



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ"

υπό

ΣΕΡΑΦΕΙΜ Ε. ΧΛΑΠΟΥΤΑΚΗ

Ειδικευμένου Χειρουργικής Θώρακος

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)*
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Φ. Μάλλη, Επίκουρη Καθηγήτρια *Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Prospective study of the incidence and treatment of pulmonary embolism in oncological patients at a cancer hospital.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να πρωτίστως να ευχαριστήσω από το Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας», στο οποίο έχω την τιμή να εργάζομαι και στο οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία αυτή, τον Διευθυντή της Α΄ Παθολογικής Κλινικής κ. Αρδαβάνη Αλέξανδρο και τους ιατρούς που εργάζονται σ' αυτή κ.κ. Ζύλη Δημοσθένη, Μάγγου Ελπίδα, Μαραγκό Χαράλαμπο, Πανουσιέρη Μιχαήλ, Περδικάρη Κωνσταντίνα Χριστίνα και Τζοβάρη Αλέξανδρο, τον Διευθυντή της Β΄ Παθολογικής κλινικής κ. Κουμάκη Γεώργιο και τους ιατρούς που εργάζονται σ' αυτή κ.κ. Γαρεφαλάκη Γεώργιο, Ιωάννου Αλέξανδρο, Κλούβα Εύα, Κυριακίδου Αθηνά, Μπαξεβάνο Παναγιώτη, Πίτσιλο Νικόλαο και Σαρρή Ευάγγελο, για την αγαστή συνεργασία τους, χωρίς την οποία θα ήταν αδύνατη η εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας, καθώς και τη Διευθύντρια της Αιμοδοσίας κ. Γρουζή Ελισάβετ για την υποστήριξη και τις πολύτιμες συμβουλές της.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στον Διευθυντή του Βιοχημικού Εργαστηρίου στο Σισμανόγλειο Νοσοκομείο κ. Τράκα Νικόλαο για την πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, καθώς και την κ. Γεωργακοπούλου Βασιλική, Πνευμονολόγο-Φυματιολόγο, που εργάζεται ως Επιμελήτρια στο Πνευμονολογικό Τμήμα του Λαϊκού ΓΝΑ, για την πολύτιμη επίσης βοήθειά της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Κούβελο Γεώργιο (επιβλέποντα του μεταπτυχιακού) και τον Καθηγητή κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη για τις πολύτιμες συμβουλές και τη συμπαράστασή τους για την διενέργεια της εργασίας αυτής.

Περίληψη

Εισαγωγή. Η πνευμονική εμβολή (Π.Ε.) αποτελεί μία από τις επιπλοκές των καρκινοπαθών που μπορεί να διαλάθει της διάγνωσης και να επιβαρύνει την ήδη επιβαρυνόμενη κατάσταση των ασθενών αυτών, επηρεάζοντας έτσι την πορεία και έκβαση της νόσου.

Ασθενείς και μέθοδος. Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη 30 ασθενών, ηλικίας 43 έως 76 ετών, που έπασχαν από κακόηθες νεόπλασμα και που εμφάνισαν Π.Ε., η οποία επιβεβαιώθηκε με τη διενέργεια CTPA και στους οποίους καταγράφηκαν, αναλύθηκαν και αναζητήθηκαν προδιαθεσικοί καθώς και πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και η έκβαση της Π.Ε. σε διάστημα 6 μηνών από την στιγμή της έναρξής της.

Αποτελέσματα. Οι άντρες καρκινοπαθείς αποδείχτηκε ότι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν Π.Ε. απ' ότι οι γυναίκες (63,3% ως 36,7%) και στην πλειονότητα ήταν ασθενείς που είχαν ενεργή καρκινική νόσο (93,3%). Η Π.Ε. στους καρκινοπαθείς εμφανίζεται κυρίως μέσα στον 1ο χρόνο από την εμφάνιση της κακοήθειας και κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα (26,7%) καθώς και σε ασθενείς που δεν νοσηλεύονται (60%). Η προχωρημένη (μεταστατική) νόσος έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει Π.Ε. (63,3%). Η χορήγηση χημειοθεραπευτικών και ιδιαίτερα πλατινών προδιαθέτει στην εμφάνιση Π.Ε. (60% και 40% αντίστοιχα). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν συμπτωματικοί (62,7%) με κυριότερο σύμπτωμα τη δύσπνοια (50%) ενώ ένα σημαντικό ποσοστό 36,7% ήταν ασυμπτωματικοί. Η Π.Ε. εμφανίστηκε κυρίως σε κεντρικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας (73,3%) ενώ το triplex των κάτω άκρων ήταν παθολογικό σε όλους τους ασθενείς που εμφάνιζαν οίδημα κάτω άκρου. Το 56,6% εμφάνισε φλεβοκομβική ταχυκαρδία ενώ μόλις το 10% εμφάνισε RBBB. 4 ασθενείς εμφάνισαν διάταση της δεξιάς κοιλίας που είχαν όμως καλή έκβαση, ενώ ένα ποσοστό 23,33% εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση κατά την έναρξη της Π.Ε. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν αναιμία, αυξημένα επίπεδα D-Dimers και χαμηλό κορεσμό <95 %. Η Προκαλσιτονίνη ήταν αυξημένη κυρίως στους ασθενείς που εμφάνιζαν λοίμωξη και χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης (<3,7mg/dL) παρατηρήθηκαν κυρίως στους ασυμπτωματικούς ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν και χαμηλότερα επίπεδα D-Dimers ($p < 0.003$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ $3,89 \pm 1,59$). Στα αέρια αίματος το pH ήταν αλκαλικό στο 86,66% και τα γαλακτικά ήταν αυξημένα στο 73,33% των ασθενών. Η θνητότητα, αν και δεν προήλθε από αυτή καθ' αυτή την Π.Ε., ήταν 13,33% ενώ οι υποτροπές και η εμφάνιση αιμορραγίας από την θεραπεία με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις ήταν μηδενική στους 6 μήνες της παρακολούθησής τους. Το Khorana score δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα αφού η Π.Ε. εμφανίστηκε κυρίως σε ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου (65,6%).

Συμπεράσματα. Το φύλο, το είδος και το στάδιο της κακοήθειας καθώς και η χορήγηση χημειοθεραπείας παίζουν προδιαθεσικό ρόλο στην εμφάνιση Π.Ε. στους πάσχοντες από κακόηθες νεόπλασμα. Οι ασθενείς αυτοί είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση Π.Ε. μέσα στους πρώτους 6 μήνες-1 χρόνο από την εμφάνιση της κακοήθειας. Η Προκαλσιτονίνη αποτελεί χρήσιμο δείκτη φλεγμονής για την διάγνωση και παρακολούθηση των λοιμώξεων στους ασθενείς αυτούς. Η θεραπεία της Π.Ε. στην οξεία φάση μειώνει σημαντικά την θνητότητα. Οι διάφορες προγνωστικές εφαρμογές (Khorana και PESI score), θα πρέπει να επανεκτιμηθούν. Προτείνουμε ότι τα πολύ χαμηλά επίπεδα των λευκωμάτων και της αλβουμίνης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες για τη διερεύνηση και διάγνωση της ασυμπτωματικής Π.Ε. στους καρκινοπαθείς στα διάφορα scores. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τον διαχωρισμό των καρκινοπαθών υψηλού θρομβωτικού κινδύνου, ώστε να τίθενται σε προληπτική αντιπηκτική θεραπεία για την αποφυγή της Π.Ε.

Λέξεις- Κλειδιά:

Πνευμονική εμβολή, καρκίνος, χημειοθεραπεία, μεταστάσεις, φύλο και Π.Ε., αλβουμίνη-υπολευκωματιναμία, αναιμία, Προκαλσιτονίνη.

Abstract

Introduction. Pulmonary embolism (PE) constitutes one of the complications that cancer patients present, which can be misdiagnosed and result in deterioration in the already aggravated condition of these patients, affecting the course and the outcome of the disease.

Patients and method. This is a prospective study of 30 cancer patients, aged 43 to 76 years, who developed PE, confirmed with CT pulmonary angiography (CTPA). In these patients, data that may be used as predisposing or prognostic markers, were monitored and analysed. In addition, we described the effectiveness of the medical treatment in the acute phase and the effectiveness in the outcome. The follow up period of our patients was 6 months.

Results. Male cancer patients presented with greater possibility to develop PE while the majority of them had active cancer (93.3%). PE, in cancer patients, occurs mostly within the first year of cancer diagnosis and mostly in patients with lung cancer (26.7%), as well in patients who are not hospitalised (60%). Advanced (metastatic) disease is associated with greater possibility of development PE (63.3%). The administration of chemotherapeutic drugs, especially platinum-based agents, predisposes to the development of PE (60% and 40% respectively). Most patients were symptomatic (62.7%) with dyspnea as the main symptom (50%), while a nearly one third of the patients were asymptomatic. PE occurred mainly in central branches of the pulmonary artery (73.3%) while lower extremity venous ultrasound was abnormal in all patients with lower extremity edema. A percentage of 56.6% developed sinus tachycardia and only 10% presented with Right Bundle Branch Block (RBBB). Four patients developed right ventricular dilatation with a good outcome, while 23.33% developed systematic hypertension at the onset of PE. All cancer patients presented with anemia, elevated D-Dimers levels, and low saturation below 95%. Procalcitonin levels were elevated mostly in patients with infection, and albumin levels lower than 3.7mg/dL were observed mostly in asymptomatic patients, who had also lower levels of D-Dimers ($p < 0.003$, mean \pm SD 3.89 \pm 1, 59). Analyzing blood gases, pH was found to be alkaline at 86.66% and lactate levels were elevated in 73.33% of patients. The mortality, although did not occur due to the PE itself, was 13.33%, while there were no recurrences and bleeding from anticoagulant drugs, at therapeutic doses, during the 6 months of follow-up. The Khorana score did not have the expected results since PE occurred mainly in low and intermediate risk patients (65.6%).

Conclusion. Gender, type and stage of cancer and chemotherapy seem to be predisposing factors for the occurrence of PE in patients with malignancy. These patients are prone to PE during the first 6 months to 1 year from the onset of cancer diagnosis. Procalcitonin seems a useful inflammation marker for the diagnosis and monitoring of infections in these patients. Treatment in the acute phase of the PE significantly reduces mortality. The various prognostic applications (Khorana and PESI score) need to be reassessed. Very low levels of albumin could be used as prognostic indicators for the investigation and diagnosis of asymptomatic PE. Further studies are needed to detect cancers patients with high thrombotic risk, that may need anticoagulant treatment for PE prevention.

Key words:

Pulmonary embolism, cancer, chemotherapy, metastasis, gender and P.E., albumin levels, anaemia, Procalcitonin.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	8
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ	10
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ .	13
1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ	16
1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ.....	16
1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ.....	18
1.7 ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ.....	19
1.8 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	24
2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	24
2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	26
2.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	26
2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	26
2.5 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1819 ο Laennec, πρώτος περιέγραψε την πνευμονική εμβολή ως πνευμονική αποπληξία (pulmonary apoplexy) (1), όρος που χρησιμοποιούνταν την εποχή εκείνη για να περιγράψουν την ύπαρξη αιμορραγίας, τόσο στον εγκέφαλο όσο και σε άλλα όργανα. Ο ίδιος, πρώτος διαφοροποίησε τη βλάβη που προκαλείται στον πνεύμονα από την πνευμονική εμβολή (Π.Ε.) από τις άλλες πνευμονικές παθήσεις που προκαλούν αιμόπτυση, όπως η φυματίωση, ο καρκίνος κ.α. αλλά δεν έκανε καμία αναφορά στην εμπλοκή των αιμοφόρων αγγείων στην Π.Ε. Αντίθετα, ο Gruveilhier περιέγραψε λεπτομερώς ότι «όλοι οι αρτηριακοί κλάδοι που οδηγούν σε αυτές τις βλάβες είναι γεμάτοι με πήγματα που κατανέμονται σύμφωνα με το βρογχικό δέντρο» (εικόνα 1) (2). Κανένας όμως από τους δύο αυτούς ερευνητές δεν ασχολήθηκε με την προέλευση των βλαβών αυτών, αλλά θεώρησαν ότι οι θρόμβοι εμφανίζονται πρωτοπαθώς μέσα στις πνευμονικές αρτηρίες. Επίσης και οι δύο τόνιζαν ότι η φύση της Π.Ε. είναι μη φλεγμονώδης, αντίθετα με ό,τι πιστεύεται σήμερα.

Αργότερα ο Rokitansky επιβεβαίωσε τα ευρήματα και τις ερμηνείες του Laennec και εισήγαγε τον όρο «αιμορραγικό έμφρακτο» (3). Αν και αρχικά δεν έθεσε αιτιολογική βάση για τα έμφρακτα αυτά, ανέφερε αργότερα ότι «προκαλούνται από κομμάτια θρόμβων στις φλέβες ή την δεξιά κοιλία και ότι «σχετίζονται με θρόμβωση στους μεγαλύτερους κλάδους των πνευμονικών αρτηριών».

Αργότερα ο Rudolph Virchow εισήγαγε τη «θεωρία της εμβολής» (4) και διέκρινε ξεκάθαρα ότι στους ασθενείς με Π.Ε. υπάρχουν δύο τύποι θρόμβων στις πνευμονικές αρτηρίες. Ο πρώτος τύπος είναι ο θρόμβος που δημιουργήθηκε σε μία συστηματική φλέβα, ξεκόλλησε και μπήκε στην φλεβική επιστροφή και στη συνέχεια κατέληξε στις πνευμονικές αρτηρίες δια μέσου της καρδιάς.

Ο δεύτερος τύπος είναι ο θρόμβος που δημιουργείται *in situ* στην πνευμονική αρτηρία πέραν του σημείου που αποφράσσεται από το έμβολο, σαν αποτέλεσμα της στασιμότητας της ροής του αίματος (εικόνα 2)(4).

Ο William H. Welch παρατήρησε ότι το πνευμονικό έμφραγμα προκαλούνταν πρωτίστως από εμβολισμό και δευτερευόντως από θρόμβωση των πνευμονικών αρτηριών, ενώ ο Dudley White αναγνώρισε τις αιμοδυναμικές και τις άλλες φυσιολογικές διαταραχές που δημιουργεί η Π.Ε.

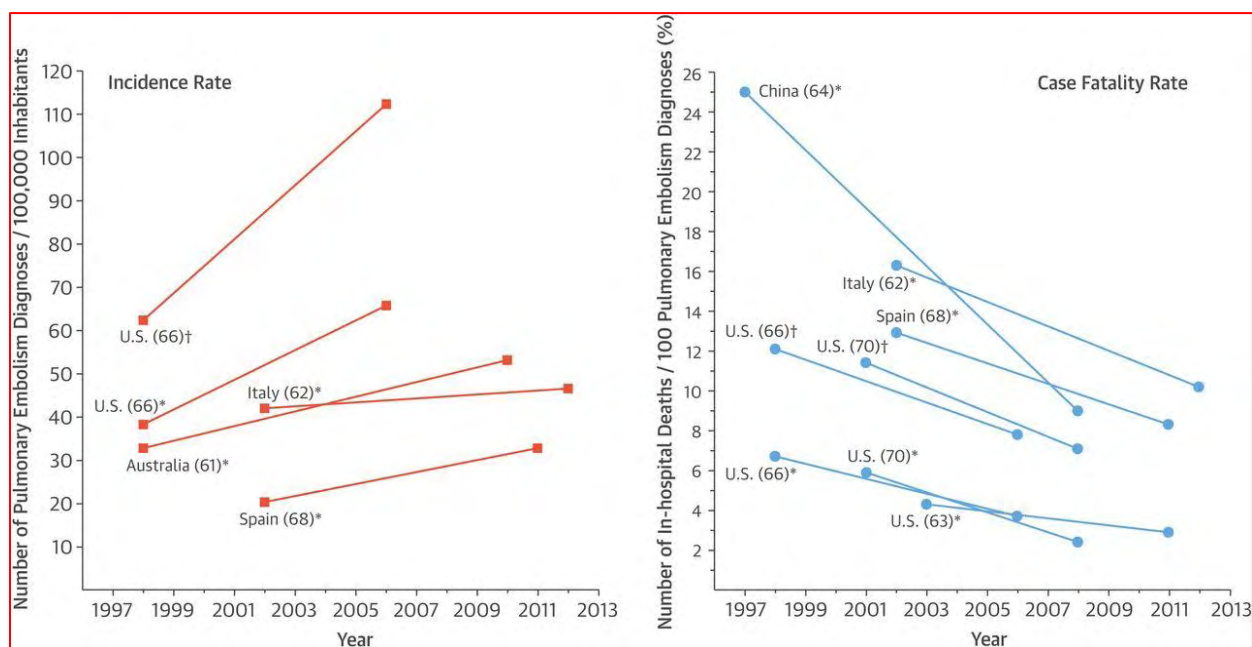
Και ενώ η θεωρία της θρόμβωσης και της εμβολής είχαν αναπτυχθεί, μικρή προσοχή δινόταν στην βασική παθογένεση της φλεβικής θρόμβωσης, μέχρι που ο Virchow εισήγαγε τη θεωρία ότι η πρωτογενής θρόμβωση στις συστηματικές φλέβες είναι αποτέλεσμα από τρεις παράγοντες (τριάδα του Virchow): τη στάση του αίματος, τη βλάβη στη φλέβα και την υπερπηκτικότητα. Μόλις εμφανίστηκε η έννοια της παθοφυσιολογίας της φλεβικής θρόμβωσης δημιουργήθηκε η ανάγκη για έγκυρη διάγνωση και θεραπεία. Η ηπαρίνη ανακαλύφθηκε από τον Mclean το 1916 (5), ενώ ήταν φοιτητής ιατρικής αλλά η χρήση της για την πρόληψη της μετεγχειρητικής φλεβοθρόμβωσης έγινε το 1937 από τον Murray (6). Μετέπειτα οι Crafoord και Jorpes πρόσθεσαν περισσότερα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της το 1941(7), αλλά ανακοινώθηκαν το 1959 από τον Bauer (8) και το 1960 από τους Barritt και Jordan (9) όπου η χρήση της για την Π.Ε. έγινε αποδεκτή.

Η πρώτη αντιμετώπιση της μαζικής Π.Ε. με χειρουργική επέμβαση ξεκίνησε το 1908 όταν ο Trendelenburg, καθηγητής Χειρουργικής στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Leipzig, πραγματοποίησε την πρώτη πνευμονική εμβολεκτομή (10). Το 1924 ο μαθητής του Kirschner ήταν ο πρώτος που διενήργησε επιτυχώς πνευμονική εμβολεκτομή με μακροχρόνια επιβίωση(11). Στις ΗΠΑ επίσης ο Steenburg διενήργησε την πρώτη εμβολεκτομή το 1957 (12). Ο δε Sharp το

1961 ήταν ο πρώτος που διενήργησε πνευμονική εμβολεκτομή χρησιμοποιώντας εξωσωματική κυκλοφορία (13).

1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Ως πνευμονική εμβολή ορίζεται η απόφραξη μίας ή περισσοτέρων πνευμονικών αρτηριών από μία ουσία που έχει εμβολισθεί σ' αυτές, μέσω του αίματος, από ένα άλλο σημείο του οργανισμού (14). Η Π.Ε. στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση συνιστά την κλινική εκδήλωση της επιπλοκής της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (vein thromboembolism-VTE) η οποία θεωρείται, μετά από τη στεφανιαία νόσο και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό, ως η τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως (15). Η Π.Ε. εμφανίζεται στον πληθυσμό, σύμφωνα με μελέτες, σε μία αναλογία 35-115 ανά 100.000 άτομα (16,17). Σύμφωνα με μία παγκόσμια καταγραφή των περιστατικών Π.Ε. φαίνεται ότι ενώ ο αριθμός εμφάνισής της αυξάνεται με την πάροδο των ετών, η θνητότητα που οφείλεται σ' αυτή μειώνεται, γεγονός που αποδόθηκε στην έναρξη της χρήση της αξονικής αγγειογραφίας για τη διάγνωση της Π.Ε (ιδίως από την περίοδο εκείνη) και την έγκαιρη αντιμετώπισή της (18) (εικόνα 1).



Εικόνα 1 Επίπτωση (Αριστερά) και θνητότητα (Δεξιά) της Π.Ε. σε διάφορες, ανά τον κόσμο, χώρες (18).

Η Π.Ε. δημιουργείται συνήθως από θρόμβους που μεταναστεύουν και αποφράσσουν τις πνευμονικές αρτηρίες. Οι θρόμβοι αυτοί προέρχονται κυρίως από τις περιφερικές φλέβες (συνήθως τις εν τω βάθει των κάτω άκρων, την κάτω κοίλη φλέβα κ.α.) αλλά και από τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες (19) όπου αναπτύσσονται είτε λόγω στάσης (όπως π.χ. συμβαίνει στην κολπική μαρμαρυγή), είτε λόγω παρουσίας προσθετικής βαλβίδας στη θέση της τριγλώχινας, είτε λόγω παρουσίας εμβολογόνου ενδοκαρδιακής μάζας, η οποία συνήθως είναι καλοήθης (π.χ. μύξιωμα) (20), ή μπορεί να είναι και κακοήθης, δηλαδή διάφοροι τύποι καρδιακού κακοήθους νεοπλασματος, συνήθως μεταστατικού, που προβάλλουν στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες (συνήθως αγγειοσάρκωμα κάτω κοίλης φλέβας) και προκαλούν τον σχηματισμό των θρόμβων αυτών.

Τα αίτια για την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου διακρίνονται ανάλογα με την προέλευσή τους σε: κληρονομικά, επίκτητα και προκλητά. Οι συχνότερες κληρονομικές παθήσεις που προκαλούν Π.Ε. είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και της προθρομβίνης. Μάλιστα οι ομοζυγότες έχουν 50% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης Π.Ε. (21). Οι πιο συνήθεις επίκτητες αιτίες της Π.Ε. είναι το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (22), η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η αθηροσκλήρωση (23), η κολπική μαρμαρυγή κ.α. Μερικές από τις προκλητές αιτίες της Π.Ε. είναι το τραύμα, οι μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, ο καρκίνος κ.α.(24).

Οι διάφοροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση της Π.Ε. ανάλογα με την ισχύ τους διακρίνονται σε: ισχυρούς (όπως το μείζον τραύμα, η αντικατάσταση του ισχίου ή του γόνατος κ.α.), μέτριους (όπως π.χ. ο καρκίνος, η λήψη χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, η θρομβοφιλία κ.α.) και ασθενείς (όπως π.χ. ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση κ.α.) (25). Οι παράγοντες αυτοί αναφέρονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Προδιαθεσικοί παράγοντες πνευμονικής εμβολής

Ισχυροί παράγοντες

Αντικατάσταση γόνατος / ισχίου
 Έμφραγμα του μυοκαρδίου μέσα στο τελευταίο τρίμηνο
 Κάκωση σπονδυλικής στήλης
 Κάταγμα κάτω άκρου
 Μείζον τραύμα
 Νοσηλεία το τελευταίο τρίμηνο για κολπική μαρμαρυγή ή καρδιακή ανεπάρκεια
 Προηγούμενο φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο

Μέτριοι παράγοντες

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με παράλυση
 Αναπνευστική ανεπάρκεια
 Αρθροσκοπική χειρουργική γόνατος
 Αυτοάνοσα νοσήματα
 Ενδοφλέβιοι καθετήρες
 Εξωσωματική γονιμοποίηση
 Θρομβοφιλία
 Θρόμβωση επιπολής φλεβών
 Καρδιακή ανεπάρκεια
 Καρκίνος (μεγαλύτερος κίνδυνος στον μεταστατικό)
 Λήψη αντισυλληπτικών
 Λήψη ερυθροποιητικών παραγόντων
 Λοίμωξη (ειδικά του ουροποιητικού, πνευμονία, HIV)
 Μεταγγίσεις αίματος
 Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
 Περίοδος λοχείας
 Φλεβικές κεντρικές γραμμές
 Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
 Χημειοθεραπεία

Ασθενείς παράγοντες

Ακινητοποίηση σε καθιστική θέση λόγω π.χ. παρατεταμένης οδήγησης / ταξίδι με αεροπλάνο
 Αρτηριακή υπέρταση
 Εγκυμοσύνη
 Κιρσοί
 Κλινικής παραμονή για πάνω από 3 ημέρες
 Λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση
 Μεγάλη ηλικία
 Παχυσαρκία
 Σακχαρώδης διαβήτης

Πίνακας 1 Ταξινόμηση των προδιαθεσικών παραγόντων Π.Ε. ανάλογα με την επίδρασή τους (25).

Εκτός όμως από τους θρόμβους, σπανιότερα η Π.Ε. μπορεί να προκληθεί και από άλλα έμβολα, τα οποία μπορεί να προκληθούν από εμβολή αέρα (26), λίπους (π.χ. από νέκρωση του νωτιαίου μυελού) (27) ή αμνιακού υγρού (28). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί σηπτικά έμβολα π.χ. από θρομβοφλεβίτιδα, (29), μετά π.χ. από οδοντιατρική επέμβαση (30), ακόμα και απόφραξη πνευμονικών αρτηριών από ξένο σώμα, όπως π.χ. θραύσματα από πυροβόλο όπλο (31).

Τέλος, στους καρκινοπαθείς η Π.Ε. μπορεί να έχει σαν αίτιο εκτός από τη δημιουργία θρόμβων και την εμβολή από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα (καρκινικά έμβολα), που μπορεί να προέρχονται είτε από μία καρκινική μάζα που αναπτύσσεται στις ίδιες τις πνευμονικές αρτηρίες (π.χ. σάρκωμα) (32) είτε από απομακρυσμένους καρκίνους που διηθούν το φλεβικό δίκτυο και δια μέσου αυτού μεταφέρουν τα καρκινικά έμβολα στις πνευμονικές αρτηρίες.

1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Η Π.Ε. προκαλεί διαταραχές τόσο στο κυκλοφορικό όσο και στο αναπνευστικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα όσο αφορά το κυκλοφορικό σύστημα, η Π.Ε. προάγει την απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως είναι η θρομβοξανη-2 και η σεροτονίνη (33). Αυτό σε συνδυασμό με την απόφραξη των πνευμονικών αρτηριών έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων (33) και την μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης (34). Η απότομη αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων στην οξεία Π.Ε. έχει σαν αποτέλεσμα την διάταση της δεξιάς κοιλίας. Αντιρροπιστικά, αρχικά έχουμε μία αύξηση της διάρκειας του χρόνου σύσπασης της δεξιάς κοιλίας, που μαζί με την έκκριση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων επιτυγχάνεται αύξηση της ροής στην κύρια πνευμονική αρτηρία (διατηρώντας έτσι μία ικανοποιητική ροή στις στενωμένες πνευμονικές αρτηρίες) και παράλληλα μία ικανοποιητική σταθεροποίηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης (35).

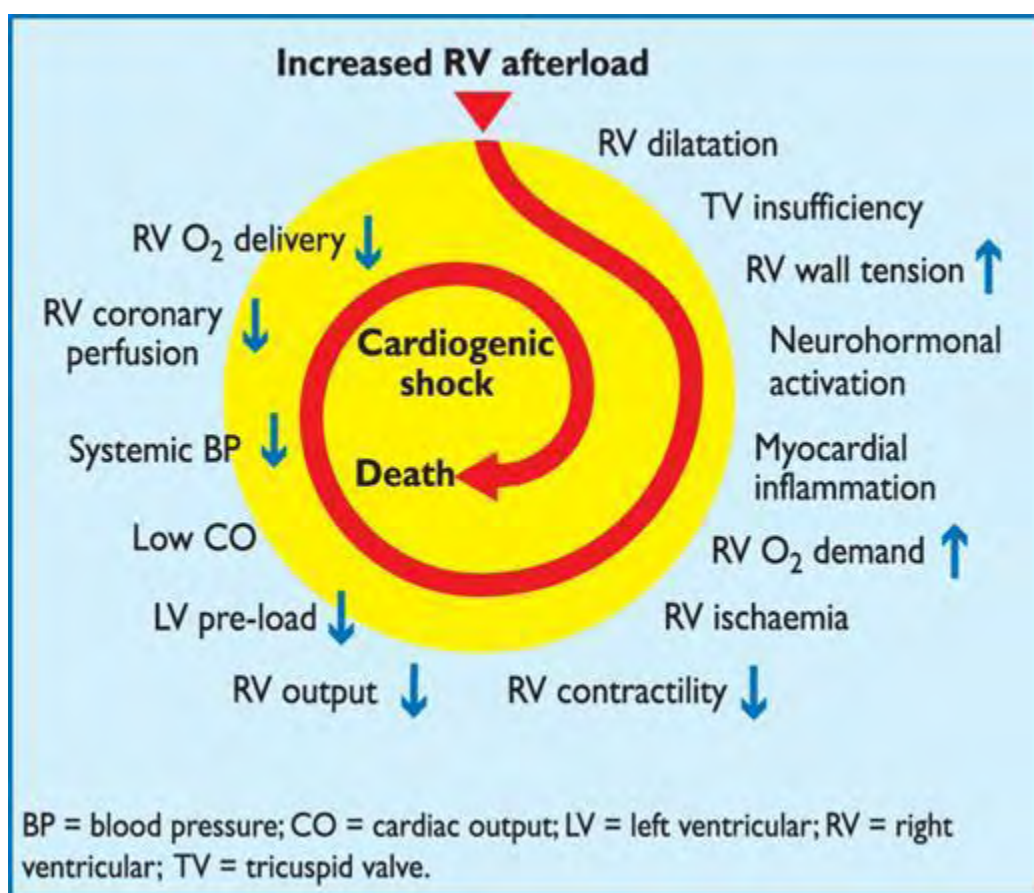
Η διάρκεια όμως των αντιρρυθμιστικών αυτών παραγόντων είναι περιορισμένη καθώς το τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας δεν μπορεί να διατηρήσει μία πίεση στην πνευμονική αρτηρία >40mmHg. Παράλληλα η προαναφερθείσα παράταση της συστολικής φάσης της δεξιάς κοιλίας προκαλεί μετατόπιση προς τ' αριστερά του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (36), η οποία παρεμποδίζει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας κατά την πρόιμη διαστολική της περίοδο, έχοντας σαν συνέπεια την μείωση της καρδιακής παροχής και σαν κλινικό αποτέλεσμα την δημιουργία υπότασης και αιμοδυναμικής αστάθειας (37).

Εκτός όμως από την αιμοδυναμική αστάθεια, κατά την οξεία φάση παρατηρείται κάποιες φορές και ένα δεύτερο επεισόδιο θανατηφόρας αιμοδυναμικής αστάθειας μέσα στις πρώτες 24 με 48 ώρες που πιστεύεται ότι προκαλείται είτε από την προαγόμενη από την Π.Ε. φλεγμονώδη αντίδραση και την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων επινεφρίνης λόγω της μυοκαρδίτιδας που προκαλεί η Π.Ε.(38), είτε λόγω υποτροπής της Π.Ε. μέσα στο χρονικό αυτό διάστημα (39).

Στο αναπνευστικό σύστημα παρατηρούνται περιοχές που έχουν χαμηλή αιματική ροή λόγω της απόφραξης των πνευμονικών αρτηριών και περιοχές με αυξημένη αιματική ροή στην τριχοειδική κοίτη, που έχουν σαν αποτέλεσμα την δημιουργία δυσαναλογίας μεταξύ αερισμού και αιμάτωσης και κατά συνέπεια την εμφάνιση υποξαιμίας. Τέλος, η εμφάνιση του λεγόμενου «πνευμονικού έμφρακτου» (pulmonary infarction) επηρεάζει την ανταλλαγή αερίων, ιδίως σε ασθενείς με καρδιοαναπνευστική νόσο. Η αναπνευστική ανεπάρκεια που δημιουργείται κατά την οξεία Π.Ε. οφείλεται κυρίως στις αιμοδυναμικές διαταραχές (40).

Η αιμοδυναμική αστάθεια και η ύπαρξη ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας που αναφέρθηκαν, αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες για την πορεία και έκβαση της Π.Ε. καθώς και την εμφάνιση πρόιμης θνητότητας κατά τις πρώτες 30 ημέρες νοσηλείας των ασθενών (30 days mortality) (41). Αντίθετα η έλλειψη της αιμοδυναμικής αστάθειας στην οξεία φάση της Π.Ε. δεν

μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν καλός προγνωστικός δείκτης, διότι δεν αποκλείει την μεταγενέστερη εμφάνιση και επιβάρυνση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας και κατ' επέκταση την εμφάνιση πρόωμης θνητότητας στους ασθενείς αυτούς (41). Οι παθοφυσιολογικές αυτές μεταβολές που προκαλεί η οξεία Π.Ε. αναφέρονται συνοπτικά στην Εικόνα 2 (42).



Εικόνα 2. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός πνευμονικής εμβολής (42).

1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Τα συμπτώματα της Π.Ε. δεν είναι ειδικά και γι' αυτό απαιτείται μεγάλη κλινική υποψία. Σε ένα ποσοστό 50% οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και μπορεί να βρεθεί τυχαία κατά τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας. Τα συνήθη συμπτώματα (>50%) είναι η δύσπνοια, η πλευροδυνία και η αιμόπτυση. Λιγότερο συχνά (20-49%) οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συγκοπτικό επεισόδιο, άλγος ή και οίδημα κάτω άκρου, ενώ σπάνια (<19%) μπορεί να εμφανίσουν αιμόπτυση, στηθαγχικού τύπου θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών, ορθόπνοια κ.α. (43).

Από την ανάλυση των αερίων αίματος συνήθως ανευρίσκεται υποξαιμία και υποκαπνία (44). Στο καρδιογράφημα μπορεί να υπάρχει μόνο φλεβοκομβική ταχυκαρδία ή σε σοβαρές περιπτώσεις να παρατηρηθούν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που υποδεικνύουν τάση (strain) της δεξιάς κοιλίας, όπως είναι π.χ. η εμφάνιση S1Q3T3, η αναστροφή των T στις απαγωγές V1-V4, η εμφάνιση QR στην απαγωγή V1, και ο αποκλεισμός του δεξιού σκέλους (RBBB) (45).

1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Για τη διάγνωση της Π.Ε. απαιτείται συνδυασμός των συμπτωμάτων με τα κλινικά ευρήματα και τους προδιαθεσικούς παράγοντες του κάθε ασθενούς για τη θρομβοεμβολική νόσο και επίσης απαιτείται υψηλή κλινική υποψία. Η χρήση διαφόρων scores όπως είναι το Wells score, το Geneva score, το PERC score και το YEARS score αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για την εκτίμηση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για την Π.Ε., αλλά ταυτόχρονα μειώνουν και την άσκοπη διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων (46).

Δεν υπάρχουν ειδικές διαγνωστικές βιοχημικές ή αιματολογικές εξετάσεις για την Π.Ε. Τα αέρια αίματος δεν είναι διαγνωστικά, καθώς μπορεί να είναι φυσιολογικά, ιδίως σε νέους ασθενείς χωρίς καρδιολογικά προβλήματα (47).

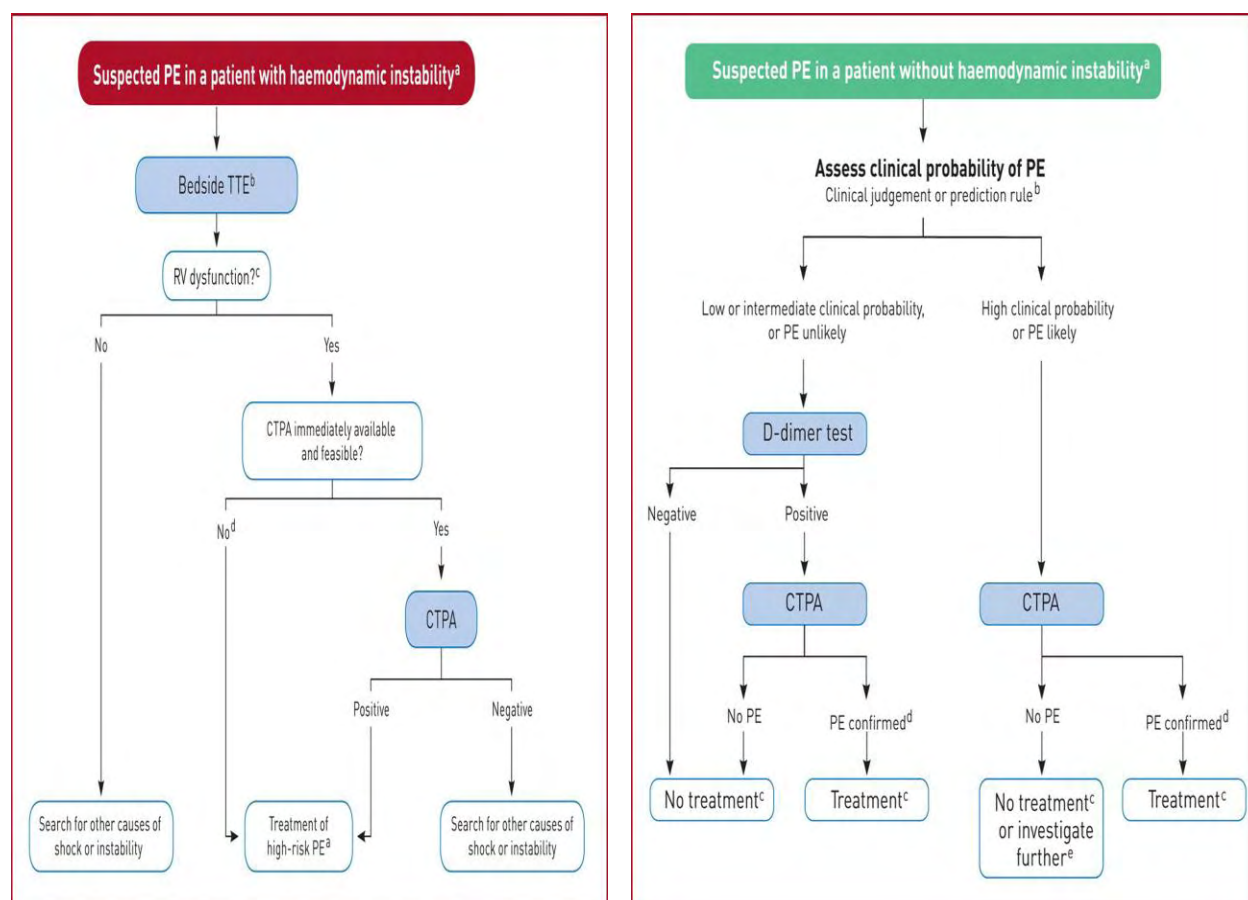
Η χρήση των επιπέδων διαφόρων βιοδεικτών όπως των D-Dimers, της Τροπονίνης, του BNP και του γαλακτικού οξέος είναι δυνατόν να βοηθήσουν στην διάγνωση των ασθενών που είναι ύποπτοι για Π.Ε., ωστόσο από μόνοι τους δεν αποτελούν διαγνωστικούς δείκτες (43). Τα D-Dimers για παράδειγμα έχουν αρνητική διαγνωστική αξία όταν τα επίπεδά τους είναι φυσιολογικά. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο για την περίπτωση που τα D-Dimers είναι θετικά και συνεπώς δεν αποτελούν αξιόπιστο δείκτη για την επιβεβαίωση της οξείας Π.Ε. (48). Όσο αφορά την έκβαση της νόσου, έχει παρατηρηθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα των D-Dimers (49), και ιδίως του γαλακτικού οξέος (50,51), έχουν συνδεθεί με αυξημένη θνητότητα.

Από τις ακτινολογικές εξετάσεις, η ακτινογραφία θώρακος, αν και δεν προσφέρει πληροφορίες για τη διάγνωση της Π.Ε., εντούτοις είναι χρήσιμη για τη διάγνωση άλλων καταστάσεων, όπως π.χ. πνευμονίας, πλευριτικής συλλογής κ.α. (52). Η διενέργεια της αξονικής τομογραφίας με πρωτόκολλο πνευμονικής εμβολής (CTPA) αποτελεί την εξέταση εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση της Π.Ε (53), αντικαθιστώντας την πνευμονική αγγειογραφία που αποτέλεσε για πολλά χρόνια την εξέταση εκλογής για την νόσο αυτή. Σε περίπτωση που δεν μπορεί να διενεργηθεί, π.χ. λόγω αλλεργίας στο σκιαγραφικό, ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας ή στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορούμε να διενεργήσουμε σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης (54). Η πνευμονική αγγειογραφία που αναφέρθηκε χρησιμοποιείται πλέον μόνο για τη διάγνωση της χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης και για τη διάγνωση ασυμπτωματικής πνευμονικής εμβολής σε υποτμηματικό κλάδο, επί αυξημένης κλινικής υποψίας και αδυναμίας διάγνωσης με την CTPA (43). Τέλος, η Μαγνητική τομογραφία αν και προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες, δεν χρησιμοποιείται ευρέως στην οξεία Π.Ε. λόγω του χρόνου που απαιτείται αλλά και των περιορισμών (εμφυτευμένες συσκευές κ.α.) (52)

Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η διενέργεια καρδιακού υπερηχογραφήματος για την εύρεση ή τον αποκλεισμό στοιχείων δεξιάς καρδιακής κάμψης (55), η οποία αποτελεί όχι μόνο διαγνωστικό αλλά και καθοριστικό παράγοντα για την επιλογή της θεραπείας, ιδιαίτερα σε αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή.

1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Η διερεύνηση και θεραπεία της πνευμονικής εμβολής στην οξεία φάση εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες όπως φαίνεται στην εικόνα 3.



Εικόνα 3. Αλγόριθμος αντιμετώπισης της πνευμονικής εμβολής στον αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή (αριστερά) και στον αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή (δεξιά) (41).

Το είδος της θεραπείας (θρομβόλυση, ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους, κ.α.) καθώς και η διάρκειά της καθορίζεται από την αρχική κλινική εικόνα του ασθενούς, τα διαγνωστικά ευρήματα,

καθώς και την αιτία (π.χ. προκλητή ή απρόκλητη), την εμφάνιση υποτροπής κλπ. Έτσι, βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών στον ασταθή αιμοδυναμικά ασθενή (λόγω μαζικής ή υπομαζικής Π.Ε.) συνιστάται η θρομβόλυση (41), εφ' όσον βέβαια δεν υπάρχουν αντενδείξεις, αν και πολλές φορές αποφεύγεται λόγω του φόβου της αιμορραγίας (56). Στον αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή που δεν έχει μαζική ή υπομαζική Π.Ε. η θεραπεία συνιστάται αρχικά σε χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (HMWB) σε θεραπευτική δόση και εν συνεχεία χορήγηση DOACS (56) και όταν αυτά αντενδείκνυνται χορηγούνται ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (57) π.χ. σε εγκυμοσύνη, νεφρική ανεπάρκεια, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, κ.α.

1.7 ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ

Η εμφάνιση της θρομβοεμβολικής νόσου και της πνευμονικής εμβολής δεν αποτελεί σπάνιο φαινόμενο στους καρκινοπαθείς. Ιστορικά η σχέση του καρκίνου με την εμφάνιση της Π.Ε. αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1823 από τον Γάλλο ιατρό Jean Baptiste Bouillaud (58) και αργότερα το 1865 από τον Γάλλο ιατρό Armand Trousseau (59), από τον οποίο το ομώνυμο σύνδρομο (Trousseau syndrome) το οποίο αποτελεί πρώιμο σημείο ύπαρξης κακοήθειας (κυρίως σε καρκίνο πνεύμονα, στομάχου και παγκρέατος) και συνιστάται στην εμφάνιση επαναλαμβανόμενων θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο επιπολής φλεβικό δίκτυο σε διαφορετική κάθε φορά θέση (μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα - migratory thrombophlebitis) (60). Η τραγική ειρωνεία είναι ότι ο ίδιος ο Trousseau νόσησε αργότερα και πέθανε από καρκίνο του στομάχου(61).

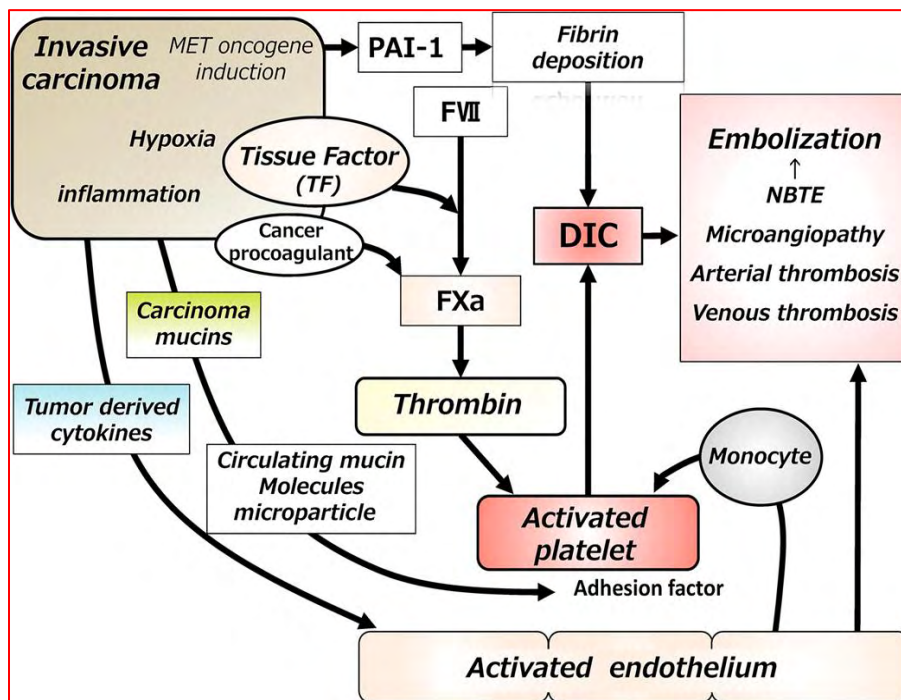
Το φαινόμενο της θρόμβωσης που εμφανίζεται στους καρκινοπαθείς είναι γνωστό και ως “cancer-associated thrombosis (CAT)”. Περίπου το 8% των περιπτώσεων θα εμφανίσει θρομβοεμβολική νόσο μέσα στον πρώτο χρόνο από τη στιγμή της διάγνωσης της κακοήθειας (62). Οι παράγοντες κινδύνου αλλά και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός διαφέρει στους καρκινοπαθείς

από τους μη καρκινοπαθείς (63). Μάλιστα ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου είναι 7-10 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς αυτούς (64). Η τριάδα του Virchow ισχύει πλήρως στους καρκινοπαθείς. Έτσι υπάρχει φλεβική στάση που οφείλεται στην πίεση των αγγείων από τον ίδιο τον καρκίνο, καθώς και μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση, υπάρχει υπερπηκτικότητα λόγω της λήψης αγγειογεννητικών, χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, ορμονικής θεραπείας και λόγω της έκκρισης κυτταροκινών από τον καρκίνο και τέλος υπάρχει και η καταστροφή του ενδοθηλίου των αγγείων που δημιουργείται από λόγω της διήθησής τους από τον όγκο, από τις κυτταροκίνες που παράγονται από τον καρκίνο, από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και από τις ακτινοβολίες (65).

Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν ιστικούς παράγοντες (Tissue factors) οι οποίοι ενεργοποιούν τον παράγοντα IV δημιουργώντας ένα σύμπλοκο μεταξύ τους, το οποίο προάγει την ενεργοποίηση του παράγοντα X στον ενεργή του μορφή Xa. Ταυτόχρονα τα καρκινικά κύτταρα παράγουν διάφορους προθρομβωτικούς παράγοντες που δρουν και ενεργοποιούν απ' ευθείας στον παράγοντα τον παράγοντα Xa. Ο ενεργοποιημένος αυτός παράγοντας με τη σειρά του προάγει τη παραγωγή της θρομβίνης και παράλληλα ενεργοποιεί και πολλαπλασιάζει τον καταρράκτη της πήξης με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό θρόμβων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο των αγγείων (66).

Επίσης, τα καρκινικά κύτταρα παράγουν κυτταροκίνες που καταστρέφουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Εκεί προσκολλούνται τα μικροσωματίδια που περιέχουν τον ιστικό παράγοντα και οι παράγοντες που ενισχύουν την προσκόλληση, δημιουργώντας θρόμβους στα σημεία αυτά. Ταυτόχρονα τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), που αναστέλλει την ινοδόλυση, προάγει την απόθεση ινικής και οδηγεί στον σχηματισμό θρόμβων πλούσιους σε ινική. Η ινική σε συνδυασμό με την θρομβίνη, τα ενεργοποιημένα

αιμοπετάλια, και τις διαταραχές της πήξης και της ινοδόλυσης μπορούν να οδηγήσουν σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC). Οι διαταραγμένοι μηχανισμοί της θρόμβωσης και της πήξης που παρατηρούνται στους καρκινοπαθείς φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό της μετάστασης, τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και την εμφάνιση θρομβοεμβολής (67). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της θρόμβωσης φαίνεται συνοπτικά στην εικόνα 4 (66).



Εικόνα 4. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός θρόμβωσης στον καρκίνο (66).

Ο κίνδυνος εμφάνισης Π.Ε. διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου. Έτσι, σύμφωνα με μελέτες, τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφανίζουν οι καρκίνοι στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, το ήπαρ και τα χοληφόρα, το πάγκρεας και το ανώτερο γαστρεντερικό. Μέτριο κίνδυνο εμφανίζουν οι καρκίνοι του κόλου και του ορθού, του πνεύμονα και του υπεζωκότα, των γυναικολογικών οργάνων, και του ουροποιητικού και τέλος, μικρό κίνδυνο εμφανίζουν οι καρκίνοι του δέρματος (π.χ. μελάνωμα), του μυοσκελετικού συστήματος, των ανδρικών γεννητικών οργάνων κ.α. (68).

Η εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου για τους ασθενείς αυτούς γίνεται με τη χρήση του Khorana score.

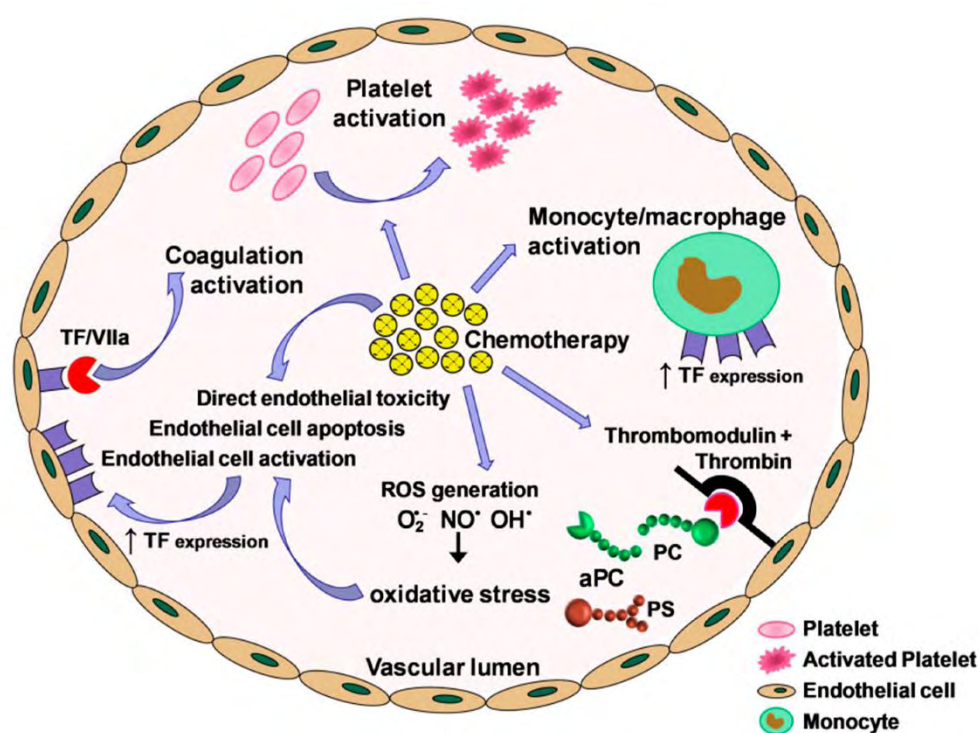
Μία ιδιαιτερότητα της εμφάνισης της Π.Ε. στους καρκινοπαθείς είναι η τυχαία/υποκλινική της διάγνωση. Έχουν παρατηρηθεί έμβολα σε πνευμονικές αρτηρίες σε καρκινοπαθείς που υποβάλλονται τυχαία σε αξονική τομογραφία θώρακος για άλλη αιτία (σταδιοποίηση, παρακολούθηση, κ.α.), σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται περίπου στο 3,6% (69). Αν και οι ασυμπτωματικοί θρόμβοι είναι μικροί στους ασυμπτωματικούς ασθενείς, έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τη θνητότητα (70). Η θεραπεία της τυχαίας Π.Ε. θα πρέπει να είναι η ίδια με των συμπτωματικών ασθενών γιατί φαίνεται ότι η αντιπηκτική θεραπεία έχει καλύτερα αποτελέσματα, παρά τον μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο, αν και δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα ακόμα από τις διεθνείς μελέτες (71).

1.8 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ

Είναι γνωστό ότι η λήψη χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για τη εμφάνιση της θρομβοεμβολικής νόσου και της Π.Ε. κατ' επέκταση. Το ποσοστό του κινδύνου αυτού εξεργάται τόσο από το είδος και τη θέση του καρκίνου, όσο και από το είδος του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου που χορηγείται. Το κατά πόσο η χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) επηρεάζει τον μηχανισμό της θρόμβωσης φαίνεται και από το γεγονός ότι, ενώ οι καρκινοπαθείς που δεν λαμβάνουν χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) έχουν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν θρομβοεμβολή και δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν υποτροπή εμβολής, αυτοί που λαμβάνουν ΧΜΘ έχουν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν εμβολή και 4 φορές περισσότερο να εμφανίσουν υποτροπή εμβολικού επεισοδίου (72,73).

Ο μηχανισμός δράσης της ΧΜΘ στον μηχανισμό της θρόμβωσης γίνεται με διάφορους μηχανισμούς, όπως είναι η τοξική επίδραση της στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και στην

απόπτωση των κυττάρων αυτών με αποτέλεσμα την έκθεση του ιστικού παράγοντα (tissue factor-TF), η μείωση των ενδογενών αντιπηκτικών, η αύξηση των προπηκτικών μορίων, η αύξηση της έκφρασης και της δράσης του TF δια μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών και της απόπτωσης των καρκινικών και των ενδοθηλιακών κυττάρων, η ενεργοποίηση των μακροφάγων και των μονοκυττάρων, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων καθώς και η βλάβη στον μηχανισμό των πρωτεϊνών S και C (74,75). Οι μηχανισμοί αυτοί φαίνονται συνοπτικά στην εικόνα 5.



Εικόνα 5. Επίδραση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στους μηχανισμούς πήξης (76).

Από τα χορηγούμενα χημειοθεραπευτικά φάρμακα έχει βρεθεί ότι η cis-Platin έχει την μεγαλύτερη θρομβογεννητική ικανότητα (76). Παρά όμως την αυξημένη θρομβογονικότητα του καρκίνου και της ΧΜΘ, τόσο η πρόληψη όσο και η θεραπεία της Π.Ε. αποτελεί μία πρόκληση, διότι οι ασθενείς αυτοί έχουν και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, και ιδιαίτερα οι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του γαστρεντερικού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη 30 καρκινοπαθών ενήλικων ασθενών, ανδρών και γυναικών, που διαγνώστηκαν με πνευμονική εμβολή (Π.Ε.) είτε τυχαία, είτε κατά τη διερεύνηση συμπτωμάτων ύποπτων για Π.Ε. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα 2019-2020 στο Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σαββας».

Τα στοιχεία για την έρευνα συγκεντρώθηκαν εξ ολοκλήρου από τον φάκελο των ασθενών και δεν ζητήθηκε να υποβληθούν σε επιπλέον, πέραν των προγραμματισμένων από τον θεράποντα ιατρό, εξετάσεις.

Τα στοιχεία που καταγράφηκαν από τον φάκελο των ασθενών ήταν τα εξής:

1. Δημογραφικά στοιχεία: Ηλικία, Φύλο, Βάρος.
2. Στοιχεία από το ιστορικό: εάν έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), αν ήταν ενεργοί καπνιστές, αν έπασχαν από κατάθλιψη και αν έπασχαν από στεφανιαία νόσο.
3. Στοιχεία από το ιστορικό, που αφορούσαν τη νεοπλασματική νόσο: είδος του καρκίνου, χρόνος έναρξης της νόσου, το είδος της θεραπείας που έλαβαν (χειρουργική, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ή συνδυασμό αυτών), εάν είχαν μεταστάσεις, καθώς και ο χρόνος που οι ασθενείς ήταν ελεύθεροι νόσου μέχρι να εμφανίζουν την Π.Ε.
4. Τα συμπτώματα με τα οποία προσήλθαν οι ασθενείς στα ΤΕΠ ή που παρουσίασαν όντας νοσηλευόμενοι (ταχύπνοια, θωρακαλγία, προκάρδιο άλγος, οίδημα κάτω άκρου, αδυναμία), η αρτηριακή πίεση την ώρα των συμπτωμάτων καθώς και η καταγραφή των περιστατικών που εμφάνισαν τυχαία Π.Ε. στα πλαίσια π.χ. προγραμματισμένης εισαγωγής προκειμένου να λάβουν

θεραπεία, να υποβληθούν σε επέμβαση ή σε εξετάσεις σταδιοποίησης και παρακολούθησης της νεοπλασματικής νόσου τους.

5. Στοιχεία που αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση Π.Ε.: Το performance status, αν οι ασθενείς νοσηλεύονταν, αν ήταν κλινήρεις, αν είχαν τοποθετημένο κεντρικό φλεβικό καθετήρα π.χ. port-a-cath, αν είχαν λάβει ΧΜΘ τον τελευταίο μήνα και τί είδους, εάν είχαν στο παρελθόν άλλο επεισόδιο Π.Ε. ή θρομβοεμβολικής νόσου και αν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή και για ποιο λόγο.

6. Εργαστηριακές εξετάσεις:

α) γενική αίματος: αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, αριθμός αιμοπεταλίων,

β) εξετάσεις πήκτικότητας: χρόνος προθρομβίνης (PT), aPTT, INR, ινωδογόνο και D-Dimers,

γ) βιοχημικά: ουρία, κρεατινίνη, λευκώματα, αλβουμίνη,

δ) καρκινικοί δείκτες: καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) Ca 125, Ca 19-9,

ε) δείκτες φλεγμονής: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και Προκαλσιτονίνη (PCT) και

στ) αέρια αίματος: pH, pO₂, pCO₂, γαλακτικά (Lac), κορεσμός (sat)

7. Ακτινολογικά ευρήματα από:

α) την CTPA: είδος αποφραγμένων κλάδων πνευμονικών αρτηριών, ύπαρξη πλευριτικής

συλλογής, ύπαρξη πνευμονικών μεταστάσεων

β) το καρδιογράφημα: είδος ρυθμού, αριθμός σφύξεων, ύπαρξη ΗΚΓ αλλοιώσεων (π.χ. RBBB)

γ) το υπερηχογράφημα καρδιάς: κλάσμα εξώθησης (ΚΕ), διάταση της δεξιάς κοιλίας, κ.α.

δ) το triplex φλεβών των κάτω άκρων: θρόμβωση αγγείων, φλεβική ανεπάρκεια

8. Η θεραπεία που έλαβαν τόσο κατά τη νοσηλεία τους, όσο και μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, η έκβαση της νόσου και η εμφάνιση υποτροπών κατά την 6μηνη παρακολούθησή τους.

2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Για τη μελέτη επιλέχθηκαν ασθενείς που εμφάνισαν Π.Ε. ενώ έπασχαν από ενεργό κακόηθες νεόπλασμα ή είχαν νοσήσει από καρκίνο μέσα στην τελευταία 10ετία και υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία/ανοσοθεραπεία ή παρακολουθούνταν τακτικά από τον θεράποντα ιατρό. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη είχαν επιβεβαιωμένη Π.Ε. με αξονική τομογραφία με πρωτόκολλο πνευμονικής εμβολής (CTPA).

2.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ

1. Ασθενείς με υποψία Π.Ε. που όμως δεν είχαν επιβεβαίωση με CTPA.
2. Ασθενείς με ελλιπή στοιχεία.

2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL).

2.5 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η ανάδειξη προδιαθεσικών παραγόντων για την εμφάνιση της Π.Ε. σε καρκινοπαθείς, η αντιμετώπισή της και η ανάδειξη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε βάθος 6 μηνών, καθώς και η ανάδειξη πιθανών προγνωστικών παραγόντων για την διάγνωση και έκβαση της Π.Ε. στους ασθενείς αυτούς. Υπάρχουν μελέτες σχετικά με την εμφάνιση της θρομβοεμβολικής νόσου σε καρκινοπαθείς, ωστόσο σε λίγες από αυτές γίνεται συγκεκριμένη αναφορά στην Π.Ε.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά το χρονικό διάστημα 2019–2020, 35 ασθενείς που έπασχαν από επιβεβαιωμένο κακόηθες νεόπλασμα, εμφάνισαν “ύποπτα” συμπτώματα Π.Ε. Από αυτούς μελετήθηκαν οι 30, στους οποίους και επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη Π.Ε με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας με πρωτόκολλο πνευμονικής εμβολής (CTPA). Από τους 5 που αποκλείστηκαν, οι 4 νοσηλεύονταν με υποψία αλλά όχι επιβεβαιωμένη με CTPA Π.Ε., ενώ ένας προσεκομίσθη νεκρός με υποψία Π.Ε., λόγω ιστορικού παλαιότερου επεισοδίου.

Από τα δημογραφικά στοιχεία (Πίνακες 2 και 3) προέκυψε ότι οι καρκινοπαθείς που εμφάνισαν πνευμονική εμβολή ήταν κυρίως άντρες (63,3%). Ο μικρότερος ασθενής ήταν 43 ετών, ενώ ο μεγαλύτερος 76χρ (Μ.Ο. ηλικίας 61,1 έτη). Δύο από τους ασθενείς ήταν υπέρβαροι ενώ ο μέσος όρος του βάρους των ασθενών ήταν 71,8 κιλά.

Ένα μεγάλο ποσοστό (26,7)% έπασχε από αρτηριακή υπέρταση, 3 ασθενείς έπασχαν από Σ.Δ. (10%), 2 από κατάθλιψη (6,7%), 2 από στεφανιαία νόσο (6,7%), ενώ ένα σημαντικό ποσοστό 20% των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν ενεργείς καπνιστές (Πίνακας 2). 3 ασθενείς (10%) είχαν εμφανίσει εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στο παρελθόν και ένας μόνο (3,3%) είχε ιστορικό προηγούμενης Π.Ε. (Πίνακας 2).

50% των ασθενών είχαν καλό Performance status (P.S.) (25% είχε P.S. 0 και 25% είχε P.S. 1) και 50% είχε επιβαρυσμένο P.S. (25% P.S. 3, και 25% P.S. 4), ενώ 8 ασθενείς (26,7%) ήταν κλινήρεις για χρονικό διάστημα >7 ημερών. Επίσης 12 ασθενείς (40%) ήταν νοσηλεύόμενοι ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό (60%) δεν νοσηλευόταν. Τέλος παρατηρήθηκε ότι μόνο 2 ασθενείς από αυτούς που εμφάνισαν Π.Ε. (6,7%) είχαν μόνιμους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες.

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Άντρες	19	63,3
Γυναίκες	11	36,7
Performance status 1,2	15	50,0
Performance status 3,4	15	50,0
Κλινήρης > 7 ημέρες	8	26,7
Νοσηλεύόμενος	12	40,0
Κεντρική φλεβική γραμμή	2	6,7
Αρτηριακή υπέρταση	8	26,7
Κάπνισμα	6	20,0
Σακχαρώδης διαβήτης	3	10,0
Στεφανιαία νόσος	2	6,7
Κατάθλιψη	2	6,7
Ιστορικό DVT	3	10,0
Προηγούμενο επεισόδιο ΠΕ	1	3,3
ΧΜΘ κατά τον τελευταίο μήνα	18	60,0

Πίνακας 2: Στοιχεία από το ατομικό ιστορικό. DVT: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΠΕ: πνευμονική εμβολή, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία.

	N Statistic	Range Statistic	Minimum statistic	Maximum Statistic	Mean		Std. Statistic
					Statistic	Std. Error	
Ηλικία	30	33,00	43,00	76,00	61,1000	1,29752	7,10682
Βάρος	30	68,00	52,00	120,00	71,8000	2,48092	13,58853

Πίνακας 3. Στατιστική ανάλυση για την ηλικία και το βάρος των ασθενών.

Με βάση τον τύπο της κακοήθειας, η Π.Ε. εμφανίστηκε σε 8 ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο του πνεύμονα (26,7%), 6 ασθενείς με καρκίνο μαστού (20%), 7 με καρκίνο γαστρεντερικού (23,3%) (εκ των οποίων 2 με καρκίνο παγκρέατος (6,7%)), 3 με καρκίνο αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας και ενώ βρίσκονταν στα πλαίσια της διερεύνησής τους (10%), 3 με καρκίνο νεφρού (10%) και τέλος, σε ποσοστό 3,3% ο καθένας (δηλαδή από 1 περιστατικό) ήταν οι ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο του ενδομητρίου, των ωοθηκών και της ρινός (Πίνακας 4).

Τύπος καρκίνου	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Πνεύμονα	8	26,7
Γαστρεντερικού	7	23,3
-Πάγκρεας	2	6,7
-Στομάχου	1	3,3
-Ορθού	1	3,3
-Παχέος Εντέρου	1	3,3
-Σκωληκοειδούς	1	3,3
-Χολαγγειοκαρκίνωμα	1	3,3
Μαστού	6	20,0
Νεφρού	3	10,0
Άγνωστο πρωτοπαθές	3	10,0
Ρινός	1	3,3
Ωοθηκών	1	3,3
Ενδομητρίου	1	3,3

Πίνακας 4. Συσχέτιση του τύπου του κακοήθους νεοπλασματος με την εμφάνιση Π.Ε.

Μελετώντας την ύπαρξη ή μη μεταστάσεων κατά τη χρονική στιγμή της εμφάνισης και της διάγνωσης της πνευμονικής εμβολής, προέκυψε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε Π.Ε. είχε γενικευμένη (μεταστατική) νόσο (63,3%) (Πίνακας 5).

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Παρουσία μεταστάσεων	19	63,3
Χωρίς μεταστάσεις	11	36,7

Πίνακας 5. Συσχέτιση της ύπαρξης μεταστάσεων κατά τη στιγμή της εμφάνισης της Π.Ε.

Μελετώντας την εμφάνιση της Π.Ε σε σχέση με το εάν οι ασθενείς είχαν ενεργή νόσο ή όχι, προέκυψε ότι το 93,33% των ασθενών είχε ενεργή νόσο. Οι 2 ασθενείς που δεν είχαν ενεργή νόσο (6,7%) εμφάνισαν Π.Ε. 21 ημέρες μετά από χειρουργική εξαίρεση καρκίνου του πνεύμονα (θωρακοσκοπική λοβεκτομή), χωρίς να βρίσκονται σε κάλυψη με αντιθρομβωτική αγωγή μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται ελεύθεροι νόσου, διότι η

κακοήθεια είχε εξαιρεθεί εντελώς με επιβεβαιωμένο όριο εκτομής R0 από την ιστολογική εξέταση (Πίνακας 6).

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Ενεργή νόσος	28	93,3
Μη ενεργής νόσος -μετεγχειρητικά	2	6,7

Πίνακας 6: Εμφάνιση Π.Ε. ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ενεργής καρκινικής νόσου.

Το χρονικό διάστημα από την έναρξη της κακοήθειας, μέχρι την εμφάνιση της Π.Ε. κυμαινόταν από 1 μήνα το ελάχιστο έως δέκα έτη το μέγιστο, με μέσο όρο τους 15 μήνες. 11 ασθενείς (36,7%) εμφάνισαν Π.Ε. σε διάστημα > 6 μήνες από την έναρξη της νεοπλασματικής νόσου, ενώ 19 ασθενείς (63,3%) σε διάστημα < 6 μήνες εκ των οποίων 6 ασθενείς εμφάνισαν Π.Ε μέσα στον 1^ο μήνα, 4 ασθενείς στον 2^ο μήνα, 3 ασθενείς στον 5^ο μήνα και 6 ασθενείς στον 6^ο μήνα. Παρατηρούμε ότι το 83,3% των ασθενών εμφάνισε Π.Ε. μέσα στον πρώτο χρόνο από την έναρξη της κακοήθειας και ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (63,3%) εμφάνισε Π.Ε. μέσα στο πρώτο εξάμηνο (Πίνακας 7).

Χρόνος εμφάνισης νόσου	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
≤ 6 μήνες		
-1 μήνας	6	20,0
-2 μήνες	4	13,3
-5 μήνες	3	10,0
-6 μήνες	6	20,0
<i>Σύνολο</i>	<i>19</i>	<i>63,3</i>
>6 μήνες		
- 6 έως 12 μήνες	6	20,0
- 13 έως 24 μήνες	2	6,7
- 25 έως 36 μήνες	0	0,0
- 37 έως 48 μήνες	1	3,3
- 49 έως 60 μήνες	1	3,3
- 61 έως 72 μήνες	1	3,3
<i>Σύνολο</i>	<i>11</i>	<i>36,7</i>

Πίνακας 7. Χρονική εμφάνιση της Π.Ε. από την έναρξη της κακοήθειας.

Μελετώντας την εμφάνιση της Π.Ε. σε σχέση με το είδος της θεραπείας που είχαν λάβει για την αντιμετώπιση της κακοήθειας προέκυψε ότι το 36,7% των ασθενών είχε λάβει μόνο χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), το 10% είχε υποβληθεί μόνο σε χειρουργική επέμβαση χωρίς να λάβει άλλου είδους θεραπεία, το 23,3% είχε λάβει ΧΜΘ και είχε υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία (εξαίρεση του καρκίνου), το 10% είχε λάβει ΧΜΘ+ και ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) και είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, ενώ το 6,7% είχε λάβει ΧΜΘ και ΑΚΘ χωρίς να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση. Αξίζει να σημειωθεί ότι 4 ασθενείς (13,3%) δεν είχαν προλάβει να υποβληθούν σε καμία θεραπεία καθώς βρισκόταν στο στάδιο διερεύνησης του πρωτοδιαγνωσθέντος καρκίνου τους και μάλιστα και οι 4 ασθενείς έπασχαν από καρκίνο του πνεύμονα (Πίνακας 8).

Είδος θεραπείας	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
ΧΜΘ	11	36,7
X/O	3	10,0
X/O + ΧΜΘ	7	23,3
ΧΜΘ +ΑΚΘ	2	6,7
X/O + ΧΜΘ + ΑΚΘ	3	10,0
Καμία θεραπεία	4	13,3

Πίνακας 8. Συσχέτιση της εμφάνισης της Π.Ε. ανάλογα με το είδος της αγωγής που έλαβαν οι ασθενείς για την αντιμετώπιση της κακοήθειας. X/O: χειρουργείο, ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία, ΑΚΘ: Ακτινοθεραπεία.

Αναλύοντας τα συμπτώματα με τα οποία προσήλθαν οι ασθενείς στα επείγοντα ή που εμφάνισαν όντας νοσηλεύόμενοι και αποτέλεσαν την αιτία διερεύνησης της Π.Ε. προέκυψε ότι το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν η δύσπνοια, που αναφέρθηκε από τους μισούς ασθενείς (50%), και η οποία εμφανίστηκε στατιστικά περισσότερο σε ασθενείς που είχαν αυξημένα D-Dimers ($p < 0,010$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ 13,26 \pm 11,54). Εμπύρετο παρουσίασε το 1/5 των ασθενών, ενώ σε χαμηλότερα ποσοστά οι ασθενείς εμφάνισαν θωρακαλγία (13,3%), ταχύπνοια (10%) και αδυναμία (10%). Ένας ασθενής προσήλθε αιτιώμενος προκάρδιο άλγος και μετά τον αποκλεισμό του οξέος καρδιακού συμβάντος

διαγνώσθηκε με Π.Ε. Τέλος το 23,3% των ασθενών προσήλθε και με οίδημα κάτω άκρου εκ των οποίων μόνο ένας είχε ιστορικό θρόμβωσης ιγνυακής αρτηρίας και ο οποίος μάλιστα λάμβανε και θεραπευτική δόση LMWH και Salospir για Σ.Ν. (Πίνακας 9).

Σύμπτωμα	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Δύσπνοια	15	50,0
Εμπύρετο	6	20,0
Θωρακαλγία	4	13,3
Ταχύπνοια	3	10,0
Αδυναμία	3	10,0
Προκάρδιο άλγος	1	3,3
Οίδημα κάτω άκρου	7	23,3

Πίνακας 9. Συμπτώματα των ασθενών που έθεσαν την υποψία για την διερεύνηση της Π.Ε.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε ένα μεγάλο ποσοστό 36,7% η Π.Ε. διαγνώστηκε τυχαία κατά τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακα, η οποία έγινε είτε για την παρακολούθηση της νεοπλασματικής νόσου είτε για τη διερεύνηση και διάγνωση άλλων παθήσεων, βάσει συμπτωμάτων, όπως π.χ. λοίμωξης αναπνευστικού. Επίσης, ένα ποσοστό ασθενών 23,3% είχε εισαχθεί προγραμματισμένα είτε για τη διερεύνηση της νόσου τους είτε για παρακολούθηση είτε για λήψη θεραπείας και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους διαγνώστηκαν με Π.Ε. είτε τυχαία, είτε εμφανίζοντας συμπτώματα (Πίνακας 10).

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Τυχαίο εύρημα	11	36,7
Προγραμματισμένη εισαγωγή		
-για διερεύνηση	1	3,3
-για παρακολούθηση	2	6,7
-για χημειοθεραπεία	3	10,0
-για χειρουργείο	1	3,3
Σύνολο	7	23,3

Πίνακας 10. Ποσοστό εμφάνισης Π.Ε. ως τυχαίο εύρημα και ανάλυση των ασθενών που διαγνώστηκαν με Π.Ε. στα πλαίσια προγραμματισμένης εισαγωγής.

Αναλύοντας τα δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση της Π.Ε. σε ασθενείς που ήδη λάμβαναν κάποιου είδους αντιθρομβωτική θεραπεία (αντιπηκτική ή/και αντιαιμοπεταλιακή), παρατηρήθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των καρκινοπαθών (80%) δεν λάμβανε κάποια αντιθρομβωτική αγωγή την χρονική στιγμή που συνέβη η Π.Ε., ενώ το υπόλοιπο 20% λάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή για κάποια άλλη αιτία και όχι για την προφύλαξή τους από την θρομβογεννητική ικανότητα του ίδιου του καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα 5 ασθενείς λάμβαναν ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH) σε προφυλακτική δόση επειδή νοσηλεύονταν, ένας λάμβανε για 2 συνεχή χρόνια LMWH σε θεραπευτική δόση λόγω ιστορικού φλεβικής θρόμβωσης κάτω άκρου, ένας λάμβανε συνδυασμό Salospir 100mg με LMWH σε θεραπευτική δόση, λόγω ιστορικού ΣΝ και πρόσφατης θρόμβωσης κάτω άκρου και ένας ασθενής λάμβανε Κλοπιδογρέλη 75mg λόγω τοποθέτησης stent στη μηριαία αρτηρία, που όμως είχε διακοπεί 5 ημέρες πριν την εμφάνιση της Π.Ε. προκειμένου να υποβληθεί με ασφάλεια σε διαγνωστική παρακέντηση πνεύμονα, ενώ υπήρξε και ασθενής με ιστορικό ΣΝ που δεν λάμβανε καμία αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή λόγω πρόσφατης νευροχειρουργικής επέμβασης στον εγκέφαλο (Πίνακας 11).

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής		
LMWH (προφυλακτική)	5	16,7
LMWH (θεραπευτική) +Salospir	1	3,3
<i>Σύνολο</i>	<i>6</i>	<i>20,0</i>
Χωρίς αντιπηκτική αγωγή		
Δεν έλαβαν ποτέ	23	76,6
Διακοπή 5 ημέρες πριν την Π.Ε. (Clopidogrel)	1	3,3
<i>Σύνολο</i>	<i>24</i>	<i>80,0</i>

Πίνακας 11. Συσχέτιση εμφάνισης Π.Ε. ανάλογα με την λήψη και το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Σχετικά με τη λήψη χημειοθεραπευτικής αγωγής παρατηρήσαμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (60%) που εμφάνισαν Π.Ε. είχε λάβει πρόσφατα ΧΜΘ, μέσα στον τελευταίο μήνα (πίνακας 2), ενώ το υπόλοιπο 40% δεν είχε λάβει καθόλου ΧΜΘ. Αναλύοντας τα αποτελέσματα εμφάνισης της Π.Ε. ανάλογα με το είδος του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου που έλαβαν διαπιστώσαμε ότι οι περισσότεροι ασθενείς που εμφάνισαν Π.Ε. λάμβαναν Πλατίνες (40%), χωρίς ωστόσο να ξεχωρίζει κάποια από αυτές ως προς τη θρομβογεννητική ικανότητα, ενώ το 20% των ασθενών λάμβανε άλλα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα (Πίνακας 12).

Είδος Χημειοθεραπείας	Αριθμός Ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Πλατίνες		
-cisplatin	4	13,3
-carboplatin	4	13,3
-oxaplatin	4	13,3
Abraxane	1	3,3
Doxorubicin	1	3,3
Tamoxifen	1	3,3
Lonsurf	1	3,3
Letrozone	1	3,3
Carbozanitib	1	3,3
Καμία ΧΜΘ	12	40,0

Πίνακας 12. Εμφάνιση της Π.Ε. ανάλογα με το χημειοθεραπευτικό φάρμακο που λάμβαναν τον τελευταίο μήνα. ΧΜΘ:χημειοθεραπεία

Από τις απεικονιστικές εξετάσεις που υποβλήθηκαν οι ασθενείς προέκυψαν τα εξής:

A) από την ανάλυση των ευρημάτων της CTPA φάνηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με Π.Ε. παρουσίαζε θρόμβους σε κύριους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας (Π.Α.) σε ποσοστό 73,3% ενώ το 26,7% παρουσίαζε θρόμβους σε μικρότερους κλάδους. Αναλυτικά από τους ασθενείς που παρουσίαζαν θρόμβους σε κεντρικούς κλάδους της Π.Α., το 40% είχε θρόμβους ετερόπλευρα και το 33,3% είχε θρόμβους αμφοτερόπλευρα. Από τους ασθενείς που είχαν θρόμβους σε περιφερικούς κλάδους της Π.Α., το μεγαλύτερο ποσοστό αφορούσε κλάδους 2^{ης}

τάξης (23,4%) και μόνο το 3,3% αφορούσε μικρότερους κλάδους 3^{ης} τάξης. Επίσης από τη CTPA προέκυψε ότι στο 33,3% των ασθενών συνυπήρχε πλευριτική συλλογή και σε ισάριθμο ποσοστό ασθενών υπήρχαν πολλαπλές πνευμονικές εντοπίσεις (Πίνακας 13).

Εντόπιση θρόμβων στην Πνευμονική αρτηρία	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Σε κεντρικούς κλάδους		
-ετερόπλευρα	12	40,0
-αμφοτερόπλευρα	10	33,3
<i>Σύνολο</i>	22	73,3
Σε κλάδους 2ης τάξης	7	23,3
Σε κλάδους 3ης τάξης	1	3,3
Πλευριτική Συλλογή	10	33,3
Πνευμονικές εντοπίσεις	10	33,3

Πίνακας 13. Θέσεις εντοπισμού των θρόμβων στην πνευμονική αρτηρία.

B) από την ανάλυση των ευρημάτων του triplex των κάτω άκρων προέκυψε ότι στο 70% των ασθενών με Π.Ε. η εξέταση ήταν φυσιολογική, ενώ το 26,7% των ασθενών εμφάνιζε φλεβική θρόμβωση και μόνο ένας ασθενής διαγνώστηκε με φλεβική ανεπάρκεια, χωρίς όμως να παρουσιάζει συνοδά σημεία θρόμβωσης. Από τους 8 ασθενείς που εμφάνισαν φλεβική θρόμβωση οι 7 είχαν αναφέρει άλγος και οίδημα κάτω άκρου, ενώ ο ένας ήταν ασυμπτωματικός και βρέθηκε τυχαία κατά τη διερεύνηση της Π.Ε (Πίνακας 14).

Ευρήματα triplex κάτω άκρων	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Φλεβική θρόμβωση		
-Συμπτωματικοί	7	23,4
-Ασυμπτωματικοί	1	3,3
<i>Σύνολο</i>	8	26,7
Φλεβική ανεπάρκεια	1	3,3
Φυσιολογικό	21	70,0

Πίνακας 14. Ευρήματα του triplex των κάτω άκρων στους ασθενείς με Π.Ε.

Αναλύοντας τα δεδομένα από την καρδιολογική εξέταση (Πίνακας 15) προέκυψαν τα εξής:

Α) σύμφωνα με το ΗΚΓ όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν Π.Ε. είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό. Από τις ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού διαγνώστηκε μόνο η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, η οποία καταγράφηκε στο 56,67% των ασθενών. Από τις διαταραχές αγωγής του ΗΚΓ παρατηρήθηκε ότι μόνο το 10% εμφάνισε αποκλεισμό του δεξιού σκέλους (RBBB:right branch block).

Β) από το triplex καρδιάς προέκυψε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης. Παρατηρήθηκε ότι μόνο το 13,3% των ασθενών με Π.Ε. εμφάνιζε διάταση της δεξιάς κοιλίας, χωρίς όμως οι ασθενείς αυτοί να παρουσιάζουν αιμοδυναμική αστάθεια ή ταχυκαρδία και μάλιστα είχαν καλή έκβαση.

Γ) από την κλινική εξέταση, η ΑΠ ήταν στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (66,67%) φυσιολογική (Συστολική πίεση (ΣΑΠ) 90-120mmHg και διαστολική πίεση 60-80mmHg). Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι το 23,33% των ασθενών με Π.Ε. ήταν υπερτασικοί (ΑΠ>120/80mmHg) ενώ το 10% βρισκόταν σε αιμοδυναμική αστάθεια (ΣΑΠ<90mmHg).

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Στοιχεία από το ΗΚΓ		
-Φλεβοκομβικός ρυθμός	30	100
-RBBB	3	10,0
- ΦΒΚ Ταχυκαρδία	17	56,67
-Νορμοκαρδία	13	43,33
Στοιχεία από το U/S καρδιάς		
-ΚΕ φυσιολογικό	30	100
-Διάταση Δεξιάς κοιλίας	4	13,3
Αρτηριακή πίεση (ΑΠ)		
-φυσιολογική	20	66,67
-υπέρταση	7	23,33
-υπόταση	3	10,0

Πίνακας 15. Στοιχεία από την καρδιολογική εξέταση. ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, RBBB: block δεξιού σκέλους, ΦΒΚ= φλεβοκομβική, ΚΕ: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Από την ανάλυση των εργαστηριακών εξετάσεων του αίματος προέκυψαν τα εξής:

A) Από την γενική αίματος (Πίνακες 16A και 16B):

Ο αριθμός των *λευκών αιμοσφαιρίων* ήταν αυξημένος σε 14 ασθενείς (46,67%), 4 παρουσίαζαν λευκοπενία (13,33%) ενώ 12 είχαν φυσιολογικό αριθμό (40,0%).

Τα επίπεδα της *αιμοσφαιρίνης* και του *αιματοκρίτη* ήταν κάτω των φυσιολογικών επιπέδων σε όλους τους καρκινοπαθείς που εμφάνισαν Π.Ε.

Ο αριθμός των *αιμοπεταλίων* ήταν αυξημένος σε 7 άτομα (23,33%) ενώ σε 2 άτομα ήταν κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα (6,67%). Στο μεγαλύτερο βέβαια ποσοστό των ασθενών (70%) ο αριθμός τους ήταν εντός φυσιολογικών τιμών. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που νοσηλεύονταν για άλλη αιτία και εμφάνισαν Π.Ε. είχαν στατιστικά υψηλότερα επίπεδα αιμοπεταλίων ($p < 0,010$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ 383583 ± 116789), ενώ οι ασθενείς που ήταν κλινήρεις (είτε στην οικία τους, είτε ως νοσηλεύόμενοι) εμφάνιζαν στατιστικά χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων ($p < 0,043$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ 390375 ± 117439).

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Λευκά αιμοσφαίρια		
-Φυσιολογικά	12	40,0
-Αυξημένα	14	46,67
-Μειωμένα	4	13,33
Αιμοπετάλια		
-Φυσιολογικά	21	70,0
-Αυξημένα	7	23,33
-Ελαττωμένα	2	6,67
Αιμοσφαιρίνη		
-Ελαττωμένη	30	100
Αιματοκρίτης		
-Ελαττωμένος	30	100

Πίνακας 16A. Δεδομένα από τη Γενική Αίματος που λήφθηκε τη στιγμή των συμπτωμάτων της Π.Ε.

	N Statistic	Range Statistic	Minimum statistic	Maximum Statistic	Mean		Std. Statistic
					Statistic	Std. Error	
WCC	30	48.500,00	1500,00	50.000,00	12121,33	1827,074	10007,29
Hb	30	6,80	7,80	14,60	10,8100	0,30694	1,68120
Hct	30	20,40	23,70	44,10	32,7733	0,96467	5,28374
Plt	30	522.000,00	30.000,00	552.000,00	306266,7	25.281,90	138474,7

Πίνακας 16B. Στατιστική ανάλυση των στοιχείων της γενικής αίματος που λήφθηκε κατά τη στιγμή των συμπτωμάτων της Π.Ε.

B) Από τον έλεγχο της πηκτικότητας (Πίνακες 17A και 17B) προέκυψαν τα εξής:

Τα επίπεδα του χρόνου προθρομβίνης (*PT*) ήταν φυσιολογικά σε όλους τους ασθενείς.

Τα επίπεδα του *aPTT* ήταν φυσιολογικά στην πλειοψηφία των ασθενών (96,37%) πλην ενός ασθενή (3,33%) που είχε παρατεταμένο *aPTT*. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που ήταν κλινήρεις (είτε στην οικία τους, είτε ως νοσηλεύομενοι) και λάμβαναν υποδόρια LMWH, εμφάνιζαν στατιστικά ψηλότερα επίπεδα *aPTT* ($p < 0,045$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ 31,12 \pm 5,23).

Το *INR* ήταν στην πλειοψηφία φυσιολογικό (86,67%) ενώ σε 4 ασθενείς (13,33%) ελαφρά αυξημένο (έως 1,22).

Τα επίπεδα του *Ινωδογόνου* (Φ.Τ. 200-400ng/dl) ήταν αυξημένα σε 22 ασθενείς (73,33%), ενώ σε 8 ήταν φυσιολογικά (26,67%).

Τα επίπεδα των *D-Dimers* (Φ.Τ. <0.5 mg/L) ήταν αυξημένα σε όλους τους ασθενείς με ελάχιστη τιμή 0,98 και μέγιστη 33,79. Παρατηρήθηκε όμως ότι οι ασθενείς που εισήχθησαν προγραμματισμένα είχαν στατιστικά χαμηλότερα επίπεδα *D-Dimers* ($p < 0,007$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ 3.66 \pm 1,38) από τους ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων με συμπτώματα Π.Ε. ($p < 0,007$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ 10,28 \pm 10,39). Επίσης παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς στους οποίους η Π.Ε. διαγνώστηκε τυχαία κατά τη διενέργεια CT θώρακος, εμφάνιζαν στατιστικά χαμηλότερα επίπεδα

D-Dimers ($p < 0,003$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ $3,22 \pm 1,92$) καθώς επίσης και οι ασθενείς που εμφάνισαν Π.Ε. ενώ νοσηλεύονταν για άλλη αιτία ($p < 0,008$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ $,.89 \pm 1,59$).

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
PT		
-Φυσιολογικό	30	100
aPTT		
-Φυσιολογικό	29	96,37
-παρατεταμένο	1	3,33
INR		
-φυσιολογικό	26	86,67
-παρατεταμένο	4	13,33
Ινωδογόνο		
-φυσιολογικό	8	26,67
-αυξημένο	22	73,33
D- Dimers		
-αυξημένα	30	100

Πίνακας 17Α. Δεδομένα ελέγχου πηκτικότητας που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων.

	N Statistic	Range Statistic	Minimum statistic	Maximum Statistic	Mean		Std. Statistic
					Statistic	Std. Error	
PT	30	2,70	10,80	13,50	11,9267	0,11832	0,64804
aPTT	30	19,00	22,70	41,70	27,7867	0,73131	4,00558
INR	30	0,26	0,97	1,23	1,0767	0,01320	0,07232
Ινωδογόνο	30	657,00	200,00	1,23	495,5333	26,00034	142,40974
D-Dimers	30	32,81	0,98	857,00	8,7350	1,73715	9,51479

Πίνακας 17Β. Στατιστική ανάλυση της πηκτικότητας του αίματος. Το δείγμα λήφθηκε κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων της Π.Ε.

Γ) Από την ανάλυση των βιοχημικών εξετάσεων (Πίνακες 18Α και 18Β) διαπιστώθηκε ότι:

Τα επίπεδα της ουρίας (Φ.Τ. 15-45mg/dl) ήταν φυσιολογικά στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (90%), ενώ το υπόλοιπο 10% είχε αυξημένα επίπεδα.

Τα επίπεδα της κρεατινίνης (Φ.Τ. 0,60-1,49 mg/dl) ήταν φυσιολογικά στο μεγαλύτερο ποσοστό (73,3%), αυξημένα μόλις στο 3,3%, ενώ βρέθηκαν μειωμένα βρέθηκαν στο 23,34% των ασθενών.

Τέλος τα επίπεδα των λευκωμάτων (Φ.Τ. 6,2-8,5 mg/dl) και της αλβουμίνης (Φ.Τ. 2,5-5,2 mg/dl) ήταν φυσιολογικά στα 2/3 των ασθενών, ενώ στο 1/3 ήταν κατώτερα των φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε επίσης ότι στους ασυμπτωματικούς ασθενείς που η Π.Ε. διαγνώστηκε τυχαία κατά τη διενέργεια CT θώρακος, τα επίπεδα των λευκωμάτων ήταν στατιστικά χαμηλότερα ($p < 0,005$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ 5,93 \pm 0,66) όπως και της αλβουμίνης ($p < 0,034$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ 3,18 \pm 0,59) συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα στους συμπτωματικούς ασθενείς.

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
Ουρία		
-φυσιολογική	27	90,0
-αυξημένη	3	10,0
Κρεατινίνη		
-φυσιολογική	22	73,33
-αυξημένη	1	3,33
-μειωμένη	7	23,34
Λευκώματα		
-Φυσιολογικά	20	66,67
-Ελαττωμένα	10	33,33
Αλβουμίνη		
-Φυσιολογική	20	66,67
-Ελαττωμένη	10	33,33

Πίνακας 18Α. Δεδομένα βιοχημικών εξετάσεων που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια συμπτωμάτων της Π.Ε.

	N Statistic	Range Statistic	Minimum statistic	Maximum Statistic	Mean		Std. Statistic
					Statistic	Std. Error	
Ουρία	30	115,00	13,00	128,00	40,6667	4,83387	26,47619
Κρεατινίνη	30	1,43	0,30	1,73	0,7207	0,05445	0,29821
Λευκώματα	30	3,10	5,00	8,10	6,4367	0,14179	0,77659
Αλβουμίνη	30	2,30	2,00	4,30	3,4733	0,08982	0,49196

Πίνακας 18Β. Στατιστική ανάλυση των βιοχημικών εξετάσεων. Το δείγμα λήφθηκε κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων της Π.Ε.

Δ) Από την ανάλυση των δεικτών φλεγμονώδους αντίδρασης (Πίνακες 19Α και 19Β) διαπιστώθηκε ότι:

Τα επίπεδα της *C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)* ήταν αυξημένα στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (76,67%), ενώ στο 23,33% ήταν φυσιολογικά.

Τα επίπεδα της *Προκαλσιτονίνης (PCT)* ήταν στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών φυσιολογικά (80,0%) και αυξημένα στο 20% των ασθενών. Βρέθηκαν δε, στατιστικά ψηλότερα ($p < 0,009$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ $3,05 \pm 0,49$) σε ασθενείς που έφεραν κεντρική γραμμή και εμφάνισαν Π.Ε.

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
CRP		
-Φυσιολογικά	7	23,33
-Αυξημένα	23	76,67
PCT		
-Φυσιολογικά	24	80,00
-Αυξημένα	6	20,00

Πίνακας 19Α. Επίπεδα των δεικτών φλεγμονής: C- Αντιδρώσα πρωτεΐνη και Προκαλσιτονίνη. Η λήψη των δειγμάτων έγινε κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων της Π.Ε.

	N Statistic	Range Statistic	Minimum statistic	Maximum Statistic	Mean		Std. Statistic
					Statistic	Std. Error	
CRP	30	32,04	0,36	32,40	10,6743	1,51581	8,30241
PCT	30	4,45	0,05	4,50	0,9323	0,22555	1,23538

Πίνακας 19Β. Στατιστική ανάλυση για τους δείκτες φλεγμονής: C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και την Προκαλσιτονίνη (PCT). Τα δείγματα λήφθηκαν κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων της Π.Ε

Ε) Από την ανάλυση των καρκινικών δεικτών (Πίνακες 20Α και 20Β) προέκυψε ότι:

Οι περισσότεροι ασθενείς (66,67%) είχαν αυξημένα επίπεδα του καρκινοεμβρικού αντιγόνου (CEA), 18 ασθενείς (60,0%) είχαν αυξημένα επίπεδα του Ca 19-9 και μόνο 7 ασθενείς (23,33%) είχαν αυξημένα επίπεδα του Ca 125.

Μελετώντας πόσους παθολογικούς καρκινικούς δείκτες είχαν οι ασθενείς που εμφάνισαν Π.Ε. διαπιστώσαμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (45,83%) είχε μόνο έναν παθολογικό καρκινικό δείκτη, το 12,5% είχε 2 καρκινικούς δείκτες παθολογικούς, ένα ποσοστό 12,5% είχε 3 καρκινικούς δείκτες παθολογικούς, ενώ ένα ποσοστό 29,17% δεν είχε κανένα παθολογικό καρκινικό δείκτη. Η μέτρηση των δεικτών αυτών έγινε μόνο σε όσους ασθενείς είχαν ενδείξεις, σύμφωνα με τις οδηγίες των θεραπόντων ιατρών.

Αριθμός παθολογικών καρκινικών δεικτών	Αριθμός ασθενών (N=24)	Ποσοστό (%)
Κανένας	7	29,17
Ένας	11	45,83
Δύο	3	12,5
Τρείς	3	12,5

Πίνακας 20Α. Εμφάνιση της Π.Ε. σε σχέση με τον αριθμό των παθολογικών καρκινικών δεικτών.

	N Statistic	Range Statistic	Minimum statistic	Maximum Statistic	Mean		Std. Statistic
					Statistic	Std. Error	
CEA	20	12113,20	0,70	12114,00	1103,992	751,36237	3360,195
Ca 125	7	689,20	14,10	7,3,30	239,8857	89,68634	237,28775
Ca 19-9	18	49999,70	0,30	50000,00	3032,805	2766,517	11737,34

Πίνακας 20Β. Στατιστική ανάλυση των καρκινικών δεικτών στους ασθενείς με Π.Ε.

ΣΤ) Από την ανάλυση των αερίων αίματος (Πίνακες 21Α και 21Β) προέκυψε ότι:

Το pH στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ήταν αλκαλικό (86,66%), ενώ στο 13,33% ήταν φυσιολογικό. Επίσης παρατηρήθηκε ότι ήταν στατιστικά περισσότερο αλκαλικό σε ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης ($p < 0,021$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ $7,50 \pm 0,00$), σε καπνιστές ($p < 0,022$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ $7,50 \pm 0,00$), σε ασθενείς που είχαν ιστορικό DVT ($p < 0,022$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ $7,50 \pm 0,00$), καθώς και σε ασθενείς με οίδημα κάτω άκρου ($p < 0,022$, $\text{mean} \pm \text{SD}$ $7,50 \pm 0,00$).

Τα επίπεδα του pO₂ ήταν ελαττωμένα στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (80%), ενώ μόνο σε 5 ήταν φυσιολογικά (16,67%) και μόνο σε 1 ασθενή ήταν αυξημένα (3,33%).

Τα επίπεδα του pCO₂ ήταν φυσιολογικά στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (56,67%), ενώ στο 1/3 ήταν αυξημένα και στο 10% ήταν ελαττωμένα.

Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος (Lac Φ.Τ.<1) ήταν φυσιολογικά μόνο στο 26,67% των ασθενών, ενώ στο μεγαλύτερο ποσοστό (73,33%) ήταν αυξημένα. Επίσης το Lac ήταν στατιστικά υψηλότερο στους ασθενείς με ιστορικό Σ.Ν. (p<0,032, mean±SD 1,80±0,00), στους ασθενείς που παρουσίαζαν οίδημα κάτω άκρου (p<0,023, mean±SD 1,98±0,33), στους ασθενείς που έφεραν κεντρική γραμμή (p<0,041, mean±SD 2,35±0,77) καθώς και στους ασθενείς που ήταν κλινήρεις (p<0,028, mean±SD 1,93±0,60).

Τέλος τα επίπεδα του κορεσμού (Φ.Τ. >94%) ήταν χαμηλά σε όλους τους ασθενείς που μελετήθηκαν, με στατιστικά χαμηλότερα επίπεδα στους ασθενείς που έφεραν κεντρική γραμμή (p<0,027, mean±SD 85,50±0,70).

	N Statistic	Range Statistic	Minimum statistic	Maximum Statistic	Mean		Std. Statistic
					Statistic	Std. Error	
pH	30	0,10	7,40	7,50	7,4833	0,00692	0,03790
PO ₂	30	76,00	33,00	109,00	64,3667	3,01661	26,52268
pCO ₂	30	45,00	22,00	67,00	35,5000	1,74774	9,57277
Lac	30	2,30	0,60	2,90	1,5667	0,10354	0,56711
Sat %	30	6,00	88,00	94,00	91,5667	0,36098	1,97717

Πίνακας 21Α. Στατιστική ανάλυση των δεδομένων από τα αέρια αίματος .sat: κορεσμός, Lac:γαλακτικά

	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)
pH		
-φυσιολογικό	4	13,33
-αλκαλικό	26	86,66
-όξινο	0	0
pO2		
-φυσιολογικό	5	16,67
-αυξημένο	1	3,3
-ελαττωμένο	24	80,0
pCO2		
-φυσιολογικό	17	56,67
-αυξημένο	10	33,33
-ελαττωμένο	3	10,0
Lactate		
-φυσιολογικά	8	26,67
-αυξημένα	22	73,33
Saturation (%)		
-φυσιολογικός	0	0
-ελαττωμένος	30	100

Πίνακας 21B. Ανάλυση των αποτελεσμάτων από τα αέρια αίματος.

Όλοι οι ασθενείς, μόλις διαγνώστηκαν με Π.Ε., τέθηκαν σε υποδόρια ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους σε θεραπευτική δόση προσαρμοσμένη στο βάρος τους και παρέμειναν σ' αυτή τη θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Όσο αφορά το σκεύασμα που χορηγήθηκε, οι περισσότεροι έλαβαν Tinzaparin (73,3%), ενώ 8 έλαβαν Enoxaparin (26,7%), σύμφωνα με την απόφαση που λήφθηκε από τους θεράποντες ιατρούς.

Από τους 30 ασθενείς που μελετήθηκαν οι 4 απεβίωσαν, όντας νοσηλευόμενοι, λόγω των πολλαπλών προβλημάτων από την κακοήθεια και όχι λόγω αυτής καθ' αυτής της Π.Ε (13,3%). Και οι 4 αυτοί λάμβαναν Tinzaparin σε θεραπευτική δόση.

Από τους 26 που έλαβαν εξιτήριο (86,7%) οι 25 συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπευτική δόση LMWH, ενώ ένας τέθηκε σε DOAC, σύμφωνα με τις αποφάσεις των θεραπόντων ιατρών. Τόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας όσο και στην περίοδο του follow up δεν εμφανίστηκαν καθόλου αιμορραγικά επεισόδια.

Κατά το follow up των ασθενών στους 6 μήνες η θνητότητα ήταν μηδενική, ενώ δεν παρουσίασαν υποτροπή Π.Ε. ή συμπτώματα περιφερικής φλεβικής θρόμβωσης (Πίνακας 22).

	N	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)
Είδος Αγωγής για την Π.Ε.			
-Tinzaparin	30	22	73,3
-Enoxaparin	30	8	26,7
Θνητότητα			
-Tinzaparin	30	4	13,33
-Enoxaparin	30	0	0
<i>Σύνολο</i>		4	13,33
Είδος αγωγής μετά την έξοδο			
-Tinzaparin	26	17	65,38
-Enoxaparin	26	8	30,77
-DOAC	26	1	3,85
Follow up 6 μηνών			
-Υποτροπή	26	0	0
-Θνητότητα	26	0	0

Πίνακας 22. Σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων ειδών φαρμακευτικής θεραπείας στην Π.Ε. στους καρκινοπαθείς.

Υπολογίζοντας το Khorana score (K.S.) προέκυψε ότι οι χαμηλού κινδύνου ασθενείς που εμφάνισαν Π.Ε. αποτελούσαν το 13,3 %, οι ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς (K.S.: 1 και 2) το μεγαλύτερο ποσοστό (66,3%), ενώ οι υψηλού κινδύνου ασθενείς (K.S.>3) μόνο το 6,6%. Από τα δεδομένα του Khorana score των ασθενών που απεβίωσαν προκύπτει ότι όλοι τους ανήκαν στην ομάδα του ενδιάμεσου κινδύνου (Πίνακας 23).

Khorana score	Αριθμός ασθενών (N=30)		Θνητότητα Αριθμός ασθενών (N=4)	
	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)
0	4	13,3	0	0
1	10	33,3	2	50,0
2	9	30,0	2	50,0
3	5	16,7	0	0
4	1	3,3	0	0
5	1	3,3	0	0

Πίνακας 23. Κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με το Khorana score και ποσοστό θνητότητας ανά κατηγορία (0=χαμηλού κινδύνου, 1 και 2=ενδιάμεσου κινδύνου, >3=υψηλού κινδύνου).

Τέλος υπολογίζοντας το PESI score (Pulmonary Embolism Severity Index) προέκυψε ότι οι περισσότεροι ασθενείς (43,3%) ανήκαν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου, το 26,7% ανήκε στην κατηγορία πολύ υψηλού κινδύνου, το 23,3% στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου και μόνο το 6,7% ανήκε στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου. Μελετώντας τα δεδομένα του PESI score στους ασθενείς που απεβίωσαν παρατηρήσαμε ότι το 50% αυτών ανήκε στην κατηγορία υψηλού κινδύνου, το 25% στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου και το υπόλοιπο 25% στην κατηγορία πολύ υψηλού κινδύνου (Πίνακας 24).

PESI SCORE	Αριθμός ασθενών (N=30)	Ποσοστό (%)	Θνητότητα Αριθμός ασθενών (N=4)	Ποσοστό (%)
I	0	0	0	0
II	2	6,7	0	0
III	7	23,3	1	25,0
IV	13	43,3	2	50,0
V	8	26,7	1	25,0

Πίνακας 24. Κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με το PESI score (Pulmonary Embolism Severity Index) και ποσοστό θνητότητας ανά κατηγορία. Class I (score ≤ 65): πολύ χαμηλός κίνδυνος, Class II (score 66-85): χαμηλός κίνδυνος, Class III (Score 86-105): ενδιάμεσος κίνδυνος, Class IV (Score 106-125): υψηλός κίνδυνος και Class V (Score >125): πολύ υψηλός κίνδυνος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι άντρες καρκινοπαθείς έχουν στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν Π.Ε (63,3%, $p<0,05$) απ' ότι οι γυναίκες. Επίσης φάνηκε ότι η Π.Ε. εμφανίζεται κυρίως μέσα τον πρώτο χρόνο (83,3%) και ιδίως μέσα στο 1^ο εξάμηνο (63,3%) από την έναρξη της κακοήθους νεοπλασματικής νόσου και συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς που πάσχουν είτε από καρκίνο του πνεύμονα (26,7%) είτε από καρκίνο του μαστού (20%). Η παρουσία μεταστάσεων (63,3%) καθώς και η πρόσφατη (εντός μηνός) θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φάρμακα (60%) και ιδίως με Πλατίνες (40%), αποτελούν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση της Π.Ε. Φάνηκε ακόμη ότι η μη λήψη αντιπηκτικής αγωγής στους καρκινοπαθείς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της Π.Ε. και μάλιστα σε υψηλό ποσοστό (80%). Ο καρκίνος αποτελεί ισχυρό θρομβογόνο παράγοντα, γεγονός που αποδεικνύεται από τα αποτελέσματά της παρούσας μελέτης καθώς ένα σημαντικό ποσοστό καρκινοπαθών (40%) εμφάνισε Π.Ε. χωρίς να λαμβάνει κάποιου είδους θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κ.α.).

Σε ένα σημαντικό ποσοστό (36,7%) οι ασθενείς που είχαν Π.Ε. ήταν ασυμπτωματικοί, με τη διάγνωσή της να γίνεται τυχαία, ποσοστό πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με αυτό που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία (1-5%) (70,77). Όσον αφορά δε στους συμπτωματικούς ασθενείς, το συχνότερο σύμπτωμα που εμφάνισαν (νοσηλεύόμενοι και μη) και με το οποίο ξεκίνησε η διερεύνηση της Π.Ε. ήταν η δύσπνοια σε ποσοστό 50%, που σύμφωνα και με τη διεθνή βιβλιογραφία αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα και εμφανίζεται σε ποσοστό 72,2% (78).

Από τα δεδομένα των απεικονιστικών εξετάσεων και συγκεκριμένα της CTPA προέκυψε ότι η Π.Ε. στους καρκινοπαθείς εμφανίζεται κυρίως σε κεντρικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας (73,3%) και ότι σε ένα ποσοστό 33,33% συνυπάρχει και πλευριτική συλλογή. Το triplex

των κάτω άκρων ήταν φυσιολογικό στο 70% του συνολικού αριθμού των ασθενών με Π.Ε, ήταν όμως παθολογικό σε όλους τους ασθενείς που εμφάνιζαν οίδημα κάτω άκρου, οι οποίοι ήταν κυρίως άντρες και η φλεβική θρόμβωση που βρέθηκε αφορούσε το εγγύς φλεβικό δίκτυο. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, το ποσοστό των ασθενών με Π.Ε. που εμφανίζουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κυμαίνεται από 49,2% έως 70,6% και συνήθως αφορά το εγγύς φλεβικό δίκτυο, ιδίως στους καρκινοπαθείς (79, 80).

Από τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων φάνηκε ότι ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών που εμφάνισαν Π.Ε. ήταν η χαμηλή αιμοσφαιρίνη και ο χαμηλός αιματοκρίτης, ενώ τα αιμοπετάλια ήταν φυσιολογικά στο 70% των περιπτώσεων. Ένα άλλο εργαστηριακό εύρημα ήταν ότι όλοι οι ασθενείς με Π.Ε. είχαν αυξημένα επίπεδα D-Dimers. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, τα D-Dimers παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία (80-100%) και χαμηλή προς μέτρια ειδικότητα (23-63%), καθώς και πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, κυρίως στους άνω των 65 ετών ασθενείς (81). Μία άλλη μετα- ανάλυση έδειξε ότι οι πάσχοντες από καρκίνο του πνεύμονα με Π.Ε. έχουν περισσότερο αυξημένα επίπεδα D- Dimers από αυτούς χωρίς Π.Ε.(82), ενώ σύμφωνα με άλλους μελετητές μπορεί να αποτελέσει έναν από τους καλύτερους δείκτες για την πρόβλεψη της θρομβοεμβολικής νόσου στους καρκινοπαθείς (83). Επίσης, οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη παρουσίαζαν χαμηλό κορεσμό (sat<94%) στα αέρια αίματος. Οι Becattini και συν. έδειξαν ότι οι ασθενείς με Π.Ε. είχαν στα ΤΕΠ κορεσμό $92 \pm 6\%$, ενώ σε ένα ποσοστό 44% είχαν sat<90% (84). Ο χαμηλός κορεσμός (στα<90%) αποτελεί ένα από τα στοιχεία του προγνωστικού score PESI (τόσο για τους καρκινοπαθείς όσο και τους μη) και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία αποτελεί αιτία εισαγωγής και νοσηλείας των ασθενών αυτών (85,86).

Σε αντίθεση με τη CRP που ήταν παθολογική στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (76,67%), γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην φλεγμονώδη πάθηση του καρκίνου αλλά και σε

κάποια λοίμωξη, η PCT βρέθηκε φυσιολογική στο μεγαλύτερο ποσοστό (80%) των ασθενών. Η PCT ήταν παθολογική κυρίως σε ασθενείς όπου είχαν και κάποια λοίμωξη, γεγονός που αποδεικνύει για ακόμα μία φορά την σπουδαιότητα της PCT για την διάγνωση και παρακολούθηση των λοιμώξεων σε δύσκολες ομάδες ασθενών, όπως οι καρκινοπαθείς (87), οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς (88) κ.ά.

Τέλος, τα επίπεδα των λευκωμάτων και της αλβουμίνης ήταν στατιστικά χαμηλότερα στους ασυμπτωματικούς ασθενείς από τους συμπτωματικούς. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα των λευκωμάτων στους ασυμπτωματικούς ασθενείς ήταν $<6.65\text{g/dL}$ και της αλβουμίνης $<3.77\text{g/dL}$. Σε πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι ασθενείς που εισήχθησαν επειγόντως για διάφορα παθολογικά προβλήματα και είχαν χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης, παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου (89). Μία άλλη έρευνα έδειξε ότι επίπεδα αλβουμίνης $<3.17\text{ g/dL}$ αποτελούν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την δυσμενή έκβαση της Π.Ε. (90), ενώ μία άλλη έρευνα έδειξε ότι επίπεδα αλβουμίνης $<3\text{ g/dL}$ συνδέονται με εμφάνιση μαζικής Π.Ε. (91). Δεν υπάρχει όμως καμία σχετική μελέτη που να συνδέει τα επίπεδα της αλβουμίνης ή των λευκωμάτων με την εμφάνιση της Π.Ε. σε ασυμπτωματικούς καρκινοπαθείς.

Όσον αφορά δε στη θνητότητα οφειλόμενη στην Π.Ε., στην μελέτη μας ήταν μηδενική, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τις διεθνείς μελέτες. Ωστόσο, όπως αναφέραμε, υπήρξαν 4 θάνατοι που συνέβησαν σε νοσηλεύόμενους ασθενείς μετά από ένα μήνα από την εμφάνιση της Π.Ε., οι οποίοι όμως δεν αποδόθηκαν στην Π.Ε. αλλά στην επιβαρυσμένη γενική τους κατάσταση, καθ' ότι είχαν περάσει πολλές μέρες από την εμφάνιση της Π.Ε. και οι νέες CT που είχαν γίνει έδειχναν ακτινολογική βελτίωση ως προς τα ευρήματα της Π.Ε.

Επίσης παρατηρήσαμε ότι κατά την παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν εξιτήριο, κανένας δεν απεβίωσε εξ' αιτίας νέας εμφάνισης ή υποτροπής της Π.Ε. Αξίζει να επαναλάβουμε

ότι όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύονταν, αλλά και αυτοί που έλαβαν εξιτήριο, λάμβαναν θεραπευτικά επίπεδα LMWH, πλην ενός που έπασχε από καρκίνο του πνεύμονα και ο οποίος ενώ λάμβανε LMWH σε θεραπευτικές δόσεις όσο νοσηλευόταν, έλαβε μετά την έξοδό του DOAC, το οποίο λαμβάνει μέχρι ακόμα (ένα χρόνο μετά), χωρίς να εμφανίσει υποτροπή Π.Ε. ή αιμορραγία.

Τα αποτελέσματά που διαφωνούν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας αφορούν την στατιστική υπεροχή εμφάνισης της Π.Ε. στους άντρες. Έχουν γίνει πολλές μελέτες που συγκρίνουν το φύλο με την εμφάνιση συμπτωμάτων, την έκβαση της νόσου κ.α. τόσο σε καρκινοπαθείς (92,93) όσο και σε μη καρκινοπαθείς (94), βγάζοντας διάφορα συμπεράσματα. Σε καμία όμως από αυτές δεν έχει προκύψει στατιστική διαφορά μεταξύ της εμφάνισης της Π.Ε. και του φύλου σε αντίθεση με τα δικά μας αποτελέσματα, με τις περισσότερες μελέτες να δείχνουν μικρή υπεροχή των γυναικών.

Από την μελέτη μας προέκυψε ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών είχε θετικούς καρκινικούς δείκτες, ιδίως το CEA (66,67%) και το Ca19-9 (60%). Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές η παρουσία θετικού καρκινικού δείκτη παρατηρείται στο 57,9% των καρκινοπαθών με Π.Ε.(95). Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα των καρκινικών δεικτών δεν συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης Π.Ε. (96), ενώ αντίθετα οι Xiong. και συν. (97) υποστηρίζουν ότι η ταυτόχρονη ανεύρεση τριών τουλάχιστον θετικών καρκινικών δεικτών μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό παράγοντα Π.Ε. στους καρκινοπαθείς, το οποίο όμως δεν προέκυψε από τη δική μας μελέτη.

Επίσης, διαφορά σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία παρατηρείται στην θνητότητα .Σε αντίθεση με το ποσοστό θνητότητας 13,3% που προέκυψε από τη δική μας μελέτη και που δεν οφείλεται σε αυτή καθ' αυτή την Π.Ε. αλλά στην γενική επιβαρυσμένη κατάσταση των ασθενών λόγω της κακοήθειας, η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρει ένα ποσοστό θνητότητας για τις πρώτες

30 ημέρες από την εμφάνιση της Π.Ε. στους καρκινοπαθείς (30 days mortality), γύρω στο 40% (98).

Τα αποτελέσματά μας για το Khorana score, που εκφράζει τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου σε καρκινοπαθείς (και υπολογίζεται κυρίως πριν τη λήψη χημειοθεραπείας προκειμένου να τεθούν σε αντιπηκτική αγωγή προφυλακτικά) έδειξαν ότι οι ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο (score 1 ή 2) ίσως μπορούν να επωφεληθούν από την προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικών, αν και η διεθνής βιβλιογραφία δεν δείχνει κάποιο όφελος (99,100). Ωστόσο, επειδή η παρούσα μελέτη αφορούσε καρκινοπαθείς που ήδη εμφάνισαν Π.Ε., δεν είχαμε την δυνατότητα ελέγχου της υπόθεσής μας αυτής. Το μόνο που μπορέσαμε να διαπιστώσουμε κατά την παρακολούθησή τους ήταν ότι όντας σε θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών (LMWH ή DOAC) δεν εμφάνισαν νέο θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Τέλος, τα αποτελέσματά μας για το PESI score, που εκφράζει τον κίνδυνο θανάτου ασθενών που πάσχουν από Π.Ε., έδειξαν ότι οι καρκινοπαθείς που κατατάσσονται ως υψηλού κινδύνου (class IV κατά PESI) έχουν διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης θνητότητας από τους αντίστοιχους του ενδιάμεσου και του πολύ υψηλού κινδύνου. Ωστόσο μελέτες δείχνουν ότι το PESI δεν μπορεί να εφαρμοστεί στους καρκινοπαθείς με την ίδια επιτυχία όπως στους μη καρκινοπαθείς και προτείνουν τη χρήση άλλων προγνωστικών εφαρμογών (101,102).

Αξιοσημείωτο εύρημα αποτελεί ότι ένα ποσοστό 23,3% (7 ασθενείς) εμφάνισε ΑΥ κατά την έναρξη των συμπτωμάτων της Π.Ε., εκ των οποίων μόνο 2 ασθενείς είχαν ιστορικό Α.Υ. Δεν υπάρχει κάποια εξήγηση, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, σχετικά με την εμφάνιση ΑΥ κατά την οξεία Π.Ε. Η μόνη εξήγηση που μπορεί να αποδοθεί είναι για τους μεν δύο ασθενείς με ιστορικό Α.Υ. ότι είχαν αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση, για τους δε υπολοίπους 4 ότι μπορεί να

οφείλετο στο άγχος και τον φόβο τους λόγω των συμπτωμάτων, κατά τη στιγμή της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης.

Συμπερασματικά, οι νεοπλασίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη θρομβογονικότητα, με αποτέλεσμα η εμφάνιση φλεβοθρόμβωσης αλλά και Π.Ε. στους ασθενείς αυτούς ν' αποτελεί μία σχετικά συχνή επιπλοκή. Η Π.Ε. συχνά είναι δύσκολο να προληφθεί εξ' αιτίας της δυσκολίας που έχει η χορήγηση προφυλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής, λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου που παρουσιάζουν τα νεοπλάσματα και ιδίως του γαστρεντερικού. Παρ' όλα αυτά, η υψηλή υποψία, η άμεση διάγνωση και η αντιμετώπιση έχουν σαν αποτέλεσμα την καλή έκβαση της νόσου. Η αναιμία, η χημειοθεραπεία και η ύπαρξη μεταστάσεων (προχωρημένη νόσος) φαίνεται ότι αποτελούν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση της Π.Ε. στους καρκινοπαθείς. Η CTPA αποτελεί το «gold standard» για την διάγνωση της Π.Ε., ενώ η PCT αποτελεί μία χρήσιμη εξέταση για την διάγνωση και την πορεία μίας λοίμωξης στους καρκινοπαθείς. Η κατάλληλη θεραπεία μετά την έξοδο από το νοσοκομείο μπορεί να μειώσει, αν όχι να εξαλείψει, τον κίνδυνο υποτροπής της Π.Ε. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση της αξίας των επιπέδων των λευκωμάτων και της αλβουμίνης, ως προγνωστικός δείκτης για την έγκαιρη διάγνωση της υποκλινικής/ασυμπτωματικής Π.Ε.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Laennec R.H.** “De l’ auscultation mediate”. *Brossen et Chaude*, 1819
2. **Cruveilhier J.** “Anatomie pathologique du corps humain”. *Bailliere J.B.*, 1829
3. **Rokitansky C.** “Handbuch der pathologischen Anatomie, Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie”. Wien, 1842-1846
4. **Virchow R.** “Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre”. *Berlin A. Hirschwald*, 1858
5. **McLean J.** “The thromboplastin action of cephalin”. *Amer. J. Physiol.* 1916:41:250.
6. **Murray D.G., Jaques L.B., Perrett T.S. et al.** “Heparin and the thrombosis of veins following injury”. *Surgery* 1937: 2:163.
7. **Crafoord C. and Jorpes E.** “Heparin as a prophylactic against thrombosis”. *J.A.M.A.* 1941:116:2831.
8. **Bauer, G.** “The introduction of heparin therapy in cases of early thrombosis”. *Circulation* 1959:19:108.
9. **Barritt D.W. and Jordan S.C.** “Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial”. *Lancet* 1960:1(7138):1309-1312.
10. **Trendelenburg F.** “Ueber die operative Behandlung der Embolie der Lungenarterie”. *Arch. KIM. Chir.* 1908:86:686.
11. **Kirschner M.** “Ein durch die Trendelenburgsche Operation geheilter Fall von Embolie der Arterien pulmonalis”. *Arch. KIM. Chir.* 1924:133:312.
12. **Steenburg R.W., Warren R., Wilson R.E. et al.** “A new look at pulmonary embolectomy”. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1958:107:214.
13. **Sharp E.H.** “Pulmonary embolectomy: Successful removal of a massive pulmonary embolus with the support of cardiopulmonary bypass. A case report”. *Ann. Surg.* 1962:156(1):1-41.
14. **National Institutes of Health** “What Is Pulmonary Embolism?” *NHLBI*. 2011.
15. **Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., et al.** “Thrombosis: a major contributor to global disease burden”. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014:34(11):2363–2371.
16. **Keller K., Hobohm L., Ebner M., et al.** “Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany”. *Eur Heart J.* 2020:41(4):522-529.

17. **Wendelboe A.M., Raskob G.E.** “Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects”. *Circ Res* 2016;118(9):1340–1347.
18. **Konstantinides S.V., Barco S., Lankeit M., et al.** “Management of pulmonary embolism: an update”. *J Am Coll Cardiol* 2016: 67(8):976–990.
19. **Cisico S., Vacirca S.R., Basso C., et al.** “A rare case of a cardiac calcified thrombus originating from right atrium and inferior vena cava”. *J Card Surg.* 2020;35(3):703-705.
20. **Ma G., Wang D., He Y., et al.** “Pulmonary embolism as the initial manifestation of right atrial myxoma: A case report and review of the literature”. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(51):e18386.
21. **Ginsburg K.S., Liang M.H., Newcomer L., et al.** “Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis”. *Ann Intern Med.* 1992;117(12):997–1002.
22. **Waisayarat J., Plumworasawat S., Vilaiyuk S., et al.** “Intracardiac thrombus in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome: an autopsy case report and review of the literature”. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:253-258.
23. **Prandoni P., Bilora F., Marchiori A., et al.** “An association between atherosclerosis and venous thrombosis”. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1435–1441.
24. **Corrigan D., Prucnal C., Kabrhel C.** “Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients”. *Clin Exp Emerg Med.* 2016;3(3):117–125.
25. **Rogers M.A., Levine D.A., Blumberg N., et al.** “Triggers of hospitalization for venous thromboembolism”. *Circulation* 2012;125(17):2092–2099.
26. **Maqsood M.H., Mirza N., Hanif M.A., et al.** “Clinical Presentation, Diagnosis, and Management of Air Embolism During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography”. *Gastroenterology Res.* 2019;12(6):283-287.
27. **Gangaraju R., Reddy V.V., Marques M.B.** “Fat Embolism Syndrome Secondary to Bone Marrow Necrosis in Patients with Hemoglobinopathies”. *South Med J.*,2016;109(9):549-53.
28. **Pantaleo G., Luigi N., Federica T., et al.** “Amniotic fluid embolism: review”. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2014;14(14):1163–1167.

29. **Ho V.T., Rothenberg K.A., McFarland G., et al.** “Septic Pulmonary Emboli From Peripheral Suppurative Thrombophlebitis: A Case Report and Literature Review”. *Vasc Endovascular Surg.* 2018;52(8):633-635.
30. **Khomenko I., Tsema I., Shklyarevych P., et al.** “Pulmonary artery embolism by a metal fragment after a booby trap explosion in a combat patient injured in the armed conflict in East Ukraine: a case report and review of the literature”. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):330.
31. **Watanabe T., Yokoe M., Noguchi Y.** “Septic pulmonary embolism associated with periodontal disease: a case report and literature review”. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):74.
32. **Sejben A., Tiszlavicz L., Furák J., et al.** “Intimal sarcoma of pulmonary arteries”. *Orv Hetil.* 2020;161(6):232-236.
33. **Smulders Y.M.** “Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction”. *Cardiovasc Res* 2000;48(1):23–33.
34. **Lankhaar J.W., Westerhof N., Faes T.C., et al.** “Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension”. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(4):H1731–H1737.
35. **Molloy W.D., Lee K.Y., Girling L., et al.** “Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism”. *Am Rev Respir Dis,* 1984;130(5):870-874.
36. **Marcus J.T., Gan C.T., Zwanenburg J.J., et al.** “Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling”. *J Am Coll Cardiol,* 2008;51(7):750-757.
37. **Mauritz G.J., Marcus J.T., Westerhof N., et al.** “Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction”. *Heart,* 2011;97(6):473-478.
38. **Begieneman M.P., van de Goot F.R., van der Bilt I.A., et al.** “Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart”. *Heart,* 2008;94(4):450-456.

39. **Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J., et al.** “Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis”. *N Engl J Med*, 1986;315(18):1109-1114.
40. **Burrowes K.S., Clark A.R., Tawhai M.H.** “Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion”, *Pulm Circ*,2011;1(3):365-376.
41. **Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al.** “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)”. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647.
42. **Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli g., et al.** “2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)”. *Eur Heart J*: 2014;35(43):3033–3080.
43. **Ishaaya E., Tapson V.F.** “Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism”. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-44.
44. **Rodger M.A., Carrier M., Jones G.N., et al.** “Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism”. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2105–2108.
45. **Shopp J.D., Stewart L.K., Emmett T.W., et al.** “Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis”. *Acad Emerg Med* 2015;22(10):1127–1137.
46. **Freund Y., Cachanado M., Aubry A., et al.** “Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk. Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial”. *JAMA*. 2018;319(6):559–566.
47. **Stein P.D., Terrin M.L., Hales C.A., et al.** “Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease”. *Chest*. 1991;100(3):598–603.
48. **Aujesky D., Roy P.M., Guy M., et al.** “Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism”. *Thromb Haemost*. 2006;96(4):478–482.

49. **Kabrhel C., Mark Courtney D., Camargo C.A., et al.** “Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism”. *Acad Emerg Med.* 2010;17(6):589–597.
50. **Vanni S., Socci F., Pepe G., et al.** “High Plasma Lactate Levels Are Associated With Increased Risk of In-hospital Mortality in Patients With Pulmonary Embolism”. *Acad Emerg Med.* 2011;18(8):830-835.
51. **Vanni S., Jimenez D., Nazerian P., et al.** “Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate”. *Thorax* 2015;70(4):333–338.
52. **Moore A.E., Wachsmann J., Chamrathy M.R., et al.** “Imaging of acute pulmonary embolism: an update”. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):225-243.
53. **Dogan H., de Roos A., Geleijns J., et al.** “The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism”. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(4):307–316.
54. **PIOPED Investigators.** “Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED)”. *JAMA.* 1990;263(20):2753–2759.
55. **Barrios D., Morillo R., Lobo J.L., et al.** “Assessment of right ventricular function in acute pulmonary embolism”. *Am Heart J.* 2017;185:123–129.
56. **Zuin M., Rigatelli G., Carraro M. et al.** “Systemic thrombolysis in haemodynamically unstable pulmonary embolism: the earlier the better?”. *Thromb Res.* 2019;173:117–123.
57. **Joint Formulary Committee.** “Dabigatran etexilate. British National Formulary (online) London”. *BMJ Group and Pharmaceutical Press* 2019.
58. **Bouillaud S., Bouillaud J.** “De l' Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general”. *Arch Gen Med,* 1823;1:188-204.
59. **Timp, J.F., Braekkan, S.K., Versteeg H.H., et al.** “Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis”. *Blood* 2013;122(10):1712–1723.
60. **Callander N., Rapaport S.I.** “Trousseau's syndrome”. *Western Journal of Medicine.* 1993;158(4):364–371.

61. **Samuels M.A., King M.E., Balis U.** “Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 31-2002. A 61-year-old man with headache and multiple infarcts”. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(15):1187–1194.
62. **Timp, J.F., Braekkan, S.K., Versteeg, H.H., et al.** “Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis”. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723.
63. **Bick R.L.** “Cancer-associated thrombosis”. *N Engl J Med.* 2003;349(2):109-111.
64. **Donnellan E., Kevane B., Bird B.R. et al.** “Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management”. *Curr Oncol.* 2014;21(3):134-143.
65. **Winter P.C.** “The pathogenesis of venous thromboembolism in cancer: emerging links with tumour biology”. *Hematol Oncol.* 2006;24(3):126-133.
66. **Mukai M., Oka T.** “Mechanism and management of cancer-associated thrombosis”. *J Cardiol.* 2018;72(2):89-93.
67. **Rak J., Yu J.L., Luyendyk J., et al.** “Oncogenes, trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans”. *Cancer Res.* 2006;66(22):10643-10646.
68. **Shinagare A.B., Guo M., Hatabu H., et al.** “Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center”. *Cancer.* 2011;117(16):3860–3866.
69. **Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. Jr, et al.** “Cancer-associated thrombosis: the when, how and why”. *Eur Respir Rev* 2019;28(151):180119.
70. **Donadini, M.P., Dentali, F., Squizzato, A. et al.** “Unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a narrative review with pooled data”. *Intern Emerg Med* 2014;9(4):375–384.
71. **Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., et al.** “Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014”. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654–656.
72. **Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al.** “Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, a population-based case-control study”. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-815.

73. **Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D., et al.** “Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study.”. *Arch Intern Med* 2000;160(6):761-768.
74. **Haddad, T.C., Greeno, E.W.** “Chemotherapy-induced thrombosis”. *Thrombosis Research*, 2006;118(5):555–568.
75. **Riondino, S., Ferroni, P., Zanzotto, F.M., et al.** “Predicting VTE in Cancer Patients: Candidate Biomarkers and Risk Assessment Models”. *Cancers (Basel)* 2019;11(1):95.
76. **Zahir, M.N., Shaikh, Q., Shabbir-Moosajee M., et al.** “Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy - a cohort study”. *BMC Cancer* 2017;17(1):57.
77. **van Es N, Bleker S.M., Di Nisio M.** “Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism”. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S172-S178.
78. **Sawant S.P., Banumathy S., Daddi A., et al.** “Pulmonary embolism in cancer patients”. *Indian J Cancer.* 2012;49(1):119-124.
79. **Sane M.A., Laukkanen J.A., Granér M.A., et al.** “Pulmonary embolism location is associated with the co-existence of the deep venous thrombosis”. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(5):188-192.
80. **Hirmerova J., Seidlerova J., Chudacek Z.** “The Prevalence of Concomitant Deep Vein Thrombosis, Symptomatic or Asymptomatic, Proximal or Distal, in Patients With Symptomatic Pulmonary Embolism”. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(8):1352-1357.
81. **Crawford F., Andras A., Welch K., et al.** “D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism”. *Cochrane Database Syst Rev.*2016;2016(8):CD010864.
82. **Hua X., Han S.H., Wei S.Z. et al.** “Clinical features of pulmonary embolism in patients with lung cancer: A meta-analysis.” *PloS one* 2019; 14(9):e0223230.
83. **Pabinger I., Thaler J., Ay C.** “Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer”. *Blood.* 2013;122(12):2011-2018.

84. **Becattini C., Vedovati M.C., Pruszczyk P., et al.** “Oxygen saturation or respiratory rate to improve risk stratification in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism”. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2397-2402.
85. **Reschen M.E., Raby J., Bowen J., et al.** “A retrospective analysis of outcomes in low- and intermediate-high-risk pulmonary embolism patients managed on an ambulatory medical unit in the UK”. *ERJ Open Res.* 2019;5(2):00184-2018.
86. **Erol S., Gürün Kaya A., Arslan Ciftçi F., et al.** “Is oxygen saturation variable of simplified pulmonary embolism severity index reliable for identification of patients, suitable for outpatient treatment”. *Clin Respir J.* 2018;12(2):762-766.
87. **Durnaś B., Wątek M., Wollny T., et al.** “Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections”. *Onco Targets Ther.* 2016;9:469-475.
88. **Χλαπουτακης Σ.** “Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις” *Εκδ. Σιδέρης* 2014.
89. **Chi G., Gibson C.M., Liu Y., et al.** “Inverse relationship of serum albumin to the risk of venous thromboembolism among acutely ill hospitalized patients: Analysis from the APEX trial”. *Am J Hematol.* 2019;94(1):21-28.
90. **Tanık V.O., Çınar T., Karabağ Y., et al.** “The prognostic value of the serum albumin level for long-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism”. *Clin Respir J.* 2020:10.1111/crj.13176.
91. **Omar H.R., Mirsaeidi M., Rashad R., et al.** «Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism». *Medicina (Kaunas).* 2020;56(1):26.
92. **Martín-Martos F., Trujillo-Santos J., Barrón M., et al.** “Gender differences in cancer patients with acute venous thromboembolism”. *Thromb Res.* 2015;135 Suppl 1:S12-S15.
93. **Deng X., Li Y., Zhou L., et al.** “Gender Differences in the Symptoms, Signs, Disease History, Lesion Position and Pathophysiology in Patients with Pulmonary Embolism”. *PLoS One* 2015;10(7):e0133993.
94. **Farge, D., Le Maignan, C., Doucet, L., et al.** “Women, thrombosis, and cancer”. *Thrombosis Research* 2019;181 Suppl 1:S47-S53.

95. **Awkar N., Amireh S., Rai S., et al.** “Association between Level of Tumor Markers and Development of VTE in Patients with Pancreatic, Colorectal and Ovarian Ca: Retrospective Case-Control Study in Two Community Hospitals”. *Pathol Oncol Res.* 2018;24(2):283-287.
96. **Rai S., Awkar N., Katpally R., et al.** “Association between level of tumor markers and development of venous thromboembolism in patients with pancreatic, colorectal and ovarian cancer: A retrospective case-control study”. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33:15 suppl.:e14565-e14565
97. **Xiong W., Zhao Y., Xu M., et al.** “The relationship between tumor markers and pulmonary embolism in lung cancer”. *Oncotarget.* 2017;8(25):41412–41421.
98. **Font C., Carmona-Bayonas A., Beato C., et al.** «Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study». *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600282.
99. **Bao Y., Gao B., Yan P., et al.** “The effectiveness and safety of thromboprophylaxis in cancer patients based on Khorana score: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials”. *Clinical & Translational Oncology*:2020. DOI: 10.1007/s12094-020-02336-4.
100. **Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., et al.** “Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer”. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711–719.
101. **Posch F., Ay C.** “Symptoms, signs, suspicion and setting: a PESI score for cancer-associated pulmonary embolism?” *Eur Respir J* 2017;49(1):1602225.
102. **Mulder I., Candeloro M., Kamphuisen W., et al.** “The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis”. *Haematologica.* 2019;104(6):1277-1287.