



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΗΠΑΡΙΝΩΝ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΣΤΗΝ
ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ”**

**ΒΑΒΑΧΕΒΑ-ΥΑΓΕΝΑ ΙΛΚΑ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ
Γ.Ν.Α ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
Απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
“Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή”

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, ΤΕΙ Θεσσαλίας, Τμήμα Νοσηλευτικής

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, ΤΕΙ Θεσσαλίας, Τμήμα Νοσηλευτικής

2. Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστημίο Θεσσαλίας

3. Ουρανία Κώτσιου, Πανεπιστημιακή Υπότροφος Πνευμονολογικής Κλινική
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό Μέλος:

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής-Ενδοαγγειακής
Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίο Θεσσαλίας

Τίτλος Εργασίας στα Αγγλικά:

**THE ROLE OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN IN PRIMARY
PREVENTION OF PULMONARY EMBOLISM IN CANCER PATIENTS**

ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του μεταπτυχιακού προγράμματος αντιθρομβωτική αγωγή στην περιφερική αρτηριακή νόσο στο τμήμα ιατρικής σχολής επιστημών υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους της Σχολής.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

All rights reserved.

ΔΗΛΩΣΗ-ΒΕΒΑΙΩΣΗ, ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

Βεβαιώνω, ότι η παρούσα εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Τις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω, τις έχω παραθέσει στο κεφάλαιο βιβλιογραφίας, της παρούσης εργασίας.

Όνοματεπώνυμο: BABACHEVA-VAGENA ILKA

Υπογραφή

[3]

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κυρία Φωτεινή Μάλλη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις της, την επιμονή της, το αμείωτο ενδιαφέρον της, τη συμπαράστασή της, τη συνεχή της υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης, ευχαριστώ τον καθηγητή, κύριο Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη και την πανεπιστημιακή υπότροφο, κυρία Ουρανία Κώτσιου, για τις εποικοδομητικές τους υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Επιπλέον, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στη γραμματεία του μεταπτυχιακού και συγκεκριμένα την κυρία Ξανθή Σάκκα για την υποστήριξη και βοήθειά της, καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού.

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η ανάπτυξη κακοηθειών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής εμβολής και σε μικρότερο βαθμό αρτηριακής θρόμβωσης. Η διαχείριση της πνευμονικής εμβολής σε καποιους ασθενείς περιλαμβάνει θρομβολυτική θεραπεία και σε σχεδόν όλους χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Οι αρχές διαχείρισης οξείας φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο είναι ίδιες με εκείνη για τους ασθενείς χωρίς καρκίνο, με την αντιπηκτική θεραπεία να είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μια όσο το δυνατόν πληρέστερη καταγραφή των νέων δεδομένων σχετικά με την πρωτογενή πρόληψη της πνευμονικής εμβολής σε καρκινοπαθείς εστιάζοντας στον ρόλο των ηπαρίνων χαμηλού μοριακού βάρους. Για την ολοκλήρωση της εργασίας πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στην διεθνή και εγχώρια σύγχρονη βιβλιογραφία.

Μεθοδολογία: Η ερευνητική διαδικασία έγινε με την χρήση του διαδικτύου. Συγκεκριμένα οι επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane και Google Scholar χρησιμοποιήθηκαν για την συγκέντρωση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση έγινε την χρονική περίοδο Φεβρουάριος- Μάρτιος 2021.

Αποτελέσματα: Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλαμβάνονται 5 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι οποίες συνολικά αποδεικνύουν ότι αν και η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης εμβολής από 3-8% σε σχέση με ασθενείς στους οποίους δεν χορηγείται κανένα είδος θρομβοπροφύλαξης. Επίσης δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ηπαρίνων αναφορικά με τα ποσοστά θρομβοπροφύλαξης, ακόμα και αν γίνει προσαρμογή για το είδος καρκίνου. Τέλος τα αποτελέσματα δείχνουν ελαφρά αυξημένα ποσοστά κινδύνου εμφάνισης ήπιων έως σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς στους οποίους η θρομβοπροφύλαξη γίνεται με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Συμπεράσματα: Με βάση τα αποτελέσματά μας συμπεραίνουμε ότι η πρωτογενής πρόληψη της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με καρκίνο αφορά συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: αντιθρομβωτική θεραπεία, καρκίνος, φλεβική εμβολή, πνευμονική εμβολή

ABSTRACT

Introduction: Many studies have confirmed that the development of malignancies increases the risk of pulmonary embolism and to a lesser extent also arterial thrombosis. Management of pulmonary embolism in all patients includes: thrombolytic therapy and immediate systemic anticoagulant. The principles for managing acute venous thromboembolism in cancer patients are the same as for non-cancer patients, with anticoagulant therapy being the cornerstone of treatment.

Aims and Objectives: The aim of this study is to investigate the role of low molecular weight heparin in the primary prevention of pulmonary embolism in patients with cancer. To this end we performed a literature review in the international and national contemporary bibliography.

Methodology: The research process was done using the internet. Specifically, the scientific databases PubMed, Cochrane and Google scholar were used to compile the existing literature. The search was conducted in the period February-March 2021.

Results: The present review includes 5 randomized control trials that demonstrate that although administration of thromboprophylaxis with low molecular weight heparin may reduce the risk of embolism by 3-8% compared to patients who do not receive any thromboprophylaxis. There are also no significant differences between different heparins in terms of thromboprophylaxis rates, even when adjusted for the type of cancer. Finally, the results show a slightly increased risk of mild to severe hemorrhagic events in patients in whom thromboprophylaxis is performed with low molecular weight heparin.

Conclusions: Taking into account ongoing studies in this area and previous data, it is concluded that low molecular weight heparins are effective in the prevention of pulmonary embolism in cancer patients.

Keywords: anticoagulant therapy, cancer, venous embolism, pulmonary embolism

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	σελ.8-14
Κεφάλαιο 2 Ερευνητική Μεθοδολογία	σελ.15-17
2.1 Σκοπός	
2.2 Υλικό και Μεθοδολογία	
2.3 Αξιοπιστία Συμπεριλαμβανομένων Μελετών	
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης και Αξιολόγησης	σελ.18-21
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση Αποτελεσμάτων	σελ.22-25
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	σελ.26
Βιβλιογραφία	σελ.27-31

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι δύο εκδηλώσεις της ίδιας υποκείμενης διαταραχής, της φλεβικής θρομβοεμβολής (Stein, 2016). Η φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται συνήθως ως αποτέλεσμα του συνδυασμού τριών πιθανών αιτιολογικών παραγόντων (τριάδα του Virchow), συγκεκριμένα μιας φλεβικής ενδοθηλιακής βλάβης (π.χ. προηγούμενος θρόμβος ή/και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση), υπερπηκτικότητας (π.χ. κακοήθεια ή κληρονομική θρομβοφιλία) και φλεβικής στάσης (π.χ., παρατεταμένη ακινητοποίηση ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) (Stein, 2016). Αρκετές θεραπείες καρκίνου μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε θρόμβους αίματος, όπως χημειοθεραπεία (Orpelt, Betbadal&Nayak, 2015) και ορμονική θεραπεία (Vinogradova, Coupland&Hippisley-Cox, 2019). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, είναι κλινίρεις ή έχουν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών θρόμβων (BhagyaRaoetal., 2012).

Πριν από σχεδόν δύο αιώνες, ο Bouillaud συσχέτισε την παρουσία καρκίνου με την ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολής (De Stefano, 2018). Από τότε, πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η ανάπτυξη κακοηθειών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής εμβολής και σε μικρότερο βαθμό αρτηριακής θρόμβωσης (Heitetal., 2000, Bulleretal., 2007, Weeksetal., 2020). Οι συνέπειες της φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο δεν μπορούν να υποτιμηθούν, καθώς σχετίζονται με νοσηρότητα και θνησιμότητα (Delluc&Clemons, 2018). Η φλεβική θρομβοεμβολή στον καρκίνο έχει αυξημένη συχνότητα λόγω της παρουσίας μεγάλου αριθμού παραγόντων κινδύνου. Στο ένα τρίτο των ασθενών, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση συνοδεύεται από συμπτωματική πνευμονική εμβολή, ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς εμφανίζεται μόνο η πρώτη. Περίπου 1-2% των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο προκαλούνται από πνευμονική εμβολή. Αυτοί οι θρόμβοι μπορούν να διακόψουν την παροχή αίματος στους πνεύμονες και είναι δυνητικά θανατηφόροι. Περίπου 5-10% της πνευμονικής εμβολής καταλήγει σε θάνατο (Timpetal., 2013).

Από όλους τους αιτιολογικούς και προδιαθεσικούς παράγοντες, ο καρκίνος από μόνος του σχετίζεται με 4,1 φορές υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης και αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σε 6,5 φορές σε καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία (Tafur et al., 2011, Timpetal., 2013). Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει μια συνολική επταπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο, με τον ακριβή κίνδυνο να ποικίλλει ανάλογα με την κύρια θέση του καρκίνου - 1,6 φορές στους καρκίνους της

κεφαλής και του λαιμού και 28 φορές στους αιματολογικούς καρκίνους (BhagyaRaoetal., 2012, Walker et al., 2013).

Οι καρκινοπαθείς ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση έχουν διπλάσιο κίνδυνο μετεγχειρητικής φλεβικής θρομβοεμβολής και μη θανατηφόρου επεισοδίου πνευμονικής εμβολής και τρεις φορές τον κίνδυνο θανατηφόρου επεισοδίου πνευμονικής εμβολής, σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για καλοήγη νόσο, παρά τη χρήση θρομβοπροφύλαξης (Prandonietal., 2002). Στο πρόγραμμα RISTOS, ένα διαδικτυακό υποψήφιο μητρώο, 2372 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γενική, ουρολογική ή γυναικολογική χειρουργική επέμβαση για καρκίνο αξιολογήθηκαν (Agnellietal., 2006). Από αυτούς, το 82% είχε λάβει προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο, αλλά η συχνότητα εμφάνισης κλινικά εμφανούς φλεβικής θρομβοεμβολής και θανατηφόρου φλεβικής θρομβοεμβολής ήταν 2,1% και 0,8%, αντίστοιχα. Σημαντικά, τα περισσότερα συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής εμφανίστηκαν μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και η φλεβική θρομβοεμβολή βρέθηκε να είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου στις 30 ημέρες μετεγχειρητικά (Agnellietal., 2006).

Θρομβωτικά επεισόδια σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να εκδηλωθούν ως μεταναστευτική επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα, πολύ γνωστή ως σύνδρομο Trousseau, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, όπως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και πνευμονική εμβολή (Iorga et al., 2019). Η κατάσταση ενεργοποίησης της πήξης στον καρκίνο έχει ένα πολυπαραγοντικό υπόβαθρο. Οι όγκοι μπορεί να εκφράζουν προθρομβωτικά μόρια. Ορισμένα καρκινικά κύτταρα παράγουν ουσίες όπως πρωτεάσες κυστεΐνης ή / και σερίνης, οι οποίες συμβάλλουν άμεσα στην πήξη ενεργοποιώντας τον παράγοντα X. Είναι επίσης δυνατό για τον όγκο να παράγει ιστικό παράγοντα (tissue factor, TF), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης του αίματος. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν επίσης να προάγουν την πήξη έμμεσα, εκκρίνοντας παράγοντα νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor, TNF) και πρωτεΐνες τύπου ιντερλευκίνης που δρουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μονοκύτταρα, διεγείροντας την έκκριση προθρομβωτικών μορίων, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων (Biedka, Ziółkowska&Widorbska, 2012).

Η κλινική παρουσίαση της πνευμονικής εμβολής είναι συχνά μη ειδική. Τα τυπικά της συμπτώματα είναι δύσπνοια, πόνος στο στήθος, λιποθυμία, αιμόπτυση και βήχας. Τα συμπτώματα μπορεί συχνά να υποδηλώνουν αναπνευστική λοίμωξη, εξέλιξη του καρκίνου ή

επιπλοκή της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Σε 5-10% των περιπτώσεων εμφανίζεται στηθαγχικό άλγος (Morrone&Morrone, 2018).Μια φυσική εξέταση του ασθενούς συχνά αποκαλύπτει ταχυκαρδία, ταχύπνοια και μη ειδικά ακροαστικά ευρήματα στο θώρακα. Μπορεί να υπάρχουν χαρακτηριστικά καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (Morrone&Morrone, 2018). Μόνο το 1/3 των ασθενών έχει κλινικά συμπτώματα συνυπάρχουσας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Η κλινική εικόνα και η πορεία της οξείας πνευμονικής εμβολής εξαρτώνται από τον αριθμό και τη διάμετρο των αποφραγμένων αρτηριών και τις καρδιοαναπνευστικές εφεδρείες. Μερικές φορές το πρώτο σύμπτωμα της πνευμονικής εμβολής είναι η καρδιακή ανακοπή ή η εικόνα πνευμονικού οίδηματος (Morrone&Morrone, 2018).

Η συμπτωματολογία της πνευμονικής εμβολής μπορεί να ομοιάζει με εκείνη των πνευμονία μεταστάσεων ή των παρενεργειών της ογκολογικής θεραπείας (ακτινοθεραπεία ή / και χημειοθεραπεία) (Hamad et al., 2011). Επιπλέον, τα κλινικά συμπτώματα και τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά της πνευμονικής εμβολής συνήθως δεν είναι αρκετά συγκεκριμένα για να τη διακρίνουν από την εμβολή που προκαλείται από καρκινικά κύτταρα. Ο καρκίνος του στομάχου είναι η πιο κοινή πηγή μικροεμβολής στους πνεύμονες που σχετίζεται με τον καρκίνο. Μεταξύ των λιγότερο συχνών εστιών της πρωτοπαθούς πνευμονικής εμβολής είναι η ύπαρξη όγκων που βρίσκονται στο βρογχικό δένδρο, τον μαστό, τον προστάτη και το πάγκρεας (Biedka, Ziólkowska&Windorbska, 2012).

Η διαχείριση της πνευμονικής εμβολής σε κάποιους ασθενείς περιλαμβάνει τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας (υψηλού κινδύνου πνευμονική εμβολή). Η βάση της θεραπείας είναι η αντιπηκτική αγωγή (από του στόματος ή ενέσιμη) και αφορά όλους τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αντένδειξη στη χορήγησή της (π.χ. αιμορραγία). Οι αρχές διαχείρισης οξείας φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο είναι ίδιες με εκείνη για τους ασθενείς χωρίς καρκίνο, με την αντιπηκτική θεραπεία να είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας. Ωστόσο, η θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο έχει υψηλότερα από τα συνηθισμένα ποσοστά υποτροπής. Επιπλέον, η θεραπεία μπορεί να περιπλέκεται από συννοσηρότητες και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (Wang, Li&Garcia, 2018). Σε γενικές γραμμές, οι συστάσεις στην Ελλάδα είναι σύμφωνες με τις κατευθυντήριες γραμμές που εκδόθηκαν το 2016 από το American College of ChestPhysicians (ACCP), το 2019 από την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO), το 2018 από το NationalComprehensiveCancerNetwork (NCCN), το 2018 και το 2019 από τη Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH), το 2019 από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία /

Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία, και το 2021 από την Αμερικανική Εταιρεία Αιματολογίας (Κωνσταντινίδης & Χαλικιάς, 2014).

Η ασπιρίνη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο το οποίο θεωρείται ευεργετικό στην πρόληψη σημαντικών θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο λόγω της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της. Όμως, για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε νοσοκομειακούς ασθενείς τα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με τον προστατευτικό της ρόλο δεν επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά της (Lietal., 2020). Ως εκ τούτου, η ασπιρίνη δεν συνιστάται ως πρωταρχικός τρόπος φαρμακοπροφύλαξης για τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Η βαρφαρίνη είναι ένας ανταγωνιστής της βιταμίνης K που παρεμβαίνει στη σύνθεση των παραγόντων πήξης και έτσι αποτρέπει τη θρόμβωση. Για πάνω από 50 χρόνια αποτελούσε αναπόσπαστο μέρος του αντιπηκτικού σχήματος για την προφύλαξη και τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής. Αλλά η χρήση της αντικαταστάθηκε σταδιακά από τα νεότερα αντιπηκτικά (direct oral anticoagulants) (Wang, Li&Garcia, 2018). Αυτό συμβαίνει επειδή, παρόλο που είναι αποτελεσματική, η χρήση της θεραπείας με βαρφαρίνη εμφανίζει ιδιαίτερα προβλήματα. Το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της βαρφαρίνης είναι καθυστερημένης έναρξης και παρατεταμένης διάρκειας, ενώ η κάθαρση μειώνεται περαιτέρω σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, απαιτώντας έτσι συχνή δειγματοληψία αίματος για εργαστηριακή παρακολούθηση σε μια προσπάθεια διατήρησης επαρκούς, αλλά όχι υπερβολικής δόσης (Wang, Li&Garcia, 2018). Η επίτευξη και η διατήρηση του στοχευμένου διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (internationalnormalizedratio ή INR) με την δια στόματος χορήγηση βαρφαρίνη μπορεί να είναι δυσκολότερη σε καρκινοπαθείς λόγω της συνύπαρξης ανορεξίας. Η φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης επηρεάζεται από τη διατροφή και άλλα φάρμακα (Wang, Li&Garcia, 2018). Η ανάγκη για συχνές επεμβατικές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ορισμένους καρκινοπαθείς (π.χ. θεραπευτική παρακέντηση) οδηγεί σε διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής που οδηγεί σε ακανόνιστα INR (Loprinzi et al., 2017). Η φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης μεταβάλλεται μέσω αλληλεπίδρασης με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, ιδιαίτερα φθοροουρακίλη (5-FU), φθοριοπυριμιδίνες, καπεσιταβίνη, ερλοτινίμη και σοραφενίμη, οδηγώντας σε αύξηση της τιμής INR και προδιάθεση για αιμορραγία (Mizota et al., 2011, Giunta, 2010). Επίσης, οι καρκινοπαθείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη αναφέρουν ότι εμφανίζουν υποτροπιάζουσα θρόμβωση και αιμορραγικές εκδηλώσεις, συχνότερα σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς καρκίνο, παρά τη στενή συντήρηση του στόχου INR και στις δύο ομάδες (Brown, 2012).

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (unfractionated heparin, UFH) αποτελεί ένα ετερογενές μείγμαθειικών βλεννοπολυσακχαριτών που κυμαίνονται από 3000 έως 30.000 Daltons σε μοριακό βάρος (Garcia et al., 2012). Μερικά από αυτά τα μόρια διαθέτουν αλληλουχία πεντασακχαρίτη που δεσμεύει και ενεργοποιεί την αντιθρομβίνη III στο πλάσμα. Αυτό το σύμπλοκο στη συνέχεια αναστέλλει τη δράση της ενεργοποιημένης θρομβίνης (παράγοντας IIa) και του παράγοντα Xa και επομένως οδηγεί σε αντιπηκτικό αποτέλεσμα. η UFH μπορεί να χορηγηθεί είτε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια ένεση και τα αποτελέσματά της μπορούν να αντιστραφούν γρήγορα και πλήρως με έγχυσηθειικής πρωταμίνης(Garciaetal., 2012),

Σε μια πρώιμη προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που διεξήχθη σε 178 χειρουργικούς ασθενείς, χρησιμοποιώντας UFH για πρωτοπαθή προφύλαξη έναντι εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (deep vein thrombosis, DVT), η ομάδα που έλαβε UFH είχε 13,3% επίπτωση DVT, ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 35,8% ($p < 0.001$) (Remetal., 1975). Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε σχετική μείωση του κινδύνου κατά 25% σε ασθενείς χωρίς καρκίνο και 55% σχετική μείωση κινδύνου σε ασθενείς με καρκίνο (Remetal., 1975). Σε μια παρόμοια προοπτική ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη σε 820 χειρουργικούς ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης DVT στην ομάδα ελέγχου ήταν 16%, ενώ στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ήταν 4,2%, με μια μικρή αύξηση στις μικρές επιπλοκές που αναφέρθηκαν στην ομάδα που έλαβε θεραπεία. Η ανάλυση υποομάδας έδειξε σχετική μείωση κινδύνου κατά 18% σε ασθενείς χωρίς καρκίνο και 39% σχετική μείωση κινδύνου σε καρκινοπαθείς (Gallusetal., 1976). Έτσι, αυτές οι πρώτες δοκιμές και οι επακόλουθες μετα-αναλύσεις και πολυκεντρικές δοκιμές τόνισαν έντονα το όφελος της προφύλαξης με UFH σε χειρουργικούς ασθενείς, ειδικά σε εκείνους τους ασθενείς που ταυτόχρονα είχαν καρκίνο (Lee&Peterson, 2013).

Παρά την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητά της σε αυτήν την ομάδα ασθενών, ορισμένα μειονεκτήματα περιορίζουν τη χρήση της UFH. Η φαρμακοκινητική της UFH είναι απρόβλεπτη και επηρεάζεται από τη δέσμευσή της σε πρωτεΐνες πλάσματος, επιφάνειες ενδοθηλιακών κυττάρων, μακροφάγα και άλλα αντιδραστήρια οξείας φάσης, προκαλώντας έτσι μεταβλητότητα στην αντιπηκτική απόκριση, η οποία απαιτεί παρακολούθηση των τιμών του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) σε ασθενείς (Garciaetal., 2012). Επίσης, η αλληλεπίδραση των μορίων UFH με τον παράγοντα αιμοπεταλίων 4 και τη δημιουργία αντισωμάτων IgG που εξαρτώνται από ηπαρίνη μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (heparin induced thrombocytopenia, HIT), όπου η απελευθέρωση προ-πηκτικών μικροσωματιδίων (όπως η θρομβίνη) που συμβαίνει στην

συστημική κυκλοφορία, οδηγεί σε διάδοση αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης (Mirionsky&Ortel, 2011).

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (low molecular weight heparin, LMWH) παράγεται από την αλκαλική αποικοδόμηση του βενζυλεστέρα της ηπαρίνης και αποτελείται από μόρια εμπλουτισμένα με βραχείες αλυσίδες. Η LMWH έχει μοριακό βάρος 4000-5000 Dalton(Garciaetal., 2012). Λόγω της υψηλότερης βιοδιαθεσιμότητάς της έναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (90% έναντι 30%), μεγαλύτερης διάρκειας ημιζωής (4 έως 6 ώρες έναντι 0,5 έως 1 ώρας), προβλέψιμης και αναπαραγωγίμης αντιπηκτικής απόκρισης, ελάχιστης αλληλεπίδρασης με πρωτεΐνες πλάσματος που δεν σχετίζονται με αντιπηκτικά και μικρότερη τάση να προκαλεί θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από ηπαρίνη και οστεοπόρωση, η LMWH έχει αποκτήσει δημοτικότητα έναντι της UFH για χρήση σε πρωτοπαθή και δευτερογενή προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (Garciaetal., 2012).

Στην πράξη, οι αναφορές από πρώιμες δοκιμές που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των LMWH και UFH δεν κατέληξαν σε καμία σημαντική διαφορά στην επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολής, των μικρών και μεγάλων αιμορραγικών επεισοδίων και του θανάτου μεταξύ των δύο ομάδων [88, 113–122]. Μια μετα-ανάλυση, που πραγματοποιήθηκε το 2001, διαπίστωσε ότι, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή χωρίς θεραπεία, η χορήγηση LMWH συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της κλινικής φλεβικής θρομβοεμβολής σε έναν πληθυσμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε γενική χειρουργική επέμβαση (Mismettietal., 2001). Σε σύγκριση με τη UFH, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της κλινικής φλεβικής θρομβοεμβολής υπέρ της LMWH. Αυτή η τάση αφορούσε επίσης τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο (Mismettietal., 2001). Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2008, η οποία περιλάμβανε 14 δοκιμές που συγκρίνουν τη LMWH με τη UFH για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε σημαντικό όφελος επιβίωσης για τη LMWH σε σύγκριση με τη UFH (Akl, 2008). Η ίδια ομάδα δημοσίευσε μια άλλη κριτική και μετα-ανάλυση το 2011, η οποία περιελάμβανε 16 τέτοιες δοκιμές και ανέφερε ότι δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της περιεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης με LMWH έναντι της UFH στις επιδράσεις τους στη θνησιμότητα και στα εμβολικά αποτελέσματα σε ασθενείς με καρκίνο (Akletal., 2011).

Γενικά, για τους νοσηλευόμενους ή μη νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία φλεβική θρομβοεμβολή και καρκίνο, μπορεί να χορηγηθεί είτε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Robert, 2010) είτε ένα άμεσο δρών από του στόματος αντιπηκτικό (DOACs) με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις στον επιλεγμένο παράγοντα. Ενώ υπάρχει εκτεταμένη εμπειρία από τη χρήση ηπαρίνης LMW ως μονοθεραπεία για θρόμβωση που σχετίζεται με καρκίνο (Robert, 2010), μια καλά διεξαγόμενη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έδειξε ότι το apixaban είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική λύση (Agnelli et al., 2013). Η χρήση του rivaroxaban έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της χρήσης ηπαρίνης (Costa et al., 2020). Για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (π.χ. καθαρή κρεατινίνη <30 mL / min), στους οποίους η LMW (και το fondaparinux) αντενδείκνυται και δεν έχουν διερευνηθεί τα DOAC, προτιμάται η ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), αν και ορισμένοι εμπειρογνώμονες χορηγούν νεφρική δόση ενοξαπαρίνης με παρακολούθηση των επιπέδων anti-Xa (Leentjens et al., 2017). Για ασθενείς στους οποίους αναμένεται ανάγκη διακοπής ή αντιστροφής της αντιπηκτικής στο εγγύς μέλλον, προτιμάται επίσης η UFH (Leentjens et al., 2017).

2. Ερευνητική Μεθοδολογία

2.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναλυθεί η πρωτογενής πρόληψη της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με κακοήθεια και συγκεκριμένα να διευκρινιστεί ο ρόλος των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους. Για την ολοκλήρωση της εργασίας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στην διεθνή και εγχώρια σύγχρονη βιβλιογραφία.

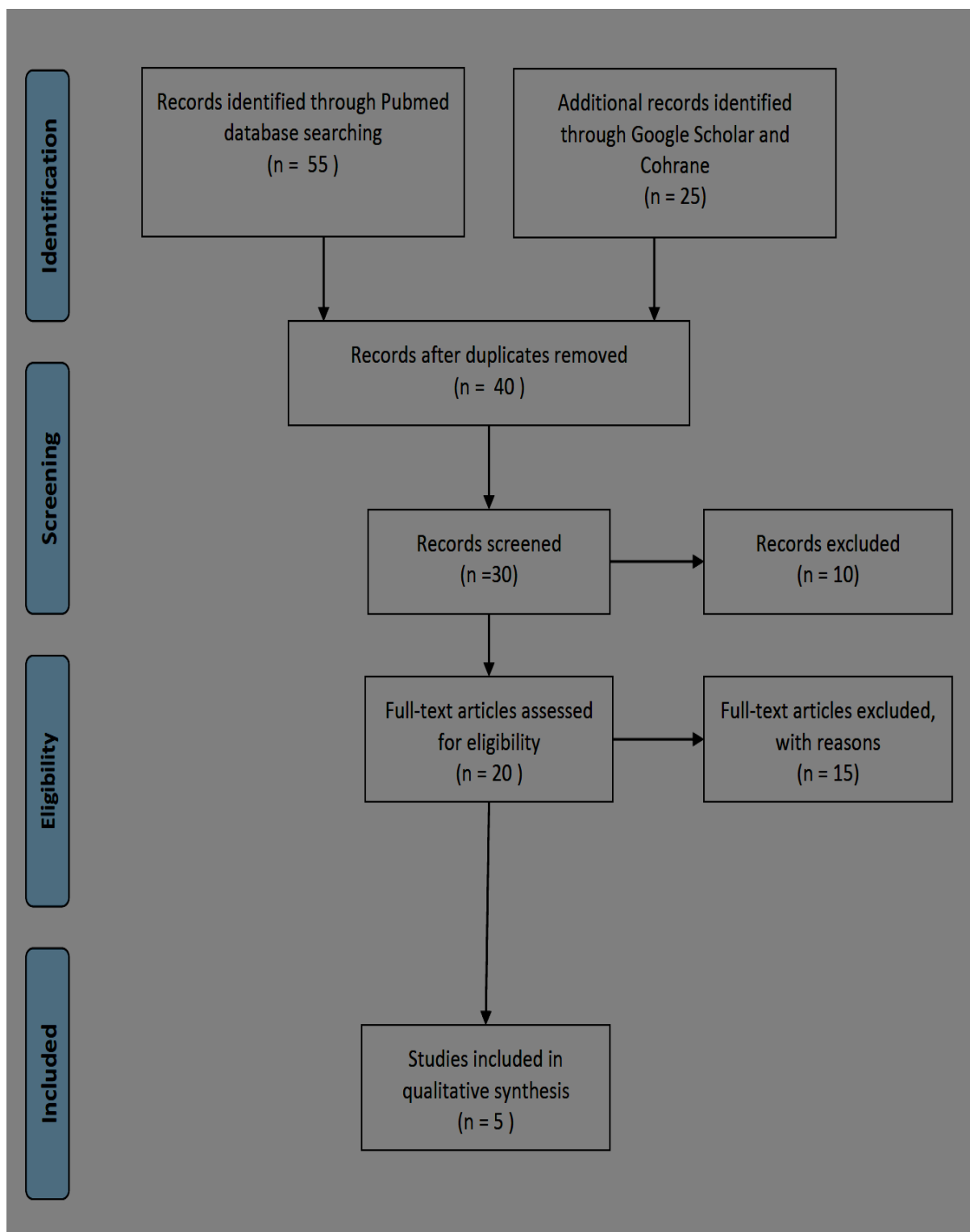
2.2. Υλικό και μεθοδολογία

Η ερευνητική διαδικασία έγινε με την χρήση του διαδικτύου. Συγκεκριμένα οι επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane και Google scholar χρησιμοποιήθηκαν για την συγκέντρωση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση έγινε την χρονική περίοδο Φεβρουάριος- Μάρτιος 2021, με την χρήση των όρων: αντιθρομβωτική θεραπεία, καρκίνος, φλεβική εμβολή, πνευμονική εμβολή. Οι όροι εισήχθησαν στις μηχανές αναζήτησης των επιστημονικών βάσεων ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους, τόσο στην Ελληνική όσο και Αγγλική γλώσσα.

Ένα άρθρο για να μπορέσει να ενταχθεί στην συστηματική ανασκόπηση θα έπρεπε να πληροί τα παρακάτω κριτήρια συμπερίληψης:

- Γλώσσα έκδοσης η Ελληνική ή Αγγλική. Άρθρα για τα οποία υπήρχε επίσημη μετάφραση σε αυτές τις γλώσσες από την αρχική γλώσσα έκδοσης γίνονται επίσης αποδεκτά
- Θα πρέπει να αποτελούν αυτόνομες δημοσιεύσεις ή μέρος συλλογικών δημοσιεύσεων κατευθυντήριων θεραπευτικών οδηγιών, από ελληνικούς και διεθνείς ρυθμιστικούς οργανισμούς του τομέα υγείας, π.χ. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Ελληνική Ογκολογική Εταιρεία κτλ.
- Ο βαθμός επιρροής (impact factor) του φορέα δημοσίευσης να είναι τουλάχιστον 2
- Η χρονολογία έκδοσης να είναι εντός του χρονικού πλαισίου 2011-2021
- Να είναι τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (RCT) με αριθμό συμμετεχόντων >10
- Το δείγμα συμμετεχόντων να αφορά ογκολογικούς ασθενείς με φλεβική ή πνευμονική θρομβοεμβολή

Η διαδικασία επιλογής και διαλογής των άρθρων που τελικά συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση παρουσιάζεται στο διάγραμμα 1.



Διάγραμμα 1: PRISMA 2009 FlowDiagram (διαδικασία επιλογής των άρθρων που συμπεριλαμβάνονται στην έρευνα)

2.3. Αξιοπιστία συμπεριλαμβανομένων μελετών

Η τεκμηριωμένη ιατρική τονίζει ότι οι δημοσιευμένες έρευνες δεν θα πρέπει να γίνονται τυφλά αποδεκτές. Ακόμη και έρευνα από καθιερωμένες και αναγνωρισμένες ερευνητικές ομάδες που δημοσιεύονται στα περιοδικά υψηλότερου βαθμού επιρροής (impactfactor) μπορεί να έχουν μεθοδολογικά ελαττώματα, προκαταλήψεις (bias) και περιορισμένη γενικευσιμότητα(Harrisonetal., 2017). Η αξία της σύνθεσης ποιοτικών αποδεικτικών στοιχείων για την εδραίωση επιστημονικά τεκμηριωμένων πολιτικών και πρακτικών υγειονομικής περίθαλψης αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη συναίνεσης σχετικά με τον τρόπο αξιολόγησης της μεθοδολογικής ποιότητας των κλινικών μελετών στις οποίες στηρίζονται οι επιστημονικά τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες (Long, French &Brooks, 2020). Η κριτική αξιολόγηση των ερευνητικών μελετών μπορεί να φαίνεται τρομακτική, αλλά υπάρχουν διαθέσιμα εργαλεία για να διευκολυνθεί η διαδικασία για τους μη ειδικούς. Η κατανόηση της γλώσσας και της διαδικασίας αξιολόγησης της ποιότητας είναι απαραίτητη κατά την εξέταση ή τη διεξαγωγή έρευνας και είναι επίσης πολύτιμη για όλους τους ιατρούς που χρησιμοποιούν τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων ερευνών για να προσαρμόσουν και να επικαιροποιήσουν την κλινική τους πρακτική(Harrisonetal., 2017).

Το εργαλείο CriticalAppraisalSkillsProgram (CASP) είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας στις συνθέσεις ποιοτικών αποδεικτικών στοιχείων που σχετίζονται με την υγεία, με την έγκριση της ομάδας CochraneQualitative and ImplementationMethods. Το εργαλείο συνιστάται για αρχάριους ποιοτικούς ερευνητές, αλλά υπάρχουν λίγες υπάρχουσες οδηγίες για την εφαρμογή του(Long, French &Brooks, 2020).

3. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης και αξιολόγησης

Πίνακας 3.1.: Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε καρκινοπαθείς με διάγνωση πνευμονικής εμβολής.

Συγγραφέας/έτος	Δείγμα	Ηλικία	Θεραπευτική ή ομάδα	Μεταβλητές / παράμετροι	Παρέμβαση
<i>Kakkaret al., 2010</i>	625	64.1 (10.3, 37.1–89.7)	315 ασθενείς με καρκίνο κοιλίας ή πυέλου που εισήχθησαν για χειρουργική επέμβαση	Αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της παράτασης της θρομβοπροφύλαξης με τη LMWH δεύτερης γενιάς	Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 3500 IU βιμπαρίνης υποδορίως μία φορά την ημέρα για 8 ημέρες και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε bemiparin (ομάδα παρέμβασης) είτε εικονικό φάρμακο ομάδα ελέγχου για 20 επιπλέον ημέρες.
<i>Perry et al., 2010</i>	186	57 (30–81)	99 ασθενείς με κακοήγη γλοϊώμα τυχαιοποιήθηκαν σε LMWH και 87 σε εικονικό φάρμακο	εξέτασε την αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης με χαμηλό μοριακό βάρος (LMWH) μακροπρόθεσμης δαλτεπαρίνης για την πρόληψη της VTE σε αυτούς τους ασθενείς	Οι ασθενείς στην ομάδα έλαβαν LMWH dalteparin sodium 5000 International Units για 6 μήνες
<i>vanDoor maaletal., 2011</i>	503	65± 10	Ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (στάδιο ΠΙΒ) ή ορμόνοαθηκτικό καρκίνο προστάτη ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος και χωρίς ιστορικό VTE	Να επιβεβαιώσει εάν η LMWH παρατείνει σημαντικά την επιβίωση μιας ευρείας ποικιλίας ασθενών με καρκίνο χωρίς VTE	Οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης έλαβαν υποδόρια ναδροπαρίνη για 6 εβδομάδες (2 εβδομάδες σε θεραπευτική δόση και 4 εβδομάδες σε μισή θεραπευτική δόση) μετά την χημειοθεραπεία, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο μετά την χημειοθεραπεία

<i>Agnelliet al., 2012</i>	3172	Δεν αναφέρεται	1608 καρκινοπαθείς ασθενείς στην αρχή της θεραπείας με χημειοθεραπεία	Αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της LMWH για την πρόληψη VTE σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία για καρκίνο.	Οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης έλαβαν υποδόρια σεμουλοπαρίνη, 20 mg μία φορά την ημέρα μετά την χημειοθεραπεία, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο μετά την χημειοθεραπεία
<i>Ek et al., 2018</i>	390	67 ± 7.9	191 ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που λαμβάνουν τυπική θεραπεία με την προσθήκη ενοξαπαρίνης (LMWH)	Να διερευνηθεί την επίδραση επιβίωσης της LMWHενοξαπαρίνης σε ομοιογενή πληθυσμό ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα	Η τυπική θεραπεία περιλάμβανε μια ένωση πλατίνας και έναν αναστολέα τοποϊσομεράσης χορηγούμενη για 4-6 κύκλους. Η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε ανάλογα με την έκταση της νόσου και την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Στην ομάδα παρέμβασης, η ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε σε 1 mg / kg ως ημερήσιες υποδόριες ενέσεις, ξεκινώντας την 1η ημέρα της χημειοθεραπείας και συνεχίστηκε μέχρι την 21η ημέρα του τελευταίου κύκλου χημειοθεραπείας.

PE = πνευμονική εμβολή, VTE = Φλεβική θρομβοεμβολή, LMWH = ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη, HR = λόγος κινδύνου

**Πίνακας 3.2.:
Αξιολόγηση
βάση του
εργαλείου
CASP για RCT**

Κριτήριο	Μελέτη			
	Ek et al., 2018	Perryetal., 2010	Kakkaretal., 2010	Agnellietal., 2012
Did the trial address a clearly focused issue?	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Was the assignment of patients to treatments randomised?	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Were all of the patients who entered the trial properly accounted for at its conclusion?	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Were patients, health workers and study personnel 'blind' to treatment?	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
Were the groups similar at the start of the trial	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Aside from the experimental intervention, were the groups treated equally?	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
How large was the treatment effect?	Μικρή διαφορά	Μικρή διαφορά	Στατιστικά σημαντική	Στατιστικά σημαντική
How precise was the estimate of the treatment effect?	Πολύ	Πολύ	Πολύ	Πολύ
Can the results be applied to the local population, or in your context?	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Were all clinically important	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι

outcomes considered?				
Are the benefits worth the harms and costs?	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλαμβάνονται 5 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι οποίες συνολικά αποδεικνύουν ότι αν και η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης εμβολής από 3-8% σε σχέση με ασθενείς στους οποίους δεν χορηγείται κανένα είδος θρομβοπροφύλαξης. Επίσης δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ηπαρίνων αναφορικά με τα ποσοστά θρομβοπροφύλαξης, ακόμα και αν γίνει προσαρμογή για το είδος καρκίνου. Τέλος τα αποτελέσματα δείχνουν ελαφρά αυξημένα ποσοστά κινδύνου εμφάνισης ήπιων έως σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς στους οποίους η θρομβοπροφύλαξη γίνεται με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

4. Συζήτηση αποτελεσμάτων

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολής είναι πιο δύσκολη σε ασθενείς με καρκίνο λόγω του αυξημένου ποσοστού επιπλοκών και υποτροπών (BhagyaRaoetal., 2012). Ενώ οι ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή συνήθως αντιμετωπίζονται με από του στόματος αντιπηκτικά για τουλάχιστον 3 μήνες, οι διεθνείς οδηγίες παρέχουν συγκεκριμένες συστάσεις για ασθενείς με καρκίνο και φλεβική θρομβοεμβολή, συγκεκριμένα μακροχρόνια θεραπεία με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή DOACs (Geertsetal., 2004, Kearon et al., 2012, Keyetal., 2020). Αυτές οι συστάσεις βασίζονται κυρίως στα αποτελέσματα της μελέτης των Leeetal., (2003) με την κωδική ονομασία CLOT, μια πολυκεντρική μελέτη η οποία έδειξε μείωση του κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή κατά 50% στην ομάδα ασθενών που έλαβαν LMWH, σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε κουμαρινικά (Leeetal., 2003). Τα ευρήματα της μελέτης CLOT, αργότερα επιβεβαιώθηκαν και από άλλες μικρότερες μελέτες όπως η μελέτη των Hulletal., (2006), καθώς και από μετα-αναλύσεις, όπως των Akletal., (2014) και των Kahale et al., (2018). Η έρευνα των van Doormaal et al., (2011) σε 503 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (στάδιο IIIB) ή ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος και χωρίς ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου προσπάθησε να επιβεβαιώσει τα προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα ότι η LMWH παρατείνει σημαντικά την επιβίωση μιας ευρείας ποικιλίας ασθενών με καρκίνο χωρίς VTE. Σε αυτή την μελέτη οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης έλαβαν υποδόρια ναδροπαρίνη για 6 εβδομάδες (2 εβδομάδες σε θεραπευτική δόση και 4 εβδομάδες σε μισή θεραπευτική δόση) μετά την χημειοθεραπεία, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο μετά την χημειοθεραπεία. Σύμφωνα με τα ερευνητικά αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μια μέση επιβίωση 13,1 μηνών στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με 11,9 μήνες στην ομάδα ελέγχου (HR=0,94, 95% CI, 0,75 έως 1,18, προσαρμοσμένος για τον τύπο του καρκίνου), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο χρόνο εξέλιξης της νόσου. Ο αριθμός των κύριων αιμορραγιών ήταν συγκρίσιμος στο 4,1% στο σύνολο της ναπροπαρίνης και στο 3,5% στο σύνολο ελέγχου. Αυτή η μελέτη δεν έδειξε σημαντικό όφελος της χορήγησης LMWH (ναπροπαρίνης) αναφορικά με την συνολική επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, του πνεύμονα ή του παγκρέατος.

Εκτός από την ανώτερη αποτελεσματικότητα, υπάρχουν και άλλα πλεονεκτήματα της χρήσης LMWH σε ασθενείς με καρκίνο, συμπεριλαμβανομένης της πιο σταθερής αντιπηκτικής δράσης και της έλλειψης ανάγκης για παρακολούθηση, σε σύγκριση με τα VKA.

Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλότερος με την LMWH σε σύγκριση με τα VKA, καθώς οι περισσότερες μελέτες έχουν σχετικά χαμηλή ισχύ για την επαρκή αξιολόγηση αυτής της κλινικά σημαντικής ερώτησης (Andras, SalaTenna&Stewart, 2017). Μελέτες έχουν δείξει ο κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με τα VKA είναι διπλάσιος σε ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς καρκίνο (Chenetal., 2021). Στην μελέτη των Kakkaretal., (2010) σε 625 ασθενείς με καρκίνο κοιλίας ή πυέλου που εισήχθησαν για χειρουργική επέμβαση οι οποίοι έλαβαν 3500 IU βιμιπαρίνης υποδορίως μία φορά την ημέρα για 8 ημέρες και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε bemiparin (ομάδα παρέμβασης) είτε εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου) για 20 επιπλέον ημέρες, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με LMWH ως αναφορά τον κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η μη θανατηφόρα πνευμονική εμβολή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους, σε 25 από τους 248 ασθενείς (10,1%) στην ομάδα της βιμιπαρίνης και 32 στους 240 (13,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφανίστηκε ΠΕ ή ΦΘΕ (σχετική μείωση κινδύνου 24,4%, 95% CI: -23,7-53,8%, P = 0,26). Στο τέλος της περιόδου παρέμβασης, εμφανίστηκε φλεβική θρομβοεμβολή σε 2 (0,8%) και 11 (4,6%) ασθενείς, αντίστοιχα (σχετική μείωση κινδύνου 82,4%, 95% CI: 21,5-96,1%, P = 0,010), ενώ δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες αναφορικά με την εμφάνιση σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων. Τα ερευνητικά αποτελέσματα των Kakkaretal., (2010), οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι 4 εβδομάδες θρομβοπροφύλαξης με LMWH (βιμιπαρίνη) σε σύγκριση με 1 εβδομάδα θρομβοπροφύλαξης με LMWH (βιμιπαρίνη) μετά από χειρουργική επέμβαση κοιλιακού ή πυελικού καρκίνου μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ χωρίς αύξηση αιμορραγικών επιπλοκών. Επιπλέον, μια πρόσφατα δημοσιευμένη οικονομική ανάλυση έδειξε ότι η προφύλαξη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο με LMWH έως και 28 ημέρες είναι οικονομικά αποδοτική για τους καρκινοπαθείς ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση (NICE, 2015).

Αν και οι συστάσεις σχετικά με τη LMWH βασίστηκαν σε μελέτες και ερευνητικά δεδομένα που διεξήχθησαν προ δεκαετίας, πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση μονοθεραπείας LMWH σε καρκινοπαθείς απέχει πολύ από τη βέλτιστη επιλογή. Στην μελέτη των Eketal., (2018) διαπιστώνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης (HR = 0,31, CI = 95% 0,11-0,84, P = 0,02) αλλά ταυτόχρονα τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν πιο συχνά στην ομάδα παρέμβασης (ενοξαπαρίνη και συμβατική θεραπεία), αλλά σημειώθηκαν θανατηφόρες αιμορραγίες και στις 2 ομάδες. Οι Agnellietal., (2012) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της LMWH για την πρόληψη ΦΘΕ σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία για καρκίνο. Οι 1608 ασθενείς στην ομάδα

παρέμβασης έλαβαν υποδόρια σεμουλοπαρίνη, 20 mg μία φορά την ημέρα μετά την χημειοθεραπεία, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο μετά την χημειοθεραπεία. Σύμφωνα με τα ερευνητικά τους αποτελέσματα, VTE εμφανίστηκε σε 20 από 1608 ασθενείς (1,2%) που έλαβαν σεμουλοπαρίνη, σε σύγκριση με 55 από 1604 (3,4%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,36; CI = 95% 0,21 έως 0,60; P <0,001), με συνεπής αποτελεσματικότητα μεταξύ υποομάδων που ορίζονται ανάλογα με την προέλευση και το στάδιο του καρκίνου και τον βασικό κίνδυνο VTE. Η επίπτωση της κλινικά σχετικής αιμορραγίας ήταν 2,8% και 2,0% στην ομάδα σεμουλοπαρίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα (HR=1,40, 95% CI, 0,89 έως 2,21). Σημαντική αιμορραγία σημειώθηκε σε 19 από 1589 ασθενείς (1,2%) που έλαβαν σεμουλοπαρίνη και 18 από τους 1583 (1,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου, 1,05, 95% CI, 0,55 έως 1,99). Βάση αυτών των αποτελεσμάτων οι Agnellietal., (2012) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η LMWH (σεμουλοπαρίνη) μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών συμβάντων σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο, χωρίς εμφανή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρού αιμορραγικού επεισοδίου. Χρησιμοποιώντας τα ιατρικά αρχεία τεσσάρων νοσοκομείων στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι Delateetal., (2012) έδειξαν ότι η χρήση του LMWH, αν και είχε εδραιωθεί ως η χρυσή επιλογή θεραπείας, είχε τόσο χαμηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα όσο και μετά την πρώτη κεντρική μελέτη. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και η μελέτη των denExteretal., (2011), σε μια ομάδα 144 ασθενών με καρκίνο και πνευμονική εμβολή στην Ευρώπη.

Ένας σημαντικός τομέας αβεβαιότητας στη διαχείριση της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με καρκίνο είναι η διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας. Κατευθυντήριες γραμμές, βάση επιστημονικών τεκμηρίων, συμβουλεύουν την συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας για όσο ο καρκίνος παραμένει ενεργός (Streiffetal., 2020). Ωστόσο, ελάχιστες μελέτες έχουν αξιολογήσει συγκεκριμένα την αποτελεσματικότητα της χρήσης των αντιπηκτικών σε καρκινοπαθείς μετά από διάστημα έξι μηνών. Ελλείπει αποδεικτικών στοιχείων, η επιλογή σχετικά με τη διάρκεια και τον τύπο των αντιπηκτικών επαφίεται στους θεράποντες ιατρούς που συχνά παρουσιάζουν το δίλημμα ενός ασθενούς στην τελική φάση, με υψηλό κίνδυνο τόσο για αιμορραγία όσο και για υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή (Kleinjanetal., 2014). Τα ερευνητικά αποτελέσματα των Perryetal., (2010), σε ασθενείς με κακοήγη γλοιώμα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αντιθρομβωτική αγωγή LMWH (dalteparinsodium 5000 Internationalunits) έδειξαν ότι 22 από τους 186 συμμετέχοντες ανέπτυξαν VTE τους πρώτους 6 μήνες της παρέμβασης, συγκεκριμένα 9 στην ομάδα LMWH και 13 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (HR = 0,51, CI=95% 0,19-1,4, P = 0,29]. Στους 6 μήνες μετά την παρέμβαση, υπήρξαν 3

σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια στην ομάδα LMWH και κανένα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, ενώ στους 12 μήνες μετά την παρέμβαση, 5 (5,1%) σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια στην ομάδα LMWH και 1 (1,2%) στο εικονικό φάρμακο (HR = 4,2, 95% CI: 0,48-36, P = 0,22). Τα ποσοστά θνησιμότητας σε διάστημα 12 μηνών μετά την παρέμβαση ήταν 47,8% για LMWH και 45,4% για εικονικό φάρμακο (HR = 1,2, 95% CI: 0,73-2,0, P = 0,48). Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα οι Perryetal., (2010) υποστήριξαν ότι ενώ παρατηρούνται τάσεις που υποδηλώνουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης VTE σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται θρομβοπροφύλαξη αλλά παράλληλα παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγία. Επομένως κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο ρόλος της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με όγκους του εγκεφάλου παραμένει αβέβαιος.

5. Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ως μέρος της αντικαρκινικής θεραπείας τους, θα πρέπει να εξετάζονται για παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη με LMWH μετά την έξοδο από το νοσοκομείο για έως και 4 εβδομάδες, αλλά μέχρι στιγμής υπήρχαν περιορισμένα στοιχεία από διαθέσιμες μελέτες. Παρόλο που το δοκιμασμένο σχήμα της LMWH απέτυχε να μειώσει το αποτέλεσμα της πρωτογενούς αποτελεσματικότητας (το οποίο περιλαμβάνει θνησιμότητα από όλες τις αιτίες), παρατηρήθηκε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση της μείζονος VTE χωρίς αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Λαμβάνοντας υπόψη τις συνεχιζόμενες μελέτες σε αυτόν τον τομέα και τα προηγούμενα δεδομένα, διεξάγεται το συμπέρασμα ότι ο ρόλος των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στην επιβίωση του καρκίνου παραμένει απροσδιόριστος.

Βιβλιογραφία

- Akl, E.A. (2008). Low-Molecular-Weight Heparin vs Unfractionated Heparin for Perioperative Thromboprophylaxis in Patients With Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 168(12), p.1261.
- Akl, E.A., Labedi, N., Terrenato, I., Barba, M., Sperati, F., Sempos, E.V., Muti, P., Cook, D. and Schünemann, H. (2011). Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Akl, E.A., Kahale, L.A., Barba, M., Neumann, I., Labedi, N., Terrenato, I., Sperati, F., Muti, P. and Schünemann, H. (2014). Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Andras, A., Sala Tenna, A. and Stewart, M. (2017). Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Agnelli, G., Bolis, G., Capussotti, L., Scarpa, R.M., Tonelli, F., Bonizzoni, E., Moia, M., Parazzini, F., Rossi, R., Sonaglia, F., Valarani, B., Bianchini, C. and Gussoni, G. (2006). A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery. *Annals of Surgery*, 243(1), pp.89–95.
- Agnelli, G., George, D.J., Kakkar, A.K., Fisher, W., Lassen, M.R., Mismetti, P., Mouret, P., Chaudhari, U., Lawson, F. and Turpie, A.G.G. (2012). Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. *New England Journal of Medicine*, [online] 366(7), pp.601–609. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108898> [Accessed 17 Oct. 2019].
- Agnelli, G., Buller, H.R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A.S., Johnson, M., Masiukiewicz, U., Pak, R., Thompson, J., Raskob, G.E. and Weitz, J.I. (2013). Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 369(9), pp.799–808.
- Bhagya Rao, B., Kalayarasan, R., Kate, V. and Ananthakrishnan, N. (2012). Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: Prevention and Management. *ISRN Vascular Medicine*, 2012, pp.1–22.
- Biedka, M., Ziółkowska, E. and Windorbska, W. (2012). Acute pulmonary embolus in the course of cancer. *Współczesna Onkologia*, [online] 5, pp.388–393. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687454/>.
- Brown, A. (2012). Preventing venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: Improving compliance with clinical practice guidelines. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(6), pp.469–481.
- Buller, H.R., Van Doornaal, F.F., Van Sluis, G.L. and Kamphuisen, P.W. (2007). Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, pp.246–254.
- Chen, D.-Y., Tseng, C.-N., Hsieh, M.-J., Lan, W.-C., Chuang, C.-K., Pang, S.-T., Chen, S.-W., Chen, T.-H., Chang, S.-H., Hsieh, I.-Chang., Chu, P.-H., Wen, M.-S., Chen, J.-S., Chang, J.W.-C., See, L.-C. and Huang, W.-K. (2021). Comparison Between Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Low-Molecular-Weight Heparin in Asian Individuals With Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *JAMA Network Open*, 4(2), p.e2036304.

- Costa, O.S., Kohn, C.G., Kuderer, N.M., Lyman, G.H., Bunz, T.J. and Coleman, C.I. (2020). Effectiveness and safety of rivaroxaban compared with low-molecular-weight heparin in cancer-associated thromboembolism. *Blood Advances*, 4(17), pp.4045–4051.
- Delate, T., Witt, D.M., Ritzwoller, D., Weeks, J.C., Kushi, L., Hornbrook, M.C., Aiello Bowles, E.J. and Schrag, D. (2012). Outpatient Use of Low Molecular Weight Heparin Monotherapy for First- Line Treatment of Venous Thromboembolism in Advanced Cancer. *The Oncologist*, 17(3), pp.419–427.
- Delluc, A. and Clemons, M. (2018). Poor outcomes after venous thromboembolism in cancer patients: It's time to change practice. *Thrombosis Research*, 171, pp.177–178.
- den Exter, P.L., Hooijer, J., Dekkers, O.M. and Huisman, M.V. (2011). Risk of Recurrent Venous Thromboembolism and Mortality in Patients With Cancer Incidentally Diagnosed With Pulmonary Embolism: A Comparison With Symptomatic Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 29(17), pp.2405–2409.
- De Stefano, V. (2018). Arterial thrombosis and cancer: the neglected side of the coin of Trousseau syndrome. *Haematologica*, 103(9), pp.1419–1421.
- Ek, L., Gezelius, E., Bergman, B., Bendahl, P.O., Anderson, H., Sundberg, J., Wallberg, M., Falkmer, U., Verma, S. and Belting, M. (2018). Randomized phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small-cell lung cancer: the RASTEN trial. *Annals of Oncology*, 29(2), pp.398–404.
- Gallus, A. S., Hirsh, J., O'Brien, S. E., McBride, J. A., Tuttle, R. J., & Gent, M. (1976). Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA*, 235(18), 1980–1982.
- Garcia, D.A., Baglin, T.P., Weitz, J.I. and Samama, M.M. (2012). Parenteral Anticoagulants. *Chest*, [online] 141(2 Suppl), pp.e24Se43S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278070/>.
- Geerts, W.H., Pineo, G.F., Heit, J.A., Bergqvist, D., Lassen, M.R., Colwell, C.W. and Ray, J.G. (2004). Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*, 126(3), pp.338S400S.
- Giunta, G. (2010). Adverse Interaction between Capecitabine and Warfarin Resulting in Altered Coagulation Parameters: A Review of the Literature Starting from a Case Report. *Case Reports in Medicine*, 2010, pp.1–4.
- Hamad, M., Bhatia, P., Ellidir, E., Abdelaziz, M. and Connolly, V. (2011). Diagnostic approach to pulmonary embolism and lessons from a busy acute assessment unit in the UK. *Breathe*, 7(4), pp.315–323.
- Harrison, J.K., Reid, J., Quinn, T.J. and Shenkin, S.D. (2017). Using quality assessment tools to critically appraise ageing research: a guide for clinicians. *Age and Ageing*, [online] 46(3), pp.359–365. Available at: <https://academic.oup.com/ageing/article/46/3/359/2654237>.
- Heit, J.A., Silverstein, M.D., Mohr, D.N., Petterson, T.M., O'Fallon, W.M. and Melton, L.J. (2000). Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Archives of Internal Medicine*, 160(6), p.809.
- Hull, R.D., Pineo, G.F., Brant, R.F., Mah, A.F., Burke, N., Dear, R., Wong, T., Cook, R., Solymoss, S., Poon, M.-C. and Raskob, G. (2006). Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer. *The American Journal of Medicine*, 119(12), pp.1062–1072.

- Iorga, R., Bratu, O., Marcu, R., Constantin, T., Mischianu, D., Socea, B., Gaman, M. and Diaconu, C. (2019). Venous thromboembolism in cancer patients: Still looking for answers (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*.
- Kahale, L.A., Hakoum, M.B., Tsoiakian, I.G., Alturki, F., Matar, C.F., Terrenato, I., Sperati, F., Barba, M., Yosucio, V.E., Schünemann, H. and Akl, E.A. (2018). Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Kakkar, V.V., Balibrea, J.L., Martínez-González, J. And Prandoni, P. (2010). Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(6), pp.1223–1229.
- Kearon, C., Akl, E.A., Comerota, A.J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S.Z., Nelson, M.E., Wells, P.S., Gould, M.K., Dentali, F., Crowther, M. and Kahn, S.R. (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, [online] 141(2 Suppl), pp.e419Se496S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315268/>.
- Key, N.S., Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Bohlke, K., Lee, A.Y.Y., Arcelus, J.I., Wong, S.L., Balaban, E.P., Flowers, C.R., Francis, C.W., Gates, L.E., Kakkar, A.K., Levine, M.N., Liebman, H.A., Tempero, M.A., Lyman, G.H. and Falanga, A. (2020). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(5), pp.496–520.
- Kleinjan, A., Hutten, B. A., Di Nisio, M., Büller, H. R., & Kamphuisen, P. W. (2014). Anticoagulant treatment of cancer patients with pulmonary embolism in the real world. Actual use of low-molecular-weight heparin in cancer. *The Netherlands journal of medicine*, 72(9), 467–472.
- Κωνσταντινίδης Σ., και Χαλικιάς Γ. (2014) Αντιμετώπιση Πνευμονικής Εμβολής Νέες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες. *Πνεύμων*, 27 (3):293
- Lee, A.Y.Y., Levine, M.N., Baker, R.I., Bowden, C., Kakkar, A.K., Prins, M., Rickles, F.R., Julian, J.A., Haley, S., Kovacs, M.J. and Gent, M. (2003). Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*, [online] 349(2), pp.146–153. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa025313>.
- Lee, A.Y.Y. and Peterson, E.A. (2013). Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood*, [online] 122(14), pp.2310–2317. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/122/14/2310/32189/Treatment-of-cancer-associated-thrombosis> [Accessed 6 Jun. 2020].
- Leentjens, J., Peters, M., Esselink, A.C., Smulders, Y. and Kramers, C. (2017). Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(11), pp.2356–2366.
- Li, P., Ning, Y., Li, M., Cai, P., Siddiqui, A.D., Liu, E.Y., Hadley, M., Wu, F., Pan, S., Dixon, R.A.F. and Liu, Q. (2020). Aspirin Is Associated With Reduced Rates of Venous Thromboembolism in Older Patients With Cancer. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 25(5), pp.456–465.

- Long, H.A., French, D.P. and Brooks, J.M. (2020). Optimising the value of the critical appraisal skills programme (CASP) tool for quality appraisal in qualitative evidence synthesis. *Research Methods in Medicine & Health Sciences*, [online] 1(1), p.263208432094755. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2632084320947559>.
- Loprinzi, C., Ashrani, A., Botero, J.P., Leon Ferre, R., Henkin, S., Lenz, C., Le-Rademacher, J., Wysokinski, W. and McBane, R. (2017). Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(10), pp.1952–1961.
- Miriovsky, B.J. and Ortel, T.L. (2011). Heparin-Induced Thrombocytopenia in Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 9(7), pp.781–787.
- Mismetti, P., Laporte, S., Darmon, J.-Y. , Buchmüller, A. and Decousus, H. (2001). Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *British Journal of Surgery*, 88(7), pp.913–930.
- Mizota, A., Shitara, K., Kondo, C., Nomura, M., Yokota, T., Takahari, D., Ura, T. and Muro, K. (2011). A case of heavily pretreated rectal cancer with disseminated intravascular coagulation that improved following reintroduction of FOLFOX plus bevacizumab. *International Journal of Clinical Oncology*, 16(6), pp.766–769.
- Morrone, D. and Morrone, V. (2018). Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean Circulation Journal*, 48(5), p.365.
- NICE (2015). *Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital | Guidance / NICE*. [online] Nice.org.uk. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg92> [Accessed 8 Mar. 2021].
- Oppelt, P., Betbadal, A. and Nayak, L. (2015). Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vascular Medicine*, 20(2), pp.153–161.
- Perry, J.R., Julian, J.A., Laperriere, N.J., Geerts, W., Agnelli, G., Rogers, L.R., Malkin, M.G., Sawaya, R., Baker, R., Falanga, A., Parpia, S., Finch, T. And Levine, M.N. (2010). PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(9), pp.1959–1965.
- Prandoni, P., Lensing, A.W.A., Piccioli, A., Bernardi, E., Simioni, P., Girolami, B., Marchiori, A., Sabbion, P., Prins, M.H., Noventa, F. and Girolami, A. (2002). Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*, 100(10), pp.3484–3488.
- Rem, J., Duckert, F., Fridrich, R., & Gruber, U. F. (1975). SubkutanekleineHeparindosenzurThromboseprophylaxe in der allgemeinenChirurgie and Urologie [Subcutaneous small heparin doses for the prevention of thrombosis in general surgery and urology]. *SchweizerischemedizinischeWochenschrift*, 105(26), 827–835.
- Robert, F. (2010). The potential benefits of low-molecular-weight heparins in cancer patients. *Journal of Hematology & Oncology*, 3(1).
- Stein, P.D. (2016). *Pulmonary embolism*. West Sussex: Wiley Blackwell.
- Streiff, M.B., Abutalib, S.A., Farge, D., Murphy, M., Connors, J.M. and Piazza, G. (2020). Update on Guidelines for the Management of Cancer- Associated Thrombosis. *The Oncologist*, 26(1).

Tafur, A.J., Kalsi, H., Wysokinski, W.E., McBane, R.D., Ashrani, A.A., Marks, R.S., Crusan, D.J., Petterson, T.M., Bailey, K.R. and Heit, J.A. (2011). The Association of Active Cancer With Venous Thromboembolism Location: A Population-Based Study. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(1), pp.25–30.

Timp, J.F., Braekkan, S.K., Versteeg, H.H. and Cannegieter, S.C. (2013). Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, [online] 122(10), pp.1712–23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908465/>.

van Doormaal, F.F., Di Nisio, M., Otten, H.-M., Richel, D.J., Prins, M. and Buller, H.R. (2011). Randomized Trial of the Effect of the Low Molecular Weight Heparin Nadroparin on Survival in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), pp.2071–2076.

Vinogradova, Y., Coupland, C. and Hippisley-Cox, J. (2019). Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, p.k4810.

Walker, A.J., Card, T.R., West, J., Crooks, C. and Grainge, M.J. (2013). Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – A cohort study using linked United Kingdom databases. *European Journal of Cancer*, 49(6), pp.1404–1413.

Wang, T.-F., Li, A. and Garcia, D. (2018). Managing thrombosis in cancer patients. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, [online] 2(3), pp.429–438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046582/>.

Weeks, K.S., Herbach, E., McDonald, M., Charlton, M. and Schweizer, M.L. (2020). Meta-Analysis of VTE Risk: Ovarian Cancer Patients by Stage, Histology, Cytoreduction, and Ascites at Diagnosis. *Obstetrics and Gynecology International*, 2020, pp.1–12.