



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ"

ΥΠΟ

ΕΙΡΗΝΗΣ Ι. ΔΑΔΑΚΗ

Ειδικευόμενης Αιματολογίας

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

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

Τσελέπης Αλέξανδρος, Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τσελέπης Αλέξανδρος, Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων - (Επιβλέπων),
2. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Ρούσας Νικόλαος, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής β' ΕΣΥ,
Αγγειοχειρουργική κλινική ΠΓΝ Λάρισας.

Αναπληρωματικό μέλος:

Παππάς Κωνσταντίνος, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Cancer- Associated Thrombosis”

Περίληψη

Οι ογκολογικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο αρτηριακών όσο και φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Έχουν προταθεί διάφοροι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης και σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, τον καρκίνο αλλά και την αντικαρκινική θεραπεία. Τα καρκινικά κύτταρα είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια και τον πηκτικό μηχανισμό και να επάγουν τις προθρομβωτικές ιδιότητες των κυττάρων- ξενιστών, μέσω μοριακών μηχανισμών που ακόμα και σήμερα παραμένουν ατελώς κατανοητοί.

Επιπλέον, παράγοντες που σχετίζονται με την αντικαρκινική θεραπεία, ενισχύουν τον κίνδυνο θρόμβωσης και περιλαμβάνουν τις χειρουργικές επεμβάσεις, την ακινητοποίηση, την ακτινοθεραπεία, τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και τη φαρμακευτική θεραπεία. Ενώ οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες αποτελούν βασική θεραπεία για ένα ευρύ φάσμα κακοηθειών, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης, ασκώντας την κυτταροτοξική τους δράση και στα μη κακοήγη κύτταρα. Αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων παρατηρείται και με τους νεότερης γενιάς στοχευτικούς φαρμακευτικούς παράγοντες. Παρά τη σαφή συσχέτιση μεταξύ θρόμβωσης και αντικαρκινικής θεραπείας, οι ακριβείς μηχανισμοί πρόκλησης των θρομβωτικών επεισοδίων δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Οι αντικαρκινικοί θεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν ενδοθηλιακή βλάβη, μείωση των αντιπηκτικών και αύξηση των προπηκτικών παραμέτρων, επάγοντας την ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαφορετικών μηχανισμών, που επάγουν τα θρομβωτικά φαινόμενα στους ογκολογικούς ασθενείς.

Λέξεις- Κλειδιά: Θρόμβωση σχετιζόμενη με καρκίνο, αιμοπετάλια, θρόμβωση και αντικαρκινική θεραπεία

Abstract

Patients with cancer have an increased risk of both arterial and venous thrombotic events, compared to the general population. Several factors have been suggested that increase the thrombotic risk and include not only patient characteristics but also cancer- related and therapy- related parameters. Cancer cells are capable of activating the coagulation cascade and platelets and inducing other prothrombotic properties of host cells through molecular mechanisms, that even today remain poorly understood.

In addition, several treatment related factors increase the thrombotic risk, including surgery, hospitalization, radiation, central venous catheters and anticancer agents. Although chemotherapeutic agents serve as mainstay treatment for a broad range of malignancies, they have been correlated with an increased risk of arterial and venous thrombosis exerting their cytotoxic effect on nonmalignant cells. New generation targeted therapies have also been associated with a higher thrombotic risk. Despite an established association between thrombotic events and anticancer treatment, the involved mechanisms are yet to be determined. Anticancer agents may damage the endothelium, decrease anticoagulants or increase procoagulants, leading to activation of coagulation cascade.

This review will outline the diverse mechanisms driving thrombosis in cancer patients.

Key- words: cancer-associated thrombosis, platelets, thrombosis and anticancer therapy

Αρκτικόλεξα/ Ακρωνύμια

5-FU (5-Fluorouracil): 5- Φθοριοουρακίλη

ΕΒΦΘ: Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

ΦΘΕΝ: Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

ADP: Δισφωφορική αδενοσίνη

CLEC-2: C-type lectin-like receptor 2

CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor): Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα

EVs (extracellular vesicles): Εξωκυτταρικά κυστίδια

GO (Gemtuzumab Ozogamicin): Γεμουζουμάμπη οζογαμικίνη

ICIs (Immune Checkpoints Inhibitors): Αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού

IMiDs (Immunomodulatory drugs): Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

InO (Inotuzumab Ozogamicin): Ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη

NETs (Neutrophil Extracellular Traps): Εξωκυττάρια Ουδετεροφιλικά Δίκτυα Χρωματίνης

PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor): αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1

PD1 (Programmed death protein 1)

PD-L1 (Programmed death ligand 1)

SOS (Sinusoidal obstruction syndrome): Σύνδρομο απόφραξης κολποειδών

TF (Tissue Factor): Ιστικός Παράγοντας

TKI (Tyrosine kinase inhibitors): Αναστολείς τυροσινικής κινάσης

TxA2 (Thromboxane A2): Θρομβοξάνη A2

VEGF (Vascular endothelial growth factor): Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

VOD (Veno-occlusive disease): Φλεβοαποφρακτική νόσος

vWF (von Willebrand Factor): Παράγοντας von Willebrand

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	3
Abstract.....	4
Αρκτικόλεξα/ Ακρωνύμια.....	5

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	10
1.1: Θρόμβωση και καρκίνος.....	10
1.2: Αιμοστατικός Μηχανισμός.....	13

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μηχανισμοί θρόμβωσης σχετιζόμενοι με τον καρκίνο.....	16
2.1: Αλληλεπίδραση του καρκίνου με τα αιμοπετάλια.....	17
2.1.1: Έκκριση αγωνιστών των αιμοπεταλίων.....	17
2.1.2: Ποδοπλανίνη/ CLEC-2.....	18
2.1.3: Γαλεκτίνη- 3.....	21
2.1.4: Μόρια προσκόλλησης.....	22
2.1.4.A: Σελεκτίνες.....	22
2.1.4.B: Ιντεγκρίνες.....	23
2.1.5: Θρομβοκυττάρωση.....	25
2.2: Αλληλεπίδραση του καρκίνου με τα στοιχεία του πηκτικού μηχανισμού.....	27
2.2.1: Ιστικός παράγοντας	27

2.2.2: Παράγοντες πήξης.....	28
2.2.3: Παράγοντας Von Willebrand.....	28
2.2.4: Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.....	30
2.2.5: D- dimer.....	31
2.2.6: Σύστημα επαφής και πολυφωσφορικά.....	31
2.2.7: Προπηκτικό του καρκίνου.....	32
2.2.8: Ηπαρινάση.....	32
2.2.9: Εξωκυτταρικά κυστίδια /Μικροσωματίδια.....	33
2.3: Αλληλεπίδραση του καρκίνου με τα υπόλοιπα κύτταρα/ στοιχεία του αίματος.....	34
2.3.1: Λευκοκυττάρωση.....	34
2.3.2: Εξωκυττάρια Ουδετεροφιλικά Δίκτυα Χρωματίνης...	35
2.3.3: Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες.....	37
Κεφάλαιο 3: Μηχανισμοί θρόμβωσης σχετιζόμενοι με θεραπεία.....	38
3.1: Αντικαρκινικοί Παράγοντες.....	40
3.1.1: Σύμπλοκα Πλατίνας.....	40
3.1.2: Ανθρακυκλίνες.....	41
3.1.3: Ανάλογα πυριμιδινών.....	42
3.1.4: Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων των οιστρογόνων.....	43
3.1.5: Αναστολείς κινασών εξαρτώμενων από κυκλίνη.....	44

3.1.6: Αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα.....	45
3.1.7: Αναστολείς υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα.....	47
3.1.8: Αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού.....	48
3.1.9: Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες.....	50
3.1.10: L-Ασπαραγινάση.....	52
3.1.11: Αναστολείς της κινάσης BCR-ABL.....	52
3.1.12: Γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη/ Ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη	54
3.2: Υποστηρικτικά μέσα.....	55
3.2.1: Παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης.....	55
3.2.2: Παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων...	56
3.2.3: Γλυκοκορτικοειδή.....	57
3.3: Χειρουργικές Επεμβάσεις και νοσηλεία.....	58
3.4: Ακτινοθεραπεία.....	58
3.5: Θρόμβωση σχετιζόμενη με ενδοαγγειακούς καθετήρες.....	60
Κεφάλαιο 4: Συμπεράσματα.....	62
Βιβλιογραφία.....	63

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Θρόμβωση και καρκίνος

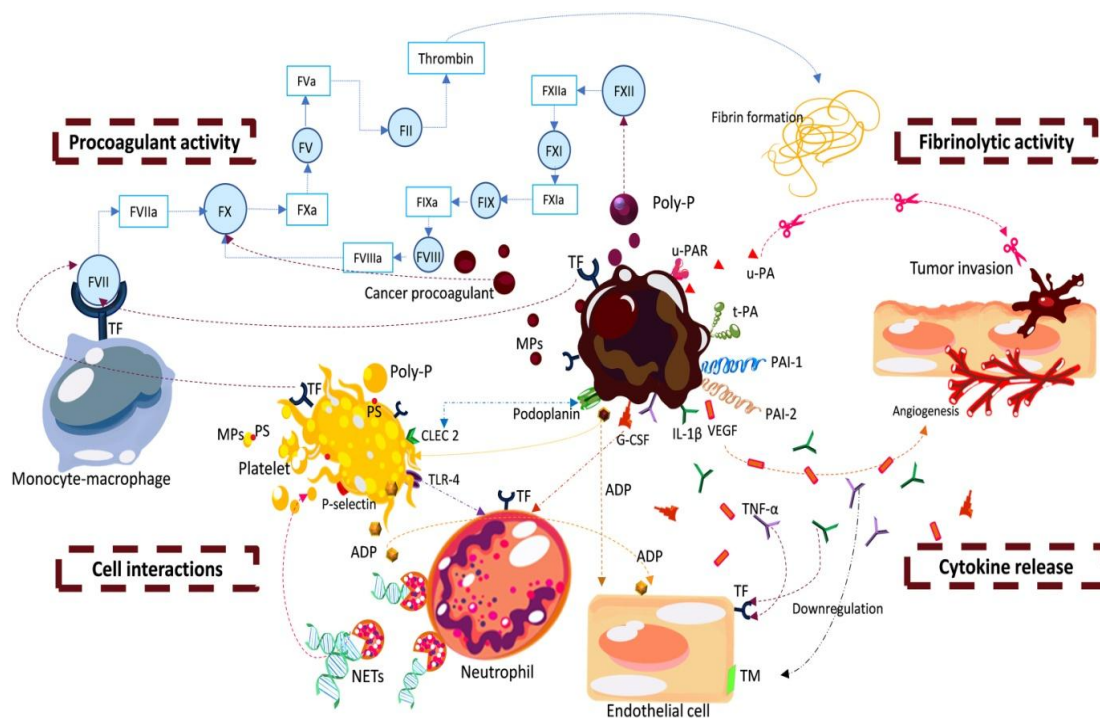
Ο καρκίνος αποτελεί κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως, οδηγώντας σε $\approx 9,6$ εκατομμύρια θανάτους ανά έτος, αποτελώντας τη δεύτερη συχνότερη αιτία μετά τη στεφανιαία νόσο [1]. Η επίπτωση της θρόμβωσης είναι αυξημένη στους ογκολογικούς ασθενείς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα θρομβωτικά συμβάντα εκδηλώνονται από επεισόδια αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης, έως επεισόδια διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης και θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ), που ως όρος περιλαμβάνει την πνευμονική εμβολή και την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ), έχει μελετηθεί περισσότερο σε σχέση με την αρτηριακή θρόμβωση, με τους ογκολογικούς ασθενείς να παρουσιάζουν 4-7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πως το 20-30% όλων των νεοδιαγνωσθέντων επεισοδίων ΦΘΕΝ σχετίζονται με κακοήθεια, ενώ η συνολική επίπτωση στους ογκολογικούς ασθενείς μπορεί να φτάσει το 8%, εμφανιζόμενη συχνότερα τους πρώτους μήνες μετά τη διάγνωση του καρκίνου [2, 3]. Η επίπτωση της αρτηριακής θρόμβωσης, από την άλλη πλευρά, φαίνεται να είναι περισσότερο ομοιόμορφη, με συνολική επίπτωση 1-5% στους πρώτους 6 μήνες από τη διάγνωση [4].

Παρά τη γνωστή συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που επάγουν θρομβοεμβολικά επεισόδια στους ογκολογικούς ασθενείς δεν είναι πλήρως κατανοητοί και φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικοί, εμπλέκοντας κυρίως την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και της φλεγμονής [5] (Εικόνα 1). Οι ασθενείς με κακοήθεια βρίσκονται γενικότερα σε μια υπερπηκτική κατάσταση, καθώς συχνά παρουσιάζουν ανωμαλίες σε κάθε μία από τις συνιστώσες της τριάδας του Virchow: στάση, ενδοθηλιακή βλάβη και υπερπηκτικότητα. Πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετισθεί με την πρόκληση θρομβωτικών επεισοδίων. Στους ογκολογικούς ασθενείς, η αρτηριακή και φλεβική

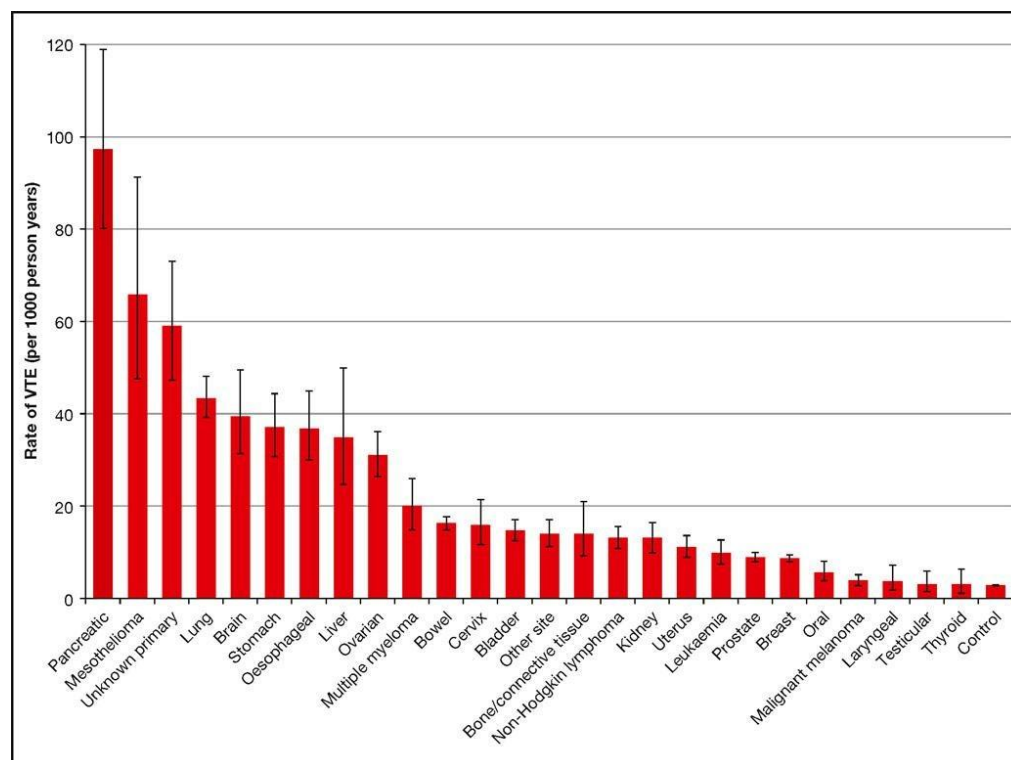
θρόμβωση θεωρούνται κλινικές εκδηλώσεις πολυπαραγοντικής συστηματικής νόσου και απορρέουν από ένα σύνολο παραγόντων κινδύνου, που μπορούν να σχετίζονται με τον ασθενή, τη νόσο ή τη θεραπεία. Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ασθενή αποτελούν η ηλικία, το φύλο, το γενετικό υπόβαθρο, η συννοσηρότητα και το προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης, ενώ παράγοντες σχετιζόμενοι με τη νόσο αποτελούν η εντόπιση και ο ιστολογικός τύπος της πρωτοπαθούς εστίας, το στάδιο της νόσου και ο χρόνος από τη διάγνωση. Τέλος, στους σχετιζόμενους με τη θεραπεία παράγοντες περιλαμβάνονται το χειρουργείο, η συστηματική χημειοθεραπεία/ανοσοθεραπεία, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες και η υποστηρικτική θεραπεία [6].

Με βάση τους παράγοντες κινδύνου έχουν προταθεί διάφορα προγνωστικά μοντέλα ΦΘΕΝ στους ογκολογικούς ασθενείς. Το Khorana score αναπτύχθηκε το 2008 και περιλαμβάνει τον τύπο του καρκίνου, τις τιμές της αιμοσφαιρίνης, των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων και το δείκτη μάζας σώματος [7]. Με βάση το μοντέλο αυτό, αναπτύχθηκαν τροποποιημένα προγνωστικά συστήματα, όπως το Vienna, PROTECHT, CONKO και ONKOTEC, καθένα από τα οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, αλλά όχι καθολικά [8].

Οι τύποι καρκίνου μπορούν να διαχωριστούν ευρέως σε τρεις ομάδες με βάση το κίνδυνο ΦΘΕΝ ως υψηλού κινδύνου (καρκίνος παγκρέατος, ωοθηκών, εγκεφάλου, στομάχου, λέμφωμα και πολλαπλό μυέλωμα), ενδιάμεσου κινδύνου (καρκίνος παχέος εντέρου, πνεύμονα) και χαμηλού κινδύνου (καρκίνος μαστού και προστάτη) [8] (Εικόνα 2).



Εικόνα 1: Προθρομβωτικές ιδιότητες καρκινικών κυττάρων. Από: Falanga A, Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost*. 2023 Jun;21(6):1397-1408. doi: 10.1016/j.jth.2023.02.029. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36931602.



Εικόνα 2: Επίπτωση ΦΘΕΝ ανά εντόπιση καρκίνου. Από: Walkers AJ, *Eur J Cancer* 2013; 49:1404-1413

1.2: Αιμοστατικός Μηχανισμός

Η αιμόσταση αποτελεί φυσικό αμυντικό μηχανισμό, που έχει ως στόχο την προστασία του οργανισμού από την αιμορραγία, όταν υπάρχει τραυματισμός των αγγείων, και ταυτόχρονα στοχεύει στη διατήρηση του αίματος στα αγγεία σε μία ρευστή κατάσταση, ώστε να εμποδίζεται η θρόμβωση. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται με ένα σύνολο πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών και μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ κυττάρων του αίματος και του ενδοθηλίου των αγγείων, με κύριο στόχο τη δημιουργία θρομβίνης. Ο αιμοστατικός μηχανισμός είθισται να περιγράφεται σε τρία στάδια: αρχική αιμόσταση, πήξη και ινωδόλυση, παρόλο που τα στάδια αυτά εξελίσσονται ταυτόχρονα και παρουσιάζουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους.

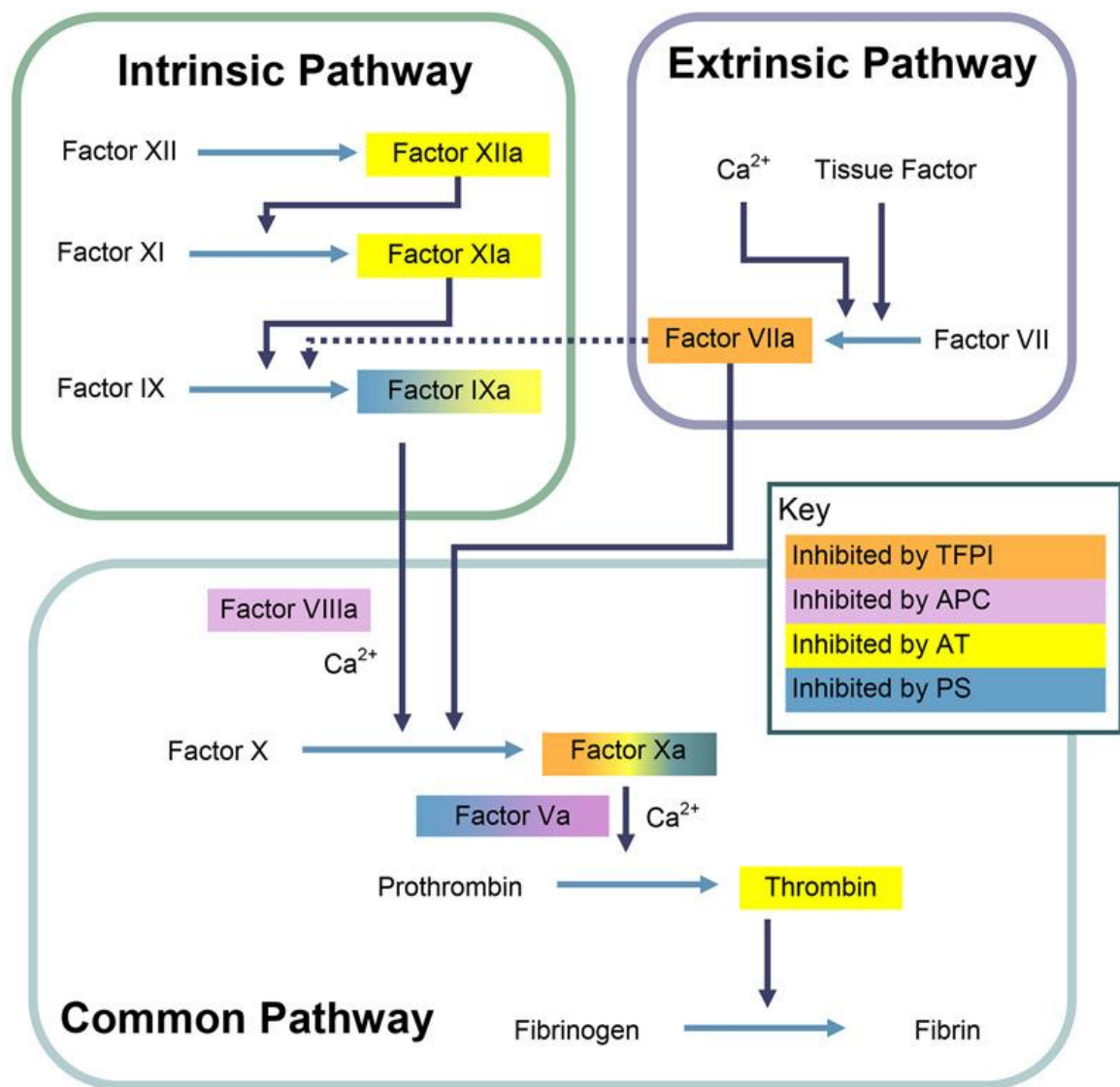
Η αρχική αιμόσταση περιλαμβάνει τις διαδικασίες από την στιγμή του τραυματισμού του αγγείου έως τη δημιουργία διαλυτού αιμοπεταλιακού θρόμβου. Αρχικώς, βλάβη του τοιχώματος των αγγείων προκαλεί έκθεση του υπενδοθηλίου και προσκόλληση των αιμοπεταλίων σε αυτό μέσω της αλληλεπίδρασης του παράγοντα von Willebrand με τη γλυκοπρωτεΐνη Ib της επιφάνειας των αιμοπεταλίων. Στη συνέχεια, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και προκαλείται αλλαγή στο σχήμα τους και απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων τους, οδηγώντας σε περαιτέρω ενεργοποίηση τόσο των ίδιων όσο και άλλων αιμοπεταλίων, λόγω της απελευθέρωσης αγωνιστών. Με τον τρόπο αυτό, τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια συγκεντρώνονται και ενεργοποιούνται συνεχώς στο σημείο της βλάβης, σχηματίζοντας τον αρχικό αιμοπεταλιακό θρόμβο.

Την παραγωγή του αιμοπεταλιακού θρόμβου, διαδέχεται η δευτερογενής αιμόσταση, που απαρτίζεται από έναν καταρράκτη πρωτεολυτικής ενεργοποίησης των παραγόντων της πήξης μέσω δύο ξεχωριστών οδών, της ενδογενούς και εξωγενούς οδού της πήξης. Η ενδογενής οδός της πήξης πυροδοτείται με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII. Κατά την επαφή του με την τραυματισμένη αγγειακή επιφάνεια και με τη μεσολάβηση καλλικρεΐνης και μεγάλου μοριακού βάρους κινινογόνων, ο παράγοντας XII ενεργοποιείται και στη συνέχεια, καταλύει την ενεργοποίηση

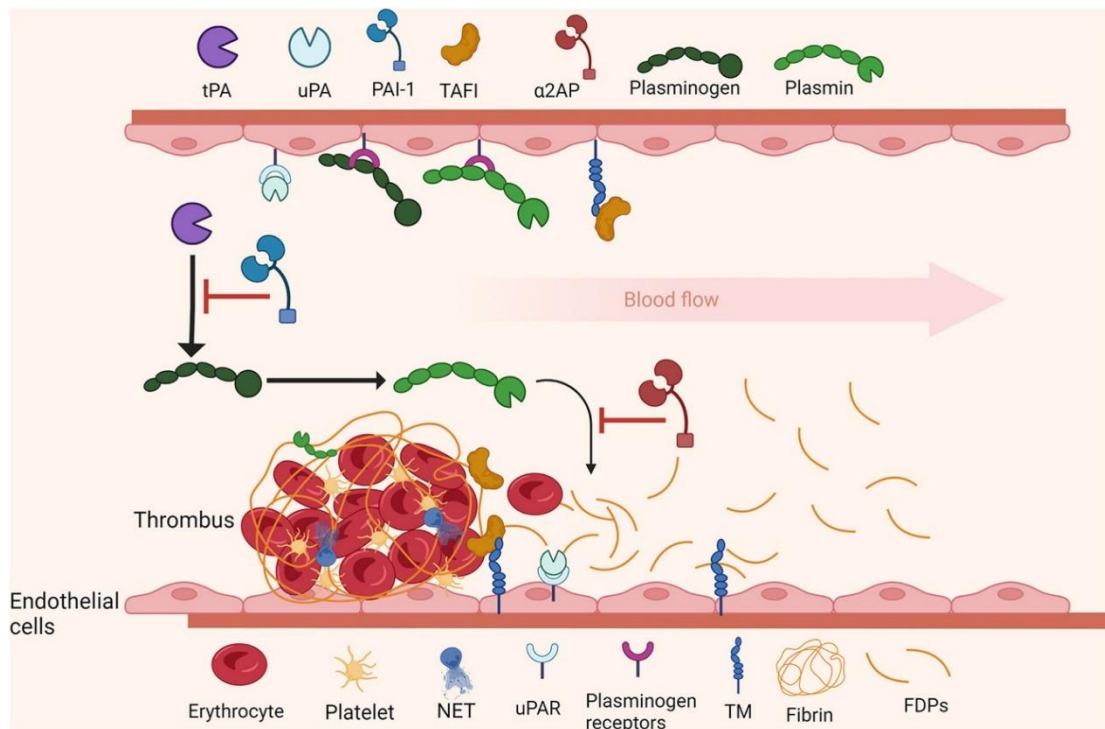
του παράγοντα XI. Ο παράγοντας XIa, με τη σειρά του, παρουσία ασβεστίου, ενεργοποιεί τον παράγοντα IX. Ο IXa σχηματίζει στη συνέχεια σύμπλοκο με φωσφολιποειδές, ασβέστιο και τον VIIIa και ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Σε ένα νέο σύμπλοκο, ο Xa με τον Va, φωσφολιποειδές και ασβέστιο ενεργοποιεί την προθρομβίνη (II) σε θρομβίνη. Η εξωγενής οδός πυροδοτείται, όταν ο ιστικός παράγοντας απελευθερώνεται κατά τον τραυματισμό των αγγείων ή την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, οπότε και είναι σε θέση να δημιουργήσει σύμπλεγμα με τον παράγοντα VIIa. Το σύμπλεγμα VIIa/TF, έπειτα, ενεργοποιεί τους παράγοντες X και IX, και ακολουθεί την ίδια πορεία με την ενδογενή οδό προς το σχηματισμό θρομβίνης, που αποτελεί το βασικό στόχο στη διαδικασία της πήξης. Η θρομβίνη δρα πρωτεολυτικά στο ινωδογόνο, αποσπώντας από αυτό τα ινωδοπεπτίδια A και B και ενεργοποιώντας παράλληλα τον παράγοντα XIII. Τα παραγόμενα μονομερή του ινωδογόνου πολυμερίζονται, σχηματίζουν ένα πλέγμα ινώδους, το οποίο σταθεροποιείται με τη δράση του XIII και μετατρέπεται σε αδιάλυτο θρόμβο ινώδους.

Η διαδικασία της αιμόστασης ελέγχεται από τους φυσικούς αναστάλτες της πήξης, ώστε ο θρόμβος να περιορίζεται στο σημείο της βλάβης χωρίς να γενικεύεται, και να μπορεί να λύεται ικανοποιητικά, όταν απαιτείται. Στους φυσικούς αναστολείς της πήξης συγκαταλέγονται ο αναστολέας του ιστικού παράγοντα, η αντιθρομβίνη III και οι πρωτεΐνες C και S (Εικόνα 3).

Το τελικό στάδιο του πηκτικού μηχανισμού είναι η ινωδόλυση, κατά το οποίο περιορίζεται ο υπέρμετρος σχηματισμός ινικής και διαλύεται η ήδη σχηματισθείσα. Κύριο ένζυμο της ινωδόλυσης αποτελεί η πλασμίνη, η οποία προέρχεται από την ενεργοποίηση του ανενεργού ενζύμου πλασμινογόνου από τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου και προκαλεί υδρολυτική διάσπαση της ινικής σε διαλυτά προϊόντα διάσπασης ινικής. Η ινωδόλυση ελεγχέται, επίσης, από ανασταλτικούς μηχανισμούς με κυριότερους εκπρόσωπους τους ειδικούς αναστολείς στο επίπεδο των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου και στο επίπεδο της πλασμίνης, την α2- αντιπλασμίνη [9, 10, 11] (Εικόνα 4).



Εικόνα 3: Ο καταρράκτης της πήξης και οι στόχοι των φυσικών αναστολέων την πήξης. TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor, AT: Antithrombin, APC: Activated Protein C, PS: protein S. Από: Zhao Y, Weyand AC, Shavit JA. Novel treatments for hemophilia through rebalancing of the coagulation cascade. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 May;68(5):e28934. doi: 10.1002/pbc.28934. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33577709; PMCID: PMC8751759.



Εικόνα 4: Ινωδολυτική διάλυση θρόμβωσης. Από: Mutch NJ, Medcalf RL. The fibrinolysis renaissance. *J Thromb Haemost.* 2023 Dec;21(12):3304-3316. doi: 10.1016/j.jtha.2023.09.012. PMID: 38000850.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μηχανισμοί θρόμβωσης σχετιζόμενοι με τον καρκίνο

Μεταξύ κακοήθειας και θρόμβωσης υπάρχει μία πολύ στενή και αμφίδρομη σχέση, με τον καρκίνο να προκαλεί συχνότερα μια ανισορροπία του αιμοστατικού μηχανισμού υπέρ της θρόμβωσης, ενώ η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού συμβάλλει στην ανάπτυξη και διάδοση του όγκου. Οι μοριακοί μηχανισμοί, οι οποίοι οδηγούν στην προδιάθεση των ογκολογικών ασθενών σε θρομβωτικά επεισόδια μπορεί να μην είναι πλήρως κατανοητοί, ωστόσο έχουν διερευνηθεί πολλαπλοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης του καρκίνου με τα στοιχεία του πηκτικού μηχανισμού, που αποδεδειγμένα αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων [12].

2.1: Αλληλεπίδραση του καρκίνου με τα αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό θρόμβου. Τα κακοήθη κύτταρα είναι ικανά να προκαλέσουν την ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων τόσο με άμεσο όσο και με έμμεσο τρόπο. Συγκεκριμένα, τόσο η άμεση αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα, όσο και η έκκριση ενεργοποιητικών μορίων των αιμοπεταλίων από τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να προκαλέσουν ενεργοποίηση/ συσσώρευση αιμοπεταλίων [12].

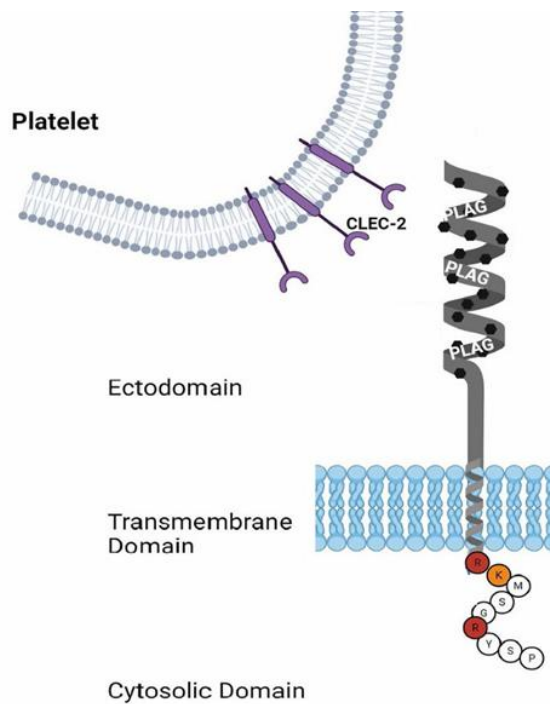
2.1.1: Έκκριση αγωνιστών των αιμοπεταλίων

Αρχικώς, άμεσα τα κακοήθη κύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν αγωνιστές των αιμοπεταλίων, όπως είναι οι διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), θρομβοξάνη A₂ (TxA₂), CD40L και θρομβίνη. Η ADP φυσιολογικά αποθηκεύεται στα πυκνά κοκκία και με την απελευθέρωσή της δεσμεύεται στους υποδοχείς P₂Y₁ και P₂Y₁₂ των αιμοπεταλίων, μέσω των οποίων επάγεται η ενεργοποίησή τους. Η TxA₂ συντίθεται από τη συνθετάση της θρομβοξάνης μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και διαχέεται ταχέως προς την κυτταροπλασματική μεμβράνη, όπου συνδέεται με τους κατάλληλους υποδοχείς [4]. Υπερέκφραση της συνθετάσης της θρομβοξάνης και αυξημένα επίπεδα TxA₂ έχουν βρεθεί σε διάφορους τύπους καρκίνου [13]. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκφράζουν επίσης CD40, που συνδέεται με τον διαλυτό υποδοχέα CD40L, ο οποίος απελευθερώνεται μετά την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση. Τέλος, η θρομβίνη δρα ως πρωτεΐνη σερίνης και μπορεί, επίσης, να συντελέσει στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποκόπτοντας την εξωκυτάρια περιοχή των υποδοχέων PAR₁/PAR₄ της αιμοπεταλιακής μεμβράνης [4]. Έχει αποδειχθεί πως παγκρεατικοί όγκοι παράγουν θρομβίνη [14], καθώς αυξημένα επίπεδα έχουν βρεθεί σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος [15].

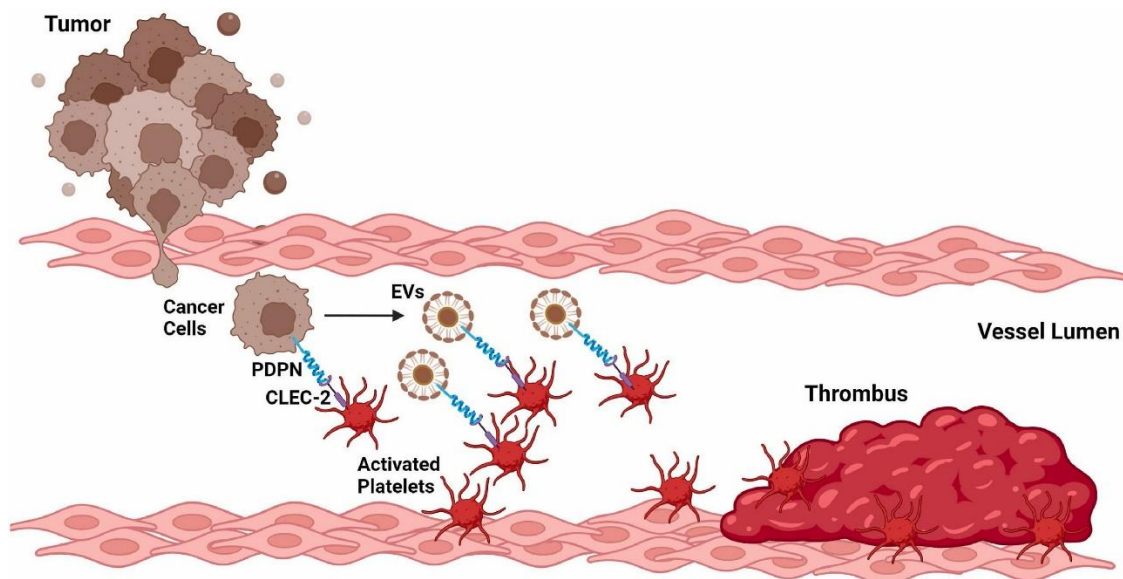
2.1.2: Ποδοπλανίνη/ CLEC-2

Η ποδοπλανίνη είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία συνδέεται με τον υποδοχέα των αιμοπεταλίων CLEC-2 (C-type lectin-like receptor 2), οδηγώντας στη συσώρευση αιμοπεταλίων. Αποτελείται από εξωμεμβρανικό, διαμεμβρανικό και κυτταροπλασματικό τμήμα, με το εξωμεμβρανικό της τμήμα να περιλαμβάνει 4 περιοχές συσσώρευσης-διέγερσης των αιμοπεταλίων (Εικόνα 5). Μέσω των περιοχών αυτών η ποδοπλανίνη συνδέεται με τον υποδοχέα CLEC-2, που βρίσκεται σε αφθονία στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [16]. Ο CLEC-2 ταυτοποιήθηκε αρχικά ως ο υποδοχέας που προκαλεί ενεργοποίηση- συσσώρευση των αιμοπεταλίων μετά από έκθεση στην τοξίνη όφως ροδοσυτίνη [17]. Εκφράζεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και μεγακαρυοκυττάρων, ενώ μερικοί τύποι όγκων έχουν επίσης την ικανότητα έκφρασης του υποδοχέα στην επιφάνεια τους [18]. Η σύνδεση ποδοπλανίνης και CLEC-2, ενεργοποιεί ένα σύνθετο σηματοδοτικό μονοπάτι με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων [18]. Η ποδοπλανίνη εκφράζεται σε διάφορους τύπους ιστικών κυττάρων, όπως είναι τα λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ποδοκύτταρα, τα τύπου I κυψελιδικά κύτταρα, σε φλεγμονώδη μακροφάγα, σε διάφορους τύπους καρκίνου, όπως σεμίνωμα, οστεοσάρκωμα, γλοιώμα και σε ινοβλάστες σχετιζόμενους με καρκίνο [17]. Ποντίκια με απενεργοποιημένο το γονίδιο της ποδοπλανίνης πεθαίνουν άμεσα μετά τη γέννηση εξαιτίας επηρεασμένου αναπνευστικού συστήματος και ελλειμμάτων στο σχηματισμό του λεμφοποιητικού συστήματος, αποδεικνύοντας πως η ποδοπλανίνη αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της οργανογένεσης και της ανάπτυξης. Παρόμοια αποτελέσματα ως προς την περιγεννητική θνησιμότητα και την επηρεασμένη λεμφική αγγείωση ανέδειξε και η έλλειψη του CLEC-2 σε πειραματικά μοντέλα ποντικών [16]. Μελέτη των Wang et al. απέδειξε υψηλότερη επίπτωση ΦΘΕΝ σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και υψηλή έκφραση ποδοπλανίνης σε σύγκριση με εκείνους χωρίς έκφραση ποδοπλανίνης [19]. Η συσχέτιση μεταξύ έκφρασης της ποδοπλανίνης στα καρκινικά κύτταρα και της εμφάνισης ΦΘΕΝ έχει μελετηθεί και στα γλοιώματα, όπου έχει φανεί πως η έκφραση ποδοπλανίνης προκαλεί εξαρτώμενη από τον CLEC-2 συσσώρευση

αιμοπεταλίων [20]. Υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την εμφάνιση θρόμβωσης σε απομακρυσμένα σημεία από την πρωτοπαθή εστία του καρκίνου. Αρχικά, θεωρείται πως υπάρχει και διαλυτή μορφή της ποδοπλανίνης στην αιματική ροή προερχόμενη από την επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, ενώ η ποδοπλανίνη μπορεί να απελευθερωθεί εξωκυττάρια και μέσω μικροσωματιδίων προερχόμενων από τα καρκινικά κύτταρα. Τέλος, και τα ίδια τα κακοήγη κύτταρα ανιχνεύονται κυκλοφορούντα εντός της αιματικής ροής μακριά από την πρωτοπαθή εστία [21] (Εικόνα 6). Μελέτη των Zhang et al. υποστήριξε έμμεσα τη συσχέτιση υψηλών επιπέδων διαλυτής ποδοπλανίνης και κινδύνου θρόμβωσης, καθώς σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ανευρέθησαν συγχρόνως υψηλά επίπεδα D-dimer, ινωδογόνου, αιμοπεταλίων και διαλυτής ποδοπλανίνης σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές [22]. Σε μελέτη των Tawil et al. παρατηρήθηκε απελευθέρωση ποδοπλανίνης από κύτταρα γλοιώματος εντός εξωκυτταρικών κυστιδίων τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* [23]. Συγχρόνως, η έκφραση της ποδοπλανίνης μπορεί να αυξηθεί τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα παθολογικά κύτταρα κάτω από συνθήκες φλεγμονής, μέσω των κυτταροκινών IL-1β, TNF-α, TGFβ, ενώ έχει παρατηρηθεί και παραγωγή ποδοπλανίνης από ινοβλάστες σχετιζόμενους με καρκίνο. Αυτή η παθολογική έκφραση ποδοπλανίνης μπορεί, επίσης, να συμμετέχει στα θρομβωτικά φαινόμενα που επάγονται από την αλληλεπίδραση ποδοπλανίνης και CLEC-2 [17]. Στα καρκινικά κύτταρα υπάρχει αύξηση της έκφρασης της ποδοπλανίνης τόσο μέσω των φλεγμονωδών κυτταροκινών όσο και μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K- Akt-P1 [24].



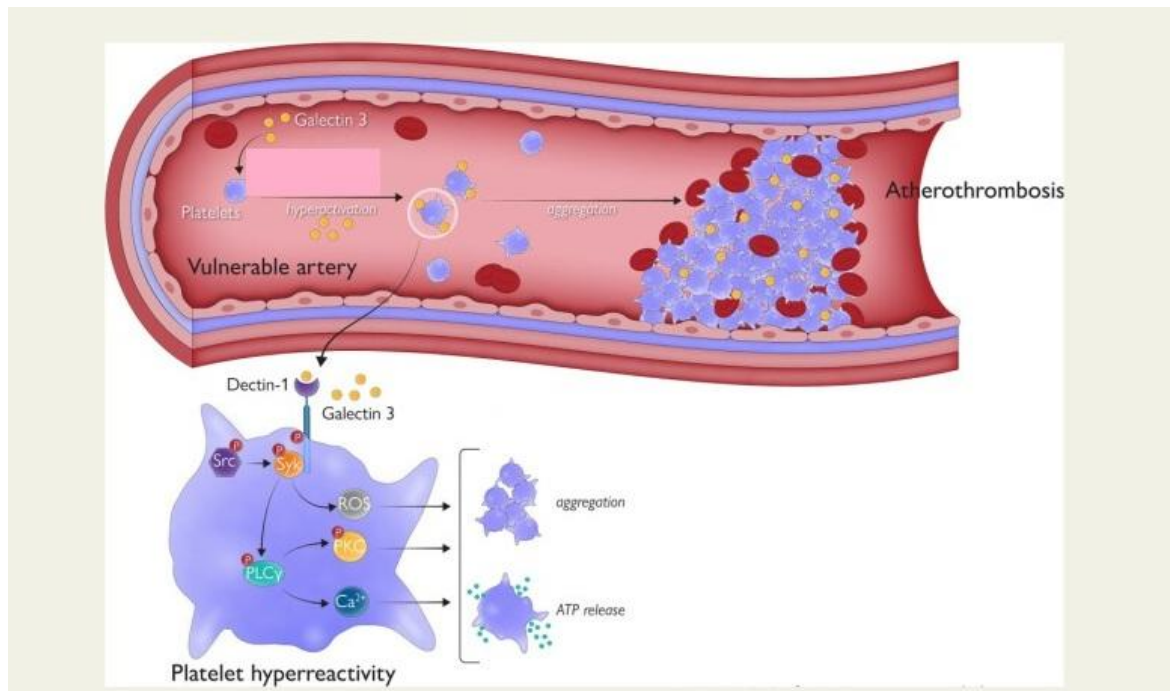
Εικόνα 5: Δομή της ποδοπλανίνης. Τροποποιημένη από: Gupta N, Saifi MF, Wilson K, et al. The regulation of cancer-associated thrombosis by podoplanin. *Thrombosis Update* 2024; 15:100174.



Εικόνα 6: Μηχανισμοί θρόμβωσης σχετιζόμενης με καρκίνο μέσω έκφρασης ποδοπλανίνης στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και μέσω απελευθέρωσης εξωκυτταρικών κυστιδίων. Τροποποιημένη από: Gupta N, Saifi MF, Wilson K, et al. The regulation of cancer-associated thrombosis by podoplanin. *Thrombosis Update* 2024; 15:100174.

2.1.3: Γαλεκτίνη-3

Η γαλεκτίνη- 3 ανήκει στην οικογένεια των γαλεκτινών, που αποτελούν πρωτεΐνες δέσμευσης υδατανθράκων. Η γαλεκτίνη- 3 εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα, ωστόσο μπορεί να εκκριθεί στο εξωκυτταρικό περιβάλλον και τα βιολογικά υγρά, όπως σε ούρα, σίελο και ορό. Παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές βιολογικές λειτουργίες όπως αγγειογένεση, απόπτωση, κυτταρική διαφοροποίηση, αύξηση, ίνωση, άμυνα, φλεγμονή [25]. Σε ασθενείς με καρκίνο ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα των γαλεκτινών στο πλάσμα, προτείνοντας πως οι πρωτεΐνες αυτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και θρόμβωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο. Η έκφραση της γαλεκτίνης- 3 είναι αυξημένη σε διάφορους τύπους συμπαγών όγκων, όπως σε κακοήθειες μαστού, εντέρου και πνεύμονα και η αύξησή της στο πλάσμα συσχετίζεται με τον βαθμό κακοήθειας. Έχει αποδειχθεί πως η γαλεκτίνη- 3 εκφράζεται στα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και στο αγγειακό τοίχωμα και μπορεί να αλληλεπιδράσει με τον υποδοχέα GPVI των αιμοπεταλίων, οδηγώντας στην ενεργοποίηση, την αλλαγή σχήματος και την αποκκοκκίωση αυτών, προκαλώντας σχηματισμό αγγειακών θρόμβων. Συγχρόνως, η γαλεκτίνη- 3 ενεργοποιεί άμεσα τον υποδοχέα της δεκτίνης-1 ενισχύοντας την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση ATP, συμβάλλοντας στην περαιτέρω ανάπτυξη θρόμβων [26]. Εκτός αυτών, υπάρχουν δεδομένα πως αυξημένα επίπεδα της γαλεκτίνης- 3 προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη, διεγείροντας την παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων από τα μακροφάγα, ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια και συμβάλλοντας και πάλι στην ενεργοποίηση του μηχανισμού θρόμβωσης [27] (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Μηχανισμοί ενεργοποίησης αιμοπεταλίων από τη γαλεκτίνη- 3. Τροποποιημένη από: Chen Y et al., *Galectin 3 enhances platelet aggregation and thrombosis via Dectin-1 activation: a translational study.* Eur Heart J. 2022 Oct 7;43(37):3556-3574

2.1.4: Μόρια προσκόλλησης

2.1.4.A: Σελεκτίνες

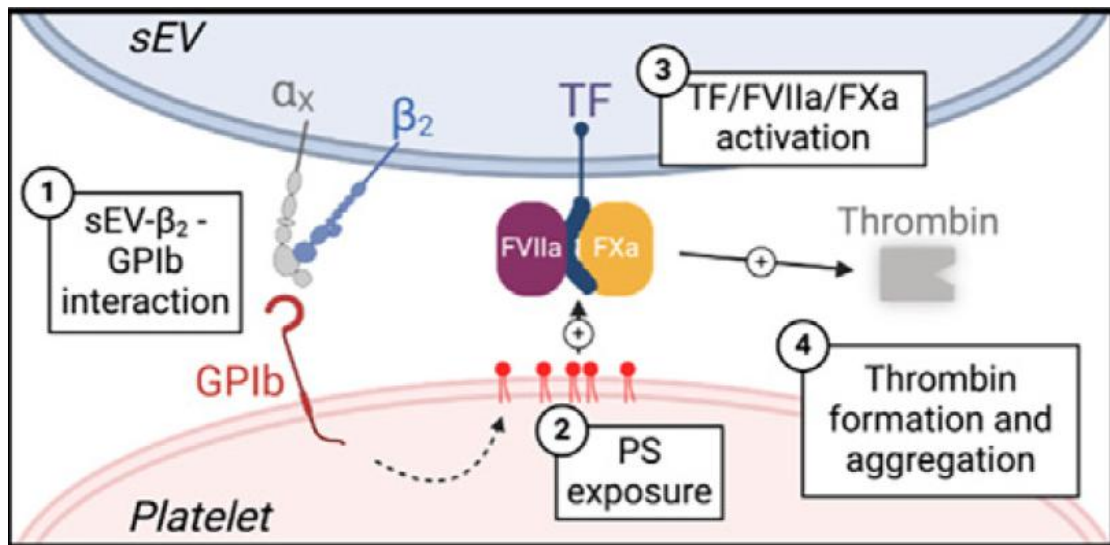
Οι σελεκτίνες αποτελούν αγγειακά μόρια προσκόλλησης που εκφράζονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, οι οποίες διευκολύνουν τη διαπίδηση των ανοσιακών κυττάρων από την κυκλοφορία του αίματος στους περιβάλλοντες ιστούς. Διαχωρίζονται σε E-, L- και P- σελεκτίνες, με την P- σελεκτίνη να εκφράζεται κυρίως στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ συγχρόνως μπορεί να αποβληθεί από τα κύτταρα ως διαλυτή πρωτεΐνη. Βασικός συνδέτης της P- σελεκτίνης αποτελεί ο γλυκοπρωτεϊνικός υποδοχέας-1 της P- σελεκτίνης, που εκφράζεται από τα λευκοκύτταρα και μεσολαβεί στη μετανάστευσή τους. Λειτουργικοί υποδοχείς της P- σελεκτίνης αποτελούν επίσης οι CD44 και CD24 [28]. Τόσο η ίδια η p-σελεκτίνη όσο και οι υποδοχείς της μπορούν να εκφραστούν σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων [29]. Η αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα αιμοπετάλια

μέσω της P- σελεκτίνης διευκολύνει την προσκόλλησή τους στα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την πρόκληση προθρομβωτικών φαινομένων, με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η αλληλεπίδραση των λευκών αιμοσφαιρίων με τα αιμοπετάλια μέσω της P-σελεκτίνης, προκαλεί ένα προφλεμονώδες περιβάλλον, έναρξη του πηκτικού μηχανισμού και αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών και εξωκυτταρικών κυστιδίων πλούσιων σε ιστικό παράγοντα από τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα [28]. Με ανάλογο τρόπο λειτουργεί και η αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων και καρκινικών κυττάρων, ενώ συγχρόνως τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αυξήσουν την έκφραση της P- σελεκτίνης σε αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα [30]. Πράγματι, ογκολογικοί ασθενείς με απεικονιστικά επιβεβαιωμένα ΦΘΕΝ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα p-σελεκτίνης [31]. Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας διαλυτής P- σελεκτίνης έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και διάφορους τύπους καρκίνου [32]. Σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής- τραχήλου τα αυξημένα επίπεδα διαλυτής P- σελεκτίνης έχουν συσχετισθεί με αύξηση των μονοκυττάρων, οδηγώντας σε τοπική φλεγμονή που διευκολύνει τόσο τη φλεβική όσο και την αρτηριακή θρόμβωση [33]. Συγχρόνως, τα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα εκκρίνουν παθολογικά γλυκοζυλιωμένες βλεννίνες, οι οποίες διαθέτουν θέση σύνδεσης με τις σελεκτίνες. Η αλληλεπίδραση της L-σελεκτίνης των λευκών αιμοσφαιρίων και της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων, οδηγεί στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία μικροθρόμβων [34]. Σύμφωνα με το προγνωστικό σύστημα Vienna CATS, τα επίπεδα της διαλυτής P- σελεκτίνης αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ΦΘΕΝ [35].

2.1.4.B: Ιντεγκρίνες

Οι ιντεγκρίνες αποτελούν οικογένεια διαμεμβρανικών υποδοχέων προσκόλλησης που διευκολύνουν τη σύνδεση μεταξύ των κυττάρων και του περιβάλλοντος εξωκυττάριου στρώματος. Έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδρούν με ένα μεγάλο εύρος αδιάλυτων, διαλυτών πρωτεϊνών και επιφανειακών υποδοχέων, μεσολαβώντας στην προσκόλληση των κυττάρων

και στη μεταγωγή σημάτων που λαμβάνονται από το μικροπεριβάλλον [36]. Οι ιντεγκρίνες και οι διαδικασίες που ελέγχονται από αυτές έχουν συσχετισθεί με κάθε στάδιο εξέλιξης του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της ογκογένεσης, του πολλαπλασιασμού και επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων, της τοπικής και αγγειακής διήθησης και του μεταστατικού αποικισμού νέων ιστών [37]. Οι ιντεγκρίνες συμμετέχουν στο σχηματισμό θρόμβου μεσολαβώντας στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, στην προσκόλληση τους στο αγγειακό τοίχωμα και στη συσώρευσή τους [38]. Επίσης, οι ιντεγκρίνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν λειτουργικά με τον ιστικό παράγοντα (TF), επηρεάζοντας τόσο την προπηκτική δραστηριότητα του ίδιου του TF όσο και τα σηματοδοτικά μονοπάτια θρόμβωσης μέσω των PAR2 υποδοχέων. Η αλληλεπιδράση αυτή είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί ακόμα και στην επιφάνεια των μικροσωματιδίων, που απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα [39]. Μελέτη των Lucotti et al. απέδειξε πως η ιντεγκρίνη $\alpha\text{v}\beta 2$, που εκφράζεται στην επιφάνεια των εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs- $\beta 2$) προερχόμενων από καρκινικά κύτταρα πνεύμονα, αποτελεί βασικό σημείο ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού. Η αλληλεπίδραση της ιντεγκρίνης με τον υποδοχέα GP Ib των αιμοπεταλίων, προκαλεί την ενεργοποίησή τους και την έκθεση φωσφατιδυλοσερίνης, που παρέχει ένα αρνητικά φορτισμένο περιβάλλον κατάλληλο για τη δημιουργία του συμπλέγματος TF/FVIIa/FXa στην επιφάνεια των κυστιδίων και τον επακόλουθο σχηματισμό θρομβίνης (Εικόνα 8). Σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου και σε άλλους τύπους καρκίνων, αυξημένα επίπεδα ιντεγκρίνης $\beta 2$ σε κυκλοφορούντα εξωκυτταρικά κυστίδια του πλάσματος συσχετίζονται με ανάπτυξη θρομβωτικών επεισοδίων, οπότε και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτης θρομβωτικού κινδύνου [40].



Εικόνα 8: Προτεινόμενα βήματα ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού μέσω των EVs-β2. Από: Lucotti et al., *Extracellular vesicles from the lung pro-thrombotic niche drive cancer-associated thrombosis and metastasis via integrin beta 2*, *Cell* (2025), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.025>

2.1.5: Θρομβοκυττάρωση

Αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα παρατηρείται στους ογκολογικούς ασθενείς και ιδίως σε όσους πάσχουν από καρκίνο ωοθηκών, μαστού, πνεύμονα και γαστρεντερικού συστήματος [41]. Παρ' όλο που τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην αρτηριακή θρόμβωση, συνεισφέρουν επίσης και στο σχηματισμό φλεβικών θρόμβων στους ογκολογικούς ασθενείς. Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ) στους ασθενείς που πάσχουν από κακοήγη νόσο [42]. Προτείνεται πως τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στο σχηματισμό θρόμβων μέσω της αλληλεπίδρασης με τον παράγοντα von Willebrand και το ενδοθήλιο, ενώ συγχρόνως ενεργοποιούν τον καταρράκτη της πήξης, μέσω της έκθεσης φωσφατιδυλοσερίνης στη μεμβράνη τους, παρέχοντας αρνητικά φορτισμένο περιβάλλον κατάλληλο για την έναρξη του σχηματισμού ινικής [12]. Σύμφωνα με το Khorana Score, θρομβοκυττάρωση πριν τη λήψη χημειοθεραπείας (αριθμός αιμοπεταλίων $> 350 \times 10^9 / L$) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕΝ [43]. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων εκτιμάται, επίσης, στα προγνωστικά

μοντέλα θρόμβωσης Vienna CATS, PROTECHT και CONKO, επιδεικνύοντας τη σημαντικότητα του (Πίνακας 1). Ο μηχανισμός ανάπτυξης της θρομβοκυττάρωσης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Ωστόσο, μελέτες που χρησιμοποίησαν πειραματικά μοντέλα ωοθηκικών καρκινικών κυττάρων πρότειναν πως η παραγόμενη από κύτταρα του όγκου IL-6 διεγείρει την ηπατική σύνθεση της θρομβοποιητίνης, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων [44]. Διάφοροι βιοδείκτες της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης συμπεριλαμβανομένων των P-σελεκτίνης, διαλυτού CD40L, θρομβοσπονδίνης 1 και του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4), έχουν αποδειχτεί ότι αυξάνονται στους ογκολογικούς ασθενείς [8]. Μελέτη των Ay et al., συσχέτισε τα αυξημένα επίπεδα P-σελεκτίνης που παρατηρούνται σε καρκινοπαθείς με αυξημένη επίπτωση ΦΘΕΝ [45].

Πίνακας 1: Σύγκριση των προγνωστικών μοντέλων ΦΘΕΝ για τους ογκολογικούς ασθενείς. Από: van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I, Wilts IT, Twint DC, Porreca E, Arrieta O, Stéphanian A, Smit K, De Tursi M, Bleker SM, Bossuyt PM, Nieuwland R, Kamphuisen PW, Büller HR. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. Haematologica. 2017 Sep;102(9):1494-1501.

Item	Khorana score (points)	Vienna CATS score (points)	PROTECHT score (points)	CONKO score (points)
Pancreatic or gastric cancer (very high-risk tumors)	+2	+2	+2	+2
Lung, gynecological, lymphoma, bladder, or testicular (high-risk tumors)	+1	+1	+1	+1
Pre-chemotherapy hemoglobin <10 g/dL or use of erythropoietin stimulating agents	+1	+1	+1	+1
Pre-chemotherapy white blood cell count >11 x 10 ⁹ /L	+1	+1	+1	+1
Pre-chemotherapy platelet count ≥350 x 10 ⁹ /L	+1	+1	+1	+1
Body Mass Index >35 kg/m ²	+1	+1	+1	–
D-dimer >1.44 µg/L	–	+1	–	–
Soluble P-selectin >53.1 ng/L	–	+1	–	–
Gemcitabine chemotherapy	–	–	+1	–
Platinum-based chemotherapy	–	–	+1	–
WHO performance status ≥2	–	–	–	+1

WHO: World Health Organization.

2.2: Αλληλεπίδραση του καρκίνου με τα στοιχεία του πηκτικού μηχανισμού

2.2.1: Ιστικός παράγοντας

Ο ιστικός παράγοντας (Tissue Factor- TF) αποτελεί διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του εξωγενούς μονοπατιού του καταρράκτη της πήξης, οδηγώντας στην παραγωγή θρομβίνης. Εκφράζεται φυσιολογικά στα υπενδοθηλιακά κύτταρα όπως είναι οι ινοβλάστες, τα περικύτταρα, οι λείες μυϊκές ίνες και απελευθερώνεται μόνο κατά των τραυματισμό των αγγείων ή την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, οπότε και δημιουργεί σύμπλεγμα με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII, ώστε να διεγείρει τον πηκτικό μηχανισμό μέσω της πρωτεολυτικής ενεργοποίησης των παραγόντων IX και X [10]. Υψηλή έκφραση του TF έχει παρατηρηθεί σε διάφορους τύπου καρκίνου, όπως είναι ο καρκίνος του παγκρέατος, του τραχήλου της μήτρας, του προστάτη και σε λευχαιμίες. Τα παγκρεατικά καρκινικά κύτταρα εκφράζουν υψηλά επίπεδα TF, και η έκφραση αυτή σχετίζεται τόσο με τον βαθμό κακοήθειας όσο και με την επίπτωση της ΦΘΕΝ στους ασθενείς αυτούς [46]. Επιπρόσθετα, ο TF των καρκινικών κυττάρων, μπορεί να απελευθερωθεί μέσω εξωκυτταρικών κυστιδίων (Extracellular Vesicles- EVs) και τα επίπεδα TF+ EVs στο πλάσμα έχουν συσχετισθεί με την επίπτωση ΦΘΕΝ σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο παγκρέατος [47]. Τα δεδομένα αυτά προτείνουν ότι ο TF που απελευθερώνεται από τα κακοήθη κύτταρα στην κυκλοφορία μέσω των εξωκυτταρικών κυστιδίων επάγει θρομβωτικά φαινόμενα. Τα επίπεδα TF+ EVs στο πλάσμα αυξάνονται, επίσης, και σε άλλους τύπους καρκίνου, όπως είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, στομάχου και μαστού και τα γλοιώματα, με τον καρκίνο του παγκρέατος, όμως, να επιδεικνύει τις υψηλότερες τιμές [48]. Η έκφραση του TF από τα καρκινικά κύτταρα αποτελεί συνέπεια των γονιδιακών μεταλλάξεων που επάγονται από τον καρκίνο όπως η ενεργοποίηση ογκογονιδίων και η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ενώ το συγχρόνως δημιουργούμενο από τον καρκίνο φλεγμονώδες περιβάλλον ενισχύει την παραγωγή του [12].

2.2.2: Παράγοντες πήξης

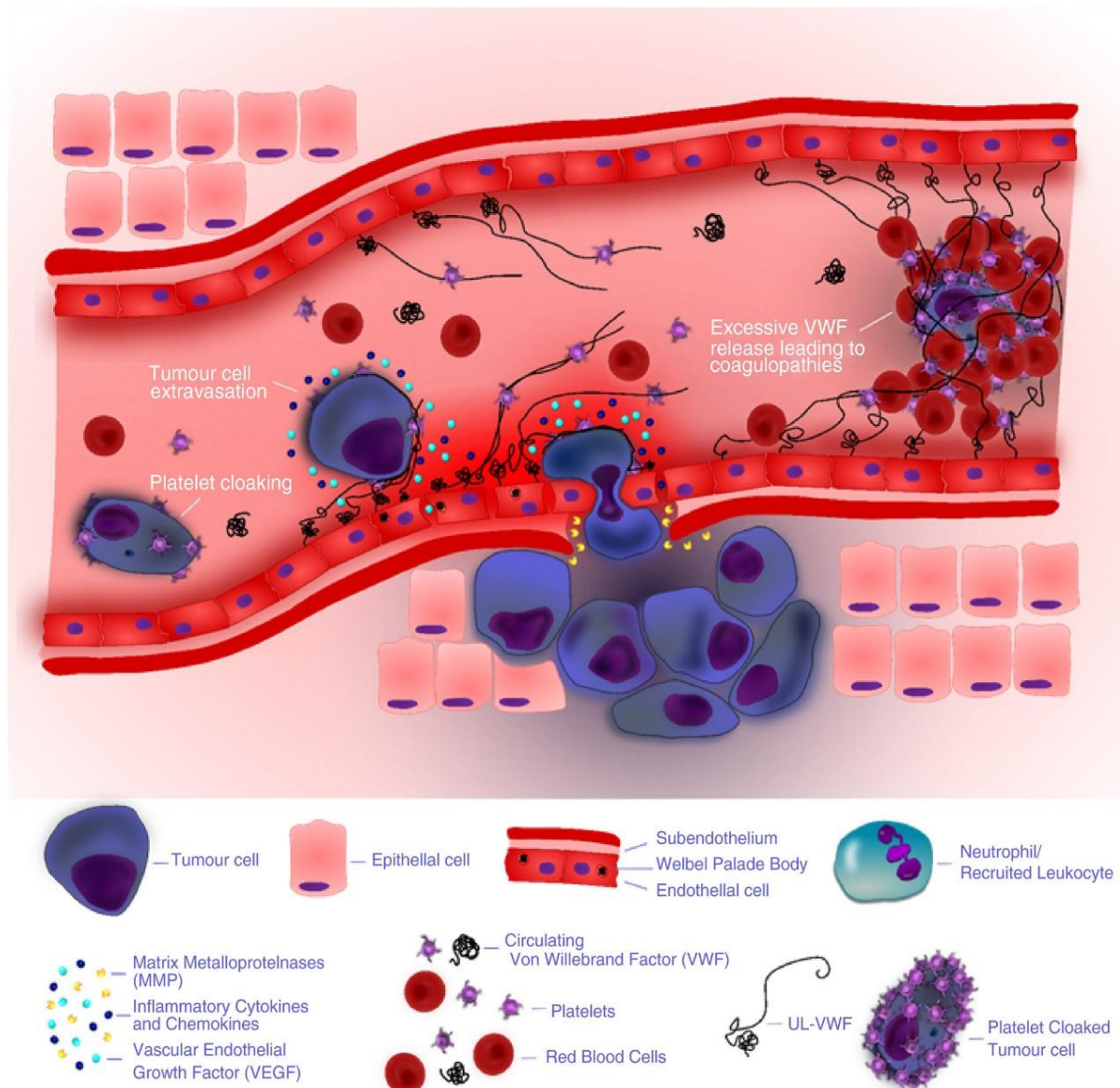
Ο παράγοντας VII υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα, ωστόσο μπορεί να εκφραστεί, επίσης, από μονοκύτταρα και μακροφάγα υπό συνθήκες φλεγμονής και κακοήθους δραστηριότητας. Αυξημένα επίπεδα έκτοπης παραγωγής παράγοντα VII έχουν συσχετισθεί με περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου, καρκίνου ουροδόχου κύστης, ωοθηκών, λάρυγγα και γαστρεντερικού συστήματος. Στις περιπτώσεις αυτές, μάλιστα, ο έκτοπα παραγόμενος παράγοντας VII ήταν και λειτουργικά ενεργός, λόγω της έκφρασης από τα καρκινικά κύτταρα των απαραίτητων ενζύμων για τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση του. Έκτοπα συμπλέγματα TF-VII έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με ωοθηκικό καρκίνο, δρώντας ως δυνητικοί ενεργοποιητές του πηκτικού μηχανισμού [12].

Ο παράγοντας VIII διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης. Πολλαπλές μελέτες έχουν συσχετίσει την αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα VIII με επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΦΘΕΝ. Αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, καρκίνο του μαστού και ορθοκολικό καρκίνο [12]. Σε αναδρομική μελέτη των Dogan et al., παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα παράγοντα VIII σε ογκολογικούς ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [49]. Μεταγενέστερη αναδρομική μελέτη κοόρτης επιβεβαίωσε πως τα αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συμπτωματικής ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς [50]. Παράλληλα, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην έκφραση του παράγοντα σε συσχέτιση με το είδος του καρκίνου και το στάδιο της νόσου, με υψηλότερα επίπεδα να παρατηρούνται στον καρκίνο του παγκρέατος και του στομάχου [50].

2.2.3: Παράγοντας Von Willebrand

Ο παράγοντας von Willebrand (von Willebrand Factor- vWF) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, καθώς συνδέει τα αιμοπετάλια με την υπενδοθηλιακή στοιβάδα του αγγειακού τοιχώματος, ενώ δρα επιπλέον ως μεταφορέας του παράγοντα VIII. Σε φυσιολογικές συνθήκες η βιοσύνθεση του παράγοντα περιορίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα

μεγακαρυοκύτταρα, ωστόσο, διάφοροι τύποι καρκινικών κυττάρων αποκτούν de novo έκφραση του γονιδίου του vWF. Συγκεκριμένα, έκφραση του vWF έχει παρατηρηθεί σε βιοπτικό υλικό πρωτοπαθών όγκων από ασθενείς με οστεοσάρκωμα, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, γλοίωμα και γαστρικό καρκίνο. Επίσης, τα καρκινικά κύτταρα προωθούν την έκκριση vWF από τα σωμάτια Weibel-Palade, στα οποία αποθηκεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω ενεργοποίησης τους από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, στρωματικές μεταλλοπρωτεΐνάσες και αγγειογενετικούς παράγοντες [51] (Εικόνα 9). Προτείνεται, επίσης, πως κακοήγη κύτταρα διαφόρων τύπων καρκίνου μπορούν να αυξήσουν την έκφραση των εξαιρετικά μεγάλων πολυμερών vWF και συγχρόνως να μειώσουν την δραστηριότητα της ADAMTS-13, οδηγώντας σε παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής του παράγοντα και συμβάλλοντας στη δημιουργία θρόμβου [51]. Τα αυξημένα επίπεδα vWF στο πλάσμα ογκολογικών ασθενών σχετίζονται με προχωρημένα στάδια νόσου και δυσμενή πρόγνωση και αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ΦΘΕΝ [52, 4].



Εικόνα 9: πρόκληση ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και απελευθέρωσης του vWF. Από: Patmore S, et al., Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2444-2456. doi: 10.1111/jth.14976. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32573945.

2.2.4: Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen Activator Inhibitor-1/ PAI-1) είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης σερίνης, που αναστέλλει τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, τόσο τον ιστικού τύπου όσο και τον τύπου ουροκινάσης, συμβάλλοντας στην αναστολή του ινωδολυτικού μηχανισμού. Ο PAI-1 παράγεται κυρίως στα ενδοθηλιακά

κύτταρα και αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα παρατηρούνται σε περιπτώσεις ενδοθηλιακής βλάβης, όπως σε οξείες ή χρόνιες φλεγμονές και συσχετίζονται με περιπτώσεις θρόμβωσης [53]. Σε ασθενείς με ΦΘΕΝ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων PAI-1. Αυξημένα επίπεδα PAI-1 στο πλάσμα παρατηρούνται σε διάφορες κακοήθειες, όπως στο μελάνωμα, ορθοκολικό, παγκρεατικό καρκίνο και καρκίνο του μαστού [4]. Σε μελέτη των Hisada et al., αναφέρεται πως η αυξημένη δραστηριότητα του PAI-1 στο πλάσμα συσχετίζεται με ΦΘΕΝ στους ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο παγκρέατος [54].

2.2.5: D- dimer

Τα D-dimer αποτελούν τα τελικά προϊόντα αποδόμησης της ινωδόλυσης, που επάγεται από τη δράση της πλασμίνης, και έναν από τους βασικότερους βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί για την ανάπτυξη ΦΘΕΝ στους ογκολογικούς ασθενείς. Προοπτικές μελέτες ασθενών με νεοδιαγνωσθέν καρκίνο έδειξαν πως τα αυξημένα επίπεδα D-dimer προ της θεραπείας αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΕΝ, σε περιπτώσεις ορθοκολικού και γυναικολογικού καρκίνου. Επίσης, προοπτική μελέτη ασθενών με υποτροπή νόσου απέδειξε πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων των D-dimer και της επίπτωσης ΦΘΕΝ [4]. Η μέτρηση των επιπέδων D-dimer αποτελεί χαρακτηριστικό του προγνωστικού μοντέλου Vienna CATS [55]. Ωστόσο, αύξηση των επιπέδων των D- dimer παρατηρείται γενικότερα σε έδαφος φλεγμονής, χωρίς να σχετίζεται άμεσα με την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού, καθιστώντας δυσχερή την αντικειμενική ερμηνεία τους στους ογκολογικούς ασθενείς [4].

2.2.6: Σύστημα επαφής και πολυφωσφορικά

Το σύστημα επαφής είναι πρωτεολυτικό μονοπάτι που περιλαμβάνει τους παράγοντες XII, XI, προκαλλικρεΐνη και υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο και ενεργοποιείται κατά την επαφή του παράγοντα XII με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως είναι τα πολυφωσφορικά (polyPs) ή το cell-free DNA [4]. Τα επίπεδα ουσιών που μπορούν να ενεργοποιήσουν τον

παράγοντα XII είναι αυξημένα στο πλάσμα ογκολογικών ασθενών. Σε μελέτη των Nickel et al. αναφέρεται πως σε μοντέλα ποντικών τα κακοήγη προστατικά κύτταρα και τα παραγόμενα από αυτά εξωκυτταρικά κυστίδια εκφράζουν στην επιφάνεια τους polyPs, τα οποία δυνητικά μπορούν να επάγουν φαινόμενα πήξης, με μηχανισμό εξαρτώμενο από τον παράγοντα XII. Στην ίδια μελέτη, η έλλειψη των παραγόντων XI, XII ή υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνων έδειξε να δρα προστατευτικά στα φαινόμενα θρόμβωσης [56].

2.2.7: Προπηκτικό του καρκίνου

Το προπηκτικό του καρκίνου (Cancer Procoagulant – CP) αποτελεί μια πρωτεάση κυστεΐνης, η οποία έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί άμεσα τον παράγοντα X, ανεξάρτητα από τον παράγοντα VII, σε αντίθεση με τον ιστικό παράγοντα. Έχει απομονωθεί σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των σαρκωμάτων, νευροβλαστωμάτων, μελανωμάτων και περιπτώσεων καρκίνου πνεύμονα, μαστού, νεφρού και αιματολογικών κακοηθειών [57]. Υπάρχουν δεδομένα πως το προπηκτικό του καρκίνου μπορεί να ενεργοποιήσει και τα αιμοπετάλια, με τρόπο ανάλογο με την θρομβίνη [58]. Στην περίπτωση της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας, η έκφραση του CP στα βλαστικά κύτταρα συσχετίζεται με το βαθμό της κακοήθους μεταλλαγής και την απάντηση στη θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ [12].

2.2.8: Ηπαρινάση

Η ηπαρινάση αποτελεί πρωτεάση, η οποία διασπά την θεική ηπαρίνη του εξωκυττάρου στρώματος. Η έκφρασή της περιορίζεται φυσιολογικά στα αιμοπετάλια, τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα και τα κύτταρα του πλακούντα, αλλά έχει ανευρεθεί υπερέκφραση του ενζύμου σε διάφορους τύπους κακοηθειών, προερχόμενων τόσο από συμπαγείς όγκους όσο και από αιματολογικές κακοήθειες. Θεωρείται πως προάγει τη διάδοση και μετάσταση των όγκων, μέσω της μετατροπής του εξωκυττάρου στρώματος, της

έκφρασης αγγειακών αυξητικών παραγόντων και της μετατροπής της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Πιστεύεται πως αυξάνει την έκφραση του ιστικού παράγοντα μέσω αλληλεπίδρασης με τον αναστολέα του ιστικού παράγοντα, τη δράση του οποίου καταστέλλει, και συνεπώς επάγει την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού [12].

2.2.9: Εξωκυτταρικά κυστίδια/ Μικροσωματίδια

Οι όροι μικροσωματίδια (Microparticles -MPs) και εξωκυτταρικά κυστίδια (Extracellular Vesicles- EVs) χρησιμοποιούνται από πολλούς συγγραφείς ως ταυτόσημοι, για να περιγράψουν μόρια πλασματικών μεμβρανών μεγέθους από 0.1-1 μm , τα οποία αποτελούνται από λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα και απελευθερώνονται από τα κύτταρα του αίματος κατά την ενεργοποίηση, απόπτωση και κακοήγη μετάλλαξη. Τα μικροσωματίδια που απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να λειτουργήσουν ως άμεσοι και έμμεσοι επαγωγείς του μηχανισμού θρόμβωσης, τόσο μέσω των επιφανειακών τους υποδοχέων, όσο και μέσω του φορτίου τους. Προθρομβωτικές επιφανειακές πρωτεΐνες και φορτίο, όπως ιστικός παράγοντας, φλεγμονώδεις μόρια και ποδοπλανίνη συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της θρόμβωσης. Επαγωγή του ενδογενούς μονοπατιού της πήξης μπορεί να προκληθεί, επίσης, μέσω της αρνητικά φορτισμένης μεμβράνης τους, που λειτουργεί ως καταλυτική επιφάνεια για τους παράγοντες πήξης και οφείλεται κυρίως στην ύπαρξη φωσφατιδυλοσερίνης [4]. Μελέτη των Stark et al, ανέδειξε πως η απελευθέρωση φωσφατιδυλαιθανολαμίνης μέσω μικροσωματιδίων από παγκρεατικά καρκινικά κύτταρα αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην σχετιζόμενη με καρκίνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση [59]. Επιπροσθέτως, οι Geddings et al., απέδειξαν πως τα εξωκυτταρικά μόρια που φέρουν TF συμβάλλουν στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και την αύξηση των θρομβωτικών συμβάντων σε πειραματικά μοντέλα ποντικών [60]. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Davila et al., οι οποίοι παρατήρησαν την εμφάνιση συνδρόμου διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης σε ποντίκια, στα οποία προηγουμένως χορηγήθηκαν μικροσωματίδια προερχόμενα από ανθρώπινα κακοήγη κύτταρα με υψηλή

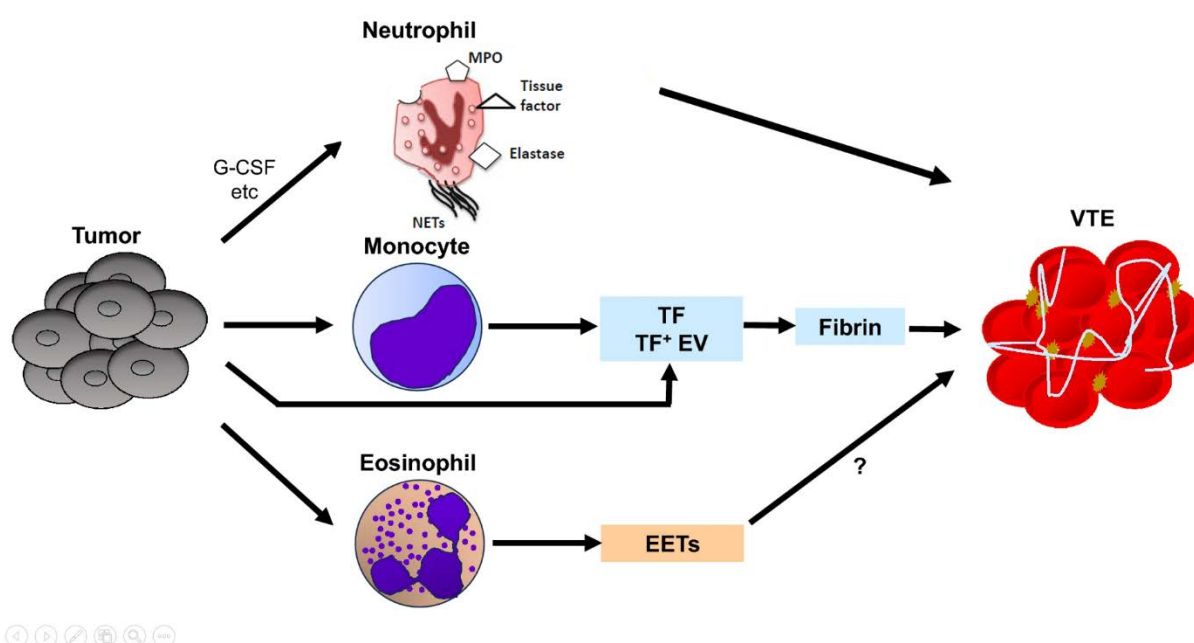
έκφραση ιστικού παράγοντα [61]. Η αυξημένη έκφραση μικροσωματιδίων από τα κακοήγη κύτταρα φαίνεται να ελέγχεται από γενετικούς μηχανισμούς κατά την ογκογένεση, συμπεριλαμβανομένων μεταλλάξεων ενεργοποίησης ογκογονιδίων και απενεργοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων [12]. Αυξημένα επίπεδα TF+EVs έχουν ανευρεθεί σε διάφορους τύπους συμπαγών όγκων και σύγχρονης ΦΘΕΝ, ενώ σχετικά με τις αιματολογικές κακοήθειες υψηλά επίπεδα έχουν συσχετισθεί με το πολλαπλό μυέλωμα και την οξεία μυελογενή λευχαιμία [12].

2.3: Αλληλεπίδραση του καρκίνου με τα υπόλοιπα κύτταρα/στοιχεία του αίματος

2.3.1: Λευκοκυττάρωση

Λευκοκυττάρωση συναντάται στο 14-30% των ογκολογικών ασθενών, ενώ ο αυξημένος αριθμός λευκών ($>11 \times 10^9 / L$) προ της χημειοθεραπείας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕΝ στο Khorana score [43]. Μεταξύ των διαφορετικών τύπων καρκίνου, λευκοκυττάρωση συναντάται συχνά σε κακοήθειες πνεύμονα και εντέρου. Η λευκοκυττάρωση έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς σε διάφορες μελέτες, γεγονός το οποίο αποδεικνύει την ύπαρξη μηχανισμού θρόμβωσης μεσολαβούμενης από τα λευκά αιμοσφαίρια, κυρίως μέσω των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων. Αύξηση στον αριθμό των λευκών προκαλείται από τα καρκινικά κύτταρα μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων [12]. Ειδικότερα, θεωρείται πως τα ουδετερόφιλα συμβάλλουν στην ανάπτυξη θρόμβωσης μέσω της απελευθέρωσης προπηκτικών ενζύμων, στα οποία ανήκουν η ελαστάση και μυελοϋπεροξειδάση και μέσω της επιφανειακής έκφρασης υψηλών επιπέδων TF και υποδοχέων μορίων προσκόλλησης για τα αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, πιστεύεται πως τα ουδετερόφιλα συμμετέχουν στον προπηκτικό μηχανισμό με το σχηματισμό εξωκυττάρων ουδετεροφιλικών δικτύων χρωματίνης (Neutrophil Extracellular Traps- NETs) [12]. Τα μονοκύτταρα έχουν την ικανότητα έκφρασης TF, μετά την ενεργοποίησή τους από κυτταροκίνες και λιποπολυσακχαρίτη, που εκκρίνονται και από καρκινικά

κύτταρα, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού. Μακροφάγα που έχουν διεισδύσει στην καρκινική μάζα εκφράζουν στην επιφάνειά τους παράγοντες πήξης II, V, VII και X [4]. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, τα ηωσινόφιλα συμβάλλουν, επίσης, στο μηχανισμό θρόμβωσης μέσω ηωσινοφιλικών εξωκυττάρων δικτύων χρωματίνης (Eosinophil Extracellular Traps- EETs) και πιστεύεται πως εμπλέκονται στην θρόμβωση σχετιζόμενη με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου [62] (Εικόνα 10).

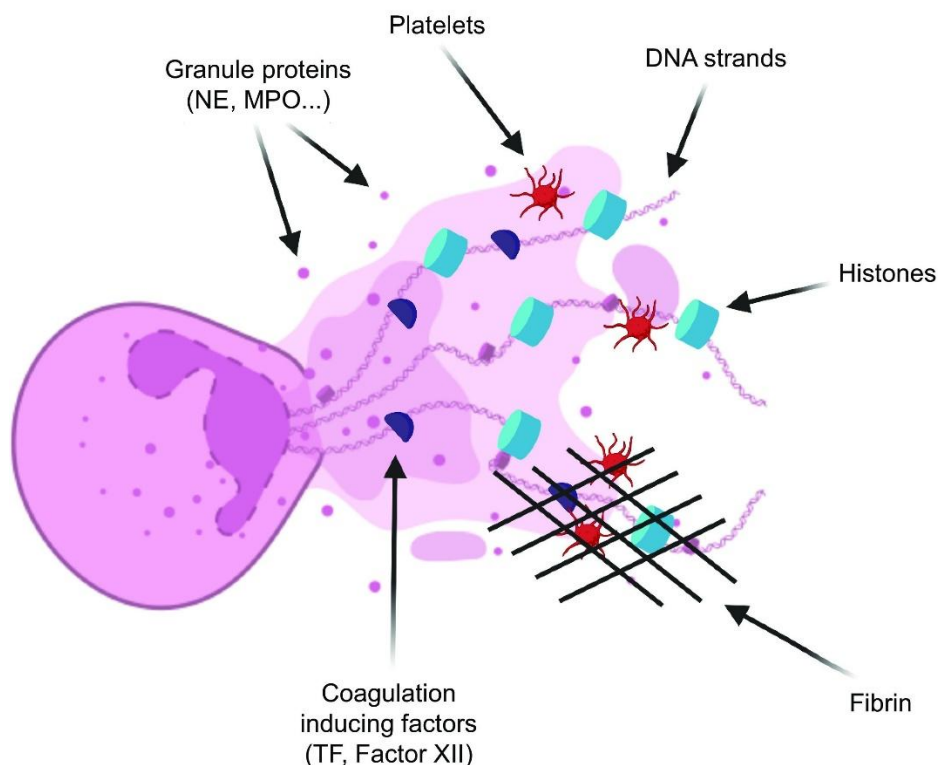


Εικόνα 10: Προτεινόμενοι μηχανισμοί της μεσολαβούμενης από τα λευκά αιμοσφαίρια θρόμβωσης. Τροποποιημένη από: Tatsumi, K. The pathogenesis of cancer-associated thrombosis. *Int J Hematol* 119, 495–504 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03735-x>

2.3.2: Εξωκυτάρια Ουδετεροφιλικά Δίκτυα Χρωματίνης

Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα σχηματίζουν εξωκυτάρια δίκτυα χρωματίνης, τα οποία είναι εξωκυττάρια ίνες αποτελούμενες από ιστόνες, DNA, και πρωτεΐνες προερχόμενες από τα ουδετεροφιλικά κοκκία. Αρχικά, τα NETs θεωρήθηκαν σημαντικό στοιχείο του ανοσιακού συστήματος, ωστόσο σήμερα έχει διευκρινιστεί πως μπορούν, επιπλέον, να ενεργοποιήσουν τον

μηχανισμό πήξης. Κατά την δημιουργία του αιμοπεταλιακού θρόμβου, τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα από τα λευκά αιμοσφαίρια που φθάνουν στο σημείο της αγγειακής βλάβης. Διέγερση των ουδετεροφίλων από παράγοντες όπως ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ιντερλευκίνη-8, παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) και παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF), μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία NETs, τα οποία συγκρατούν αιμοπετάλια, ερυθρά αιμοσφαίρια και προπηκτικούς παράγοντες. Οι ιστόνες που περιέχονται στα NETs ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια μέσω Toll-like receptors 2 και 4, οδηγώντας στο σχηματισμό θρομβίνης, ενώ συγχρόνως επάγουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα να απελευθερώσουν παράγοντα von Willebrand, ο οποίος συνδέεται με τη γλυκοπρωτεΐνη Ib (GPIb), συμβάλλοντας στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα και την έναρξη της δημιουργίας θρόμβου. Ανεξαρτήτως των ιστονών, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να συμβεί απευθείας μέσω σύνδεσης αυτών με cell free DNA (cfDNA) και με καθεψίνη G. Η G-καθεψίνη και η ουδετεροφιλική ελαστάση περιέχονται στα NETs και αναστέλλουν τον αναστολέα του ιστικού παράγοντα, ενισχύοντας την δράση του TF και του εξαρτώμενου από τον παράγοντα X σχηματισμό ινικής [4]. Μελέτη των Mauracher et al. απέδειξε πως αυξημένα επίπεδα citrullinated histone H3 (βασικού βιοδείκτη του σχηματισμού NETs) συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ σε ογκολογικούς ασθενείς, κυρίως σε αυτούς που πάσχουν από καρκίνο παγκρέατος και πνευμόνων, ενώ άλλοι βιοδείκτες των NETs (cell-free DNA και νουκλεοσώματα) συσχετίζονται με υψηλό κίνδυνο ΦΘΕΝ κατά την διάρκεια των πρώτων 3-6 μηνών [63]. Επιπλέον, NETs έχουν ανευρεθεί σε θρόμβους ασθενών [64]. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την σημασία των NETs στην παθογένεση της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση της δομής και της προθρομβωτικής δράσης των NETs. Από: Herre M, Cedervall J, Mackman N, Olsson AK. Neutrophil extracellular traps in the pathology of cancer and other inflammatory diseases. *Physiol Rev.* 2023 Jan 1;103(1):277-312. doi: 10.1152/physrev.00062.2021. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35951483; PMCID: PMC9576172.

2.3.3: Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Τα καρκινικά κύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν μια μεγάλη ποικιλία φλεγμονωδών μορίων, που εμφανίζουν ποικίλες προπνηκτικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 και αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF). Συγχρόνως, η παρουσία καρκίνου προκαλεί απάντηση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή, οδηγώντας στην απελευθέρωση κυτταροκινών. Οι TNF-α, IL-1β, IL-6 επάγουν την έκφραση και δραστηριότητα του ιστικού παράγοντα (TF) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ ο TNF-α συγκεκριμένα μπορεί να ενισχύσει την έκφραση TF μέσω αύξησης της απελευθέρωσης των EVs, προερχόμενων από καρκινικά κύτταρα πνεύμονα, παγκρέατος και εντέρου [4]. Εκτός της επίδρασης στον TF, οι TNF-α και IL-1β αυξάνουν την έκφραση του παράγοντα von Willebrand στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη δραστηριότητα του PAI-1, ενώ μπορούν να μειώσουν την

έκφραση και δραστικότητα αντιθρομβωτικών παραγόντων, όπως της θρομβομοντουλίνης, ενός υποδοχέα των ενδοθηλιακών κυττάρων, που συνδέεται με τη θρομβίνη και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C [65]. Έχει αποδειχθεί πως η IL-1β συντίθεται στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και μπορεί να απελευθερωθεί μέσω των αιμοπεταλιακών EVs προκειμένου να αλληλεπιδράσει με τα υπόλοιπα φλεγμονώδη μόρια. Τα αιμοπετάλια εκφράζουν επίσης υποδοχείς της IL-1 και μπορούν να απαντήσουν στη δράση της IL-1β με αυτοκρινή τρόπο, ενισχύοντας περαιτέρω την ενεργοποίησή τους. Η έκφραση της IL-8 επάγεται από την ινική και φαίνεται να επάγει την χημειοταξία των κοκκιοκυττάρων και τον σχηματισμό των NETs. Τέλος, ο VEGF απελευθερώνεται από διαφορετικούς τύπους καρκινικών κυττάρων και μπορεί να αυξήσει την έκφραση TF από τα μακροφάγα [4].

Κεφάλαιο 3: Μηχανισμοί θρόμβωσης σχετιζόμενοι με θεραπεία

Παράγοντες σχετιζόμενοι με την αντικαρκινική θεραπεία συμβάλλουν, επίσης, στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης στους ογκολογικούς ασθενείς. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν τα αντικαρκινικά φαρμακευτικά μέσα, την ακτινοθεραπεία, τις χειρουργικές επεμβάσεις, την παρατεταμένη νοσηλεία και την τοποθέτηση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Σήμερα έχουν λάβει έγκριση >100 χημειοθεραπευτικοί και στοχευτικοί παράγοντες για τη θεραπεία των ογκολογικών διαταραχών. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες ασκούν την αντικαρκινική τους δράση κυρίως μέσω κυτταροστατικών και κυτταροτοξικών δράσεων στα κακοήγη κύτταρα. Τις δράσεις αυτές, ωστόσο, μπορούν να τις ασκήσουν και στα μη-κακοήγη κύτταρα, προκαλώντας ανεπιθύμητες τοξικότητες [66, 67]. Με την ανάπτυξη των στοχευτικών παραγόντων νέας γενιάς, που δρουν περισσότερο εκλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα, θεωρήθηκε αρχικά πως θα περιοριστούν και οι ανεπιθύμητες δράσεις τοξικότητας. Ωστόσο, μεγάλος αριθμός των παραγόντων αυτών συνδέθηκε με σημαντική τοξικότητα έναντι μη-κακοήθων κυττάρων [68]. Η χορήγηση συστηματικής αντικαρκινικής θεραπείας έχει βρεθεί πως αυξάνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο κατά 6-7 φορές και μία

μεγάλη ποικιλία αντικαρκινικών θεραπευτικών παραγόντων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων [69] (πίνακας 2). Παρ'όλα αυτά, είναι σημαντικό να τονιστεί, πως είναι δύσκολο να διαχωριστεί η προθρομβωτική δραστηριότητα του ίδιου του καρκίνου από την προθρομβωτική δράση της αντικαρκινικής θεραπείας και της επίδρασής της στα μη-κακοήγη κύτταρα. Επιπλέον, οι ογκολογικοί ασθενείς συνήθως λαμβάνουν συνδυασμούς κυτταροτοξικών φαρμάκων και θεραπευτικών παρεμβάσεων, καθιστώντας δύσκολο τον καθορισμό της θρομβωτικής δράσης κάθε θεραπευτικού παράγοντα ξεχωριστά. Είναι, επίσης, πιθανό να υποεκτιμάται σημαντικά η επίπτωση των θρομβωτικών επεισοδίων που σχετίζονται με τα θεραπευτικά μέσα, λόγω των κριτηρίων ένταξης των υποψηφίων και του τρόπου με τον οποίο καταγράφονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα στις κλινικές ογκολογικές μελέτες [70].

Πίνακας 2: Αντικαρκινικοί παράγοντες και θρόμβωση. Από: Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, Reeves BN, Mackman N. Cancer Therapy-Associated Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021 Apr;41(4):1291-1305. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314378. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33567864; PMCID: PMC7990713.

Agent	VTE	ATE	Agent	VTE	ATE
Platinum-based agents			VEGF-targeted molecules		
Cisplatin	++	–	Bevacizumab	–	++
Carboplatin	++	–	Aflibercept	–	NR
Oxaliplatin	+	–	VEGFR RTKI		
Anthracyclines			Sunitinib	–	++
Doxorubicin	+	NR	Sorafenib	–	++
Daunorubicin	NR	NR	Axitinib	–	++
Epirubicin	NR	NR	Pazopanib	–	+
Pyrimidine antagonists			Vandetanib	–	+
5-fluorouracil	–	–	Lenvatinib	NR	NR
Gemcitabine	–	–	Cabozantinib	NR	NR
L-asparaginase	NR	NR	BCR-ABL RTKI		
Tamoxifen	+	+	Imatinib	–	–
Immunomodulatory agents			Dasatinib	++	++
Thalidomide	++	NR	Nilotinib	++	++
Lenalidomide	++	NR	Ponatinib	++	++
Pomalidomide	+	NR	Bosutinib	NR	NR
Anti-EGFR antibodies			CDK inhibitors		
Cetuximab	+	–	Palbociclib	+	NR
Panitumumab	+	–	Abemaciclib	++	NR
Necitumumab	+	–	Ribociclib	+	NR

3.1: Αντικαρκινικοί Παράγοντες

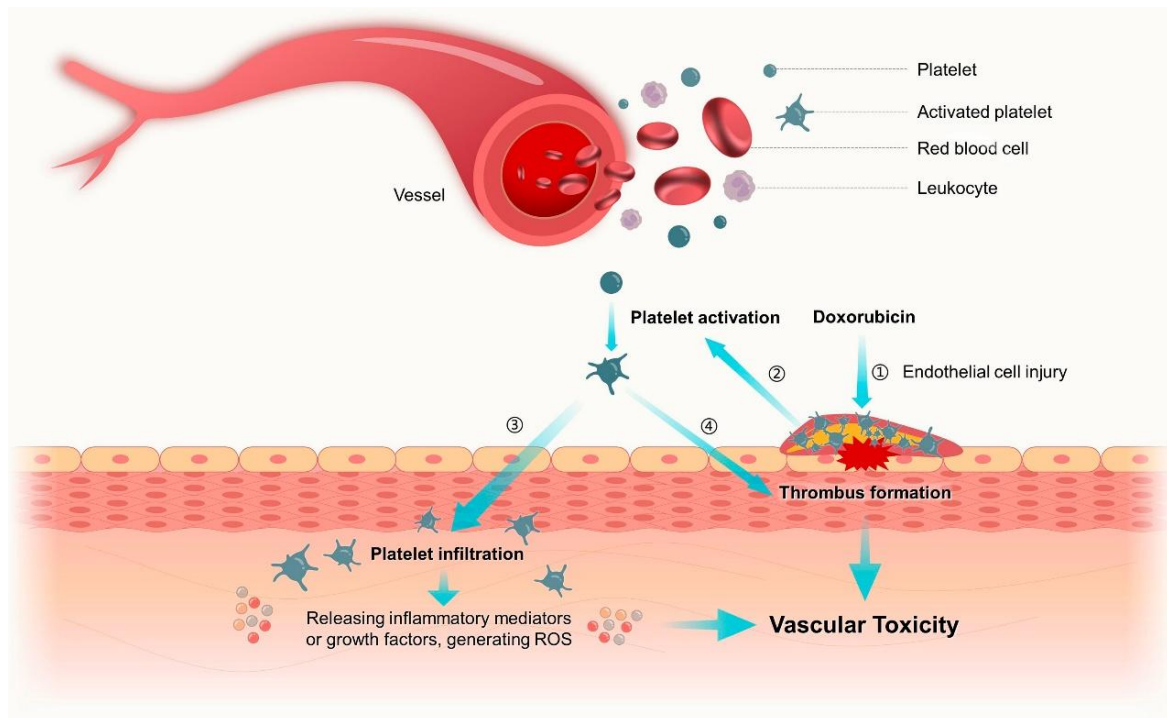
3.1.1: Σύμπλοκα Πλατίνας

Τα σύμπλοκα πλατίνας αποτελούν κυτταροτοξικούς παράγοντες, οι οποίοι προκαλούν διασταυρούμενες συνδέσεις εντός της ίδιας αλυσίδας DNA, οδηγώντας στην απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Αποτελούν την βάση για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών, των όρχεων, της ουροδόχου κύστης, της κεφαλής και τραχήλου, του πνεύμονα και του εντέρου. Ο πρώτης γενιάς παράγοντας σισπλατίνη και λιγότερο συχνά οι επόμενης γενιάς παράγοντες, καρβοπλατίνη και οξαλιπλατίνη έχουν συσχετισθεί με ένα μεγάλο εύρος δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών [71]. Για πρώτη φορά η σισπλατίνη συσχετίστηκε με θρομβωτικά επεισόδια το 1980 κατά τη θεραπεία καρκίνου των γεννητικών κυττάρων. Αναδρομική μελέτη που σύγκρινε την χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη και τη χημειοθεραπεία χωρίς σισπλατίνη σε κακοήθειες συμπαγών όγκων και λεμφωμάτων ανέδειξε τριπλάσια αύξηση των επεισοδίων ΦΘΕΝ σε ασθενείς που έλαβαν σισπλατίνη, με το 88% των θρομβοεμβολικών επεισοδίων να λαμβάνουν χώρα τις πρώτες 100 ημέρες της θεραπείας [72]. Μετα-ανάλυση 8216 ασθενών με συμπαγείς όγκους συγκρίνοντας τη λήψη σισπλατίνης έναντι της λήψης μη πλατινούχων παραγόντων ανέδειξε σχετικό κίνδυνο 1,67 με την λήψη σισπλατίνης [73]. Η καρβοπλατίνη σε σύγκριση με τη σισπλατίνη δεν φαίνεται να προσφέρει καλύτερο προφίλ ασφάλειας ως προς τα θρομβωτικά επεισόδια. Σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, οι οποίοι έλαβαν είτε σισπλατίνη είτε καρβοπλατίνη, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση των θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ των δύο παραγόντων [74]. Σε αντίθεση, η οξαλιπλατίνη συγκρινόμενη με τη σισπλατίνη, φαίνεται να συσχετίζεται με χαμηλότερη επίπτωση φαινομένων θρόμβωσης. Σε μελέτη φάσης III ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου, οι οποίοι έλαβαν συνδυαστική θεραπεία πλατίνας με 5-FU και leucovorin, το σκέλος που έλαβε οξαλιπλατίνη παρουσίασε σημαντικά μικρότερη επίπτωση θρόμβωσης σε σύγκριση με το σκέλος που έλαβε σισπλατίνη, 0,9% vs 7,9% αντιστοίχως [75]. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα σύμπλοκα πλατίνας προκαλούν ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού δεν είναι πλήρως κατανοητός, ωστόσο πιστεύεται πως η

κυτταροτοξική τους δράση προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη, αύξηση της δραστηριότητας του TF και των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand [76].

3.1.2: Ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες με κυριότερους εκπροσώπους τη δοξορουβικίνη, δαουνоруβικίνη και επιρουβικίνη αποτελούν κυτταροτοξικούς παράγοντες, που ασκούν τη δράση τους μέσω αναστολής της δραστηριότητας της τοποϊσομεράσης II, προκαλώντας διακοπή της σύνθεσης του DNA και RNA. Η δοξορουβικίνη έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Προοπτική μελέτη φάσης III ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα συνέκρινε την επίπτωση ΦΘΕΝ σε 2 κοόρτες που έλαβαν συνδυασμό χημειοθεραπείας και θαλιδομίδης, ενώ διέφεραν μόνο στη λήψη δοξορουβικίνης. Το σκέλος που έλαβε δοξορουβικίνη εμφάνισε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ (16,0% vs 2,5%) [77]. Η δοξορουβικίνη και επιρουβικίνη έχουν συσχετισθεί με αύξηση της δραστηριότητας του προϋπάρχοντος TF των ενδοθηλιακών κυττάρων, επάγωντας την έκθεση σε φωσφατιδυλοσερίνη [78]. Η δοξορουβικίνη, επίσης, θεωρείται πως επάγει απελευθέρωση εξωκυτταρικών κυστιδίων και μέσω αυτών προκαλεί ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης [79], ενώ συγχρόνως μπορεί να αναστείλλει την αντιπηκτική δράση της πρωτεΐνης C, μειώνοντας τα επίπεδα του ενδοθηλιακού υποδοχέα της [80]. Προκλινικές μελέτες, επίσης, ανέδειξαν την προθρομβωτική δράση της δοξορουβικίνης. Χορήγηση δοξορουβικίνης σε πειραματικά μοντέλα ποντικών οδήγησε σε αυξημένη ενεργοποίηση, αποκοκκίωση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αύξηση των επιπέδων θρομβίνης –αντιθρομβίνης και D-dimer και ενίσχυσε την αιμόσταση και θρόμβωση, μειώνοντας σημαντικά το χρόνο ροής, ευρήματα που πιθανώς αποδίδονται πρωταρχικά στην πρόκληση ενδοθηλιακής βλάβης επαγόμενη από δοξορουβικίνη [81] (Εικόνα 12).



Εικόνα 12: Πιθανοί μηχανισμοί επίδρασης της δοξορουβικίνης στα αιμοπετάλια- αγγεία. Από Lv H, Tan R, Liao J, Hao Z, Yang X, Liu Y, Xia Y. Doxorubicin contributes to thrombus formation and vascular injury by interfering with platelet function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319:H133–H143. doi: 10.1152/ajpheart.00456.2019

3.1.3: Ανάλογα πυριμιδινών

Τα ανάλογα πυριμιδινών ανήκουν στην κατηγορία των αντιμεταβολιτών και διακόπτουν τη σύνθεση και επιδιόρθωση του DNA. Ανάλογα πυριμιδινών όπως η 5- φθοριοουρακίλη (5-FU) και η γεμισιταβίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος, του ορθοκολικού, του μαστού, της κεφαλής τραχήλου και του πνεύμονα. Η 5-FU αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1950 και ως εκ τούτου υπάρχει περιορισμένος αριθμός κλινικών δεδομένων που συσχετίζουν την επίδραση του παράγοντα αυτού με τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων. Συγχρόνως, το γεγονός πως η 5-FU χρησιμοποιείται ευρέως ως μέρος συνδυαστικής χημειοθεραπείας περιπλέκει περισσότερο τα δεδομένα [82]. Ωστόσο, έχει αναφερθεί συσχέτιση της 5-FU με θρομβωτικά επεισόδια σε μελέτες. Ανάλυση δεδομένων του Surveillance, Epidemiology and End Results Program ταυτοποίησε την φθοριοουρακίλη ως παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕΝ στο μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο [83]. Σε μελέτη φάσης I ασθενών με μεταστατικό γαστρεντερικό καρκίνο

θεραπευόμενο με 5-FU και leucovorin, η επίπτωση ΦΘΕΝ ήταν 17%, ενώ σε μελέτη φάσης I ασθενών με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα θεραπευόμενο με συνδυασμό γεμισιταβίνης και 5-FU, η επίπτωση ΦΘΕΝ ήταν 43% [84,85]. Χορήγηση 5-FU σε πειραματικά μοντέλα κουνελιών προκάλεσε διάσπαση του ενδοθηλίου, έκθεση του υπενδοθηλίου και συσώρευση αιμοπεταλίων [86].

Η χορήγηση της γεμισιταβίνης έχει συσχετισθεί με επεισόδια θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Το πρώτο επεισόδιο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σχετιζόμενης με γεμισιταβίνη αναφέρθηκε το 1994 σε μελέτη φάσης II για το μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος. Μεταγενέστερες μελέτες εκτιμούν ότι η επίπτωση της κυμαίνεται από 0,015%- 1,4%. Η γεμισιταβίνη έχει συσχετισθεί τόσο με δοσοεξαρτώμενη όσο και με ανοσολογική τοξικότητα. Αθροιστική δόση >20,000 mg/m² αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, αν και έχουν αναφερθεί επεισόδια με εφάπαξ ή χαμηλή δόση, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται με άλλα προδιαθεσικά φάρμακα [87].

3.1.4: Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων των οιστρογόνων

Η ταμοξιφαίνη, ως μέλος της κατηγορίας των εκλεκτικών ρυθμιστών υποδοχέων των οιστρογόνων (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMs), χρησιμοποιείται για την θεραπεία καρκίνου του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Από την αρχή της χρήσης της, η ταμοξιφαίνη συσχετίσθηκε με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕΝ, με αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 2 έως 7 φορές σε διάφορες μελέτες. Η επίπτωση της σχετιζόμενης με ταμοξιφαίνη ΦΘΕΝ είναι υψηλότερη τα πρώτα 2 χρόνια θεραπείας και τα επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης φαίνεται να είναι πιο συχνά σε σχέση με τα επεισόδια πνευμονικής εμβολής. Ο κίνδυνος θρόμβωσης επαγόμενης από ταμοξιφαίνη συσχετίζεται με την αυξημένη ηλικία, την εμμηνόπαυση και τις μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ, επίσης, επιβαρυντικούς παράγοντες αποτελούν ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα και η στεφανιαία νόσος [12]. Σε τυχαioποιημένη κλινική μελέτη των Fisher et al., τα θρομβωτικά επεισόδια ήταν πιο συχνά στις ασθενείς που έλαβαν ταμοξιφαίνη σε σύγκριση με όσες έλαβαν placebo (0.9% vs 0.2%) [88]. Άλλη μελέτη των Hernandez et al., απέδειξε πως ο 5-ετής

κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης ήταν 1,2% σε γυναίκες που λάμβαναν ταμοξιφαίνη έναντι 0,5% σε γυναίκες, οι οποίες δεν έλαβαν τον παράγοντα αυτό [89]. Ο μηχανισμός πρόκλησης θρομβωτικών επεισοδίων δεν είναι πλήρως κατανοητός, ωστόσο μελέτες έχουν δείξει πως η ταμοξιφαίνη προκαλεί μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών C ,S και αντιθρομβίνης, ενώ συγχρόνως μπορεί να προκαλέσει αύξηση παραγόντων πήξης (FVIII, FIX) και του παράγοντα von Willebrand [90]. Η επίδραση της ταμοξιφαίνης στα αιμοπετάλια είναι εξίσου ασαφής. Μεταβολίτες της ταμοξιφαίνης φαίνεται να προκαλούν αύξηση της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου από τα αιμοπετάλια, ενισχύοντας την δράση των αγωνιστών των αιμοπεταλίων και την επαγόμενη από αυτούς συσσώρευσή τους [91].

Η ραλοξιφαίνη, φάρμακο της ίδιας κατηγορίας, έχει επίσης συσχετισθεί με θρομβωτικά επεισόδια. Σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που σύγκρινε τη λήψη ραλοξιφαίνης έναντι της λήψης placebo ως προς την πρόληψη καταγμάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση, η ραλοξιφαίνη παρουσίασε τριπλάσια αύξηση του κινδύνου ΦΘΕΝ [92]. Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών ανέδειξε αύξηση του κινδύνου ΦΘΕΝ με τη λήψη της ραλοξιφαίνης κατά 62% [93]. Παρ' όλα αυτά, η ραλοξιφαίνη φαίνεται να έχει μικρότερο θρομβωτικό κίνδυνο σε σχέση με την ταμοξιφαίνη, όπως προέκυψε και κατά την head-to-head δοκιμή της ραλοξιφαίνης έναντι της ταμοξιφαίνης για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, με τον κίνδυνο ΦΘΕΝ να είναι 30% μικρότερος για τη ραλοξιφαίνη [94].

3.1.5: Αναστολείς κινασών εξαρτώμενων από κυκλίνη

Οι αναστολείς των εξαρτώμενων από κυκλίνη κινασών (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors/ CDK inhibitors) αποτελούν βασική επιλογή για τη θεραπεία του θετικού στον ορμονικό υποδοχέα (HR), αρνητικό στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τους CDK 4/6 αναστολείς palbociclib, abemaciclib και ribociclib. Οι παράγοντες αυτοί έχουν συσχετισθεί με αύξηση των επεισοδίων

θρόμβωσης. Σε αναδρομική μελέτη παρατηρήθηκε επίπτωση ΦΘΕΝ 6,3% σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού υπό τη λήψη CDK 4/6 αναστολέων [95]. Μετα- ανάλυση ασθενών με καρκίνο του μαστού που λάμβαναν ενδοκρινική θεραπεία, συσχέτισε τους CDK 4/6 αναστολείς και κυρίως την λήψη abemaciclib με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (2% vs 0,5%) [96]. Η επίπτωση της ΦΘΕΝ φαίνεται να είναι ακόμα μεγαλύτερη στην πραγματική κλινική πρακτική, ενώ πιθανώς να αυξάνεται και ο κίνδυνος για αρτηριακή θρόμβωση με την λήψη των φαρμάκων αυτών. Δεν είναι σαφής ο θρομβωτικός κίνδυνος μεταξύ των φαρμάκων, ωστόσο τα κλινικά δεδομένα συνηγορούν επί μεγαλύτερου κινδύνου με την λήψη abemaciclib και palbociclib [97]. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι CDK 4/6 αναστολείς προκαλούν θρομβωτικά επεισόδια δεν είναι σαφής [98].

3.1.6: Αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν αντισώματα που στοχεύουν εξωκυττάρια τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor- VEGF), όπως το bevacizumab, και αναστολείς τυροσινικής κινάσης, που στοχεύουν ενδοκυτταρίως την περιοχή κινάσης των VEGF υποδοχέων και στους οποίους συγκαταλέγονται οι sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, cabozatinib και lenvatinib (VEGFR TKIs). Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου, του μη- μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του γλοιοβλαστώματος, των σαρκωμάτων μαλακών μορίων, του γυναικολογικού καρκίνου και του μεταστατικού νεφροκυτταρικού καρκίνου, για τον οποίο έχουν βελτιώσει σημαντικά την απάντηση και τη συνολική επιβίωση. Το σηματοδοτικό μονοπάτι του VEGF διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και η αναστολή του προκαλεί καρδιαγγειακές επιπτώσεις. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προδιαθέτει σε αγγειοσυστολή, αθηροσκλήρωση, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και θρομβωτικά επεισόδια. Συγκεκριμένα, η λήψη των VEGF αναστολέων έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών και θρομβωτικών επεισοδίων. Επεισόδια στηθαγχικού

άλγους έχουν αναφερθεί στο 1-15% των ασθενών, τα οποία αφορούσαν επεισόδια σταθερής στηθάγχης έως και οξέος στεφανιαίου συνδρόμου [99]. Μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβώσεων κατά 1,5 και 2-3 φορές με τη λήψη bevacizumab και VEGFR TKIs αντιστοίχως, με τα επεισόδια να αφορούν στηθάγχη, αρτηριακή θρόμβωση, μυοκαρδιακή ισχαιμία, αγγειακό έμφρακτο και ισχαιμία. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και 2 μετέπειτα μετα-αναλύσεις ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο μαστού, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, νεφροκυτταρικό και παγκρεατικό καρκίνο. Αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια σημειώθηκαν συνολικά σε 3,3% των ασθενών που έλαβαν bevacizumab, με την υψηλότερη επίπτωση να σημειώνεται σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο. Ο εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος για την αρτηριακή θρόμβωση ήταν 1,44 στη μία μελέτη και 1,46 στην άλλη [99, 100]. Σχετικά με τους VEGFR TKIs, αρχική μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ασθενών που έλαβαν sunitinib και sorafenib ανέδειξε συνολική επίπτωση αρτηριακής θρόμβωσης 1,4% και σχετικό κίνδυνο πρόκλησης αρτηριακής θρόμβωσης σχετιζόμενης με τους 2 παράγοντες 3,03 [101]. Επόμενη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε περισσότερους παράγοντες (sunitinib, sorafenib, pazopanib,, axitinib, vandetanib) ανέδειξε, επίσης, σημαντικό κίνδυνο αύξησης αρτηριακών θρομβώσεων (1,4% vs 0,5% , OR 2,26) [102]. Οι αναστολείς VEGF προκαλούν διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και πρόκληση ανισορροπίας μεταξύ αγγειοδιαστολής- αγγειοσυστολής, ενώ η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να δρα ευεργετικά στην πρόκληση σπασμού των στεφανιαίων αγγείων. Πιθανότατα, παρέμβαση στην ενεργοποίηση της Rho κινάσης των λείων μυϊκών ινών των αγγείων συμβάλλει στην πρόκληση αγγειόσπασμου, όπως έχει αναφερθεί για το sorafenib [103]. Η αγγειακή επίδραση των VEGF αναστολέων επεκτείνεται και στο μικροπεριβάλλον. Με τη λήψη sunitinib έχει αναφερθεί μείωση των περικυτάρων των μικροαγγείων, που οφείλεται πιθανότατα στην αναστολή του PDGF σηματοδοτικού μονοπατιού, επιβαρύνοντας την ενδοθηλιακή και μικροαγγειακή δυσλειτουργία. Το μικροαγγειακό δίκτυο φαίνεται να είναι περισσότερο ευάλωτο στην δράση των VEGF αναστολέων, καθώς κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το μικροαγγειακό και όχι το μακροαγγειακό δίκτυο παράγει και απελευθερώνει VEGF [104]. Η δράση των VEGFR TKIs προκαλεί μείωση της

παραγωγής NO, μέσω αδρανοποίησης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO, προκαλώντας διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, αύξηση στο οξειδωτικό stress και προδιάθεση σε αθηροσκληρωτικές βλάβες. Σε μελέτη των Kuennen et al., ογκολογικοί ασθενείς που υπέστησαν θρομβοεμβολικά επεισόδια υπό τη λήψη VEGFR TKIs, παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα θρομβίνης, ιστικού παράγοντα και Ε-σελεκτίνης εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη θεραπείας με περαιτέρω αύξηση κατά τη συνέχιση της θεραπείας [105]. Τέλος, πιθανό μηχανισμό πρόκλησης θρόμβωσης αποτελεί, επιπλέον, η αύξηση της γλοιότητας του αίματος μέσω της υπερπαραγωγής ερυθροποιητίνης, που προκύπτει από την αναστολή του VEGF [102].

3.1.7: Αναστολείς υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα

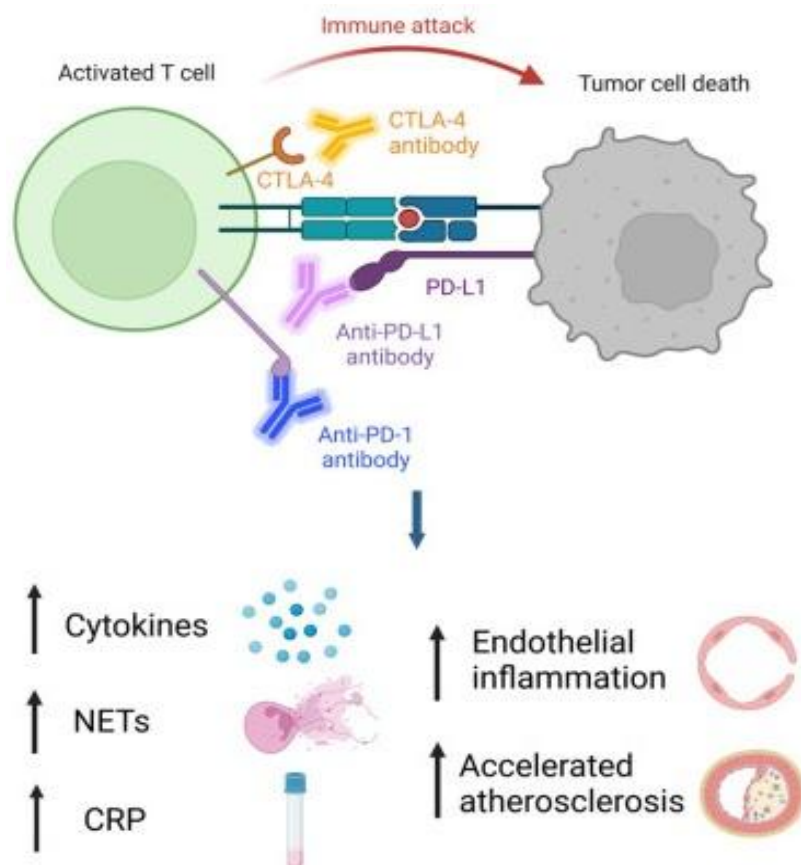
Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor- EGFR) ανήκει στην οικογένεια των διαμεμβρανικών υποδοχέων των τυροσινικών κινασών και είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων. Συχνά σε κακοήθειες, όπως στον καρκίνο πνεύμονα, εγκεφάλου και ορθοκολικό καρκίνο, παρατηρούνται μεταλλάξεις του EGFR, που οδηγούν σε υπερέκφραση του υποδοχέα, συνεχή ενεργοποίηση του και υπέρμετρη κυτταρική αύξηση. Ως αποτέλεσμα, αναπτύχθηκαν τα μονοκλωνικά αντισώματα cetuximab, panitumumab, necitumumab, τα οποία δεσμεύονται ειδικά στην εξωκυττάρια περιοχή του EGFR και αναστέλλουν την εξαρτώμενη από EGFR σηματοδότηση. Η θεραπεία με τα αντισώματα εναντίον του EGFR έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Σε αναδρομική μελέτη ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε θεραπεία με necitumumab παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ΦΘΕΝ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (9,9% vs 6,6%, RR 1,58) [106]. Δύο μετα-αναλύσεις ασθενών υπό τη λήψη cetuximab και panitumumab, ανέδειξαν επίσης αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ, με RR 1,32 και 1,46 αντίστοιχα [107, 108]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο σε θεραπεία με συνδυασμό cetuximab και κλασικής χημειοθεραπείας, ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οποιουδήποτε είδους θρομβωτικών επεισοδίων στο σκέλος του cetuximab (5,62% vs 3,58%), με αύξηση τόσο του

κινδύνου ΦΘΕΝ (5,11% vs 3,28%) όσο και του κινδύνου για αρτηριακή θρόμβωση (0,53% vs 0,32%) [109]. Ο μηχανισμός πρόκλησης θρόμβωσης δεν είναι σαφής, ωστόσο, πιθανολογείται πως ευθύνεται η αντι-αγγειογενετική δράση των παραγόντων της κατηγορίας αυτής και η πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [110].

3.1.8: Αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού

Τα καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν της ανοσιακής καταστροφής ενεργοποιώντας αρνητικούς ρυθμιστές του ανοσιακού συστήματος, οι οποίοι περιλαμβάνουν τα σημεία ελέγχου CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4), PD-1 (Programmed Death Protein 1) που ανευρίσκονται στα Τ λεμφοκύτταρα και PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) που ανευρίσκεται στα καρκινικά κύτταρα. Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (Immune Checkpoint Inhibitors- ICIs) αποτελούν νέα κατηγορία αντικαρκινικής θεραπείας, η οποία περιλαμβάνει μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν ειδικά αυτές τις πρωτεΐνες και εμποδίζουν την ανοσιακή διαφυγή των καρκινικών κυττάρων. Κυριότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής αποτελούν τα ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab (anti-PD1) και atezolizumab, avelumab, durvalumab (anti-PD-L1), που έχουν λάβει έγκριση και αποτελούν βασικό θεραπευτικό παράγοντα για περισσότερες από 20 διαφορετικές κακοήθειες. Από την έγκριση και την ευρεία χρησιμοποίηση των διαφόρων παραγόντων έχει καταγραφεί σημαντική αύξηση στα φλεβικά και αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια. Αρχικώς, στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας των ICIs τα θρομβωτικά επεισόδια δεν αναφέρονταν ως σημαντικά ανεπιθύμητα γεγονότα, με αποτέλεσμα στις μετέπειτα μετα-ανάλυσεις να υποεκτιμάται σημαντικά ο θρομβωτικός κίνδυνος [111]. Μετα-ανάλυση των Solinas et al. ανέδειξε επίπτωση ΦΘΕΝ και αρτηριακής θρόμβωσης 2,7% και 1,1% αντιστοίχως, στους ασθενείς που λαμβάνουν ICIs [112]. Μελέτη των Wang et al. κατέγραψε συνολική επίπτωση ΦΘΕΝ 5-8% στους 6 μήνες και 10-15% στους 12 μήνες θεραπείας με ICIs [113]. Σχετικά με τον κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων, μετα-ανάλυση κατέγραψε αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης (OR 1.58, 95% CI 1.21- 2.06)

σχετιζόμενο με τη λήψη ICIs [114], ενώ μελέτη των Drobni et al. ανέδειξε τριπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων μετά την έναρξη θεραπείας με ICIs, σε σύγκριση με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες [115]. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι ICIs προκαλούν θρόμβωση παραμένει ασαφής. Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης PD-1 ρυθμίζει αρνητικά την προ-αθηρωτική δράση των Τ λεμφοκυττάρων, οπότε τα αντισώματα εναντίον της PD-1 μπορούν να προκαλέσουν επιδείνωση των αθηρωτικών αγγειακών βλαβών. Μελέτες έχουν δείξει, πως οι ICIs σχετίζονται με αυξημένη ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και ενδοθηλιακή φλεγμονή, οδηγώντας στο σχηματισμό θρόμβων και στην επιδείνωση της αθηροσκλήρωσης. Οι ICIs απελευθερώνουν ρυθμιστικά μονοπάτια του ανοσιακού συστήματος επάγοντας αύξηση της φλεγμονής και των σχετιζόμενων κυτταροκινών, ενεργοποίηση των κυττάρων του αίματος και του ενδοθηλίου και απελευθέρωση των NETs, προκαλώντας ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού (Εικόνα 13). Πιθανοί παράγοντες κινδύνου αποτελούν το γυναικείο φύλο, το προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης, η νεαρότερη ηλικία, το κάπνισμα, το επηρεασμένο επίπεδο λειτουργικής κατάστασης, ο καρκίνος του πνεύμονα, η ύπαρξη μεταστατικής νόσου και η συνδυασμένη θεραπεία των ICIs είτε με άλλους παράγοντες της ίδιας κατηγορίας είτε με κλασικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [111].



Εικόνα 13: Μηχανισμοί πρόκλησης θρόμβωσης σχετιζόμενης με λήψη ICIs. Τροποποιημένη από: Wang TF, Carrier M. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Thrombosis: Incidence, Risk Factors and Management. *Curr Oncol.* 2023 Mar 4;30(3):3032-3046. doi: 10.3390/curroncol30030230. PMID: 36975443; PMCID: PMC10047296.

3.1.9: Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

Με την έλευση των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (Immunomodulatory drugs- IMiDs) και των αναστολέων πρωτεασώματος το προσδόκιμο των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα αυξήθηκε σημαντικά. Οι δοσοεξαρτώμενες τοξικότητες της θαλιδομίδης οδήγησαν στην ανάπτυξη νεότερων παραγόντων, της λεναλιδομίδης και της πομαλιδομίδης. Σήμερα η χρήση της θαλιδομίδης έχει περιοριστεί, ωστόσο η λεναλιδομίδα χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων πολλαπλού μυελώματος, στη θεραπεία συντήρησης μετά από μεταμόσχευση και στη θεραπεία των ανθεκτικών/ υποτροπιάζοντων περιστατικών, ενώ η πομαλιδομίδα βρίσκει εφαρμογή στην υποτροπιάζουσα/ ανθεκτική νόσο. Τα IMiDs ασκούν την δράση τους μέσω πολλαπλών δράσεων, κυρίως

κυτταροτοξικών, ανοσοτροποποιητικών και αντιαγγειογενετικών. Οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, με τον κίνδυνο, όμως, αυτό να αυξάνεται περαιτέρω με την χρήση των IMiDs. Ενώ η επίπτωση της ΦΘΕΝ που σχετίζεται με τη θαλιδομίδη ως μονοθεραπεία είναι σχετικά χαμηλή $\approx 3\%$ [116], ο θρομβωτικός κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά με την προσθήκη δεξαμεθαζόνης (8-26%) [117]. Περαιτέρω αύξηση του κινδύνου παρατηρείται, όταν η θαλιδομίδη προστίθεται σε συνδυασμό κλασικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων και ιδίως σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνες (6-58%). Στις αρχικές μελέτες της λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη χωρίς τη χρήση θρομβοπροφύλαξης, η επίπτωση ΦΘΕΝ ήταν 8-75% [117]. Στη συνέχεια, οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες εντάχθηκαν στο σχεδιασμό των κλινικών μελετών και γι αυτό το λόγο είναι περιορισμένα τα δεδομένα για το θρομβωτικό κίνδυνο που σχετίζεται με τη λήψη της πομαλιδομίδης. Σε μελέτη φάσης Ι ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο σε θεραπεία με πομαλιδομίδη, 4/24 ασθενείς (17%) παρουσίασαν ΦΘΕΝ [118]. Παρ' όλο που οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται σε φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια, υπάρχει σαφής αύξηση και στα αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια [119]. Προτεινόμενοι μηχανισμοί της προθρομβωτικής δράσης των IMiDs περιλαμβάνουν αλλαγές στα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης, παροδική αύξηση των επιπέδων του παράγοντα VIII και του παράγοντα von Willebrand και προστασία του υποδοχέα PAR-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων, του κυριότερου υποδοχέα θρομβίνης [120]. Σε μελέτη των Panpan et al., αποδείχθηκε πως η λεναλιδομίδη δεν επηρεάζει την λειτουργία των αιμοπεταλίων *in vitro* και *in vivo*, αλλά φαίνεται να προκαλεί σχηματισμό φλεβικών θρόμβων μέσω επίδρασης στους παράγοντες πήξης, όπως φάνηκε από τις επηρεασμένες τιμές του χρόνου προθρομβίνης, χρόνου θρομβίνης και του λόγου προθρομβίνης, που μελετήθηκαν σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα μετά από θεραπεία ενός κύκλου με λεναλιδομίδη [121].

3.1.10: L-Ασπαραγινάση

Η L-Ασπαραγινάση αποτελεί ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση της ασπαραγίνης σε ασπαρτικό οξύ και αμμωνία, στερώντας από τα κακοήθη κύτταρα την κυκλοφορούσα ασπαραγίνη. Τα λευχαιμικά κύτταρα στερούνται επαρκών ποσών συνθετάσης της ασπαραγίνης με αποτέλεσμα να εξαρτώνται αποκλειστικά από τη διάθεση του αμινοξέος στο πλάσμα. Με τον τρόπο αυτό, η L-Ασπαραγινάση αποτελεί βασικό παράγοντα στην θεραπεία της Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας (ΟΛΛ) [82]. Η θεραπεία με L-Ασπαραγινάση έχει συσχετισθεί με διαταρραχές του πηκτικού μηχανισμού, καθώς μπορεί να προκαλέσει μείωση των επιπέδων τόσο προπηκτικών (παράγοντας ΙΧ, Χ και προθρομβίνη) όσο και αντιπηκτικών παραγόντων (πρωτεΐνη C, S και αντιθρομβίνη), ενώ επίσης μπορεί να προκαλέσει και οξεία υποϊνωδοναιμία. Επιπλέον, πιστεύεται πως η L-Ασπαραγινάση επάγει την έκφραση του ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού [122]. Ανεξάρτητο παράγοντα θρόμβωσης για τους θεραπευόμενους με L-Ασπαραγινάση αποτελεί η ηλικία, με την επίπτωση των θρομβωτικών επεισοδίων να αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 30 ετών [123]. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν, επίσης, η ΟΛΛ- υψηλού κινδύνου, το αρσενικό φύλο και η μειωμένη απάντηση κατά την θεραπεία εφόδου [12]. Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών παιδιατρικών ασθενών με ΟΛΛ σε θεραπεία με L-Ασπαραγινάση απέδειξε πως η επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων ήταν 5,2% [124]. Σε πολυκεντρική μελέτη ενήλικων ασθενών με ΟΛΛ και θεραπεία με L-Ασπαραγινάση η επίπτωση της ΦΘΕΝ ήταν 10% [125], ενώ σε πρόσφατη προοπτική μελέτη, η επίπτωση των θρομβωτικών επεισοδίων στην ίδια ομάδα ασθενών ήταν 16%, παρά την χορήγηση υποκαταστάσης αντιθρομβίνης στην πλειοψηφία των ασθενών [126].

3.1.11: Αναστολείς της κινάσης BCR-ABL

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και της Philadelphia θετικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Το imatinib αποτελεί τον πρώτο

παράγοντα της κατηγορίας αυτής. Ωστόσο, η εμφάνιση αντοχής στον παράγοντα αυτό λόγω σημειακών μεταλλάξεων, ώθησε στην ανάπτυξη νέας γενιάς αναστολέων, στην οποία ανήκουν οι dasatinib, nilotinib, ponatinib και asciminib [82]. Σε αντίθεση με τον πρώτης γενιάς αναστολέα imatinib, οι νεότερης γενιάς αναστολείς έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων, όπως φάνηκε και από μετα-ανάλυση των Douxfils et al., η οποία ανέδειξε κίνδυνο θρόμβωσης για τους νέας γενιάς αναστολείς 5,88% έναντι 1,04% για το imatinib [127]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τον κίνδυνο των αρτηριακών θρομβώσεων, ο οποίος για τους αναστολείς νέας γενιάς ήταν 4,78% έναντι 0,96% για το imatinib σε μετα-ανάλυση του 2017 [127]. Σχετικά με τα ponatinib, dasatinib και nilotinib, φαίνεται πως οι παράγοντες αυτοί ασκούν την καρδιοαγγειακή τους τοξικότητα προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με διαφορετικό, ωστόσο, τρόπο. Η μελέτη των Wang et al. ανέδειξε πως τα dasatinib και ponatinib επηρεάζουν την ενδοθηλιακή βιωσιμότητα και ενισχύουν την αγγειακή φλεγμονή, ενώ το nilotinib προκαλεί νέκρωση του ενδοθηλίου χωρίς προφλεγμονώδη επίδραση. Το nilotinib, επίσης, έχει συσχετισθεί με κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς φαίνεται να προκαλεί υπερλιπιδαιμία και διαταραχές της ρύθμισης σακχάρου, οπότε και θα μπορούσε εμμέσως να επηρεάσει τη λειτουργία και ακεραιότητα του ενδοθηλίου. Για την προθρομβωτική δράση των φαρμάκων αυτών είναι πιθανό να ευθύνεται είτε on target αποκλεισμός της ABL στα αγγειακά κύτταρα είτε καθώς όλοι οι παράγοντες στοχεύουν την κινάση στα σημεία δέσμευσης του ATP, να προκληθεί off target αποκλεισμός άλλων κινασών, που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην αγγειακή βλάβη. Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των παραγόντων ως προς την προθρομβωτική τους επίδραση, με το imatinib και το asciminib να μη συσχετίζονται με θρομβωτικά επεισόδια και από την άλλη πλευρά, το ponatinib να αποσύρεται προσωρινά λόγω αυξημένης επίπτωσης αρτηριακών θρομβώσεων [128].

3.1.12: Γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη/ Ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη

Παραδοσιακά, η φλεβοαποφρακτική νόσος/ σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών (Veno-occlusive disease- VOD/ Sinusoidal obstruction syndrome- SOS) αποτελούσε σοβαρή επιπλοκή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου [129]. Κλινικά, SOS/VOD προκαλείται ως συνέπεια ενδοθηλιακής βλάβης, που οδηγεί σε απώλεια της ακεραιότητας του κολποειδικού τοιχώματος, απόσπαση των ενδοθηλιακών κυττάρων, κολποειδική απόφραξη και ανάπτυξη μετα-κολποειδικής πυλαίας υπέρτασης [130]. Τα Γεμτουζουμάμπη οζογαμικίνη (Gemtuzumab Ozogamicin- GO) και Ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη (Inotuzumab Ozogamicin -InO) ανήκουν στην κατηγορία των συζευγμένων ενώσεων αντισώματος- φαρμάκου, που αποτελούνται από μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του CD33 και CD22 αντιστοίχως, το οποίο συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με διμεθυλυδραζίδιο της N-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης, που προκαλεί τελικά απόπτωση των κυττάρων. Το GO έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της CD33+ οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και το InO για τη θεραπεία της ανθεκτικής/ υποτροπιάζουσας B- οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, ωστόσο, και τα δύο έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας και VOD/SOS. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της πρόκλησης SOS/VOD, που σχετίζονται με το GO, πιθανόν προκύπτουν από την πρόσληψη της καλιχεαμυκίνης από CD33+ κολποειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς τα κύτταρα αυτά εκφράζουν, επίσης, τη συγκεκριμένη επιφανειακή πρωτεΐνη [131]. Παρόμοιος πιστεύεται πως είναι ο μηχανισμός πρόκλησης VOD/SOS που σχετίζεται με τη λήψη InO. Παρόλο που τα ηπατοκύτταρα δεν εκφράζουν CD22, το ήπαρ συχνά λειτουργεί ως δεξαμενή για τα CD22+ λεμφοκύτταρα, εξηγώντας πιθανώς μία από τις μη αντιγόνο-μεσολαβούμενες οδούς για την πρόκληση SOS/VOD σε ασθενείς που λαμβάνουν InO, ενώ τα κολποειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν, επίσης, να προσλάβουν τα GO και InO μέσω ενδοκύτωσης [132]. Συνολικά, SOS/VOD σε συσχέτιση με GO έχει αναφερθεί σε μελέτες παρατήρησης στο 15- 40% των ασθενών, που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εντός 3 μηνών από τη χορήγηση GO και στο 9% των ασθενών, που δεν υπεβλήθησαν σε

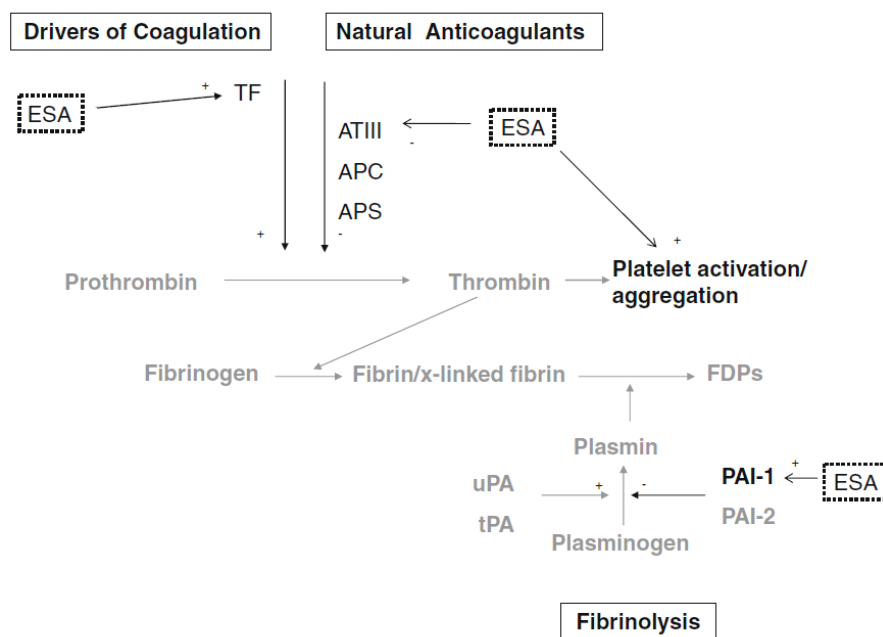
μεταμόσχευση. Στους ασθενείς που έλαβαν InO, αναφέρεται SOS/VOD στο 11% αυτών [132].

3.2: Υποστηρικτικά μέσα

3.2.1: Παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης

Οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (Erythropoietin Stimulating Agents- ESA) αναπτύχθηκαν αρχικά ώστε να αντικαταστήσουν την ενδογενή ερυθροποιητίνη των ασθενών με αναιμία οφειλόμενη σε νεφρική βλάβη. Η χρήση τους στη συνέχεια επεκτάθηκε και σε ασθενείς με αναιμία διαφορετικής αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένων και των ογκολογικών ασθενών, η αναιμία των οποίων δεν οφείλεται σε έλλειψη ερυθροποιητίνης. Αν και αρχικά θεωρήθηκε πως οι ESA θα βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, λόγω της μειωμένης ανάγκης μεταγγίσεων, πολλαπλές μελέτες έκτοτε έχουν περιγράψει πιθανή επιζήμια επίδραση των παραγόντων αυτών [133]. Συγκεκριμένα, οι ESA έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης στους ογκολογικούς ασθενείς. Συστηματική ανασκόπηση 57 μελετών ασθενών με καρκίνο ανέδειξε αύξηση του κινδύνου ΦΘΕΝ κατά 1,7 για όσους λάμβαναν ESA [134]. Προοπτική μελέτη αξιολόγησης των παραγόντων θρομβωτικού κινδύνου ογκολογικών ασθενών, επίσης, ανέδειξε την ερυθροποιητίνη ως σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα με odds ratio 1.83 [135]. Μελέτη κοόρτης, που προσπάθησε να αξιολογήσει τον κίνδυνο αρτηριακών θρομβώσεων σε ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια υπό τη λήψη ESA, συσχέτισε τη χρήση ESA με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και με αυξημένο κίνδυνο όλων των καρδιαγγειακών επιπλοκών στους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα [136]. Μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου από τη χρήση των ESA περιλαμβάνουν την αύξηση της γλοιότητας του αίματος, την πρόκληση αγγειοσυστολής και ενεργοποίησης του ενδοθηλίου [137]. Επιπρόσθετα, οι ESA σχετίζονται με αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, καθώς και με

αύξηση της απελευθέρωσης ιστικού παράγοντα. Έχει παρατηρηθεί ακόμα, μείωση των επιπέδων των φυσικών ανασταλτών της πήξης και αύξηση των επιπέδων του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, προκαλώντας αναστολή της ινωδολύσης [138] (Εικόνα 14).



Εικόνα 14: Πιθανοί στόχοι των ESA στον καταρράκτη της πήξης. Τροποποιημένη από: Barbera L, Thomas G. Erythropoiesis stimulating agents, thrombosis and cancer. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):269-76. doi: 10.1016/j.radonc.2010.02.008. Epub 2010 Mar 8. PMID: 20219259.

3.2.2: Παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων

Οι παράγοντες διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων (Granulocyte colony-stimulating factor- GCSF) χρησιμοποιούνται ευρέως για την ανάκαμψη των ουδετεροφίλων μετά από χημειοθεραπεία, τη διαχείριση του ουδετεροπενικού εμπτυρέτου και την κινητοποίηση του μυελού προς συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα. Σε προοπτική μελέτη των Khorana et al., η χρήση των GCSF σε ασθενείς με καρκίνο πεπτικού, πνεύμονα και με λέμφωμα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ [135]. Ειδικοί υποδοχείς των GCSF εκτός από τα κύτταρα της μυελικής σειράς έχουν

βρεθεί και στα αιμοπετάλια, μέσω των οποίων ενισχύεται η ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Μελέτη των Spiel et al., ανέδειξε αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση και συσσώρευση, όπως μετρήθηκε με αύξηση της κυκλοφορούσας P-σελεκτίνης και της επαγόμενης από αγωνιστές συσσώρευση κατά την πραγματοποίηση λειτουργικών δοκιμασιών, σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν GCSF διαδοχικά για 4 ημέρες [139]. Επίσης, υποδοχείς των GCSF έχουν βρεθεί και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω των οποίων καθίσταται δυνατή η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα [140]. Σε μελέτη υγιών δοτών κοκκιοκυττάρων, οι οποίοι έλαβαν GCSF ως μέσο κινητοποίησης παρατηρήθηκε, κατά τη διάρκεια λήψης του αυξητικού παράγοντα, ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού με αύξηση των προθρομβωτικών δεικτών (προθρομβίνη, σύμπλεγμα θρομβίνης- αντιθρομβίνης, D-dimer) και ενεργοποίηση του ενδοθηλίου με αύξηση των επιπέδων της θρομβομοντουλίνης και του παράγοντα von Willebrand [141]. Ομοίως, με τη χρήση των GCSF, έχει παρατηρηθεί διαταραχή στο μηχανισμό ινωδολύσης με αύξηση των επιπέδων του PAI-1 [142].

3.2.3: Γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται ευρέως στη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών. Υψηλές δόσεις χρησιμοποιούνται τόσο ως απαραίτητο στοιχείο της θεραπείας όσο και ως τμήμα της παρηγορικής διαχείρισης και της κάλυψης της αναγκαίας αντιεμετικής αγωγής των ασθενών. Ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο πρωτοεμφανιζόμενης ΦΘΕΝ και διπλάσιο κίνδυνο επανεμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής [143]. Σε ογκολογικούς ασθενείς η υψηλή δόση κορτικοστεροειδών ως αντιεμετική αγωγή αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΕΝ με odds ration 3.5 [144]. Έχει αναφερθεί ήδη, πως η χορήγηση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης σε συνδυασμό με τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η χρήση των κορτικοστεροειδών έχει

αποδειχθεί πως αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα του ινωδογόνου καθώς και των παραγόντων VII, VIII, XI σε υγιείς εθελοντές, ενώ μελέτη ασθενών με Cushing ανέδειξε ευρήματα μειωμένης θρομβόλυσης σχετιζόμενη με επηρεασμένα επίπεδα πλασμινογόνου και α2-αντιπλασμίνης [145].

3.3: Χειρουργικές επεμβάσεις και νοσηλεία

Οι ογκολογικοί ασθενείς υποβάλλονται συχνά σε χειρουργικές επεμβάσεις και παρουσιάζουν συγχρόνως αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και αιμορραγίας. Η ΦΘΕΝ αποτελεί συχνή επιπλοκή, με τις ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις να εμφανίζουν μετεγχειρητικά διπλάσιο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και τριπλάσιο κίνδυνο θανατηφόρας πνευμονικής εμβολής. Οι ογκολογικές επεμβάσεις της κοιλίας και της πυέλου σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΕΝ, ενώ τα ορθοπαιδικά χειρουργεία των κάτω άκρων θεωρούνται παρομοίως χειρουργεία υψηλού κινδύνου [65]. Ο κίνδυνος ΦΘΕΝ σε χειρουργικούς ασθενείς εξαρτάται από παράγοντες σχετιζόμενους με το είδος της επέμβασης, το είδος του καρκίνου και μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με τον ασθενή. Η κλασική τριάδα του Virchow: στάση, υπερπηκτικότητα και ενδοθηλιακή βλάβη συναντάται και στους χειρουργικούς ασθενείς. Η ακινητοποίηση στο νοσοκομειακό περιβάλλον προκαλεί συμπίεση του αγγειακού τοιχώματος και φλεβική στάση. Η μειωμένη πρόσληψη και η αυξημένη απώλεια σωματικών υγρών κατά τη διάρκεια της χειρουργικής παρέμβασης μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη συγκέντρωση του αίματος και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, ενώ η ίδια η χειρουργική πράξη προκαλεί υποξία και φλεγμονή και επάγει τον πηκτικό μηχανισμό [146].

3.4: Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί βασικό τμήμα της θεραπευτικής προσέγγισης διαφόρων κακοηθειών είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με χειρουργικές παρεμβάσεις και συστηματική θεραπεία. Περισσότεροι από το 1/3 των ογκολογικών ασθενών θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία κατά τη

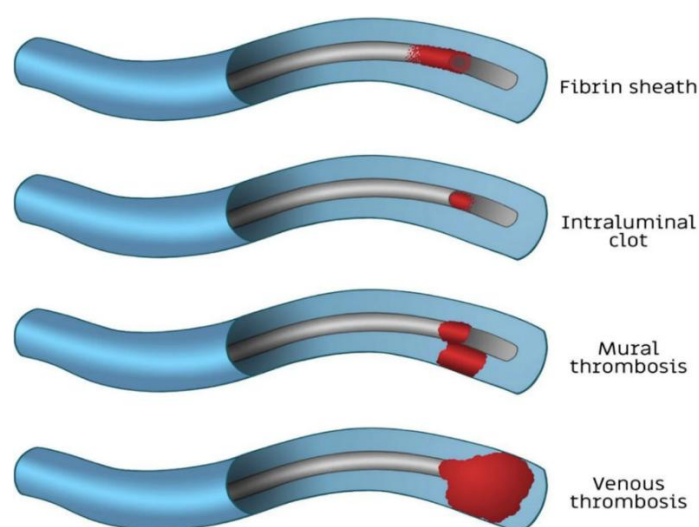
διάρκεια της κλινικής πορείας της ασθένειας τους τόσο για θεραπευτικούς όσο και για παρηγορητικούς σκοπούς. Η ακτινοθεραπεία αποτελεί *standard of care* μαζί με σύγχρονη χημειοθεραπεία για το μη χειρουργήσιμο καρκίνο του πνεύμονα σταδίου III, ως *adjuvant* θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, μετά την εκτομή πνευμονικών όγκων με ενδείξεις λεμφαδενοπάθειας μεσοθωρακίου, στη θεραπεία των όγκων κεφαλής-τραχήλου, του πεπτικού και ουρογεννητικού συστήματος και συμπληρωματικά στη θεραπεία λεμφωμάτων [147]. Έκθεση της καρδιάς σε υψηλή δόση ακτινοβολία, κατά την ακτινοθεραπεία κακοηθειών του θώρακα, αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη οξείας και χρόνιας καρδιακής νόσου σχετιζόμενης με ακτινοβολία, εκδηλώσεις της οποίας αποτελούν η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, μυοκαρδιακής ισχαιμίας, περικαρδίτιδας, βαλβιδοπάθειας και αρρυθμίας. Η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να βλάψει το σύνολο των καρδιακών ιστών και οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί σχετίζονται με πρόκληση μικρο- και μακροαγγειακών βλαβών. Αρχικά, προκαλείται απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων με επακόλουθη φλεγμονώδη διέγερση και αγγειακή βλάβη, ευρήματα που οδηγούν στην ενεργοποίηση του θρομβωτικού μηχανισμού. Η μικροαγγειακή βλάβη σχετίζεται με ίνωση και διαστολική δυσλειτουργία που οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια ενώ η μακροαγγειακή βλάβη περιλαμβάνει επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στένωση των στεφανιαίων αγγείων προδιαθέτοντας σε αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια [148]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει αυξημένη επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με κακοήθειες εντοπιζόμενες στο θώρακα, για τις οποίες έλαβαν ακτινοθεραπεία [149,150]. Παρομοίως, ασθενείς με κακοήθεια κεφαλής-τραχήλου, που έλαβαν ακτινοθεραπεία, παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση αρτηριακής στένωσης, λόγω της ανάπτυξης αθηροσκληρωτικών πλακών [151]. Λιγότερο σαφή είναι τα δεδομένα ως προς την πρόκληση ΦΘΕΝ που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία, με την ύπαρξη, ωστόσο, μελετών υπέρ της συσχέτισης αυτής. Συγκεκριμένα, υπο-ανάλυση της μελέτης COMPASS-CAT, περιέγραψε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ακτινοθεραπείας και αυξημένου κινδύνου ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθεια μαστού, πνεύμονα, ωοθηκών και εντέρου (HR 2.47, 95% CI 1.47–4.12, p 0.011) [152]. Πιθανοί μηχανισμοί, που έχουν προταθεί για την πρόκληση θρομβωτικών εκδηλώσεων κατά τη

διάρκεια και μετά τη λήψη ακτινοθεραπείας, αποτελούν η πρόκληση φλεβικής στάσης, η διέγερση και απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων με συνεπακόλουθη ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και δημιουργία προθρομβωτικού περιβάλλοντος. Επιπλέον, η ιονίζουσα ακτινοβολία επηρεάζει πολλαπλά προπηκτικά και αντιθρομβωτικά μόρια, προκαλώντας ενεργοποίηση του παράγοντα VIII, αύξηση των D-dimer, απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα, ενίσχυση της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων μέσω αύξησης της απελευθέρωσης του παράγοντα von Willebrand από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών C, S και αντιθρομβίνης III, προκαλώντας ένα υπερπηκτικό περιβάλλον [152].

3.5: Θρόμβωση σχετιζόμενη με ενδοαγγειακούς καθετήρες

Οι συσκευές κεντρικής φλεβικής πρόσβασης, που περιλαμβάνουν τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και τους περιφερικά εισερχόμενους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (Peripherally Inserted Central Catheter – PICC) αποτελούν απαραίτητο στοιχείο κατά τη θεραπευτική και παρηγορική διαχείριση των ογκολογικών ασθενών. Η θρόμβωση σχετιζόμενη με ενδοαγγειακούς καθετήρες (Catheter- Related Thrombosis – CRT) αποτελεί την πιο συχνή μη λοιμώδους αιτιολογίας επιπλοκή που σχετίζεται με τη χρήση τους. Τα περιστατικά εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης άνω άκρου αποτελούν το 4-10% όλων των νέων διαγνώσεων ΕΒΦΘ, με τη CRT να ευθύνεται για το 50-90% των περιπτώσεων αυτών. Ανάλογα επεισόδια είναι αρκετά συχνά στους ογκολογικούς ασθενείς με τη CRT να παρουσιάζει επίπτωση 5-10%. Οι καθετήρες προδιαθέτουν σε φλεβική θρόμβωση, καθώς επηρεάζουν και τα τρία στοιχεία της τριάδας του Virchow: στάση, υπερπηκτικότητα και ενδοθηλιακή βλάβη. Η εισαγωγή του καθετήρα προκαλεί τοπική βλάβη του αγγειακού τοιχώματος, ενώ η συνεχής τριβή καθετήρα -αγγείου και η στροβιλώδης αιματική ροή, που προκαλείται από την παρουσία του καθετήρα, επάγουν συνεχιζόμενη ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού. Επιπλέον, η παρουσία του καθετήρα ενδοαυτικά επιβραδύνει την αιματική ροή και οδηγεί σε στάση, ενώ πιστεύεται πως και τα ίδια τα υλικά κατασκευής των καθετήρων ενεργοποιούν το θρομβωτικό μηχανισμό.

Πρακτικά, άμεσα, από την τοποθέτηση ενός ενδαγγειακού καθετήρα, εμφανίζεται τοπική εναπόθεση ινώδους στα τοιχώματα του καθετήρα και των φλεβών λόγω βλάβης του ενδοθηλίου και επηρεασμένης αγγειακής ροής. Αυτή η αρχική εναπόθεση ινώδους ευνοεί τον αποικισμό βακτηρίων και το σχηματισμό μικρών μη αποφρακτικών θρόμβων, που μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία του καθετήρα και, λιγότερο συχνά, όμως, μπορούν να συντελέσουν στη δημιουργία ενός μεγαλύτερου δυνητικά αποφρακτικού θρόμβου, που θα προκαλέσει μερική ή ολική απόφραξη του αγγείου [12]. Από τους τοπικούς παράγοντες που προδιαθέτουν σε CRT, σημαντικό ρόλο παίζει το είδος του καθετήρα, τα ανατομικά στοιχεία, η διαδικασία τοποθέτησης και η φροντίδα μετά την τοποθέτηση. Σχετικά με το είδος του καθετήρα αυξημένο κίνδυνο φαίνεται να παρουσιάζουν τα PICC, οι καθετήρες μεγάλης διαμέτρου ή με πολλαπλούς αυλούς. Από τις ανατομικές δομές, αυξημένος κίνδυνος έχει συσχετισθεί με το αριστερό άνω άκρο, την ακατάλληλη θέση του εγγύς άκρου και την τοποθέτηση του καθετήρα διά μικρού διαμέτρου αγγείων, ενώ οι πολλαπλές προσπάθειες τοποθέτησης και η μη υπερηχογραφική καθοδήγηση τοποθέτησης φαίνεται, επίσης, να αυξάνουν τον κίνδυνο [153] (Εικόνα 15). Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβωσης φαίνεται να είναι μεγαλύτερος τους πρώτους 3 μήνες από την τοποθέτηση του καθετήρα, με το 7% των συμπτωματικών ΕΒΦΘ να διαγιγνώσκονται στο διάστημα αυτό [154].



Εικόνα 15: Οι κυριότεροι τύποι θρομβωτικών αποφράξεων σχετιζόμενων με καθετήρες. Από: Laguna, J.C., Cooksley, T., Ahn, S. et al. Catheter-related thrombosis (CRT) in patients with solid tumors: a narrative review and clinical guidance for daily care. *Support Care Cancer* 30, 8577–8588 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07297-8>

Κεφάλαιο 4: Συμπεράσματα

Η θρόμβωση σχετιζόμενη με καρκίνο αποτελεί μείζον κλινικό ζήτημα, καθώς τα θρομβωτικά επεισόδια αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ογκολογικών ασθενών. Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης θρόμβωσης οφειλόμενης σε ογκολογικό υπόβαθρο και οι μηχανισμοί αυτοί φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών τύπων καρκίνου. Οι αντικαρκινικοί παράγοντες αυξάνουν, επίσης, τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων και κυρίως τον κίνδυνο φλεβικών θρομβώσεων. Ο σχετικός κίνδυνος θρόμβωσης διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών αντικαρκινικών παραγόντων και φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστικές θεραπείες, υποδεικνύοντας την ύπαρξη συνεργικών επιδράσεων μεταξύ των παραγόντων. Οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που υποκινούν τη θρόμβωση σχετιζόμενη με την αντικαρκινική θεραπεία παραμένουν ατελώς κατανοητοί και πιθανώς, με την αύξηση του αριθμού των διαθέσιμων αντικαρκινικών θεραπευτικών παραγόντων, η εμφάνιση των ανεπιθύμητων επεισοδίων θρόμβωσης θα συνεχίσει να προκαλεί σημαντικό κλινικό προβληματισμό για τους ογκολογικούς ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809–815. doi:10.1001/archinte.160.6.809
3. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715–722. doi:10.1001/jama.293.6.715
4. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res.* 2020 Nov;225:33-53. doi: 10.1016/j.trsl.2020.06.012. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32645431; PMCID: PMC8020882.
5. Falanga, A.; Marchetti, M.; Russo, L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb. Res.* 2015, 135, S8–S11
6. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel).* 2018 Oct 11;10(10):380. doi: 10.3390/cancers10100380. PMID: 30314362; PMCID: PMC6209883.
7. Khorana AA et al (2005) Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 104(12):2822–2829
8. Tatsumi K. The pathogenesis of cancer-associated thrombosis. *Int J Hematol.* 2024 May;119(5):495-504. doi: 10.1007/s12185-024-03735-x. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38421488

9. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev.* 2021 Mar;46:100733. doi: 10.1016/j.blre.2020.100733. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32682574; PMCID: PMC7354275.
10. Καραγιάννης Α. (Επιμ.), (2017), Εσωτερική Παθολογία- Πέμπτη Έκδοση, Θεσσαλονίκη, UNIVERSITY STUDIO PRESS
11. Γρουζή, Ε. (Επιμ.), Νομικού, Ε. (Επιμ.), & Τσακίρης, Δ. (Επιμ.). (2024). Αιμορραγία και Θρόμβωση [Βιβλιογραφικός Οδηγός]. Κάλλιπος, Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις. <http://dx.doi.org/10.57713/kallipos-1022>
12. Soff, Gerald, ed. *Thrombosis and Hemostasis in Cancer*. Cham, Switzerland: Springer, 2019. Print.
13. Ashton AW, Zhang Y, Cazzolli R, Honn KV. The Role and Regulation of Thromboxane A₂ Signaling in Cancer-Trojan Horses and Misdirection. *Molecules.* 2022 Sep 22;27(19):6234. doi: 10.3390/molecules27196234. PMID: 36234768; PMCID: PMC9573598.
14. Wojtukiewicz, M.Z.; Rucinska, M.; Zimnoch, L.; Jaromin, J.; Piotrowski, Z.; Różanska-Kudelska, M.; Kisiel, W.; Kudryk, B.J. Expression of Prothrombin Fragment 1+2 in Cancer Tissue as an Indicator of Local Activation of Blood Coagulation. *Thromb. Res.* **2000**, 97, 335–342.
15. Haas, S.L.; Jesnowski, R.; Steiner, M.; Hummel, F.; Ringel, J.; Burstein, C.; Nizze, H.; Liebe, S.; Löhr, J.M. Expression of tissue factor in pancreatic adenocarcinoma is associated with activation of coagulation. *WJG* 2006, 12, 4843–4849.
16. Hwang BO, Park SY, Cho ES, Zhang X, Lee SK, Ahn HJ, Chun KS, Chung WY, Song NY. Platelet CLEC2-Podoplanin Axis as a Promising Target for Oral Cancer Treatment. *Front Immunol.* 2021 Dec 15;12:807600. doi: 10.3389/fimmu.2021.807600. PMID: 34987523; PMCID: PMC8721674.
17. Hwang BO, Park SY, Cho ES, Zhang X, Lee SK, Ahn HJ, Chun KS, Chung WY, Song NY. Platelet CLEC2-Podoplanin Axis as a Promising Target

for Oral Cancer Treatment. *Front Immunol.* 2021 Dec 15;12:807600. doi: 10.3389/fimmu.2021.807600. PMID: 34987523; PMCID: PMC8721674.

18. Gupta N, Saifi MF, Wilson K, et al. The regulation of cancer-associated thrombosis by podoplanin. *Thrombosis Update* 2024; 15:100174.

19. X. Wang, B. Liu, M. Xu, Y. Jiang, J. Zhou, J. Yang, H. Gu, C. Ruan, J. Wu, Y. Zhao, Blocking podoplanin inhibits platelet activation and decreases cancer-associated venous thrombosis, *Thromb. Res.* 200 (2021) 72–80.

20. Suzuki-Inoue K, Kato Y, Inoue O, Kaneko MK, Mishima K, Yatomi Y, et al. Involvement of the snake toxin receptor CLEC-2, in podoplanin-mediated platelet activation, by cancer cells. *J Biol Chem.* 2007;282:25993–6001

21. Quintanilla M, Montero-Montero L, Renart J, Martín-Villar E. Podoplanin in Inflammation and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 6;20(3):707. doi: 10.3390/ijms20030707. PMID: 30736372; PMCID: PMC6386838.

22. Q. Zhang, K. Peng, L. Wang, R.Y. Zhang, L.H. Xin, J.Y. Huang, Y.M. Zhang, J. Zhao, Plasma soluble podoplanin as a biomarker of hypercoagulability and cellular immunity status in patients with non-small cell lung cancer, *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 29 (2023) 10760296231183432

23. N. Tawil, R. Bassawon, B. Meehan, A. Nehme, L. Montermini, T. Gayden, N. DeJay, C. Spinelli, S. Chennakrishnaiah, D. Choi, L. Adnani, M. Zeinieh, N. Jabado, C.L. Kleinman, M. Witcher, Y. Riazalhosseini, N.S. Key, D. Schiff, S.P. Grover, N. Mackman, C.P. Couturier, K. Petrecca, M.L. Suva, A. Patel, I. Tirosh, H. Najafabadi, J. Rak, Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as procoagulant extracellular vesicles, *Blood advances* 5 (2021) 1682–1694

24. Peterziel H, Muller J, Danner A, et al. Expression of podoplanin in human astrocytic brain tumors is controlled by the PI3K-AKTAP- 1 signaling pathway and promoter methylation. *Neuro Oncol.* 2012;14(4):426-439.

25. Lima T, Perpétuo L, Henrique R, Fardilha M, Leite-Moreira A, Bastos J, Vitorino R. Galectin-3 in prostate cancer and heart diseases: a biomarker for

- these two frightening pathologies? *Mol Biol Rep.* 2023 Mar;50(3):2763-2778. doi: 10.1007/s11033-022-08207-1. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36583779;
26. Farhad, M, Rolig, AS, and Redmond, WL. The role of Galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression within the tumor microenvironment. *Onco Targets Ther.* (2018) 7:e1434467. doi:10.1080/2162402X.2018.1434467
27. Chen, Y, Fu, W, Zheng, Y, Yang, J, Liu, Y, Qi, Z, et al. Galectin 3 enhances platelet aggregation and thrombosis via Dectin-1 activation: a translational study. *Eur Heart J.* (2022) 43:3556–74. doi: 10.1093/eurheartj/ehac034
28. Yeini E, Satchi-Fainaro R. The role of P-selectin in cancer-associated thrombosis and beyond. *Thromb Res.* 2022 May;213 Suppl 1:S22-S28. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.027. Epub 2022 May 26. PMID: 36210556.
29. Pantazi D, Alivertis D, Tselepis AD. Underlying Mechanisms of Thrombosis Associated with Cancer and Anticancer Therapies. *Curr Treat Options Oncol.* 2024 Jul;25(7):897-913. doi: 10.1007/s11864-024-01210-7. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38862694.
30. Gupta GP, Massagué J. Platelets and metastasis revisited: a novel fatty link. *J Clin Invest.* 2004 Dec;114(12):1691-3. doi: 10.1172/JCI23823. PMID: 15599391; PMCID: PMC535073
31. Bennewitz MF, Tutuncuoglu E, Gudapati S, Brzoska T, Watkins SC, Monga SP, Pradhan-Sundt T, Sundt P. P-selectin-deficient mice to study pathophysiology of sickle cell disease. *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):266-273. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000603. Erratum in: *Blood Adv.* 2020 Mar 10;4(5):803. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001643. PMID: 31968076; PMCID: PMC6988409.
32. J. Kappelmayer, B. Nagy. The interaction of selectins and PSGL-1 as a key component in thrombus formation and cancer progression, *Biomed. Res. Int.*, 2017 (2017), Article 6138145

33. A.S. Komala, A. Rachman, Association of Peripheral Monocyte Count with soluble P-selectin and advanced stages in nasopharyngeal carcinoma, *Adv. Hematol.* 2018 (2018) 3864398
34. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest.* 2003;112(6): 853-862.
35. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, Quehenberger P, Zielinski C, Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010 Dec 9;116(24):5377-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20829374.
36. Bergonzini C, Kroese K, Zweemer AJM, Danen EHJ. Targeting Integrins for Cancer Therapy - Disappointments and Opportunities. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Mar 9;10:863850. doi: 10.3389/fcell.2022.863850. PMID: 35356286; PMCID: PMC8959606.
37. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2018 Sep;18(9):533-548. doi: 10.1038/s41568-018-0038-z. Erratum in: *Nat Rev Cancer.* 2019 Mar;19(3):179. doi: 10.1038/s41568-019-0112-1. PMID: 30002479; PMCID: PMC6629548.
38. Janus-Bell E, Mangin PH. The relative importance of platelet integrins in hemostasis, thrombosis and beyond. *Haematologica.* 2023 Jul 1;108(7):1734-1747. doi: 10.3324/haematol.2022.282136. PMID: 36700400; PMCID: PMC10316258.
39. Kocatürk B, Versteeg HH. Tissue factor-integrin interactions in cancer and thrombosis: every Jack has his Jill. *J Thromb Haemost.* 2013 Jun;11 Suppl 1:285-93. doi: 10.1111/jth.12222. PMID: 23809132.
40. Lucotti et al., Extracellular vesicles from the lung pro-thrombotic niche drive cancer-associated thrombosis and metastasis via integrin beta 2, *Cell* (2025), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.025>

41. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med.* 1964;114:497–500.
42. Riedl J, Pabinger I, Ay C. Platelets in cancer and thrombosis. *Hamostaseologie.* 2014;34:54–62.
43. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902–7.
44. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:610–8
45. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood.* 2008;112:2703–8.
46. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, Francis CW, Hruban RH, Hu YC, et al. Tissue factor expression, angiogenesis and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2870–5.
47. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood.* 2013;122:1873–80.
48. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D, Lacroix R, Bauer KA, Furie BC, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6830–40
49. Dogan M, Demirkazik A, Konuk N, Yalcin B, Buyukcelik A, Utkan G, Tek I, Akbulut H, Sencan O, Icli F. The effect of venous thromboembolism on survival of cancer patients and its relationship with serum levels of factor VIII and vascular endothelial growth factor: a prospectivematched-paired study. *Int J Biol Markers.* 2006 Oct-Dec;21(4):206-210. doi: 10.5301/JBM.2008.4592. PMID: 28207147.

50. Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, Zielinski C, Pabinger I. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Dec;29(12):2176-81. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.190827. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19778945
51. Patmore S, Dhami SPS, O'Sullivan JM. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2444-2456. doi: 10.1111/jth.14976. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32573945
52. Wang W-S, Lin J-K, Lin T-C, Chiou T-J, Liu J-H, Yen C-C, et al. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2005;11:2166–70.
53. Westrick RJ, Eitzman DT. Plasminogen activator inhibitor-1 in vascular thrombosis. *Curr Drug Targets.* 2007;8:966–1002.
54. Hisada Y, Garratt KB, Maqsood A, Grover SP, Kawano T, Cooley BC, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and venous thrombosis in pancreatic cancer. *Blood Adv.* 2021;5:487–95.
55. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *The Lancet Haematology.* 2018;5(7):e289–e298. doi:10.1016/S2352-3026(18)30063-2 [PubMed: 29885940]
56. Nickel KF, Ronquist G, Langer F, Labberton L, Fuchs TA, Bokemeyer C, et al. The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2015;126:1379–89
57. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004 Jun;50(3):187-96. doi: 10.1016/j.critrevonc.2003.10.003. PMID: 15182825
58. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev.* 2002 Jun;28(3):137-40. doi: 10.1016/s0305-7372(02)00044-0. PMID: 12234564.

59. Stark, K.; Schubert, I.; Joshi, U.; Kilani, B.; Hoseinpour, P.; Thakur, M.; Grünauer, P.; Pfeiler, S.; Schmidergall, T. Stockhausen, S.; et al. Distinct Pathogenesis of Pancreatic Cancer Microvesicle–Associated Venous Thrombosis Identifies New Antithrombotic Targets In Vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018, 38, 772–786
60. Geddings, J.E.; Hisada, Y.; Boulaftali, Y.; Getz, T.M.; Whelihan, M.; Fuentes, R.; Dee, R.; Cooley, B.C.; Key, N.S.; Wolberg, A.S.; et al. Tissue Factor-positive Tumor Microvesicles Activate Platelets and Enhance Thrombosis in Mice. *JTH* 2016, 14, 153–166.
61. Davila M, Amirkhosravi A, Coll E, Desai H, Robles L, Colon J, Baker CH, Francis JL. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost.* 2008 Sep;6(9):1517-24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02987.x. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18433463
62. Hashimoto T, Ueki S, Kamide Y, Miyabe Y, Fukuchi M, Yokoyama Y, et al. Increased circulating cell-free DNA in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: implications for eosinophil extracellular traps and immunothrombosis. *Front Immunol.*2021;12: 801897
63. Mauracher, L.M.; Posch, F.; Martinod, K.; Grilz, E.; Däullary, T.; Hell, L.; Brostjan, C.; Zielinski, C.; Ay, C.; Wagner, D.D.; et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J. Thromb. Haemost.* 2018, 16, 508–518.
64. Thålin C, Demers M, Blomgren B, Wong SL, von Arbin M, von Heijne A, et al. NETosis promotes cancer-associated arterial microthrombosis presenting as ischemic stroke with troponin elevation. *Thromb Res.* 2016;139:56–64.
65. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel).* 2018 Oct 11;10(10):380. doi: 10.3390/cancers10100380. PMID: 30314362; PMCID: PMC6209883
66. Malhotra V, Perry MC. Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window. *Cancer Biol Ther.* 2003;2(4 suppl 1):S2–S4.

67. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Adverse effects of cancer chemotherapy Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? *Front Pharmacol*.2018;9:245.
68. Niraula S, Seruga B, Ocana A, Shao T, Goldstein R, Tannock IF, Amir E. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol*. 2012;30:3012–3019. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3824
69. Khorana, A.A.; Dalal, M.; Lin, J.; Connolly, G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013, 119, 648–655
70. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Lyman GH, Le Gal G, Lee AY; subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Venous thromboembolism in cancer clinical trials: recommendation for standardized reporting and analysis. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2599–2601. doi: 10.1111/jth.12028
71. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:573–584. doi: 10.1038/nrc2167
72. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, Ohtsu A, Zhu AX, Garon EB, Mackey JR, Paz-Ares L, Baron AD, Okusaka T, Yoshino T, Yoon HH, Das M, Ferry D, Zhang Y, Lin Y, Binder P, Sashegyi A, Chau I (2017) Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol* 28(12):2932–2942. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx514>
73. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C (2012) Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 30(28):3499–3506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201>

74. Kim ES, Baran AM, Mondo EL, Rodgers TD, Nielsen GC, Dougherty DW, Pandya KJ, Rich DQ, van Wijngaarden E. Risk of thromboembolism in cisplatin versus carboplatin-treated patients with lung cancer. *PLoS One*. 2017;12:e0189410. doi: 10.1371/journal.pone.0189410
75. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, et al; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26:1435–1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378
76. Abła O, Ribeiro RC, Testi AM, Montesinos P, Creutzig U, Sung L, Di Giuseppe G, Stephens D, Feusner JH, Powell BL, Hasle H, Kaspers GJL, Dalla-Pozza L, Lassaletta A, Tallman MS, Locatelli F, Reinhardt D, Lo-Coco F, Hitzler J, Sanz MA (2017) Predictors of thrombohemorrhagic early death in children and adolescents with t(15;17)-positive acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy. *Ann Hematol* 96(9):1449–1456. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3042-6>
77. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A, Morris C, Fink L, Tricot G. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood*. 2002;100:1168–1171. doi: 10.1182/blood-2002-01-0335
78. Swystun LL, Shin LY, Beaudin S, Liaw PC. Chemotherapeutic agents doxorubicin and epirubicin induce a procoagulant phenotype on endothelial cells and blood monocytes. *J Thromb Haemost*. 2009;7:619–626. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03300.x
79. Yarana C, Carroll D, Chen J, Chaiswing L, Zhao Y, Noel T, Alstott M, Bae Y, Dressler EV, Moscow JA, et al. Extracellular vesicles released by cardiomyocytes in a doxorubicin-induced cardiac injury mouse model contain protein biomarkers of early cardiac injury. *Clin Cancer Res*. 2018;24:1644–1653. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2046

80. Woodley-Cook J, Shin LY, Swystun L, Caruso S, Beaudin S, Liaw PC. Effects of the chemotherapeutic agent doxorubicin on the protein C anticoagulant pathway. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:3303–3311. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0154
81. Lv H, Tan R, Liao J, Hao Z, Yang X, Liu Y, Xia Y. Doxorubicin contributes to thrombus formation and vascular injury by interfering with platelet function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319:H133–H143. doi: 10.1152/ajpheart.00456.2019
82. Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, Reeves BN, Mackman N. Cancer Therapy-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Apr;41(4):1291-1305. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314378. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33567864; PMCID: PMC7990713.
83. Pulluri B et al (2016) Risk factors for venous thromboembolism in metastatic colon cancer patients in the contemporary treatment era: a SEER-Medicare data analysis. *Blood* 128:2598
84. Grem JL, McAtee N, Murphy RF, Hamilton JM, Balis F, Steinberg S, Arbuck SG, Setser A, Jordan E, Chen A. Phase I and pharmacokinetic study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor given in combination with fluorouracil plus calcium leucovorin in metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 1994;12:560–568. doi: 10.1200/JCO.1994.12.3.560
85. Qi WX, Lin F, Sun YJ, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Risk of venous and arterial thromboembolic events in cancer patients treated with gemcitabine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:338–347. doi: 10.1111/bcp.12203
86. Cwikiel M, Zhang B, Eskilsson J, Wieslander JB, Albertsson M. The influence of 5-fluorouracil on the endothelium in small arteries. An electron microscopic study in rabbits. *Scanning Microsc.* 1995;9:561–576.
87. Aklilu AM, Shirali AC. Chemotherapy-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Kidney360.* 2023 Mar 1;4(3):409-422. doi:

10.34067/KID.0000000000000061. PMID: 36706238; PMCID: PMC10103319.

88. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 1989;320:479–484. doi: 10.1056/NEJM198902233200802

89. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2009;115:4442–4449. doi: 10.1002/cncr.24508

90. Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M, Vardy MD, Cruz JD, Nieves JW, Zion M, Lindsay R. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. *Thromb Res*. 2005;116:1–13. doi: 10.1016/j.thromres.2004.09.014

91. Vitseva O, Flockhart DA, Jin Y, Varghese S, Freedman JE. The effects of tamoxifen and its metabolites on platelet function and release of reactive oxygen intermediates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:1144–1150. doi:10.1124/jpet.104.076315

92. Ettinger B et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama* 282(7):637–645

93. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R (2008) Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 99 (2):338–342

94. Vogel VG et al (2006) Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295(23):2727–2741

95. Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2020;18:162–168. doi: 10.1111/jth.14630
96. Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183:479–487. doi: 10.1007/s10549-020-05783-3
97. Watson NW, Shatzel JJ, Al-Samkari H. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor-associated thromboembolism: a critical evaluation of the current evidence. *J Thromb Haemost.* 2023 Apr;21(4):758-770. doi: 10.1016/j.jth.2022.12.001. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36696184; PMCID: PMC10065951.
98. Peng Y, Zhou Y, Zhou X, Jia X, Zhong Y. A disproportionality analysis of CDK4/6 inhibitors in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf.* 2025 Jan;24(1):25-33. doi: 10.1080/14740338.2024.2387323. Epub 2024 Aug 5. Erratum in: *Expert Opin Drug Saf.* 2024 Dec 10:1-6. doi: 10.1080/14740338.2024.2441033. PMID: 39083396
99. Ranpura V., Hapani S., Chuang J., Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010;49:287–297. doi: 10.3109/02841860903524396.
100. Schutz F.A., Je Y., Azzi G.R., Nguyen P.L., Choueiri T.K. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol.* 2011;22:1404–1412. doi: 10.1093/annonc/mdq587.
101. Choueiri T.K., Schutz F.A., Je Y., Rosenberg J.E., Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic

review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28:2280–2285. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2757.

102. Yadalam AK, Schultz WM, Han C, Mandawat A. Case Report: Pazopanib-induced acute coronary syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Sep 24;11:1466395. doi: 10.3389/fcvm.2024.1466395. PMID: 39380632; PMCID: PMC11458525.

103. Arima Y, Oshima S, Noda K, Fukushima H, Taniguchi I, Nakamura S, Shono M, Ogawa H. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *J Cardiol*. 2009;54:512–515. doi: 10.1016/j.jjcc.2009.03.009.

104. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*. 2018 Jun;12(6):409-425. doi: 10.1016/j.jash.2018.03.008. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29703600; PMCID: PMC6168784.

105. Kuenen B.C., Levi M., Meijers J.C., Kakkar A.K., van Hinsbergh V.W., Kostense P.J. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1500–1505. doi: 10.1161/01.atv.0000030186.66672.36.

106. Young K, Paz-Ares L, Thatcher N, Spigel DR, Shahidi J, Soldatenkova V, Grau G, Kurek R, Shepherd FA. Venous thromboembolism with EGFR monoclonal antibody necitumumab in stage IV non-small cell lung cancer: A retrospective cohort analysis. *Thromb Res*. 2018;167:50–56. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.004

107. Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, Phillips RS, Stewart LA. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *Int J Cancer*. 2016 Nov 15;139(10):2370-80. doi: 10.1002/ijc.30280. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27450994.

108. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2012 Jul;23(7):1672-9. doi: 10.1093/annonc/mdr592. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22241897.
109. Yhim HY, Lee J, Kim KH, Kim SA, Lee JY, Hwang HG, Hong J, Lee JO, Bang SM. Increased risk of venous and arterial thromboembolism in patients with colorectal cancer receiving cetuximab-based combination chemotherapy: A population-based study in Korea. *Thromb Res.* 2023 Nov;231:50-57. doi: 10.1016/j.thromres.2023.10.005. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37804738.
110. Pham MH, Delestre L, Dewitte A, Wattez N, Lepretre F, Lansiaux A. Synergistic Effect of SN-38 in Combination with Cetuximab on Angiogenesis and Cancer Cell Invasion. *Anticancer Res.* 2015 Nov;35(11):5983-91. PMID: 26504021.
111. Wang TF, Carrier M. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Thrombosis: Incidence, Risk Factors and Management. *Curr Oncol.* 2023 Mar 4;30(3):3032-3046. doi: 10.3390/curroncol30030230. PMID: 36975443; PMCID: PMC10047296.
112. Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:444-453. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.038. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33065409.
113. Wang TF, Khorana AA, Carrier M. Thrombotic Complications Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 14;13(18):4606. doi: 10.3390/cancers13184606. PMID: 34572833; PMCID: PMC8469452.
114. Ma, Z.; Sun, X.; Zhang, Y.; Li, H.; Sun, D.; An, Z.; Zhang, Y. Risk of Thromboembolic Events in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Thromb. Haemost.* 2022, 122, 1757–1766.
115. Drobni, Z.D.; Alvi, R.M.; Taron, J.; Zafar, A.; Murphy, S.P.; Rambarat, P.K.; Mosarla, R.C.; Lee, C.; Zlotoff, D.A.; Raghu, V.K.; et al. Association

Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 2020, 142, 2299–2311.

116. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, Orlopp K, Schmidt-Wolf I, Gorschlüter M. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2006;132:584–593. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05914.x

117. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, Taher AT. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res.* 2009 Mar; 123(5):679–86.

118. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, Clarke IA, Ashan G, Knight RD, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15; 22(16):3269–76.

119. Leleu X. Thrombosis in myeloma treated with IMiDs. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl 1:S63-5. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.279. PMID: 23026667.

120. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs.* 2017 Apr;77(5):505-520. doi: 10.1007/s40265-017-0689-1. PMID: 28205024; PMCID: PMC5705939.

121. Li P, Xu B, Xu J, Xu Y, Wang Y, Chen C, Liu P. Lenalidomide Promotes Thrombosis Formation, but Does Not Affect Platelet Activation in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 14;24(18):14097. doi: 10.3390/ijms241814097. PMID: 37762399; PMCID: PMC10532040

122. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia.* 2013;27:553–559. doi: 10.1038/leu.2012.290

123. Grace RF et al (2011) The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic

leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 152(4):452–459

124. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, Donati MB. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108:2216–2222. doi: 10.1182/blood-2006-04-015511

125. Lauw MN, Van der Holt B, Middeldorp S, Meijers JC, Cornelissen JJ, Biemond BJ. Venous thromboembolism in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia: Effect of fresh frozen plasma supplementation. *Thromb Haemost*. 2013;109:633–642. doi: 10.1160/TH12-11-0845

126. Orvain C, Balsat M, Tavernier E, Marolleau JP, Pabst T, Chevallier P, de Gunzburg N, Cacheux V, Huguet F, Chantepie S, et al. Thromboembolism prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated in the GRAALL-2005 study. *Blood*. 2020;136:328–338. doi: 10.1182/blood.2020004919

127. Drouffils J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogni JM. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2:625–632.doi:10.1001/jamaoncol.2015.5932

128. Wang Y, Travers RJ, Farrell A, Lu Q, Bays JL, Stepanian A, Chen C, Jaffe IZ. Differential vascular endothelial cell toxicity of established and novel BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. *PLoS One*. 2023 Nov 20;18(11):e0294438. doi: 10.1371/journal.pone.0294438. PMID: 37983208; PMCID: PMC10659179.

129. Mohty, M.; Malard, F.; Abecassis, M.M.; Aerts, E.; Alaskar, A.S.; Aljurf, M.; Arat, M.; Bader, P.; Baron, F.; Bazarbachi, A.; et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: Current situation and perspectives—A position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015, 50, 781–789.

130. Carreras, E.; Diaz-Ricart, M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011, 46, 1495–1502
131. Mavrikou I, Chatzidimitriou D, Skoura L, Nikolousis E, Sakellari I, Gavriilaki E. Molecular Advances in Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 15;24(6):5620. doi: 10.3390/ijms24065620. PMID: 36982695; PMCID: PMC10051970
132. Mosallam G, Winer ES, Keating JH, Flamand Y, Solodokin LJ. Utility of ursodiol prophylaxis against sinusoidal obstruction syndrome (SOS)/ veno-occlusive disease (VOD) in acute leukemia patients receiving gemtuzumab-ozogamicin (GO) or inotuzumab-ozogamicin (InO). *J Oncol Pharm Pract*. 2025 Jan 17:10781552241313473. doi: 10.1177/10781552241313473. Epub ahead of print. PMID: 39819278.
133. Hadland BK, Longmore GD. Erythroid-stimulating agents in cancer therapy: potential dangers and biologic mechanisms. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4217-26. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6945. Epub 2009 Jul 27. PMID: 19636005.
134. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Djulbegovic B, Bennett CL, Langensiepen S, Hyde C, Engert A. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006 May 17;98(10):708-14. doi: 10.1093/jnci/djj189. PMID: 16705125.
135. Khorana AA et al (2005) Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 104(12):2822–2829
136. Horváth-Puhó E, Suttorp MM, Frederiksen H, Hoekstra T, Dekkers OM, Pedersen L, Cannegieter SC, Dekker FW, Sørensen HT. Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. *Clin Epidemiol*. 2018 Sep 28;10:1371-1380. doi: 10.2147/CLEP.S172306. PMID: 30310329; PMCID: PMC6167129.

137. Barbera L, Thomas G. Erythropoiesis stimulating agents, thrombosis and cancer. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):269-76. doi: 10.1016/j.radonc.2010.02.008. Epub 2010 Mar 8. PMID: 20219259.
138. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents. *Semin Thromb Hemost.* 2010 Jul;36(5):537-49. doi: 10.1055/s-0030-1255448. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20632251.
139. Spiel AO, Bartko J, Schwameis M, Firbas C, Siller-Matula J, Schuetz M, Weigl M, Jilma B. Increased platelet aggregation and in vivo platelet activation after granulocyte colony-stimulating factor administration. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost.* 2011 Apr;105(4):655-62. doi: 10.1160/TH10-08-0530. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21301783.
140. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Skalić P, Kamińska M, Zimnoch L, Brekken RA, Thorpe PE. Granulocyte-Colony Stimulating Factor Receptor, Tissue Factor, and VEGF-R Bound VEGF in Human Breast Cancer In Loco. *Adv Clin Exp Med.* 2016 May-Jun;25(3):505-11. doi: 10.17219/acem/62398. PMID: 27629739.
141. Quillen K, Byrne P, Yau YY, Leitman SF. Ten-year follow-up of unrelated volunteer granulocyte donors who have received multiple cycles of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone. *Transfusion.* 2009 Mar;49(3):513-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01983.x. PMID: 19243544; PMCID: PMC3424604.
142. Stasko J, Drouet L, Soria C, Mazoyer E, Caen J, Kubisz P. Erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor increase plasminogen activator inhibitor-1 release in HUVEC culture. *Thromb Res.* 2002 Jan 15;105(2):161-4. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00011-7. PMID: 11958807.
143. Orsi FA, Lijfering WM, Geersing GJ, Rosendaal FR, Dekkers OM, le Cessie S, Cannegieter SC. Glucocorticoid use and risk of first and recurrent venous thromboembolism: self-controlled case-series and cohort study. *Br J*

Haematol. 2021 Jun;193(6):1194-1202. doi: 10.1111/bjh.17388. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33748963; PMCID: PMC8251551.

144. Haddad TC, Greeno EW (2006) Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 118 (5):555–568

145. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med.* 2015 Apr;20(2):153-61. doi: 10.1177/1358863X14568705. PMID: 25832603; PMCID: PMC4655120.

146. Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. The Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:1-8. doi: 10.1007/5584_2016_100. PMID: 27620304.

147. Temraz S, Moukalled N, Gerotziafas GT, Elalamy I, Jara-Palomares L, Charafeddine M, Taher A. Association between Radiotherapy and Risk of Cancer Associated Venous Thromboembolism: A Sub-Analysis of the COMPASS-CAT Study. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 2;13(5):1033. doi: 10.3390/cancers13051033. PMID: 33801174; PMCID: PMC7957620.

148. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S, Yang PC; European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013 Aug;14(8):721-40. doi: 10.1093/ehjci/jet123. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013 Dec;14(12):1217. PMID: 23847385.

149. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, Wilson TA, Lorenzetti DL, James MT, Ronksley PE, Rabi DM. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review

and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018 Sep;7(9):4801-4813. doi: 10.1002/cam4.1572. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30112841; PMCID: PMC6143935.

150. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013 Mar 14;368(11):987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825. PMID: 23484825.

151. Texakalidis P, Giannopoulos S, Tsouknidas I, et al. Prevalence of carotid stenosis following radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2020;42:1077-1088.

152. Temraz S, Moukalled N, Gerotziafas GT, Elalamy I, Jara-Palomares L, Charafeddine M, Taher A. Association between Radiotherapy and Risk of Cancer Associated Venous Thromboembolism: A Sub-Analysis of the COMPASS-CAT Study. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 2;13(5):1033. doi: 10.3390/cancers13051033. PMID: 33801174; PMCID: PMC7957620.Ω

153. Laguna, J.C., Cooksley, T., Ahn, S. et al. Catheter-related thrombosis (CRT) in patients with solid tumors: a narrative review and clinical guidance for daily care. *Support Care Cancer* 30, 8577–8588 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07297-8>

154. Wang TF, Kou R, Carrier M, Delluc A. Management of catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2024 Mar;22(3):749-764. doi: 10.1016/j.jtha.2023.11.017. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38065528