεί για νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ούτε για περιπατητικούς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

Και ενώ οι παραπάνω κλίμακες χρησιμοποιούνται για τους ασθενείς με καρκίνο εν γένει, οι παρατιθέμενες κλίμακες στον επόμενο πίνακα σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα.

Κλίμακα ROADMAP-CAT

Η μελέτη ROADMAP-CAT καθόρισε μια κλίμακα αξιολόγησης κινδύνου VTE για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα. Σύμφωνα με την κλίμακα ROADMAP-CAT, οι ασθενείς με προπηκτικό χρόνο πήξης που εξαρτάται από τα φωσφολιπίδια (Procoag-PPL) <44 s και μέσο δείκτη ρυθμού παραγωγής θρομβίνης (MRI) <125 nM/λεπτό στρωματοποιούνται στην ομάδα υψηλού κινδύνου VTE, ενώ αυτοί με procoag-PPL >44 s ή μαγνητική τομογραφία >125 nM/min στρωματοποιούνται σε ενδιάμεση ή χαμηλού κινδύνου ομάδα VTE. Με βάση αυτή τη διαστρωμάτωση, η ευαισθησία και ο ειδικός χαρακτήρας για την αξιολόγηση της ανάπτυξης VTE ήταν 88% και 52% σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα, αντίστοιχα. Η μέτρηση των προαναφερθέντων βιοδεικτών και η ενσωμάτωσή τους στην κλίμακα COMPASS-CAT βελτιώνει σημαντικά την ικανότητα αυτού του μοντέλου να διαστρωματώνει τους ασθενείς σε διαφορετικά στρώματα κινδύνου VTE.

Κλίμακα Alexander

Οι Alexander et al καθιέρωσαν μια κλίμακα αξιολόγησης κινδύνου VTE που αποτελείται από το ινωδογόνο $\geq 4,0$ g/L καθώς και το Δ-διμερές $\geq 0,5$ mg/L, Δ-διμερές $\geq 1,5$ mg/L κατά την έναρξη και Δ-διμερές $\geq 1,5$ mg/L τον 1ο μήνα για ασθενείς με ΜΜΚΠ. Με αυτή την κλίμακα αξιολόγησης κινδύνου VTE, η συχνότητα εμφάνισης VTE ήταν 27% και 0% στις ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου VTE, αντίστοιχα.

Κλίμακα Li

Οι Li et al καθιέρωσαν μια κλίμακα αξιολόγησης κινδύνου VTE που αποτελείται από άνδρες, ηλικίας ≥ 65 ετών, κλινικό στάδιο σε III-IV, αδενοκαρκίνωμα, ιστορικό χημειοθεραπείας, ιστορικό χειρουργικής επέμβασης, Δ-διμερές $>0,55$ mg/L και ιστορικό CVC για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Αυτή η κλίμακα αξιολόγησης κινδύνου VTE πέτυχε σωστή διαστρωμάτωση υψηλού και χαμηλού κινδύνου VTE για 496 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα στην ομάδα ανάπτυξης μοντέλου και 331 στην ομάδα επικύρωσης (C-στατιστική 0,819 και 0,827, αντίστοιχα)

Κλίμακα θρομβο-μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Η εν λόγω κλίμακα αξιολόγησης καθιερώθηκε ειδικά για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Αποδίδει 1 και 3 βαθμούς στις τιμές υψηλού βαθμού του παράγοντα πήξης VIII και της διαλυτής P-σελεκτίνης, αντίστοιχα. Είχε σημαντικά καλύτερη απόδοση από τη βαθμολογία Khorana στην πρόβλεψη της ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου για 90 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) 0,93 έναντι 0,55, ευαισθησία 94,4% έναντι 35,0%, ειδικότητα 93,1% έναντι 60,0%).

Αυξητική βαθμολογία-VTE/NEJ037

Ένα νέο εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο σε προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα χρησιμοποιώντας το σύνολο δεδομένων της μελέτης Rising-VTE/NEJ037 που ενσωμάτωσε γυναικείο φύλο, αδενοκαρκίνωμα, λειτουργική κατάσταση, το σύστημα σταδιοποίησης TNM: (μέγεθος όγκου, παρουσία παθολογικών λεμφαδένων, παρουσία μετάστασης), αριθμό λεμφοκυττάρων, αριθμό αιμοπεταλίων, θραύσμα προθρομβίνης 1+2 και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η AUC του για την εκτίμηση κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ήταν 0,751 (0,692-0,809) ($p < 0,001$).

Κλίμακα SII

Όσον αφορά την κλίμακα SII, ένα νέο νομογράφημα πρόβλεψης που αναπτύχθηκε πρόσφατα με βάση τον Συστημικό Ανοσοφλεγμονώδη Δείκτη (SII) για τον κίνδυνο VTE σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που ενσωματώνει την ηλικία, τη μετάσταση, την

αντικαρκινική θεραπεία, την αιμοσφαιρίνη <100 g/L, SII >851,51×10⁹ /L και το διπλό Δ-διμερές έδειξε καλύτερη προγνωστική απόδοση από την KS (AUC, 0,708 (0,643-0,772) έναντι 0,600 (0,531-0,699)).

Από το ίδιο άρθρο (Management of venous thromboembolism in patients with lung cancer: A state-of-the-art review, Wei Xiong, Xuejun Guo, He Du, Mei Xu, Yunfeng Zhao)

Πίνακας 2 RAMs ειδικά για την αξιολόγηση κινδύνου VTE σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα				
RAMs	Στοιχεία	Βαθμολογία	Υψηλός κίνδυνος	AUC σε επικύρωση
ROADMAP-CAT	Procoag-PPL <44 s, και MRI <125 nM/min	1	Βαθμολογία=1	0.77
Κλίμακα Alexander	Ινωδογόνο έναρξης ≥4.0 g/L και Δ-διμερές έναρξης ≥0.5 mg/L	1	Βαθμολογία ≥1	0.67(0.61-0.73)
	Δ-Διμερές έναρξης ≥1.5 mg/L	1		
	Δ-διμερές 1ου μήνα ≥1.5 mg/L	1		
Κλίμακα Li	Άνδρας	1	Βαθμολογία ≥6	0.827 (0.782-0.866)
	ηλικία ≥65 ετών	1		
	Κλινικό στάδιο σε III-IV	1		
	αδενοκαρκίνωμα	1		
	Ιστορικό χημειοθεραπείας	1		
	Ιστορικό επεμβάσεων	1		
	Δ-διμερές >0.55 mg/L	1		
	Ιστορικό CVC	2		
Thrombo-NSCLC	FVIII (%) ≥241%	1	Βαθμολογία ≥3	0.93 (0.87-0.98)
	Διαλυτή P-σελεκτίνη ≥20.4 mADU	3		
Rising-VTE/NEJ037	Γυναίκα	1	Βαθμολογία ≥5	0.751 (0.692-0.809)
	Αδενοκαρκίνωμα	1		
	TNM ≥3	1		
	βαθμολογία PS ≥1	1		
	Ποσοστό λεμφοκυττάρων <18%	1		
	Αριθμός αιμοπεταλίων <280 000/μL	1		
	Θραύσμα προθρομβίνης 1+2 ≥325 pmol/L	1		
	Διαστολική αρτηριακή πίεση ≥70 mmHg	1		
SII	Ηλικία	Νομογράφημα	Δεν αναφέρεται	0.708 (0.643-0.772)
	Μετάσταση			
	Αντικαρκινική θεραπεία			

Nomogram of Li	Αιμοσφαιρίνη <100 g/L	Νομογράφημα	Βαθμολογία ≥131	0.813 (0.737-0.890)
	SII >851.51×10 ⁹ /L			
	Δ-διμερές >διπλό			
	Ηλικία			
	ΔΜΣ			
	Χρόνος λειτουργίας			
	CA15-3			
	CUS			
AUC, περιοχή κάτω από την καμπύλη; BMI, δείκτης μάζας σώματος; CA15-3, αντιγόνο υδατανθράκων 15-3; CUS, υπερηχογράφημα συμπίεσης; CVC, κεντρικός φλεβικός καθετήρας; FVIII, παράγοντας πήξης VIII; mADU, Μονάδες χιλιοστιαίας αυθαίρετης πυκνότητας; MRI, δείκτης μέσου ρυθμού παραγωγής θρομβίνης; Procoag-PPL, προπηκτικός χρόνος πήξης που εξαρτάται από τα φωσφολιπίδια; PS, κατάσταση απόδοσης; RAMs, μοντέλ αξιολόγησης κινδύνου; SII, Συστημικός Ανοσοφλεγμονώδης Δείκτης; TNM, μετάσταση όγκου; VTE, φλεβική θρομβοεμβολή.				

Κλίμακες αξιολόγησης για χειρουργική επέμβαση

Ο μετεγχειρητικός κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου είναι υψηλός για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του όγκου. Ως εκ τούτου, ορισμένες μελέτες στόχευσαν να προσδιορίσουν τη βαθμολογία αξιολόγησης κινδύνου ειδικά για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση όγκου. Επιπρόσθετα οι κλίμακες Caprini και Noogram of Li είναι αυτές που χρησιμοποιούνται για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις λόγω του καρκίνου του πνεύμονα.

Κλίμακα Caprini

Το μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου, της Caprini είναι ένα δυναμικό εργαλείο που απαιτεί συνεχή αξιολόγηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Παρέχει μια συνεπή, ακριβή και αποτελεσματική προσέγγιση για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου και την επιλογή της θρομβοπροφύλαξης. Η κλίμακα Caprini έχει επικυρωθεί σε περισσότερους από 250.000 ασθενείς σε περισσότερες από 100 κλινικές δοκιμές παγκοσμίως.⁷³ Μια αναδρομική μελέτη επικύρωσε την αποτελεσματικότητα της κλίμακας Caprini σε 232 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομές για καρκίνο του πνεύμονα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μετεγχειρητική συχνότητα θρομβοεμβολικής νόσου συσχετίστηκε με μια αυξανόμενη βαθμολογία Caprini.

Μια βαθμολογία Caprini της διαστρωμάτωσης χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου VTE συσχετίστηκε με επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου 0%, 1,7% και 10,3%, αντίστοιχα. Όταν η βαθμολογία Caprini >9 ορίστηκε ως υψηλός κίνδυνος, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια ήταν 83,3%, 60,5% και 61,6% για την πρόβλεψη μετεγχειρητικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Νομογράφημα του Li

Ένα μοντέλο νομογραφήματος για την αξιολόγηση του μετεγχειρητικού κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου καθιερώθηκε σε μια αναδρομική μελέτη 680 διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου του πνεύμονα. Η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, ο χρόνος επέμβασης, το επίπεδο ορού του υδατανθρακικού αντιγόνου (CA) 15-3 πριν από την επέμβαση και το μη φυσιολογικό υπερηχογράφημα συμπίεσης φλεβών (CUS) πριν από τη χειρουργική επέμβαση προσδιορίστηκαν ως οι μεταβλητές σε αυτό το νομόγραμμα. Επέδειξε καλή προγνωστική απόδοση στην ομάδα πρόελευσης (n=475) (AUC 0,792) και στην ομάδα επικύρωσης (n=205) (AUC 0,813), αντίστοιχα. Αυτό το νομογράφημα θα μπορούσε να παρέχει μια ατομική εκτίμηση κινδύνου VTE και να καθοδηγήσει τις αποφάσεις μετεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση όγκου

Εργαστηριακές εξετάσεις

Από τις εργαστηριακές εξετάσεις, ανάλυση με μεγάλη ειδικότητα αποτελεί ο προσδιορισμός των δ διμερών. Πρόσφατες εκτιμήσεις σχετικά με την κατάχρηση απεικονίσεων με αξονική αγγειογραφία πνευμονικών αρτηριών σε ασθενείς με κλινικά ύποπτη πνευμονική εμβολή⁸, οδήγησε στην ανάπτυξη μιας νέα στρατηγικής που συνδυάζει την αξιολόγηση κλινικών πιθανοτήτων και ένα ανώτερο όριο των D-διμερών προσαρμοσμένο στην ηλικία ⁹, προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη διαλογή των ασθενών που πρέπει να υποβληθούν σε διαγνωστική αξονική τομογραφία πνευμονικών αρτηριών.

Αν και αυτή η στρατηγική έχει επικυρωθεί για τον γενικό πληθυσμό ⁹, δεδομένα για ασθενείς με ενεργές κακοήθειες είναι περιορισμένα ¹⁰. Επιπλέον, οι καρκινοπαθείς δεν αποτελούν μια ομοιογενή ομάδα. Είναι δεδομένο ότι οι ασθενείς με καρκίνο έχουν

αυξημένη τιμή δ διμερών, πιθανώς ανάλογα με τον τύπο του όγκου και το στάδιο ^{11,12} αρκετές μελέτες υπογραμμίζουν την επείγουσα ανάγκη καθιέρωσης διαφορετικού ορίου για ασθενείς με καρκίνο με κλινική υποψία ΠΕ, πιθανώς προσαρμοσμένο σε τύπο και στάδιο, προκειμένου να βελτιωθεί η διάγνωση, απόδοση και ελαχιστοποίηση των περιττών απεικονιστικών μελετών ¹⁰.

Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης πνευμονικής εμβολής

Η τριάδα του Virchow περιγράφει τις τρεις ευρείες κατηγορίες παραγόντων που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη θρόμβωση ¹³ και είναι η υπερπηκτικότητα, αιμοδυναμικές αλλαγές (στάση, αναταράξεις) και η ενδοθηλιακή βλάβη/δυσλειτουργία ¹⁴.

1. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την υπερπηκτικότητα

Στους ογκολογικούς ασθενείς στην κατηγορία της υπερπηκτικότητας σημειώνεται μειωμένος χρόνος σχηματισμού θρόμβου, τόσο στον ενδογενή όσο και στον εξωγενή παράγοντα πήξης, αυξημένη σταθερότητα θρόμβου και αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και αιμοπεταλίων ¹⁵ όπως επίσης και αυξημένο θραύσμα προθρομβίνης 1 + 2 (F 1 + 2, δείκτης παραγωγής θρομβίνης) και επίπεδο ανοσολογικής δραστηριότητας του αναστολέα ινωδόλυσης που είναι ενεργοποιήσιμος με θρομβίνη (αναστολή του ινωδολυτικού συστήματος ¹⁶). Ο ιστικός παράγοντας (TF), ο εκκινητής του καταρράκτη πήξης, υπερλειτουργεί σε καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα, πράγμα που σημαίνει ότι ο TF είναι ένας ενεργοποιητής της πήξης στο ευρύ φάσμα των καρκινικών κυττάρων του πνεύμονα ¹⁷. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια μετά τη χημειοθεραπεία έχουν αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα και μπορεί να συμβάλλουν στην υπερπηκτικότητα του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. ¹⁸

2. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον τύπο και την έκταση του καρκίνου

Το αδενοκαρκίνωμα αποτελεί τον πλέον διαδεδομένο ιστολογικό τύπο καρκίνου του πνεύμονα στον οποίο εμφανίζεται πνευμονική εμβολή¹⁹ ακολουθούμενο από το πλακώδες καρκίνωμα και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα.

Επιπρόσθετα σχολιάζοντας την έκταση του όγκου, πνευμονική εμβολή εμφανίζεται σε ασθενείς που ο καρκίνος τους διαγιγνώσκεται σε στάδιο III- IV κατά TNM και φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για εμφάνιση πνευμονικής εμβολής. Αυτό φαίνεται να αποδίδεται στον χαμηλότερο χρόνο πήξης και μεγαλύτερο επίπεδο αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1) σε σύγκριση με ασθενείς σταδίου I/II ²⁰ . Σημαντική είναι η παρουσία διήθησης μείζονος αγγειακού σχηματισμού από τον όγκο. Ακόμη η επείγουσα εισαγωγή του πάσχοντος αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα.

Τα αδενοκαρκινώματα που παράγουν βλεννίνη αντιπροσωπεύουν την ιστολογία που σχετίζεται συχνότερα με την VTE στην LC, καταδεικνύοντας τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο (συχνότητα εμφάνισης: 66,7/1000 άτομα-έτη) από τους ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (συχνότητα εμφάνισης: 21,2/1000 άτομο- έτη). Μια μελέτη μεγάλης κοόρτης που περιελάμβανε 10.598 άτομα με LC μετά από μακρά παρακολούθηση 14 ετών αποκάλυψε ότι ο υπότυπος του αδενοκαρκινώματος ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για VTE. Έχει ανιχνευθεί αυξημένη δραστηριότητα παράγοντα μικροφουσαλιδικού ιστού σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα και αυτό μπορεί να ενοχοποιείται για το υψηλότερο ποσοστό θρόμβωσης για αυτόν τον ιστολογικό τύπο.

3. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τα ατομικά χαρακτηριστικά- συννοσηρότητες

Καταστάσεις όπως η παρουσία χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ²¹, παχυσαρκία, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αναιμία και φυματίωση ^{22, 23} αλλά όχι το κάπνισμα ²⁴ επιπρόσθετα μεγάλες τιμές αιμοσφαιρίνης που σχετίζονται με αύξηση του ιξώδους του αίματος ²¹ θρομβοκυττάρωση, λευκοκυττάρωση Ακινητοποίηση του ασθενούς λόγω

νοσηλείας ²⁵ αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής.

Σε περαιτέρω ανάλυση οι ανωμαλίες στον αριθμό και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, η αυξημένη έκφραση των προθρομβωτικών γονιδίων (ιδιαίτερα των ιστικών παραγόντων), η κυκλοφορία των καρκινικών κυττάρων και των μικροσωματιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο, καθώς και η συνεχής ενεργοποίηση της οδού πήξης συντείνουν στην εμφάνιση θρόμβωσης από την παρουσία καρκίνου (CAT)

Συγκεκριμένα στον καρκίνο του πνεύμονα τα αυξημένα επίπεδα λευκοκυττάρων, η δημιουργία εξωκυτταρικών παγίδων ουδετερόφιλων (NETs), τα θετικά σε παράγοντα ιστού (TF+) μικροκυστίδια (MVs) και η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων έχουν συσχετιστεί.

Η κυτταρική ενεργοποίηση είναι μια από τις κυρίαρχες παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με αδеноκαρκίνωμα πνεύμονα [9].

Η κακή λειτουργική κατάσταση είναι επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας. Η γενετική μετάλλαξη αναστολέα κινάσης τυροσίνης (TKI), πιθανή χειρουργική επέμβαση, θεραπεία με αναστολέα ανοσολογικού σημείου ελέγχου (ICI) είναι οι παράγοντες που μελετούνται τελευταία ως προς το ρόλο τους στην εξέλιξη του ασθενούς με καρκίνο και θρομβοεμβολική νόσο.

4. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή ως προς το γενετικό υπόβαθρο

Σε όλους τους τύπους γενετικών μεταλλάξεων του αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης (TKI) , η παρουσία αναδιάταξης κινάσης αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. ^{58, 59-67}

Αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται με έκφραση υψηλότερου ιστικού παράγοντα (TF) στον όγκο ιστούς ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο. ⁶¹

Εκτός από την ALK, η παρουσία αναδιάταξης του ογκογονιδίου c-ros 1 (ROS1) σχετίζεται επίσης με αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου σε

ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.^{68 65 67-70} Οι ασθενείς αυτοί που έχουν αναδιάταξη ROS1 έχουν παρόμοιο ή και υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου από εκείνους με αναδιάταξη ALK.^{68 65 67} Όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου και επιδερμικής ανάπτυξης μεταλλάξεις υποδοχέα παράγοντα (EGFR) σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή μεταξύ των προηγούμενων μελετών.

Καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης του EGFR και της ανάπτυξης VTE σε ασθενείς με μη μικροκυτταρινό καρκίνο πνεύμονα, δεν βρέθηκε στις περισσότερες μελέτες.^{68 61-67} Ωστόσο, σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, η μετάλλαξη EGFR έχει αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης VTE σε Κινέζους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.⁶⁰ Σε μια άλλη προοπτική μελέτη, η μετάλλαξη EGFR είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μετεγχειρητική ανάπτυξη VTE σε ασθενείς με αδеноκαρκίνωμα πνεύμονα.⁷¹

Τα στοιχεία της σχέσης μεταξύ ανάπτυξης VTE και προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 -συνδέτης. Το 1 (PD-L1) σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι λιγοστό, εκτός από μια αναδρομική μελέτη που αποκάλυψε ότι η έκφραση PD-L1 μπορεί να δείχνει αυξημένο κίνδυνο ΠΕ σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.⁶²

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ενεργοποιητικών μεταλλάξεων και του κινδύνου CAT είναι πολύπλοκη. Το Μητρώο Καρκίνου της Καλιφόρνιας εντόπισε αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε ALK+ και ROS1+ NSCLC. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση οκτώ μελετών, το συγκεντρωμένο OR ήταν 2,10 (95% CI: 1,70-2,60) για το ALK+ NSCLC και 3,15 (95% CI: 1,83-5,43) για το ROS1+ NSCLC. Παρόμοια συσχέτιση έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με LC με μεταλλάξεις KRAS σε μια μικρή μελέτη περίπτωσης ελέγχου. Αντίθετα, οι μεταλλάξεις του EGFR δεν έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης CAT και μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο. Η παρουσία ενεργοποιητικών μεταλλάξεων με αντιθρομβωτικά αποτελέσματα μπορεί να ευθύνεται για τον χαμηλότερο κίνδυνο CAT σε μη καπνιστές με αδеноκαρκίνωμα πνεύμονα, μια ομάδα που σχετίζεται με την παρουσία μεταλλάξεων οδηγού, όπως έχει αποδειχθεί σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης.

5. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή ως προς τους παράγοντες πήξης

Οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες πήξης στο αίμα για ΡΕ περιλαμβάνουν κυρίως τον παράγοντα II G20210A, αντιθρομβίνη III (ATIII), παράγοντα V Leiden (FVL), παράγοντα VII, παράγοντα VIII, πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S.^{26,27,28}

Παράγοντας πήξης IV, επίσης γνωστός ως ιονισμένο ασβέστιο ορού (SIC) ή ιόν ασβεστίου ή Ca^{2+} ή ελεύθερο ασβέστιο, απελευθερώνεται από τα οστά στην κυκλοφορία του αίματος υπό ελεγχόμενες συνθήκες.

Επιπλέον, πρόσφατα αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα επιδεικνύουν υπερπηκτικότητα του αίματος που χαρακτηρίζεται από μειωμένο χρόνο πήξης που εξαρτάται από το προπηκτικό φωσφολιπίδιο (Procoag-PPL), την αυξημένη αποικοδόμηση του ινώδους και τα εξαντλημένα αιμοπετάλια [9].

Ο ρόλος των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) στην προαγωγή της CAT σε ασθενείς με LC βρίσκεται επί του παρόντος υπό διερεύνηση. Υπολογιστικά μοντέλα που βασίζονται σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έχουν δείξει τον πιθανό ρόλο των CTC στη μείωση της ροής του αίματος και τη δημιουργία θρόμβων στα αγγεία του πνεύμονα. Αυτά τα μοντέλα επικυρώθηκαν σε μια πρόσφατη μεταθανάτια μελέτη, στην οποία ανιχνεύθηκαν συστάδες καρκινικών κυττάρων στην πλειονότητα των ασθενών με πνευμονική θρόμβωση.

Τα ιόντα ασβεστίου είναι απαραίτητα για μια μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων των ζωτικών οδών μεταγωγής εξωκυττάριου σήματος, όπως η πήξη του αίματος, η διακυτταρική προσκόλληση και η σκελετική ακεραιότητα, καθώς και ενδοκυτταρικών διεργασιών, όπως η ρύθμιση της ορμονικής έκκρισης, η κυτταρική διαίρεση και η κινητικότητα των κυττάρων. Αυξημένες τιμές SIC συνδέονται συχνά με κακοήθεια ιδιαίτερα καρκίνο του πνεύμονα, συνηθέστερα μη μικροκυτταρικό.^{29,30}

Είναι ενδιαφέρον ότι η μελέτη ROADMAP-CAT παρείχε δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η ενδοθηλιακή κυτταρική ενεργοποίηση είναι μια από τις κυρίαρχες παθοφυσιολογικές

αλλοιώσεις στους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα.

6. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη χημειοθεραπεία και στοχευμένες αντικαρκινικές θεραπείες ή ανοσοθεραπεία

Από μελέτες έχει διαπιστωθεί πως περίπου το ένα πέμπτο από τους ασθενείς που θεραπεύονται για προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που ακολουθεί δεύτερης γραμμής θεραπεία με Nab-paclitaxel ³¹, εμφανίζουν πνευμονική εμβολή.

Χημειοθεραπευτικά όπως η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η γεμισταβίνη και η πακλιταξέλη αυξάνουν την προπηκτική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα με την ενεργοποίηση του TF μέσω σχηματισμού δισουλφιδικού δεσμού σε έναν μηχανισμό που εξαρτάται από το PDI (πρωτεϊνική δισουλφιδική ισομεράση)³², και θα μπορούσε να έχει θρομβογόνο αποτέλεσμα λόγω άμεσης ενδοθηλιακής βλάβης³³. Μια αναδρομική ανάλυση από το Κέντρο Καρκίνου Memorial Sloan Kettering διαπίστωσε ότι το 18,1% των ασθενών με καρκίνο ανέπτυξαν θρόμβωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σισπλατίνη εντός 4 εβδομάδων μετά τη χημειοθεραπεία⁸³. Διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη θρόμβωσης που προκαλείται από χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης ενδοθηλιακής βλάβης και της αυξημένης δραστηριότητας ιστικού παράγοντα.⁸⁴

Τα στοχευμένα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική εμβολή, όπως είναι το bevacizumab, το μονοκλωνικό αντίσωμα του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), σχετίζονται με ανάπτυξη πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ιδίως σε αυτούς με SCLC ³⁴. Η έκφραση του (PAI-1) [Plasminogen activator inhibitor] σε όγκους, πλάσμα και θρόμβους θα μπορούσε να συμβάλει στην προθρομβωτική δράση του bevacizumab όπως φάνηκε σε ποντίκι με μοντέλο ξενομοσχεύματος καρκινώματος ανθρώπινου πνεύμονα, το οποίο υποδεικνύει την αναστολή του PAI-1 ως θεραπευτική στρατηγική για την πρόληψη της σχετιζόμενης με το bevacizumab θρομβοεμβολική νόσο είναι αποτελεσματική³⁵.

Ο μηχανισμός της θρόμβωσης που προκαλείται από στοχευμένη θεραπεία μπορεί να είναι διαφορετικός ανάλογα με τον τύπο του παράγοντα που χρησιμοποιείται. Η χρήση παραγόντων αντι-αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων (VEGF) σε προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής υψηλού βαθμού, αλλά όχι με VTE.⁸⁵ Ο κίνδυνος CAT σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με στοχευμένους παράγοντες μπορεί να αυξηθεί.⁸⁶

Οι ασθενείς με LC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις που λαμβάνουν στοχευμένες θεραπείες διατρέχουν επίσης υψηλό κίνδυνο εμφάνισης CAT. Ωστόσο, καθώς ορισμένες ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο LC έχουν επίσης συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου (ALK, ROS1), δεν έχει διαπιστωθεί εάν η χρήση στοχευμένων παραγόντων έχει ευεργετική ή καταστροφική επίδραση στον κίνδυνο CAT. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης πρότεινε ότι η χρήση TKIs δεν αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης, καθώς η έναρξη στοχευμένης θεραπείας δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο CAT. Ο μηχανισμός της θρόμβωσης που προκαλείται από στοχευμένη θεραπεία μπορεί να είναι διαφορετικός ανάλογα με τον τύπο του παράγοντα που χρησιμοποιείται. Η χρήση παραγόντων κατά του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) σε προχωρημένο NSCLC έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής υψηλού βαθμού, αλλά όχι με VTE. Ο κίνδυνος CAT σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με στοχευμένους παράγοντες μπορεί να αυξηθεί.

Η CAT είναι συχνή σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία είτε ως μονοπαραγοντικά είτε ως συνδυαστικά σχήματα. Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που λαμβάνουν αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου μπορεί να εμφανίσουν παρόμοιο ή υψηλότερο κίνδυνο CAT σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, με την ομάδα υψηλότερου κινδύνου να είναι οι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμούς χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας. Η πραγματική συχνότητα εμφάνισης CAT σε ασθενείς με LC που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου είναι υψηλότερη από 10%. Η χρήση συνδυασμένης ανοσοθεραπείας με αποκλεισμό PD-1 και CTLA-4 μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο CAT έναντι αποκλεισμού PD-1 μόνο (συχνότητα εμφάνισης 1 έτους: 29,3% έναντι 9,1-14,9%, $p < 0,05$).

Σε ασθενείς με καρκίνο, ο σχηματισμός αλλοιωμένων κυτταρικών συστατικών κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης που πυροδοτούν την ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας

μπορεί να προάγει την ανοσοενδιάμεση θρόμβωση. Αυτή η διαδικασία έχει προταθεί για την προώθηση της ανοσοδιαφυγής και την αναστολή της απόκρισης στον αποκλεισμό του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου σε ασθενείς με καρκίνο, αλλάζοντας τις αποκρίσεις των Τ κυττάρων. Επιπλέον, η ανάπτυξη θρόμβων φιβρίνης μεταβάλλει το ανοσοποιητικό μικροπεριβάλλον του όγκου και μπορεί να αναστείλει περαιτέρω την ανοσολογική απόκριση παρουσιάζοντας ένα φυσικό φραγμό για τη διείσδυση των ανοσοκυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η παρατεταμένη φλεγμονή έχει συσχετιστεί με CAT και μετάσταση όγκου σε προκλινικά μοντέλα καρκίνου του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού εξωκυτταρικών παγίδων ουδετερόφιλων, οι οποίες έχουν εμπλακεί σε φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση ως απόκριση στη φλεγμονή. Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί ανοσοθρόμβωσης σε ασθενείς με LC περιλαμβάνουν το σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων-Τ κυττάρων και την αυξημένη έκφραση ιστικών παραγόντων στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα. Ο ακριβής μηχανισμός για την ανάπτυξη της CAT σε ασθενείς με LC που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία σημείου ελέγχου δεν έχει τεκμηριωθεί. Παράγοντες που υποστηρίζουν τη φλεγμονώδη θεωρία της θρόμβωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη ανοσοθεραπεία ή παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό, καθώς και συσχετίσεις μεταξύ CAT και φλεγμονωδών βιοδεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη-8 και κατασταλτικά κύτταρα που προέρχονται από μυελοειδή. Ο άξονας PD-1/PD-L1 μπορεί επίσης να εμπλέκεται άμεσα, καθώς η θετικότητα στο PD-L1 έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο VTE.

7. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την χειρουργική επέμβαση για θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα

Αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζεται, όταν η επέμβαση είναι εκτεταμένη, διότι η εγγενής προπηκτική δράση του καρκίνου του πνεύμονα, επιτείνεται λόγω τραυματισμού αγγείων στην επέμβαση, και εξαρτάται και από τη θέση του άκρου στο χειρουργείο.³⁶

Επιπλέον, ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονται σε πνευμονεκτομή διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής από

εκείνους που έχουν υποβληθεί σε λοβεκτομή ή τμηματική εκτομή και η μαζική πνευμονική εμβολή είναι συχνή πρώιμη μετεγχειρητική θανατηφόρα επιπλοκή μετά από εκτομές πνευμόνων, η οποία δεν μπορεί να προληφθεί με ασφάλεια από την μετεγχειρητική χορήγηση ηπαρίνης ³⁷.

Το ποσοστό πνευμονικής εμβολής είναι χαμηλότερο σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονται μόνο σε πνευμονεκτομή σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν μη χειρουργική θεραπεία και σε εκείνους που υποβάλλονται και σε χειρουργική και σε μη χειρουργική θεραπεία.

Επιπρόσθετα η συνολική συχνότητα της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε VATS ή βίντεο θωρακοσκοπική χειρουργική με ρομποτική υποβοήθηση (RAVTS) για καρκίνο του πνεύμονα είναι 0,5% το VATS ή το RAVTS είναι μια καλά ανεκτή - με λιγότερες επιπλοκές επιλογή θεραπείας όταν υπάρχει η ένδειξη.

Ακόμη και στα αρχικά στάδια, οι ασθενείς με LC βρίσκονται σε υπερπηκτικότητα που χαρακτηρίζεται από την αυξημένη παραγωγή μικροσωματιδίων που προέρχονται από αιμοπετάλια που εκφράζουν θρομβίνη και φωσφατιδυλοσερίνη (Pd-MP/PS+). Αυτή η υπερπηκτικότητα δεν διορθώνεται επαρκώς μετά από λοβεκτομή του πνεύμονα. Τοπικά προχωρημένη νόσος, που απαιτεί ανοιχτές και πιο εκτεταμένες εκτομές, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CAT, που διπλασιάζει τον κίνδυνο θνησιμότητας ενός έτους σε αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλες αιτίες

Τέλος η ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα στην εμφάνιση θρόμβωσης - πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

Μια μετα-ανάλυση 13 RCT ασχολήθηκε με τις βλάβες και τα οφέλη των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους, των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή fondaparinux και αξιολόγησε τα αποτελέσματα που παράγονται από τα φάρμακα σε ασθενείς με καρκίνο με κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επίδραση των LMWH και VKA σε

ασθενείς με καθετήρες δεν ήταν οριστική.

Ωστόσο, βρέθηκαν στοιχεία μέτριας βεβαιότητας ότι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους μείωσε τη θρομβοεμβολική νόσο που είναι σχετιζόμενη με τον καθετήρα σε σύγκριση με τη μη χρήση καμίας ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους. Επομένως, θα πρέπει να εξισορροπούνται τα πιθανά οφέλη και οι βλάβες όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρκίνο με κεντρικό φλεβικό καθετήρα ⁷⁵.

Μια άλλη μελέτη αξιολόγησε τυχαία την παρέμβαση με βαρφαρίνη (σε χαμηλή δόση) για καρκινοπαθείς που φέρουν CVC και έδειξε ότι η βαρφαρίνη (σε δόση 1 mg ημερησίως) δεν μείωσε τον κίνδυνο ΦΘΕ για αυτούς τους ασθενείς ⁷⁶.

Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η θεραπεία με πρωτογενή θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο που φέρουν CVC δεν ήταν ούτε ωφέλιμη ούτε επιβλαβής ⁷⁷. Οι κατευθυντήριες οδηγίες καλών κλινικών πρακτικών (GCPG) προτείνουν ότι η αντιπηκτική θεραπεία για προφύλαξη ρουτίνας δεν συνιστάται για θρόμβωση που σχετίζεται με CVC (CRT) και τα καλύτερα σημεία για τοποθέτηση CVC είναι η δεξιά σφαγίτιδα φλέβα και η ένωση του δεξιού κόλπου και της άνω κοίλης φλέβας ⁷⁸.

Υποστηρικτικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), διεγερτικοί παράγοντες ερυθροποιητίνης (ESA), έχουν συσχετιστεί με θρομβοεμβολική νόσο προκαλούμενη από τον καρκίνο.

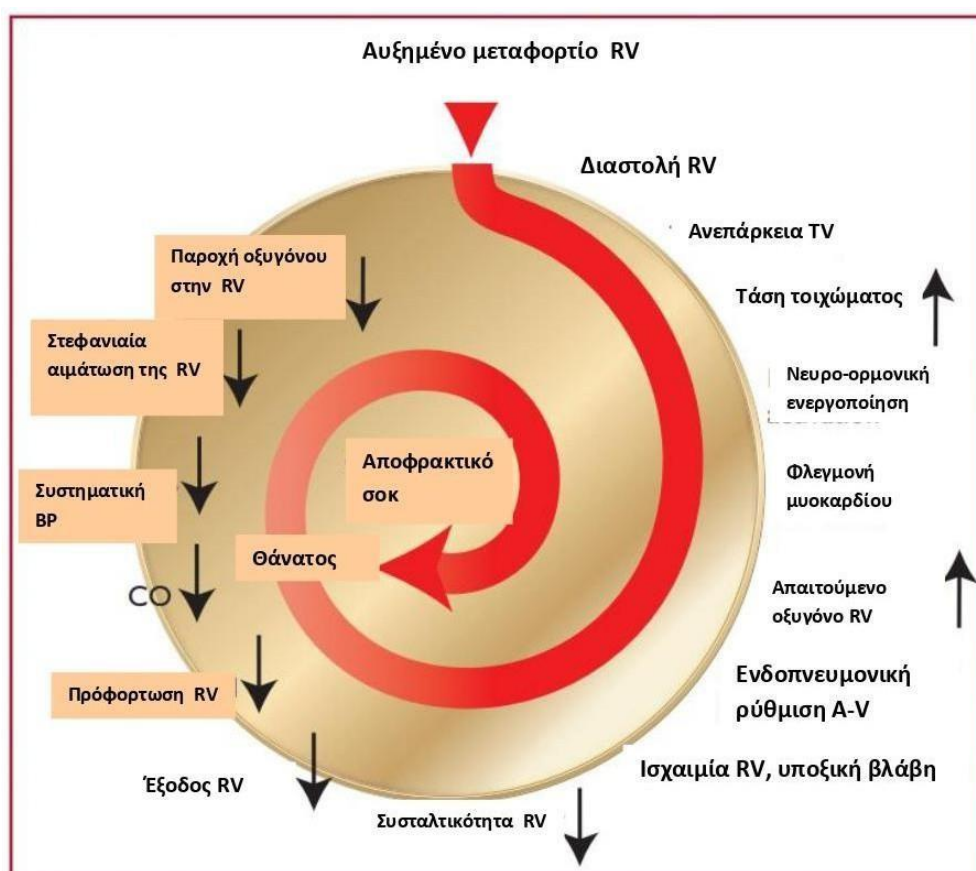
Ασυμπτωματική Πνευμονική εμβολή.

Ανευρίσκεται σε τυχαίους ελέγχους για επανασταδιοποίηση ή διαπίστωση της θεραπευτικής ανταπόκρισης της χημειοθεραπείας που λαμβάνει ο ασθενής. Σε πολλές μελέτες το ποσοστό της τυχαίας αυτής διαπίστωσης κυμαίνεται από το 1/3 κατ'ελάχιστον των μελετούμενων ασθενών έως και σχεδόν τα 2/3 με ιδιαίτερο χαρακτηριστικό την ανεύρεση της πνευμονικής εμβολής σε περιφερικότερα τμήματα του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου και όχι στους κυρίους-τμηματικούς κλάδους.

Μεγάλης έκτασης ή μαζική πνευμονική εμβολή

Η οξεία πνευμονική εμβολή επηρεάζει τόσο την κυκλοφορία όσο και την ανταλλαγή αερίων. Η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας προκύπτει λόγω οξείας υπερφόρτωσης πίεσης και θεωρείται η κύρια αιτία θανάτου σε σοβαρή ΠΕ. Η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PAP) αυξάνεται εάν άνω του 30-50% της συνολικής διατομής της πνευμονικής αρτηριακής κλίνης αποφραχθεί από θρόμβο³⁸

Στο παρατιθέμενο σχήμα 1 επεξηγείται ο μηχανισμός που οδηγεί από την μεγάλη θρόμβωση στην αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενούς.



Σχήμα 1: ESC guidelines Pulmonary embolism 2019

Βασικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αιμοδυναμική κατάρρευση και τον θάνατο σε οξεία πνευμονική εμβολή (τροποποιήθηκε από τους Konstantinides et al.⁶⁵ με άδεια).

A-V= αρτηριοφλεβική, BP= αρτηριακή πίεση, CO= καρδιακή παροχή, LV - αριστερή κοιλία, O₂= οξυγόνο, RV= δεξιά κοιλία, TV= τριγλώχινα βαλβίδα,

α Η ακριβής ακολουθία των γεγονότων μετά την αύξηση του μεταφορτίου RV δεν είναι πλήρως κατανοητή.

Ο ασθενής μπορεί να προσέλθει ή να διακομιστεί στη σοβαρή πνευμονική εμβολή με δύσπνοια, θωρακικό άλγος, συγκοπτικό ή προσυγκοπικό επεισόδιο, βήχα και υπόταση, η οποία δεν οφείλεται σε αρρυθμία, υποβολαιμία ή σήψη. Ευρήματα δηλαδή μη ειδικά.

Σε πιο επικίνδυνη κατάσταση βρίσκεται ο ασθενής που έχει πίεση μικρότερη του 90 ΣΑΠ που απαιτεί αγγειοδραστικά φάρμακα για να φτάσει την κρίσιμη αυτή τιμή που απαιτείται για την επαρκή αιμάτωση των οργάνων ή σημεία υποάρδευσης των ιστών που εκδηλώνεται ως πτώση επιπέδου συνείδησης, κρύο και κολλώδες δέρμα, ολιγοανουρία.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να υπάρξει κλινική υποψία και διενέργεια υπέρηχου καρδιάς για τη διαπίστωση επηρεασμού της δεξιάς κοιλίας και αν είναι κλινικά εφικτό ο ασθενής να υποβληθεί σε αξονική αγγειογραφία πνευμονικών αρτηριών για να ακολουθήσει η ενδεδειγμένη θεραπεία για να μην φτάσει η κατάσταση του ασθενούς να γίνει κρίσιμη και να χρειάζεται καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση όπου το ποσοστό θνητότητας είναι αυξημένο.

Θεραπεία της πνευμονικής εμβολής

Σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή

Πέρα από την χορήγηση οξυγόνου και χορήγηση υγρών και πιθανώς αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων θα πρέπει να χορηγηθεί

- 1) rtPA 100mgr σε 2 ώρες ή 0,6mgr/κιλό σε 15 λεπτά με μέγιστη δόση τα 50mgr ή
- 2) Στρεπτοκινάση 250000IU ως δόση εφόδου για 30 λεπτά ακολουθούμενα από 100000IU/ώρα για 12 έως 24 ώρες ή ως ταχεία δόση 1,5 εκατομμύρια IU σε 2 ώρες
- 3) Ουροκινάση 4400 IU/kg ως δόση εφόδου για 10 λεπτά, ακολουθούμενη από 4400IU/kg/h σε διάστημα 12 24 ωρών ή ως ταχεία δόση: 3 εκατομμύρια IU σε 2 ώρες

Η θεραπευτική αυτή επιλογή όμως, η θρομβόλυση, έχει αντενδείξεις απόλυτες και σχετικές.

Απόλυτες αντενδείξεις

- Ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου άγνωστης προέλευσης
- Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες
- Νεόπλασμα του κεντρικού νευρικού συστήματος
- Μεγάλο τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμός στο κεφάλι τις προηγούμενες 3 εβδομάδες
- Αιμορραγική διάθεση
- Ενεργή αιμορραγία

Σχετικές αντενδείξεις

- Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο τους προηγούμενους 6 μήνες
- Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή
- Εγκυμοσύνη ή πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό
- Μη συμπίεσιμες θέσεις παρακέντησης
- Τραυματική αναζωογόνηση
- Ανθεκτική υπέρταση (συστολική ΑΠ >180 mmHg)
- Προχωρημένη ηπατική νόσος
- Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
- Ενεργό πεπτικό έλκος

Σε ανεπιτυχή θρομβόλυση, η κλιμάκωση της θεραπευτικής προσέγγισης αποτελείται από την διακαθετηριακή επαναιμάτωση που βασίζεται στην εισαγωγή ενός καθετήρα στις πνευμονικές αρτηρίες μέσω της μηριαίας οδού και επί σοβαρότερης πολυπλοκότερης κατάστασης χειρουργική εμβολεκτομή που πραγματοποιείται με καρδιοπνευμονικό bypass, χωρίς cross-clamping αορτής, χωρίς καρδιοπληγία, ακολουθούμενη από τομή των δύο κύριων πνευμονικών αρτηριών με αφαίρεση ή αναρρόφηση φρέσκων θρόμβων.

Θεραπεία αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνο και οξεία πνευμονική εμβολή την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που χορηγείται στην οξεία φάση, εκτός από την πνευμονική εμβολή υψηλού κινδύνου και συνεχίζεται τους πρώτους 3-6 μήνες³⁹. Και ως χρόνια αντιπηκτική αγωγή μπορεί να συνιστάται στη συνέχιση της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, μετάβαση σε ανταγωνιστή βιταμίνης Κ, έναρξη των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ή διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής³⁹.

Βαρφαρίνη

Το παλαιό φάρμακο, η βαρφαρίνη ενοχοποιήθηκε για αύξηση των αιμορραγιών σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Σε σύγκριση με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και τους ασθενείς που έλαβαν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη στον καρκίνο του πνεύμονα ανευρέθηκε ότι οι μεγαλύτερες πιθανότητες αιμορραγίας βρέθηκαν σε εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη. Το πλέον ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι οι ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα είχαν αυξημένη θνητότητα στους 6 πρώτους μήνες παρακολούθησης αλλά αυτή η παρατήρηση δεν ίσχυε για τους ασθενείς που έκλεισαν περίοδο παρακολούθησης ένα έτος⁴⁰.

Ασенокουμαρόλη

Η ασенокουμαρόλη που διατίθεται στην Ελλάδα, τη Γαλλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Αυστρία, την Ισπανία, το Μεξικό, την Πολωνία, τη Ρουμανία, την Τунησία, δεν έχει καμία μελέτη που να την αξιολογεί σε σχέση με τη θρομβοεμβολική νόσο εκτός από τη μελέτη NCT03015025 για την οποία όμως δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα.

Πρωτογενής προφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) και της Αμερικανικής Εταιρείας Αιματολογίας (ASH) συνιστούν επίσης τον συνδυασμό φαρμακολογικής και μηχανικής θρομβοπροφύλαξης για την επίτευξη καλύτερης αποτελεσματικότητας από τη μηχανική ή φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη μόνο, ειδικά για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ. , ενώ οι κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Δικτύου για τον Καρκίνο (NCCN) και της Διεθνούς Πρωτοβουλίας για τη Θρόμβωση και τον Καρκίνο (ITAC) προτείνουν ότι η μηχανική θρομβοπροφύλαξη συνιστάται μόνο σε περίπτωση αντένδειξης για αντιπηκτική αγωγή.⁷⁴ Και οι τρεις αυτές οδηγίες συνιστούν να μην χρησιμοποιείται μόνο μηχανική θρομβοπροφύλαξη, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή. Δεν συνιστώνται ούτε φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας για θρομβοπροφύλαξη ρουτίνας σε ασθενείς με καρκίνο είτε εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή.

Θεωρείται επαρκής η χορήγηση θεραπείας για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ειδικά σε αυτούς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς με περιορισμένο αδενοκαρκίνωμα, η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη συμπεριλαμβανομένης της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης για 5 τουλάχιστον εβδομάδες έχει όφελος επιβίωσης ενώ καμία σημαντική βελτίωση στην επιβίωση δεν παρατηρείται σε ασθενείς με εκτεταμένο αδενοκαρκίνωμα ή προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα.

Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

Στην προσπάθεια αναζήτησης νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που δεν θα εξαρτάται το θεραπευτικό τους εύρος από συγχορήγηση άλλων φαρμάκων ή διατροφικών συνηθειών, η ανάπτυξη των άμεσα από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) περιλαμβάνουν τον αναστολέα του παράγοντα IIa (dabigatran) και αναστολείς του παράγοντα Xa (edoxaban, rivaroxaban και apixaban).

Μεταξύ αυτών, η εντοξαμπάνη, το rivaroxaban και το apixaban έχουν εγκριθεί για

θεραπεία VTE καθώς και κολπική μαρμαρυγή.

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους συνιστάται ευρέως για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο που έχουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Η Αμερικανική εταιρεία κλινικής ογκολογίας επικαιροποίησε τις κατευθυντήριες γραμμές και η χορήγηση των νεώτερων από του στόματος αντιπηκτικών έχει γίνει η συνιστώμενη θεραπευτική στρατηγική για την αρχική καθώς και για τη μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία. Ωστόσο, έχουν προταθεί τρία φάρμακα με διαφορετικές κατευθυντήριες γραμμές.

Η ριβαροξαμπάνη συνιστάται τόσο για αρχική αντιπηκτική όσο και για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, η εντοξαμπάνη για μακροχρόνια αντιπηκτική και η απιξαμπάνη δεν μνημονεύεται. Θα πρέπει να διερευνηθεί εάν αυτά τα τρία φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν εξίσου ή εάν πρέπει να χρησιμοποιούνται διαφορετικά ανάλογα με τον τύπο της αντιπηκτικής θεραπείας.⁴¹ Αυτό που μελετήθηκε για να λάβει ένδειξη η κατηγορία αυτών των φαρμάκων ήταν η ασφάλεια και ακολούθως η αποτελεσματικότητά τους.

Ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών

Οι ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕ έχουν 12,4% κίνδυνο αιμορραγίας ετησίως κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας και έχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας από τους μη καρκινοπαθείς⁴⁵

Από την άποψη της ασφάλειας, στη μελέτη Hokusai VTE Cancer, μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε στο 6,9% των ασθενών όταν χρησιμοποιούσαν εντοξαμπάνη για θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με 4,0% στην ομάδα της δελταπαρίνης. Η ριβαροξαμπάνη έχει μειωμένο ποσοστό εμφάνισης μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη συνδυαστική θεραπεία ηπαρίνης και βαρφαρίνης στο γενικό πληθυσμό⁴², καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο⁴³. Η μελέτη J-EINSTEIN DVT/PE ανέφερε τα ποσοστά αιμορραγίας και το ποσοστό ελάττωσης ήθεραπείας της DVT/PE σε Ιάπωνες ασθενείς .

Η μελέτη SELECT-D ανέφερε μείζονα αιμορραγία στο 5,4% των ασθενών στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με το 3,0% των ασθενών στην ομάδα της

δελταπαρίνης.

Η χρήση της απιξαμπάνης για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο έχει πρόσφατα δημοσιευτεί και δεν παρατηρήθηκε σημαντική αιμορραγία στην ομάδα που έλαβε αυτό το φάρμακο. Ωστόσο, μια συστηματική ανασκόπηση της χρήσης των από του στόματος νεότερων αντιπηκτικών χρησιμοποιώντας μετα-ανάλυση για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με τον καρκίνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης βρήκε ότι η κατηγορία αυτή των φαρμάκων μπορεί να αυξήσουν τη μείζονα αιμορραγία ⁴⁴. Στην τρέχουσα ανάλυση, μείζων αιμορραγία, όπως ορίζεται από τη Διεθνή εταιρεία Θρόμβωσης και αιμόστασης, παρατηρήθηκε στο 5,4% στην ομάδα της εντοξαμπάνης, αποτέλεσμα παρόμοιο με αυτό της μελέτης Hokusai VTE Cancer 6,9% ενώ 5,4% ήταν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, αποτέλεσμα παρόμοιο με αυτό της μελέτης SELECT-D που κατέδειξε ομοίως 5,4% ενώ 9,1% ήταν στην ομάδα της απιξαμπάνης.

Αποτελεσματικότητα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών

Ως προς την αποτελεσματικότητα η μελέτη ⁴⁵ του Misato OGATA απεικόνισε τις αλλαγές στον θρόμβο και αξιολόγησε την πτώση των επιπέδων D-dimers ασθενών που έλαβαν την φαρμακευτική αυτή θεραπεία.

Προέκυψε ότι η θρόμβωση υποχώρησε στο 86% από τους αξιολογήσιμους ασθενείς και η πνευμονική εμβολή υποχώρησε στο 92% των συμμετεχόντων. Στη μελέτη J- EINSTEIN Μελέτη DVT/PE, παρά τον μικρό αριθμό ασθενών με καρκίνο σε υψηλό κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και αιμορραγίας, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά της προηγούμενης μελέτης. Η μελέτη AMPLIFY έδειξε επίσης παρόμοια αποτελέσματα.

Στη μελέτη του OGATA, υπάρχει η ιδιαιτερότητα της χρονικής διαφοράς της περιόδου θεραπείας σε σχέση με την στιγμή διενέργειας της απεικονιστικής αξιολόγησης και αυτή ήταν σημαντική. Με αυτόν τον τρόπο η ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι περιορισμένη.

Επιπλέον, κλινικές δοκιμές και για τα δύο φάρμακα: τη ριβαροξαμπάνη και την απιξαμπάνη έχουν επιβεβαιώσει τη χρησιμότητα τους ως αρχική θεραπεία. Η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε 72 από τους 74 ασθενείς και η απιξαμπάνη σε 30 από τους 33 ασθενείς. Η εντοξαμπάνη χορηγήθηκε σε 184 από τους 205 ασθενείς. Αυτό υποδηλώνει ότι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να είναι ευκολότερη διαχειρίσιμα με τα νέα φάρμακα, με παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, απ' ό,τι με τις συμβατικές αντιπηκτικές θεραπείες.

Στην πραγματικότητα, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν καλύπτεται από την ιατρική ασφάλιση για θεραπεία για VTE στην Ιαπωνία. Και η τυπική αντιπηκτική θεραπεία για ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είναι συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, ακολουθούμενη από χορήγηση ανταγωνιστών βιταμίνης K (VKA), δηλαδή τη βαρφαρίνη.

Για θεραπεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης πρέπει να μετράται κάθε 6 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Οι δυσκολίες της χορήγησης βαρφαρίνης είναι ότι απαιτείται η τακτική παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης (PT-INR) και οι αλληλεπιδράσεις της με άλλα φάρμακα όπως η φθοριοουρακίλη αντικαρκινικά φάρμακα που την καθιστούν να είναι συχνά προβληματική. Αυτό υποδηλώνει ότι η θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και η βαρφαρίνη απαιτεί περισσότερη επίβλεψη και παρακολούθηση από ότι η παρακαλούθηση του ασθενούς που λαμβάνει DOAC.

Για τους περισσότερους περιπατητικούς εξωτερικούς ασθενείς και για λίγους εσωτερικούς ασθενείς, η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ως κύρια θρομβοπροφύλαξη για ιατρικούς ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα σίγουρα σχετίζεται με μείωση της συχνότητας εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου αλλά η θρομβοπροφύλαξη δεν βελτίωσε τη συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα.

Η βιβλιογραφία είναι ελάχιστη σε σχέση με τη δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη μετά

από 6 μήνες αντιπηκτικής αγωγής ή θρομβοπροφύλαξης με άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs). Στη μελέτη Rising-VTE/NEJ037 το ποσοστό επίπτωσης της θρομβοεμβολικής νόσου στην ομάδα παρατήρησης χωρίς θεραπεία με εδοξαμπάνη ήταν 4,0%. Ωστόσο, μείζονα και κλινικά σημαντικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 4,9% των ασθενών αυτών ενώ αυξήθηκαν σε 22,7% στην ομάδα θεραπείας με εντοξαμπάνη.

Ενδείξεις φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης:

- 1) Χειρουργικοί ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα
- 2) Νοσηλευόμενοι ιατρικοί ασθενείς που λαμβάνουν/αρχίζουν συστηματική θεραπεία για καρκίνο του πνεύμονα
- 3) Κίνδυνος για θρομβοεμβολική νόσο (βαθμολογία Khorana ≥ 2)

Ενδείξεις μηχανικής θρομβοπροφύλαξης

Οι προαναφερθείσες καταστάσεις με ή χωρίς αντενδείξεις στη φαρμακευτική αγωγή.

Αντενδείξεις φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης

- 1) Ενεργή αιμορραγία
- 2) Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $< 50\ 000/\mu\text{L}$)
- 3) Υποκείμενη αιμορραγική πήξη ή Ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα με ενδιάμεση ή υψηλή γνωστή αιμορραγική διαταραχή

Αντενδείξεις μηχανικής θρομβοπροφύλαξης

- 1) Οξεία ΕΒΦΘ (εκτός εάν πρόκειται για θεραπευτική θρομβοπροφύλαξη με αντιπηκτική αγωγή)
- 2) Σοβαρή αρτηριακή ανεπάρκεια

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, για τους περισσότερους περιπατητικούς εξωτερικούς ασθενείς και για λίγους νοσηλευόμενους ασθενείς, η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ως πρωτογενούς θρομβοπροφύλαξης για ιατρικούς ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα συνδέεται οπωσδήποτε με μείωση της συχνότητας εμφάνισης VTE. Όσον αφορά το όφελος επιβίωσης που προέκυψε από τη θρομβοπροφύλαξη, αν και τρεις μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη συσχετίστηκε με

σημαντικό ή μετρήσιμο όφελος επιβίωσης για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ειδικά για ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα περιορισμένου σταδίου (SCLC), άλλες τρεις τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης III και τρεις μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η θρομβοπροφύλαξη δεν βελτίωσε τη συνολική επιβίωση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Παρουσιάστηκαν αιμορραγικά επεισόδια πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε LMWH από ό,τι στην ομάδα ελέγχου, ενώ πέντε μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η θρομβοπροφύλαξη δεν αύξησε τον κίνδυνο αιμορραγίας ή θρομβοπενίας για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

Η βιβλιογραφία είναι ελάχιστη σε σχέση με τη δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη μετά από 6 μήνες αντιπηκτικής αγωγής ή θρομβοπροφύλαξης με άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) ειδικά για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα με διαπιστωμένη VTE τα τελευταία χρόνια. Στη μελέτη Rising-VTE/NEJ037, για 1008 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που αποτέλεσαν αντικείμενο παρακολούθησης για 2 χρόνια, εκείνοι με VTE έλαβαν θεραπεία με edoxaban, ενώ εκείνοι χωρίς VTE αποτέλεσαν αντικείμενο παρακολούθησης χωρίς αντιπηκτική αγωγή. Δεν καταγράφηκαν περιπτώσεις υποτροπής VTE 2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με edoxaban, ενώ το ποσοστό επίπτωσης της VTE στην ομάδα παρατήρησης χωρίς θεραπεία με edoxaban ήταν 4,0%. Ωστόσο, μείζονα και κλινικά σημαντικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα παρουσιάστηκαν στο 4,9% των ασθενών και αυξήθηκαν σε 22,7% στην ομάδα θεραπείας με edoxaban. Το edoxaban ήταν εξαιρετικά αποτελεσματικό στην πρόληψη της υποτροπής VTE σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, μαζί με υψηλό ποσοστό αιμορραγίας

Αναφορικά με τη χειρουργική θρομβοπροφύλαξη, αρκετές μελέτες διερεύνησαν ειδικά τη θρομβοπροφύλαξη της VTE σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση λόγω καρκίνου του πνεύμονα. Σε μια τροποποιημένη έρευνα Delphi σε Καναδούς κλινικούς ιατρούς σε σχέση με τα πρότυπα πρακτικής στη θρομβοπροφύλαξη από VTE ασθενών που υποβλήθηκαν σε θωρακική χειρουργική επέμβαση, η χορήγηση LMWH μία φορά την ημέρα ήταν η μόνη μεταβλητή που έδειξε συμφωνία ως κοινό πρότυπο πρακτικής. Δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με τον χρόνο έναρξης της θρομβοπροφύλαξης, τον ρόλο της μηχανικής θρομβοπροφύλαξης ή τους παράγοντες που επιβάλλουν τη χρήση εκτεταμένης θρομβοπροφύλαξης. Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης 358 ασθενών που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή έδειξε ότι η χρήση της θρομβοπροφύλαξης και η χρονική στιγμή της έναρξης δεν συσχετίστηκε με τα μετεγχειρητικά θρομβωτικά ή

αιμορραγικά συμβάντα. Η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές για την προφύλαξη από VTE είναι απαραίτητη. Σε μια πιλοτική τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου (RCT) με 103 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ογκολογικές πνευμονικές εκτομές, η επίπτωση της VTE 30 ημερών και το ποσοστό επιβίωσης 90 ημερών συγκρίθηκαν μεταξύ της ομάδας παρέμβασης (n=52) που έλαβε LMWH μετά την έξοδο και ομάδα εικονικού φαρμάκου (n=51) που έλαβε εικονικό φάρμακο μετά την έξοδο, μία φορά την ημέρα για 30 ημέρες. Τρεις τμηματικές PE (5,8%) ανιχνεύθηκαν στην ομάδα παρέμβασης, ενώ δύο τμηματικές PE και μία DVT (5,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν βρέθηκαν θάνατοι και στις δύο ομάδες. Σε άλλη RCT, 212 ασθενείς που προετοιμάστηκαν να υποβληθούν σε ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση καρκίνου του πνεύμονα χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα προεγχειρητικής χορήγησης LMWH και στην ομάδα μετεγχειρητικής χορήγησης LMWH, οι οποίες αμφότερες έλαβαν 4000 IU/ημέρα, μέχρι την έξοδο. Η δοκιμή αποκάλυψε ότι η προεγχειρητική έναρξη της LMWH ήταν ασφαλής και εφικτή σε σύγκριση με την μετεγχειρητική έναρξη της LMWH για ασθενείς με ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση καρκίνου του πνεύμονα.

Οι ειδικές μελέτες για τη θεραπεία της VTE ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα είναι σπάνιες τα τελευταία χρόνια. Στις πρόσφατες RCTs σε σχέση με τη θεραπεία VTE σε ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου, τα DOACs που είναι από του στόματος αναστολείς του παράγοντα Xa έπαιξαν κεντρικό ρόλο στη θεραπεία της VTE. Στη δοκιμή Hokusai VTE Cancer, η οποία περιελάμβανε 77 (14,8%) ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα στην ομάδα edoxaban και 75 (14,3%) ασθενείς στην ομάδα dalteparin, η από του στόματος χορήγηση edoxaban δεν ήταν κατώτερη από την υποδόρια dalteparin σε σχέση με το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας VTE ή της μείζονος αιμορραγίας. Στη δοκιμή Caravaggio που περιελάμβανε 105 (18,2%) ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα στην ομάδα του arixaban και 95 (16,4%) στην ομάδα του dalteparin, η από του στόματος χορήγηση arixaban δεν ήταν κατώτερη από την υποδόρια dalteparin σε σχέση με το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας VTE ή της μείζονος αιμορραγίας.

Ομοίως, σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα με διαπιστωμένη VTE, μεταξύ 131 ασθενών στους οποίους συνταγογραφήθηκε rivaroxaban και 73 ασθενών στους οποίους συνταγογραφήθηκε dalteparin, δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά για τη μακροχρόνια επίπτωση της υποτροπής της VTE (5,3% στην ομάδα rivaroxaban έναντι 2,7% στην ομάδα dalteparin, p=0,495) και ποσοστά μείζονος ή μη μείζονος

αιμορραγίας (23,7% στην ομάδα rivaroxaban έναντι 13,7% στην ομάδα dalteparin, $p=0,089$). Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων για τα ποσοστά θνησιμότητας από όλες τις αιτίες ($p=0,337$). Το Rivaroxaban έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με το dalteparin. Εκτός από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, σε σχέση με την οικονομική επιβάρυνση, μπορεί να αναμένεται μείωση κατά 76% του μέσου κόστους λόγω της διαχείρισης της VTE ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα με τη χρήση των DOAC, σε σύγκριση με τη χρήση της LMWH.

Σύγκριση μεταξύ θεραπευτικών επιλογών

Πριν από το 2002, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs) ήταν η κύρια αντιπηκτική θεραπεία για τον όγκο με επιπλοκή VTE. Ωστόσο, οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία συχνά εμφανίζουν έμετο ή διάρροια, γεγονός που επηρεάζει την απορρόφηση των VKA, καθιστώντας την τιμή της διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR) δύσκολο να ελεγχθεί. Επιπλέον, υπήρχαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των VKA και των κοινώς χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών ή στοχευμένων φαρμάκων για τον καρκίνο του πνεύμονα, όπως η γεμισιταβίνη, η πακλιταξέλη, η ετοποσίδη, η καρβοπλατίνη και οι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης. Η δοκιμή Cantharox του 2002 άνοιξε μια νέα εποχή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) στη θεραπεία του καρκίνου με επιπλοκή VTE. Η LMWH έχει πολλά πλεονεκτήματα, όπως το σύντομο χρόνο ημιζωής και τη λιγότερη αλληλεπίδραση με χημειοθεραπευτικά ή στοχευμένα φάρμακα και το γεγονός ότι επηρεάζεται λιγότερο από τα τρόφιμα. Στη συνέχεια, πολλές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της LMWH.

Η μελέτη CANTHANOX ήταν μια στοχαστική, πολυκεντρική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 146 ασθενείς με όγκο με VTE. Η δοκιμή συνέκρινε τη βαρφαρίνη με την υποδερμική ενοξαπαρίνη (1,5 mg/kg μία φορά την ημέρα) για χρονική περίοδο 3 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βαρφαρίνη σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό αιμορραγίας σε ασθενείς με όγκο με VTE και η παρατεταμένη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλέστερη για αυτούς τους ασθενείς. Αυτή η δοκιμή καθόρισε τη θέση της LMWH στη θεραπεία της VTE με επιπλοκή όγκου.

Η μετα-ανάλυση των Martínez-Zapata et al. σε 1.169 καρκινοπαθείς ασθενείς σε 3 RCT, αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της Tinzaparin στη θεραπεία της VTE σε ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με άλλα αντιπηκτικά. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης πρότειναν ότι η βραχυχρόνια και μακροχρόνια θεραπεία με Tinzaparin ήταν ανώτερη από τη θεραπεία με VKA στην πρόληψη της υποτροπής της VTE

Τα δεδομένα από τη μελέτη CLOT αναλύθηκαν για σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της δαλτεπαρίνης και των VKAs για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής (rVTE) σε ασθενείς με καρκίνο και νεφρική βλάβη. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι η επίπτωση της rVTE θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά από τη δαλτεπαρίνη σε σύγκριση με τα VKA και με καλύτερη ασφάλεια.

Η κλινική δοκιμή καρκίνου Hokusai-VTE ήταν μια ανοικτή μελέτη μη κατωτερότητας με 1.046 ασθενείς για τη σύγκριση των σύνθετων εκβάσεων ασθενών με υποτροπιάζουσα VTE ή πρωτοπαθή αιμορραγία που έλαβαν θεραπεία με εδοξαμπάνη ή δαλτεπαρίνη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκαν 60 mg edoxaban κάθε μέρα μετά τη λήψη LMWH για τουλάχιστον 5 ημέρες, και στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκαν 200 IU/kg υποδερμική δαλτεπαρίνη κάθε μέρα για 1 μήνα ακολουθούμενη από 150 IU/kg υποδερμική δαλτεπαρίνη κάθε μέρα. Η θεραπεία δόθηκε για τουλάχιστον 6 μήνες και έως και 12 μήνες και στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα της δοκιμής επιβεβαίωσαν ότι η από του στόματος χορήγηση εδοξαμπάνης δεν ήταν κατώτερη από τη δαλτεπαρίνη στην υποτροπιάζουσα σύνθετη έκβαση της VTE της κύριας αιμορραγίας.

Μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτή πιλοτική μελέτη, η δοκιμή SELECT-D, είχε στόχο να αξιολογήσει το rivaroxaban ως εκλεκτική θεραπεία για τη VTE σε ασθενείς με καρκίνο. Συνολικά, 203 ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες για να λάβουν δαλτεπαρίνη (150 IU/kg κάθε μέρα για 1-5 μήνες μετά από 1 μήνα, 200 IU/kg ημερησίως) ή rivaroxaban (20 mg μία φορά την ημέρα για 6 μήνες μετά από 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες). Η δοκιμή έδειξε ότι το rivaroxaban συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό VTE από τη δαλτεπαρίνη. Ωστόσο, η επίπτωση

της πρωτοπαθούς αιμορραγίας και της κλινικής σχετικής δευτερογενούς αιμορραγίας στην ομάδα του rivaroxaban ήταν αυξημένη.

Πραγματοποιήθηκαν δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες δοκιμές για να συγκριθεί ο κίνδυνος υποτροπής της VTE και της κύριας αιμορραγίας μεταξύ arixaban και δαλτεπαρίνης. Η δοκιμή ADAM VTE ήταν μια δοκιμή ανωτερότητας που περιελάμβανε 287 ασθενείς και η κλινική δοκιμή Caravaggio ήταν μια δοκιμή μη κατωτερότητας στην οποία συμμετείχαν 1.155 ασθενείς. Στους ασθενείς και στις δύο δοκιμές χορηγήθηκε υποδερμική δαλτεπαρίνη (150 IU/kg ημερησίως μετά από 200 IU/kg σωματικού βάρους ημερησίως για τον πρώτο μήνα) ή από του στόματος arixaban (5 mg δύο φορές την ημέρα μετά από 10 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες) για τουλάχιστον μισό έτος. Τα αποτελέσματα των δύο δοκιμών έδειξαν ότι σε σύγκριση με την υποδερμική δαλτεπαρίνη, το από του στόματος χορηγούμενο arixaban θα μπορούσε να μειώσει το ποσοστό υποτροπής της σχετιζόμενης με τον καρκίνο VTE, χωρίς να αυξήσει τον κίνδυνο μαζικής αιμορραγίας.

Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η ενοξαπαρίνη μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θρόμβωση. Η μακροχρόνια χρήση της ενοξαπαρίνης μπορεί να είναι ασφαλέστερη για ασθενείς με καρκίνο. Η νατριούχος δαλτεπαρίνη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο rVTE σε ασθενείς με καρκίνο και νεφρική βλάβη και δείχνει συγκρίσιμη ασφάλεια.

Όσον αφορά την πρόληψη της υποτροπής της VTE, η τινζαπαρίνη υπερτερεί των VKA ως βραχυχρόνια και μακροχρόνια θεραπεία. Σε σύγκριση με τη νατριούχο δαλτεπαρίνη, η εδοξαμπάνη είχε χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής VTE αλλά υψηλότερη συχνότητα μαζικής αιμορραγίας. Με το rivaroxaban, το ποσοστό υποτροπής της VTE αναφέρθηκε χαμηλότερο από αυτό με τη δαλτεπαρίνη, ενώ η επίπτωση κλινικά σχετικής μη κύριας αιμορραγίας αυξήθηκε. Το Arixaban δείχνει καλύτερη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της VTE που σχετίζεται με κακοήγη όγκο και δεν αυξάνει τον κίνδυνο μαζικής αιμορραγίας.

Αυτά τα 3 νέα από του στόματος αντιπηκτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικά της LMWH σε ασθενείς με όγκο με VTE. Επιπλέον, οι οδηγίες επισημαίνουν ότι όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβαίνει τα $50 \times 10^9/L$, δεν

υπάρχει καμία επίδραση στην αντιπηκτική δράση της LMWH. Ωστόσο, όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων φτάσει $(25-50) \times 10^9/L$, η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να είναι η δόση της μισής αξίας και να διακόπτεται όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 25 \times 10^9/L$.

Επιπλέον, δεν υπάρχουν στοιχεία υψηλής ποιότητας ότι τα φίλτρα IVC είναι ευεργετικά στη θεραπεία της οξείας VTE. Η κλίμακα Khorana είναι το κύριο μοντέλο πρόβλεψης που χρησιμοποιείται για την επιλογή εξωτερικών ασθενών με καρκίνο για θρομβοπροφύλαξη. Αυτό το μοντέλο έχει βελτιωθεί πολλές φορές. Είναι κατάλληλο για χρήση ως προγνωστικό εργαλείο για θρομβοπροφύλαξη σε εξωτερικούς ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, το μοντέλο COMPASS-CAT μπορεί να είναι πιο κατάλληλο για θρομβοπροφύλαξη σε αυτούς τους ασθενείς.

Όσον αφορά την πρόληψη της VTE, καμία δοκιμή δεν έχει αξιολογήσει τη θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα (γεμισιταβίνη και σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη) μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση της ναδροπαρίνης για την πρόληψη της θρόμβωσης. Η σεμουλοπαρίνη νατρίου Ultra-LMWH είναι επίσης αποτελεσματική και ασφαλής για την πρόληψη της VTE σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία εξωτερικών ασθενών. Για τους εξωτερικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν χημειοθεραπεία (κλίμακα Khorana ≥ 2), το arıxaban μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο VTE κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας, αν και φέρει υψηλή συχνότητα μαζικής αιμορραγίας. Το Rivaroxaban μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης τέτοιων συμβάντων κατά την περίοδο παρέμβασης. Επιπλέον, η αντιπηκτική θεραπεία δεν συνιστάται για την πρόληψη ρουτίνας της CRT σε ασθενείς με καρκίνο με CVCs.

Θεραπεία ασθενών με ασυμπτωματική πνευμονική εμβολή.

Σε ασθενείς που η πνευμονική εμβολή αποτελεί είναι τυχαίο εύρημα δηλαδή ανευρέθηκε σε αξονική τομογραφία που παραγγέλθηκε για λόγους άλλους από την κλινική υποψία πνευμονικής εμβολής⁵³ οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας συνιστούν τη θεραπεία της σαν να ήταν συμπτωματική

και σε αυτό συμφωνούν και άλλες εταιρίες, όπως η American College of Chest Physicians (ACCP) και η American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Τα ευρήματα που προέκυψαν από την ανάλυση της καταγραφής RIETE: από πολλά κέντρα της Ισπανίας, του Βελγίου, του Καναδά, της Τσεχίας, του Εκουαδόρ, της Γαλλίας, της Ελλάδας, της Ιταλίας, της Σουηδίας, της Πορτογαλίας, της Λετονίας, του Ισραήλ συμμετείχαν ασθενείς που έχουν ενεργό καρκίνο που διαγνώστηκε με πνευμονική εμβολή που θεωρείται τυχαίο εύρημα.

Οι ορισμοί που τέθηκαν για την καταγραφή ήταν οι εξής: ως ενεργός καρκίνος ορίστηκε

- ο νεοδιαγνωσθείς καρκίνος, σε διάστημα μικρότερο των 3 μηνών,
- ο μεταστατικός καρκίνος,
- ή ο καρκίνος για τον οποίο ο ασθενής υποβάλλεται σε κάποια θεραπεία (δηλαδή χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, παρηγορητική θεραπεία ή σε συνδυασμό θεραπειών).

Στην καταγραφή καταδείχτηκε ότι το ποσοστό της μείζονος αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας ασυμπτωματικών ασθενών ήταν τρεις φορές υψηλότερο από το ποσοστό της συμπτωματικής πνευμονικής εμβολής (45 έναντι 14 ασθενών, αντίστοιχα), το ποσοστό της μη μείζονος αιμορραγίας ήταν πέντε φορές υψηλότερο από το ποσοστό συμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (32 έναντι έξι ασθενών, αντίστοιχα) και το ποσοστό θανατηφόρου αιμορραγίας ήταν τέσσερις φορές υψηλότερο από το ποσοστό θανατηφόρας πνευμονικής εμβολής (12 έναντι τριών θανάτων, αντίστοιχα).

Μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας, το ποσοστό της μείζονος αιμορραγίας ήταν τρεις φορές χαμηλότερο από το ποσοστό της συμπτωματικής πνευμονικής εμβολής (πέντε έναντι 14 συμβάντων, αντίστοιχα), το ποσοστό της μη μείζονος αιμορραγίας ήταν επίσης τρεις φορές χαμηλότερο από το ποσοστό της συμπτωματικής DVT (τέσσερα έναντι 12 συμβάντων, αντίστοιχα) και το ποσοστό θανατηφόρου αιμορραγίας ήταν παρόμοιο με το ποσοστό θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής (ένας θάνατος στο καθένα σκέλος της μελέτης).

Θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία για τον καρκίνο.

Ως προς την προφυλακτική αντιθρομβωτική θεραπεία των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση συστήνεται προφυλακτική αντιπηκτική κατά προτίμηση με ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ή χαμηλής δόσης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (LDUH) ή το fondaparinux.

Θα πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο περιεγχειρητικά και θα πρέπει να συνεχίζει για τουλάχιστον 7 έως 10 ημέρες εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη: υψηλός κίνδυνος για ενεργό αιμορραγία⁵⁰. Και, θα ήταν καλύτερο να συνεχίζεται μέχρι 4 εβδομάδες για αυτούς τους ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου όπως μη ολική εξαίρεση του όγκου ή εκτομή σε μη υγιή όρια, παχυσαρκία ή προηγούμενη VTE ⁵⁰.

Ημέρα της επέμβασης

Για την ημέρα της επέμβασης, μικρή δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης 5.000 μονάδες κάθε 12 ώρες εάν υπήρχε oozing στο χειρουργικό πεδίο ή αν παρατηρήθηκε απώλεια άνω των 500ml από την θωρακική κοιλότητα, τότε θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση μικρής δόσης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης.

Άμεση μετεγχειρητική περίοδος

Για την μετεγχειρητική περίοδο, μικρή δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης 5.000 μονάδες κάθε 12 ώρες ενώ εάν η μετεγχειρητική αιμορραγία ήταν πάνω από 400ml την ημέρα της επέμβασης ή το σωματικό βάρος του ασθενούς ήταν λιγότερο από 40 κιλά, μικρή δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης 2.500 μονάδες κάθε 12 ώρες.

Διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής συνιστάται όταν ο ασθενής έχει καλή κινητοποίηση στο χώρο και η αποτελεσματικότητα αυτής της πρακτικής έχει πιστοποιηθεί από μελέτη ⁵¹.

Τέλος υποστηρίζεται από μια μεγάλη πολυκεντρική αλλά παλαιότερη μελέτη που

δημοσιεύτηκε στο Lancet ότι η χαμηλή δόση ηπαρίνης (5.000 μονάδες) δύναται να χορηγείται 2 ώρες πριν την τομή και στη συνέχεια κάθε 8 ώρες μετεγχειρητικά και ανευρέθηκε ότι μειώνεται δραματικά η επίπτωση της VTE.

Ως προς τους στεφανιαίους ασθενείς ή σε αυτούς που αναμένεται να σημειωθεί περιεγχειρητικό καρδιαγγειακό σύμβαμα και που θα πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία για την νόσο τους, οι Notsuda et al, συστήνουν τη χρήση της LMWH ή της LDUH ως αντιθρομβωτικού παράγοντα ⁵²

Θεραπεία της πνευμονικής εμβολής μετά από την χειρουργική θεραπευτική παρέμβαση για το καρκίνο του πνεύμονα.

Η πνευμονική εμβολή μπορεί να αντιμετωπιστεί με μη κλασματοποιημένη νατριούχο ηπαρίνη (UFH) ακολουθούμενη από βαρφαρίνη εάν η διάγνωση της ΠΕ επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς μετά από εγχείρηση για καρκίνο του πνεύμονα ⁴⁶

Η επιτυχημένη θεραπευτική αγωγή ενός μετεγχειρητικού ασθενούς σχετίζεται με την πρόληψη της επανεμφάνισης πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη εμφάνισης αιμορραγίας ελάσσονος ή μείζονος.

Επιπλέον, η χρήση του argatroban σε συνδυασμό με την παρακολούθηση του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης θα πρέπει να είναι αποτελεσματική χωρίς να προκαλεί αιμορραγία στα πρώιμα στάδια μετά την πνευμονική εκτομή για καρκίνο του πνεύμονα ⁴⁷.

Φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα

Τέλος ύστατη λύση αποτελούν τα φλεβικά φίλτρα. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη δοκιμή, οι ασθενείς με PE και/ή DVT χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική θεραπεία με fondaparinux sodium. Η μία ομάδα έλαβε τοποθέτηση φίλτρου κοίλης φλέβας, ενώ η άλλη ομάδα όχι. Καμία ομάδα δεν έδειξε πλεονεκτήματα όσον αφορά την ασφάλεια, την υποτροπή ή την επιβίωση.⁸⁰

Ως διεθνής προοπτική, πολυκεντρική κλινική δοκιμή ενός βραχίονα, η μελέτη Crux

Inferior Vena Cava Filter System περιελάμβανε 125 ασθενείς εμφυτεύτηκαν με το φίλτρο Cruх. Η παρακολούθηση διήρκεσε 180 ημέρες μετά την τοποθέτηση του φίλτρου και για 30 ημέρες μετά την ανάκτηση του φίλτρου, τα δεδομένα έδειξαν ότι η θεραπεία ήταν επιτυχής στο 96,0% των ασθενών, με υψηλά ποσοστά τεχνικής, κλινικής και επιτυχίας ανάκτησης, το φίλτρο Cruх κοίλης φλέβας είχε καλή απόδοση.⁸¹

Οι ασθενείς με οξεία PE και DVT που έχουν απόλυτες αντενδείξεις για αντιπηκτικά έχουν εξαιρετικά κακή κλινική πρόγνωση, κι αυτό γιατί θα πρέπει να συνυπολογίζεται ο επιπλέον κίνδυνος του ασθενούς όταν η αντιπηκτική αγωγή είναι αδύνατη λόγω αιμορραγίας γιατί ο κίνδυνος θρόμβωσης του φίλτρου απουσία αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να είναι ιδιαίτερα υψηλός σε ασθενείς με καρκίνο¹⁸. Η επίσημη θεώρηση μένει στο ότι δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας προοπτικές μελέτες για την υποστήριξη τη χρήση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας (IVC).⁸²

Μια μελέτη ανέλυσε τις βάσεις δεδομένων CENTRAL, MEDLINE, LILACS και EMBASE και χρησιμοποίησε το όργανο της Cochrane Collaboration και μια τροποποιημένη έκδοση για έρευνα κοόρτης για την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας. Διεξήχθη ανάλυση σταθερών επιπτώσεων 7 μελετών στις οποίες συμμετείχαν 35.333 ασθενείς. Η πλειονότητα των ερευνητικών στοιχείων έδειξαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Μεταξύ των ασθενών με καρκίνο, η εμφύτευση φίλτρου κοίλης φλέβας δεν έχει οφέλη για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE.

Διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε θρομβοπενία μετά από χημειοθεραπεία

Αξιολόγηση του Αιμορραγικού Κινδύνου

Η αιμορραγία είναι μια σημαντική πρόκληση για ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, με περίπου το 10% όλων των ασθενών με καρκίνο να έχουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο. Η αιμόπτυση είναι ένα από τα πιο κοινά αναπνευστικά συμπτώματα στην LC και περίπου το 20-60% των ασθενών με LC θα εμφανίσουν κάποιο βαθμό αιμόπτυσης κατά τη διάρκεια του φυσικού ιστορικού της νόσου. Συνολικά, το 5-10% των επεισοδίων αιμόπτυσης θεωρούνται σοβαρά (απώλεια αίματος > 100 mL/ημέρα), και χωρίς έγκαιρη αντιμετώπιση, το ποσοστό

θνησιμότητας ξεπερνά το 50%. Η επαγόμενη από χημειοθεραπεία θρομβοπενία (CIT) (που ορίζεται ως αριθμός αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/L$) μπορεί να καθυστερήσει τις αντινεοπλασματικές θεραπείες ή τις χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ αυξάνει την πιθανότητα σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων που τελικά καταλήγουν σε νοσηλεία. Είναι σημαντικό ότι, ενώ η θρομβοπενία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, δεν μειώνει τον κίνδυνο CAT, περιπλέκοντας τη χρήση της αντιπηκτικής αγωγής, καθώς οι περισσότερες RCT που αξιολογούν τα οφέλη της σε CAT αποκλείουν αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Επιπλέον, οι ασθενείς με LC μπορεί να αναπτύξουν ανεπάρκεια οργάνων είτε ως αποτέλεσμα της κακοήθειάς τους είτε από ανεπιθύμητες ενέργειες διαφορετικών τρόπων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, της ανοσοθεραπείας και της στοχευμένης θεραπείας. Ειδικότερα, η νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για CAT όσο και για αιμορραγία, ενώ ταυτόχρονα επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική διαφορετικών αντιπηκτικών παραγόντων.

Μια προσεκτική και ολοκληρωμένη αξιολόγηση του ασθενούς με ενεργό LC και μια εξατομικευμένη προσέγγιση προσαρμοσμένη στον κίνδυνο αιμορραγίας του ασθενούς είναι το κλειδί για την αξιολόγηση και τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής για CAT. Ειδικότερα, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να αξιολογήσουν:

- i.. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της LC στον αξιολογούμενο ασθενή, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογίας του καρκίνου του πνεύμονα, του σταδίου και της δυνατότητας εκτομής της νόσου, της εισβολής μεγάλων αγγείων, της παρουσίας ενεργών εγκεφαλικών μεταστάσεων, της ανταπόκρισης στην αντινεοπλασματική θεραπεία και της παρουσίας καρκινικής καχεξίας.
- ii. Τα φάρμακα του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της παρούσας αντινεοπλασματικής και αντιπηκτικής θεραπείας και πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων.
- iii. Το προσωπικό ιστορικό αιμορραγίας ή θρόμβωσης.
- iv. Την ύπαρξη συννοσηροτήτων που επιδεινώνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας ή CAT, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοπενίας, της νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, των γαστρεντερικών και άλλων διαταραχών, καθώς και την αναμενόμενη διάρκεια και η πιθανή αναστρεψιμότητα.

ν. Την πρόγνωση της νόσου, την προσήλωση στη θεραπεία (θεραπευτική ή ανακουφιστική) και τις προτιμήσεις των ασθενών

Η International Society on Thrombosis (ISTH) και η British Committee for Standards in Hematology (BCSH) συνιστούν πλήρη δόση αντιπηκτικής θεραπείας για ασθενείς με σχετιζόμενη με τον καρκίνο VTE που έχουν αριθμό αιμοπεταλίων πάνω από $50 \times 10^9/L$. Για ασθενείς των οποίων ο αριθμός αιμοπεταλίων κυμαίνεται μεταξύ 25×10^9 και $50 \times 10^9/L$, η ISTH συνιστά αντιπηκτική θεραπεία πλήρους δόσης συν μετάγγιση αιμοπεταλίων έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων φτάσει το εμπειρικό όριο, ενώ η BCSH συνιστά αντιπηκτική θεραπεία μισής δόσης. Ωστόσο, η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO), η BCSH και η ISTH δηλώνουν ότι η αντιπηκτική αγωγή αντενδείκνυται για ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία [αυτούς με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $25 \times 10^9/L$ (BCSH και ISTH) ή $20 \times 10^9 /L$ (ASCO)].

Σε ασθενείς με LC με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας (πλακώδης ιστολογία, αγγειακή διήθηση, κεντρική εντόπιση, ιστορικό αιμόπτυσης), είναι λογικό να προτιμώνται τα LMWH έναντι των DOAC λόγω του δυνητικά χαμηλότερου κινδύνου αιμορραγίας, με βάση έμμεσα στοιχεία. Ανεξάρτητα από τον συγκεκριμένο παράγοντα που επιλέγεται, οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για CAT θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 6 μήνες, με τη θεραπεία πέραν των 6 μηνών να είναι μια λογική επιλογή για μεμονωμένους ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο CAT. Σε ασθενείς που νοσηλεύονται για οξεία ιατρική νόσο, θα πρέπει να προτιμώνται τα LMWH, καθώς τα DOAC συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε αυτό το πλαίσιο. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση του κινδύνου CAT και θα πρέπει να θεωρούνται ως επιλογή δεύτερης γραμμής για προφύλαξη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με LMWHs ή DOACs.

Αντιθρομβωτική αγωγή κατά την περίοδο της χημειοθεραπείας

Οι μελέτες PROTECT και TOPIC-2 ήταν δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που αξιολόγησαν τα κλινικά οφέλη της προφύλαξης από VTE σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Μια συνδυασμένη ανάλυση υποομάδας των δύο μελετών

περιελάμβανε 811 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (532 ασθενείς στη μελέτη TOPIC-2 και 279 ασθενείς στη μελέτη PROTECT). Όλοι οι ασθενείς δέχτηκαν ενεργή προφύλαξη: κερτοπαρίνη 3.000 IU μία φορά την ημέρα υποδορίως για 6 μήνες (μελέτη TOPIC-2) ή ναδροπαρίνη 3.800 IU μία φορά την ημέρα υποδορίως για έως και 4 μήνες (μελέτη PROTECT). Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, η προληπτική θεραπεία με LMWH θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο VTE σε ασθενείς με καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία.

Η μελέτη SAVE-ONCO ήταν μια διπλά τυφλή, πολυκεντρική δοκιμή που συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της υποδόριας σεμουλοπαρίνης (20 mg μία φορά την ημέρα) με εκείνη ενός εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Συνολικά 1.608 ασθενείς έλαβαν σεμουλοπαρίνη και 1.604 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σεμουλοπαρίνη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης VTE σε ασθενείς με κακοήθεις όγκους που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία, χωρίς προφανώς να αυξήσει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Η AVERT ήταν μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του arixaban (σε δόση 2,5 mg δύο φορές την ημέρα) για θρομβοπροφύλαξη σε εξωτερικούς ασθενείς με κακοήθεις όγκους που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία και είχαν βαθμολογία Khorana ≥ 2 . Συνολικά, 563 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην τροποποιημένη ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το arixaban μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο VTE. Ωστόσο, μπορεί επίσης να αυξήσει τη συχνότητα της κύριας αιμορραγίας.

Η CASSINI ήταν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή που συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του rivaroxaban (10 mg μία φορά την ημέρα) με αυτή ενός εικονικού φαρμάκου για έως και 180 ημέρες σε περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο υψηλού κινδύνου με βαθμολογία Khorana ≥ 2 . Συνολικά εγγράφηκαν 1.080 ασθενείς. Το rivaroxaban οδήγησε σε αισθητά μειωμένο κίνδυνο VTE και δεν αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Η πολυφαρμακία, που ορίζεται ως η χρήση πέντε ή περισσότερων φαρμάκων, είναι συχνή σε ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι συχνά λαμβάνουν αγωγή με

πολλαπλές αντинеοπλασματικές και υποστηρικτικές θεραπείες. Ο κίνδυνος μείζονος DDI σε ασθενείς με καρκίνο αυξάνεται γραμμικά από 14% σε ασθενείς που λαμβάνουν λιγότερα από τέσσερα φάρμακα σε 67% σε ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα από 11 φάρμακα. Επιπλέον, η χρήση δύο ή περισσότερων φαρμάκων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά για VTE ή κοιλιακή μαρμαρυγή. Είναι επομένως σημαντικό να αξιολογείται η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων κατά την επιλογή της κατάλληλης αντιπηκτικής θεραπείας για CAT. Όλα τα DOAC είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης και του κυτοχρώματος P450, επομένως οι θεραπείες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της P-γλυκοπρωτεΐνης ή του CYP3A4 έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδράσουν με τα DOAC. Πολλές αντικαρκινικές θεραπείες είναι αναστολείς ή επαγωγείς των διαύλων της P-γλυκοπρωτεΐνης ή/και του CYP3A4, με τη δυνατότητα να αλληλεπιδράσουν με τα DOAC. Παρά τις λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τα DOAC, οι γιατροί πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τους φαρμακοκινητικούς DDI των φαρμάκων υποστηρικτικής φροντίδας και τις συννοσηρότητες όταν συνταγογραφούν DOAC. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει μικρός κίνδυνος φαρμακοκινητικών DDI με LMWH.

Δεδομένης της πιθανότητας για DDI με DOACs, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν τη χρήση των LMWHs σε περιπτώσεις πολυφαρμακίας, όπου χρειάζεται. Σε όλες τις περιπτώσεις με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο DDI, συνιστάται οι ασθενείς με CAT να παραπέμπονται για αξιολόγηση αλληλεπίδρασης φαρμάκων υπό την καθοδήγηση του φαρμακοποιού, η οποία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εάν αλλάξει η διαχείριση του καρκίνου του πνεύμονα. Στις περισσότερες περιπτώσεις όπου είναι πιθανές αλλαγές στη φαρμακοκινητική των αντιπηκτικών (π.χ. διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, παχυσαρκία), οι LMWH μπορεί να προτιμώνται έναντι των DOAC λόγω της έλλειψης δεδομένων ασφαλείας για τα DOAC σε αυτόν τον πληθυσμό, καθώς και της ικανότητας τιτλοποίησης της δόσης των LMWHs με βάση τη δράση αντι-Χα. Οι προτιμήσεις των ασθενών θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του βέλτιστου αντιπηκτικού παράγοντα, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς δεν μπορούν να συμμορφώνονται με την LMWH για διάρκεια θεραπείας 3 ή 6 μηνών, σε αντίθεση με τα DOACs.

Μέλλον της αντιμετώπισης των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα

Η εισαγωγή αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού έχει αλλάξει το τοπίο θεραπείας της LC, με αποδεδειγμένα μεγάλα οφέλη στη συνολική επιβίωση αλλά σε μεγάλο βαθμό άγνωστες επιδράσεις στον κίνδυνο εμφάνισης CAT

Η πραγματική επίπτωση της CAT σε ασθενείς με LC που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου είναι υψηλότερη από 10%.⁸⁷ Η χρήση συνδυασμένης ανοσοθεραπείας με αποκλεισμό PD-1 και CTLA-4 μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο CAT έναντι αποκλεισμού PD-1 μόνο (επίπτωση 1 έτους: 29,3% έναντι 9,1-14,9%, $p < 0,05$).⁸⁸

Η πνευμονική εμβολή είναι η αιτία ενός σημαντικού ποσοστού συμβάντων CAT σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία.⁸⁷ Σε ασθενείς με καρκίνο, ο σχηματισμός αλλοιωμένων κυτταρικών συστατικών κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης που πυροδοτούν την ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας μπορεί να προάγουν την άνοσο - ενδιάμεση θρόμβωση.⁸⁹

Αυτή η διαδικασία έχει προταθεί για την προώθηση της ανοσοδιαφυγής και την αναστολή της απόκρισης στον αποκλεισμό του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου σε ασθενείς με καρκίνο, αλλάζοντας τις αποκρίσεις των T κυττάρων.⁹⁰

Επιπλέον, η ανάπτυξη θρόμβων φιβρίνης μεταβάλλει το ανοσοποιητικό μικροπεριβάλλον του όγκου και μπορεί να αναστείλει περαιτέρω την ανοσολογική απόκριση παρουσιάζοντας ένα φυσικό φραγμό για τη διείσδυση των ανοσοκυττάρων.⁹¹

Από την άλλη πλευρά, η παρατεταμένη φλεγμονή έχει συσχετιστεί με CAT και μετάσταση όγκου σε προκλινικά μοντέλα καρκίνου του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού εξωκυτταρικών παγίδων ουδετερόφιλων,⁹² που έχουν εμπλακεί σε φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση ως απόκριση στη φλεγμονή.⁹³

Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί ανοσοθρόμβωσης σε ασθενείς με LC περιλαμβάνουν το σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων-T κυττάρων και την αυξημένη έκφραση ιστικών παραγόντων στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα.⁹⁹⁻¹⁰⁰ Παράγοντες που υποστηρίζουν τη φλεγμονώδη θεωρία της θρόμβωσης σε

ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη ανοσοθεραπεία ή αντιμετωπίζουν ανοσοσχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και συσχετίσεις μεταξύ CAT και φλεγμονωδών βιοδεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη-8 και κατασταλτικά κύτταρα που προέρχονται από μυελοειδή.^{88, 94,95}

Ο άξονας PD-1/PD-L1 μπορεί επίσης να εμπλέκεται άμεσα, καθώς η θετικότητα PD-L1 έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ.⁹⁶ Ο συνδυασμός αποκλεισμού PD-1 και ο AON-D21, ένας αναστολέας του συμπληρώματος παράγοντα C5a, έχει δείξει πολλά υποσχόμενα σε προκλινικά μοντέλα καρκίνου του πνεύμονα.⁹⁷ Ωστόσο, αυτή η στρατηγική δεν είναι ακόμη έτοιμη να εισέλθει στην κλινική πρακτική.

Στο STELLAR-001, μια δοκιμή φάσης I του andoralimab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που αναστέλλει η δέσμευση του C5a στον υποδοχέα C5aR1, σε συνδυασμό με το durvalumab, ένα PD-L1 αναστολέα, η συνδυαστική θεραπεία έδειξε περιορισμένη κλινική δραστηριότητα, χωρίς ανταποκρίσεις παρατηρήθηκε σε ασθενείς με MMKP που είχαν λάβει προηγουμένως ανοσοθεραπεία και η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα⁹⁸.

Επεξηγηματικά:

Όσον αφορά τη θεραπεία, καμία από τις κατευθυντήριες γραμμές ITAC, ASCO και ASH δεν αφορά ειδικά τη θεραπεία ΦΘΕ σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που έχουν διαγνωστεί με εγκατεστημένη ΦΘΕ. Η θεραπεία της εγκατεστημένης ΦΘΕ σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ακολουθεί τις γενικές αρχές θεραπείας της ΦΘΕ των ασθενών με όλους τους τύπους καρκίνου σε έγκυρες οδηγίες.

Παρακάτω παρουσιάζεται συγκεντρωτικά η σύγκριση των 3 επιστημονικών εταιρειών που ασχολούνται με την έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών.

Πίνακας 3 Σύγκριση της διαχείρισης της VTE ειδικά για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μεταξύ των πιο πρόσφατων κατευθυντήριων γραμμών ITAC,4 ASCO5 και ASH6 της σχετιζόμενης με τον καρκίνο VTE			
	ITAC	ASCO	ASH
Αξιολόγηση	Δεν γίνεται αναφορά στη βαθμολογία αξιολόγησης κινδύνου VTE ειδικά για τον καρκίνο του πνεύμονα. Η κλίμακα Khorana συνιστάται για όλους τους ασθενείς με καρκίνο.	Η κλίμακα COMPASS-CAT αποδίδει καλύτερα, σε σύγκριση με την κλίμακα Khorana, για τον καρκίνο του πνεύμονα, αν και η τελευταία συνιστάται	Καμία αναφορά στη βαθμολογία αξιολόγησης κινδύνου VTE ειδική για καρκίνο του πνεύμονα. Η κλίμακα Khorana συνιστάται για όλους τους
		για όλους τους ασθενείς με καρκίνο.	ασθενείς με καρκίνο.
Θρομβοπροφύλαξη	Η θρομβοπροφύλαξη μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης VTE χωρίς να βελτιώνει τη OS για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Η πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη δεν συνιστάται συνήθως σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.	Η θρομβοπροφύλαξη μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης VTE χωρίς να βελτιώνει τη OS για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.	Η θρομβοπροφύλαξη μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης VTE και βελτιώνει τη OS χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή θρομβοπενίας για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.
Θεραπεία	Καμία αναφορά για θεραπεία VTE ειδική για τον καρκίνο του πνεύμονα. Η θεραπεία VTE για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ακολουθεί τις οδηγίες.	Καμία αναφορά για θεραπεία VTE ειδική για τον καρκίνο του πνεύμονα. Η θεραπεία VTE για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ακολουθεί τις οδηγίες.	Καμία αναφορά για θεραπεία VTE ειδική για τον καρκίνο του πνεύμονα. Η θεραπεία VTE για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ακολουθεί τις οδηγίες.
ASCO, Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας. ASH, Αμερικανική Εταιρεία Αιματολογίας. ITAC, Διεθνής Πρωτοβουλία για τη Θρόμβωση και τον Καρκίνο. OS, συνολική επιβίωση. VTE, φλεβική θρομβοεμβολή.			

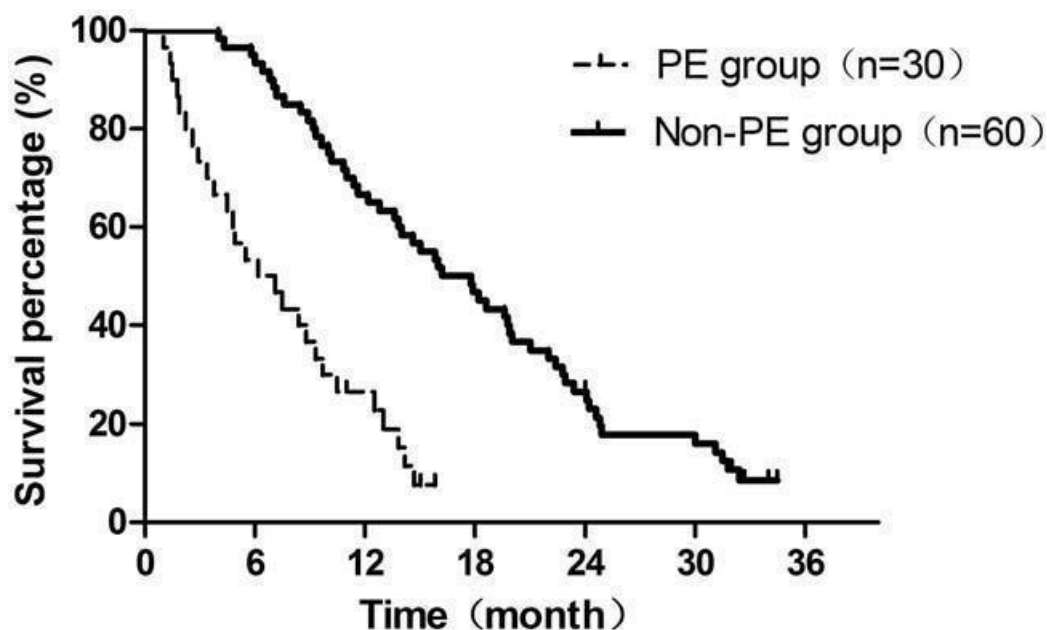
Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της ITAC υποδεικνύουν ότι η θρομβοπροφύλαξη με LMWH συνεπάγεται σχετική μείωση του κινδύνου VTE. Ωστόσο, η θρομβοπροφύλαξη δεν δείχνει κανένα όφελος για τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Σε επίπεδο καθοδήγησης που αντιπροσωπεύει μόνο τη βέλτιστη κλινική πρακτική, η πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη με LMWH δεν συνιστάται εκτός κλινικής δοκιμής για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονται σε συστηματική αντικαρκινική θεραπεία, ακόμη και αν οι ασθενείς έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της ASCO υποδεικνύουν επίσης ότι η προφυλακτική LMWH μειώνει τον κίνδυνο VTE περίπου στο μισό. Οι κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν οπωσδήποτε ότι η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή δεν βελτιώνει τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο χωρίς διαπιστωμένη VTE. Αν και μια μελέτη που αναφέρεται στις κατευθυντήριες

γραμμές έδειξε ότι η θρομβοπροφύλαξη βελτίωσε τη συνολική επιβίωση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, οι άλλες μελέτες που αναφέρονται σαφώς στις κατευθυντήριες οδηγίες ανέφεραν την αναποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης για τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Στις τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές ASH, η αναφερόμενη μελέτη σε σχέση με τον καρκίνο του πνεύμονα έδειξε ότι η LMWH μείωσε τη συχνότητα της VTE και βελτίωσε τη συνολική επιβίωση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία χωρίς να αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης μείζονων αιμορραγικών συμβάντων ή θρομβοπενίας.

Όσον αφορά τη θεραπεία, καμία από τις κατευθυντήριες γραμμές ITAC, ASCO και ASH δεν αφορά ειδικά τη θεραπεία VTE σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που έχουν διαγνωστεί με διαπιστωμένη VTE. Η θεραπεία της διαπιστωμένης VTE σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ακολουθεί τις γενικές αρχές θεραπείας της VTE των ασθενών με όλους τους τύπους καρκίνου σε έγκυρες κατευθυντήριες οδηγίες.

Πρόγνωση των ασθενών

Πρόγνωση των ασθενών που εμφανίζουν πνευμονική εμβολή σε έδαφος καρκίνου του πνεύμονα παραμένει μειωμένη παρά την θεραπευτική τους αγωγή. Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών που εμφανίζουν ταυτόχρονη διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα και πνευμονικής εμβολής είναι φτωχότερο από το προσδόκιμο των ασθενών που διαγιγνώσκονται αρχικά με καρκίνο του πνεύμονα και μεταγενέστερα εμφάνισαν πνευμονική εμβολή⁴⁸. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η PE που ανιχνεύθηκε εντός 3 μηνών μετά τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα συσχετίστηκε σημαντικά με μικρότερο μέσο όρο επιβίωσης (8,9 μήνες έναντι 22,5 μηνών)⁴⁹



Σχήμα 1. Καμπύλες επιβίωσης για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα με πνευμονική εμβολή (PE) και χωρίς PE. (Li Ma, MD, Zhongguang Wen, MD Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in patients with lung cancer)

Επιπρόσθετα ακόμη και οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα με ασυμπτωματική πνευμονική εμβολή που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία έχουν 4,1 φορές αύξηση στη θνησιμότητα σε σύγκριση με αυτούς έχουν λάβει αντιπηκτική αγωγή.

Συζήτηση

Έχει βρεθεί ότι ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο έκτος συχνότερος καρκίνος, που ευθύνεται για την πνευμονική εμβολή. Ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έχουν κίνδυνο πνευμονικής εμβολής 20 φορές μεγαλύτερο από αυτόν του γενικού πληθυσμού, με επίπτωση 44,4 ανά 1.000 ανθρωποέτη.

Ο Lyman διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονα ήταν τρεις φορές μεγαλύτερος από τους εσωτερικούς ασθενείς που υποβάλλονται στην ίδια επέμβαση για καλοήγη αιτία.

Ο καρκίνος κάθε είδους είναι μια δαμόκλειος σπάθη της εποχής μας. Η ίαση βρίσκεται σε πολύ λίγους τύπους και συστήματα. Οι βιοχημικοί οδοί ακόμη κρύβονται στο άγνωστο και

αναμένουν να ανακαλυφθούν.

Λίγες δυνατότητες υπάρχουν ακόμη και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών που προκαλεί, όπως η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή η σοβαρότερη έκφρασή της, η πνευμονική εμβολή.

Η φαρμακολογία έχει γίνει πιο ήπια για τη θεραπεία αυτής της νόσου, από την νοσηλεία και την ενδοφλέβια χορήγηση σκευασμάτων ή την καθημερινή χρήση υποδόριων φαρμάκων.

Το μέλλον είναι αβέβαιο αν θα αποκαλύψει τα μυστικά του με αργά ή γρηγορότερα βήματα ή και καθόλου. Η Ιατρική παραμένει ανάμεσα στον ασθενή και την σωματική παρακμή του βαθαίνοντας τη γνώση.

Βιβλιογραφία

1. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, et al. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* 2006;240:246-55.
2. Li Ma, MD, Zhongguang Wen, MD Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in patients with lung cancer. *Medicine* (2017) 96:16(e6638)
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 87-108.
4. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 2014;34:2363-2371.
5. Van Herk-Sukel MP, Shantakumar S, Penning-van Beest FJ, Kamphuisen PW, Majoor CJ, Overbeek LI, et al. Pulmonary embolism, myocardial infarction, and ischemic stroke in lung cancer patients: results from a longitudinal study. *Lung*. 2013; 191: 501-9.
6. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* 2011;117:3860-6.
7. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ*. 2013; 347: f3368
8. Mountain D, Keijzers G, Chu K et al (2016) RESPECT-ED: rates of pulmonary emboli (PE) and Sub-segmental PE with modern computed tomographic pulmonary angiograms in emergency departments: a multi-

center observational study finds significant yield variation, uncorrelated with use or small pe rates. PLoS ONE 11(12):e0166483

9. Righini M, Van Es J, Den Exter PL et al (2014) Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA 311(11):1117-1124
10. Wilts IT, Le Gal G, Den Exter PL et al (2017) Performance of the age-adjusted cut-off for D-dimer in patients with cancer and suspected pulmonary embolism. Thromb Res 152:49-51
11. Yu J, Li D, Lei D et al (2016) Tumor-specific D-dimer concentration ranges and influencing factors: a cross-sectional study. PLoS ONE 11(11):e0165390
12. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr et al (2010) Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. Acad Emerg Med 17(6):589-597
13. April Wang Armstrong; David E. Golan; Armen H. Tashjian; Ehrin Armstrong (2008) . Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams Wilkins p. 396. ISBN 9780-7817-8355-2.
14. Davies NA, Harrison NK, Sabra A, Lawrence MJ, Noble S, Davidson SJ, et al. Application of ROTEM to assess hypercoagulability in patients with lung cancer. Thrombosis research. 2015; 135: 1075-80.
15. Davies NA, Harrison NK, Sabra A, Lawrence MJ, Noble S, Davidson SJ, et al. Application of ROTEM to assess hypercoagulability in patients with lung cancer. Thrombosis research. 2015; 135: 1075-80.

16. Koldas M, Gumus M, Seker M, Seval H, Karaoglu H, Dane F, et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels in Patients with Non- Small-Cell Lung Cancer. *Clinical lung cancer*. 2008; 9: 112-5.
17. Keller T, Salge U, Konig H, Dodt J, Heiden M, Seitz R. Tissue factor is the only activator of coagulation in cultured human lung cancer cells. *Lungcancer*. 2001; 31: 171-9.
18. Ma R, Bi Y, Kou J, Zhou J, Shi J. Enhanced procoagulant activity of platelets after chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer biology& therapy*. 2017: 1-8.
19. Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in patients with lung cancer Li Ma, MD, Zhongguang Wen, MD
20. Davies NA, Harrison NK, Sabra A, Lawrence MJ, Noble S, Davidson SJ, et al. Application of ROTEM to assess hypercoagulability in patients with lung cancer. *Thrombosis research*. 2015; 135: 1075-80.
21. Hu W, Zhang Z. A phase II clinical study of using nab-paclitaxel as second- line chemotherapy for Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2015; 32: 498.
22. Thomas PA, Berbis J, Falcoz PE, Le Pimpec-Barthes F, Bernard A, Jougon J, et al. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014; 45: 652-9; discussion 9.
23. Predisposing factors for venous thromboembolism (data modified from Rogers et al and Anderson and Spencer)²⁴ Strong risk factors
24. Ma L, Wen Z. Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in

patients with lung cancer. *Medicine*. 2017; 96: e6638.

25. Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol*. 2001; 106: 25-32.
26. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-722.
27. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1995;332(14):912-917
28. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*. 2006;295(3):293-298.
29. Ralston S, Fogelman I, Gardner MD, Boyle IT. Hypercalcaemia and metastatic bone disease: is there a causal link? *Lancet*. 1982;2(8304):903-905.
30. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;43(3):301-307.
31. Wang J, Zhou W, Xu L, Yang M, Meng L, Fan W, et al. [Risk factors and prognosis of lung cancer combined with pulmonary embolism]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*. 2011; 14: 780-4.
32. Lysov Z, Swystun LL, Kuruvilla S, Arnold A, Liaw PC. Lung cancer chemotherapy agents increase procoagulant activity via protein disulfide isomerase-dependent tissue factor decryption. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and*

thrombosis. 2015;26:36-45.

33. Marinho FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer. *J BrasPneumol*. 2008; 34: 312-22.
34. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Targeted oncology*. 2011; 6: 235-43.
35. Chen N, Ren M, Li R, Deng X, Li Y, Yan K, et al. Bevacizumab promotes venous thromboembolism through the induction of PAI-1 in a mouse xenograft model of human lung carcinoma. *Molecular Cancer*. 2015; 14.
36. Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008; 135: 705-6.
37. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, Petzold T, Gams E. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. *European journal of cardio- thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1996; 10: 242-6; discussion 6-7.
38. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288_294.
39. Akl EA, Kamath G, Kim SY, Yosui V, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD006466.
40. Akl EA, Kamath G, Kim SY, Yosui V, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD006466.

- 41 MISATO OGATA¹, YUMI AMA², TAKATSUGU OGATA¹, MASAKI HIRABATAKE², HISATERU YASUI¹ and HIRONAGA SATAKE^{1,3}: Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer **in vivo** 35: 2747-2753 (2021) doi:10.21873/invivo.12559
42. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Raskob GE, Berkowitz SD, Wells PS and EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban *versus* standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 11(1): 21, 2013. PMID: 24053656. DOI: 10.1186/1477-9560-11-21
- 43 Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, Davidson BL, Beyer-Westendorf J, Pap AF, Berkowitz SD, Cohen AT, Kovacs MJ, Wells PS and Prandoni P: Oral rivaroxaban *versus* enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 1(1): e37-e46, 2014. PMID: 27030066. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3
44. Fuentes HE, McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Tafur AJ, Loprinzi CL, Murad MH and Riaz IB: Direct oral factor Xa inhibitors for the treatment of acute cancer- associated venous thromboembolism: a systematic review and network metaanalysis. *Mayo Clin Proc* 94(12): 2444-2454, 2019. PMID: 31685262. DOI:10.1016/j.mayocp.2019.05.035
45. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F and Girolami A: Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 100(10): 3484-3488, 2002. PMID: 12393647. DOI: 10.1182/blood-

46. Miyoshi K, Okumura N, Kokado Y, Matsuoka T, Kameyama K, Nakagawa T. [Pulmonary thromboembolism in patients after surgery for pulmonary malignant tumor]. *Kyobu Geka*. 2006; 59: 821-5.

47. Sakuragi T, Sakao Y, Furukawa K, Rikitake K, Ohtsubo S, Okazaki Y, et al. Successful management of acute pulmonary embolism after surgery for lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2003; 24: 580-7.

48. Chuang YM, Yu CJ. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer with pulmonary embolism. *Oncology*. 2009; 77: 100-6.

49. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung cancer*. 2010; 69: 330-6.

- 50 Lyman GH, Kuderer NM, American Society of Clinical O. Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: the American Society of Clinical Oncology Guidelines. *Thrombosis research*. 2010; 125 Suppl 2:S120-7.

- 51 Muraoka M, Mochinaga K, Sengyoku H, Ryu C, Ikuta Y, Tabuchi S, et al. [Efficacy and safety of administration of low-dose unfractionated heparin (LDUH) for the prevention of pulmonary thromboembolism after surgery for lung cancer; the long term outcome]. *Kyobu Geka*. 2013; 66: 93-100.

- 52 Notsuda H, Hoshikawa Y, Sakurada A, Endo C, Maeda S, Watanabe T, et al. [Perioperative management of lung cancer patients with cardiovascular

complications]. *Kyobu Geka*. 2015; 68: 255-9.

53 Khorana AA, O'Connell C, Agnelli G, et al. Incidental venous thromboembolism in oncology patients. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2602-2604.

54 Connolly GC, Menapace L, Safadjou S, et al. Prevalence and clinical significance of incidental and clinically suspected venous thromboembolism in lung cancer patients. *Clin Lung Cancer* 2013;14:713-8.

55 Shen Q, Dong X, Tang X, et al. Risk factors and prognosis value of venous thromboembolism in patients with advanced non-small cell lung cancer: a case-control study. *J Thorac Dis* 2017;9:5068-74.

56 Suzuki T, Fujino S, Inaba S, et al. Venous thromboembolism in patients with lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029620977910.

56 Guo J, Deng Q-F, Xiong W, et al. Comparison among different presentations of venous thromboembolism because of lung cancer. *Clin Respir J* 2019;13:574-82.

57 Maia R, Neves I, Morais A, et al. Venous and lung thromboembolism in the context of lung cancer: clinical manifestations, risk factors and prognosis. *Acta Med Port* 2019;32:647-53.

58 Al-Samkari H, Leiva O, Dagogo-Jack I, et al. Impact of ALK rearrangement on venous and arterial thrombotic risk in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15:1497-506.

59 Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, et al. ALK-rearranged non-small- cell lung cancer is associated with a high rate of venous thromboembolism. *Clin Lung Cancer* 2017;18:156-61.

- 60 Dou F, Zhang Y, Yi J, *et al.* Association of alk rearrangement and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study. [Thromb Res](#) 2020;186:36-41.
- 61 Yang S, Yang L, Wu Y, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase rearrangement may increase the incidence of venous thromboembolism by increasing tissue factor expression in advanced lung adenocarcinoma. [Ann Transl Med](#) 2020;8:1307.
- 62 Xiong W, Du H, Ding W, *et al.* The association between pulmonary embolism and the cancer-related genomic alterations in patients with NSCLC. [Respir Res](#) 2020;21.
- 63 Su Y, Huo M, Hua L, *et al.* Association of venous thromboembolism and early mortality in patients with newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. [CMAR](#) 2021;Volume 13:4031-40.
- 64 Qian X, Fu M, Zheng J, *et al.* Driver genes associated with the incidence of venous thromboembolism in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. [Front Oncol](#) 2021;11:680191.
- 65 Liu Y, Wang W, Wu F, *et al.* High discrepancy in thrombotic events in non-small cell lung cancer patients with different genomic alterations. [Transl Lung Cancer Res](#) 2021;10:1512-24.
- 66 Roopkumar J, Poudel SK, Gervaso L, *et al.* Risk of thromboembolism in patients with ALK- and EGFR-mutant lung cancer: a cohort study. [J Thromb Haemost](#) 2021;19:822-9.
- 67 Zhu VW, Zhao JJ, Gao Y, *et al.* Thromboembolism in ALK+ AND ROS1+ NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. [Lung Cancer](#) 2021;157:147.
- 68 Ng TL, Smith DE, Mushtaq R, *et al.* ROS1 gene rearrangements are associated with an elevated risk of peridiagnosis thromboembolic events. [J Thorac Oncol](#) 2019;14:596-605.

- 69 Chiari R, Ricciuti B, Landi L, *et al.* Ros1-Rearranged non- small-cell lung cancer is associated with a high rate of venous thromboembolism: analysis from a phase II, prospective, multicenter, two-arms trial (METROS). *Clinical Lung Cancer* 2020;21:15-20.
- 70 Munoz-Unceta N, Zugazagoitia J, Manzano A, *et al.* High risk of thrombosis in patients with advanced lung cancer harboring rearrangements in ROS1. *Eur J Cancer* 2020;141:193-8.
- 71 Wang J, Hu B, Li T, *et al.* The egfr-rearranged adenocarcinoma is associated with a high rate of venous thromboembolism. *Ann Transl Med* 2019;7:724.
- 72 Rupa-Matysek J, Lembicz M, Rogowska EK, *et al.* Evaluation of risk factors and assessment models for predicting venous thromboembolism in lung cancer patients. *Med Oncol* 2018;35:63.
- 73 Cronin M, Dengler N, Krauss ES, *et al.* Completion of the updated caprini risk assessment model (2013 version). *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:107602961983805.
- 74 Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, *et al.* Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:1181-201.
- 75 Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, *et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8.
76. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, *et al.* Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD006468.
77. Couban S, Goodyear M, Burnell M, *et al.* Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4063-9.

78. Navaneethan S, Singh S, Radhakrishnan S, et al. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Thromb Haemost* 2008;99:38-43.
79. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:71-80.
- 80 Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012; 20:2865-72.
- 81 Smouse HB, Mendes R, Bosiers M, et al. The RETRIEVE trial: safety and effectiveness of the retrievable crux vena cava filter. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:609- 21.
- 82 Watson HG, Keeling DM, Laffan M, et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015; 170:640-8.
- 83 Moore, R.A.; Adel, N.; Riedel, E.; Bhutani, M.; Feldman, D.R.; Tabbara, N.E.; Soff, G.; Parameswaran, R.; Hassoun, H. High Incidence of Thromboembolic Events in Patients Treated with Cisplatin-Based Chemotherapy: A Large Retrospective Analysis. *J. Clin. Oncol.* **2011**, 29, 3466-3473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 84 Haddad, T.C.; Greeno, E.W. Chemotherapy-Induced Thrombosis. *Thromb. Res.* **2006**, 118, 555-568. [[CrossRef](#)]
- 85 Zhang, D.; Zhang, X.; Zhao, C. Risk of Venous and Arterial Thromboembolic Events Associated with Anti-VEGF Agents in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Onco Targets Ther.* **2016**, 9, 3695-3704.[[CrossRef](#)]
- 86 Girard, N.; Cho, B.C.; Spira, A.I.; Shu, C.A.; Sanborn, R.E.; Neal, J.W.; Marmarelis, M.E.; Sabari, J.K.; Waqar, S.N.; Nagasaka, M.; et al. Risk Factors for Venous

Thromboembolism (VTE) among Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Receiving Amivantamab plus Lazertinib versus Either Agent Alone. *JCO* **2023**, 41, 9137. [[CrossRef](#)]

87. Bjornhart, B.; Hansen, K.H.; Jorgensen, T.L.; Herrstedt, J.; Schytte, T. Incidence, Risk Factors and Clinical Outcome of Venous Thromboembolism in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition. *Thromb. Update* **2021**, 4, 100056. [[CrossRef](#)]

88. Le Sève, J.D.; Guédon, A.F.; Bordenave, S.; Agard, C.; Connault, J.; Pistorius, M.-A.; Quéreux, G.; Espitia, O. Risk Factors of Venous Thromboembolic Disease in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor. *Thromb. Haemost.* **2023**, 123, 1049-1056. [[CrossRef](#)]

89. Engelmann, B.; Massberg, S. Thrombosis as an Intravascular Effector of Innate Immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **2013**, 13, 34-45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

90. Bauer, A.T.; Gorzelanny, C.; Gebhardt, C.; Pantel, K.; Schneider, S.W. Interplay between Coagulation and Inflammation in Cancer: Limitations and Therapeutic Opportunities. *Cancer Treat. Rev.* **2022**, 102, 102322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

91. Wahab, R.; Hasan, M.M.; Azam, Z.; Grippo, P.J.; Al-Hilal, T.A. The Role of Coagulome in the Tumor Immune Microenvironment. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2023**, 200, 115027. [[CrossRef](#)]

92. Wolach, O.; Martinod, K. Casting a NET on Cancer: The Multiple Roles for Neutrophil Extracellular Traps in Cancer. *Curr. Opin. Hematol.* **2022**, 29, 53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

93. Thalin, C.; Hisada, Y.; Lundstrom, S.; Mackman, N.; Wallén, H. Neutrophil Extracellular Traps. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2019**, 39, 1724-1738. [[CrossRef](#)]

94. Moik, F.; Riedl, J.; Barth, D.; Chan, W.-S.E.; Wiedemann, S.; Holler, C.; Fuereder, T.; Jost, P.; Pabinger, I.; Preusser, M.; et al. Early Dynamics of C-Reactive Protein Predict

Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Blood* **2022**, 140, 1250-1251. [[CrossRef](#)]

95. Roopkumar, J.; Swaidani, S.; Kim, A.S.; Thapa, B.; Gervaso, L.; Hobbs, B.P.; Wei, W.; Alban, T.J.; Funchain, P.; Kundu, S.; et al. Increased Incidence of Venous Thromboembolism with Cancer Immunotherapy. *Medicine* **2021**, 2, 423-434.e3. [[CrossRef](#)]
96. Soyler, Y.; Akin Kabalak, P.; Kavurgaci, S.; Akyurek, N.; Demirağ, F.; Yilmaz, U. Could PD-L1 Positivity Be Associated with Venous Thrombosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer? *J. Thromb. Thrombolysis* **2023**, 55, 382-391. [[CrossRef](#)]
97. Ajona, D.; Ortiz-Espinosa, S.; Moreno, H.; Lozano, T.; Pajares, M.J.; Agorreta, J.; Bértolo, C.; Lasarte, J.J.; Vicent, S.; Hoehlig, K.; et al. A Combined PD-1/C5a Blockade Synergistically Protects against Lung Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Discov.* **2017**, 7, 694-703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Bennouna, J.; Toucheffeu, Y.; Ghiringhelli, F.; Isambert, N.; Barlesi, F.; Tomasini, P.; Cassier, P.; Edeline, J.; Sourd, S.M.L.; Tosi, D.; et al. 15P STELLAR-001: A Phase I Study of the Anti-C5aR Avdoralimab in Combination with the Anti-PD-L1 Durvalumab in Advanced Solid Tumors. *Ann. Oncol.* **2022**, 33, S9. [[CrossRef](#)]
- 99 Gi, T.; Kuwahara, A.; Yamashita, A.; Matsuda, S.; Maekawa, K.; Moriguchi-Goto, S.; Sato, Y.; Asada, Y. Histopathological Features of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Presence of Intrathrombus Cancer Cells and Prothrombotic Factors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2023**, 43, 146-159. [[CrossRef](#)]
- 100 Meikle, C.K.; Meisler, A.J.; Bird, C.M.; Jeffries, J.A.; Azeem, N.; Garg, P.; Crawford, E.L.; Kelly, C.A.; Gao, T.Z.; Wuescher, L.M.; et al. Platelet-T Cell Aggregates in Lung Cancer Patients: Implications for Thrombosis. *PLoS ONE* **2020**, 15, e0236966. [[CrossRef](#)]