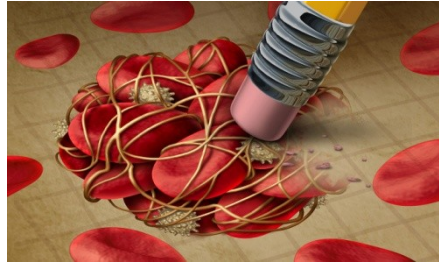




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ"**

υπό

**ΣΤΡΑΤΑΚΗ Χ. ΙΩΑΝΝΗ**

Ειδικού Καρδιολόγου

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

Λάρισα, 2022

### **Επιβλέπων:**

Φωτεινή Μάλλη, Πνευμονολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Φωτεινή Μάλλη, Πνευμονολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
2. Τσιάρα Σταυρούλα, Παθολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
3. Κούβελος Γεώργιος, Αγγειοχειρουργός-Αγγειολόγος, Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

4. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**Treatment of pulmonary embolism in cancer patients**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Με την εκπόνηση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας μου, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή», στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κα Μάλλη, ως επιβλέπουσα για τις συμβουλές της όσον αφορά τη συγγραφή της εργασίας, και στην γραμματέα του προγράμματος κα Σακκά, για την βοήθεια που μας παρείχε σε όλα τα διαδικαστικά θέματα και για την άριστη συνεργασία.*

*Ένα τεράστιο ευχαριστώ στην γυναίκα μου, την Ευγενία, και στις υπέροχες κόρες μου, την Σταματίνα και την Χριστίνα, στις οποίες αφιερώνω την εργασία, για την συμπαράσταση και για την υπομονή τους.*

## Περίληψη

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και την πνευμονική εμβολή και αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας ασθενών με καρκίνο, ενώ ενέχει και κίνδυνο επιδείνωσης της ποιότητας ζωής. Ο κίνδυνος για ΦΘΝ σε ασθενείς με καρκίνο ποικίλει βάσει των χαρακτηριστικών του ασθενούς, της νόσου και των ειδών της θεραπείας. Το 20% όλων των περιπτώσεων ΦΘΝ συμβαίνει σε ασθενείς με καρκίνο, και επιπλέον η ΦΘΝ επηρεάζει το 20% των ασθενών με καρκίνο προ θανάτου, αλλά από ευρήματα νεκροτομικών μελετών έχει αναφερθεί σε πάνω από το 50% των ασθενών. Το γεγονός ότι η ΦΘΝ αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα αυξημένης θνητότητας ασθενών με καρκίνο δημιουργεί την ανάγκη για στενή παρακολούθηση των ασθενών, κατάλληλες στρατηγικές πρόληψης και έγκαιρες θεραπείες. Σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι, αφού δώσει μια γενική εικόνα της θρόμβωσης της σχετιζόμενης με τον καρκίνο, να παρουσιάσει τις κλινικές μελέτες που εξετάζουν την πρόληψη και τη θεραπεία και να αναπτύξει τη σημασία της θρομβοπροφύλαξης, τα κατάλληλα θεραπευτικά μοντέλα και τα αποτελέσματα των τελευταίων μελετών που συγκρίνουν τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά με τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) για τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής.

**Λέξεις-κλειδιά:** φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, πνευμονική εμβολή, καρκίνος, θρομβοπροφύλαξη, θεραπεία, αντιπηκτική αγωγή

## Abstract

Venous thromboembolism (VTE), which includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is a significant cause of morbidity and mortality in patients with cancer, and has a risk of worsening quality of life. The risk of VTE in cancer patients varies according to patient and disease characteristics and cancer treatment. Twenty % of all VTE cases occur in patients with cancer, and in addition, VTE affects up to 20% of patients with cancer before death, but has been reported in up to half of cancer patients coming to postmortem examination. The fact that VTE is a significant predictor of increased mortality in patients with cancer highlight the need for close monitoring, appropriate preventive strategies and prompt treatment. The purpose of this study is, after providing an overview of cancer-associated thrombosis (CAT), to present the clinical trials examining the prevention and the treatment of VTE in cancer and to expound the importance of thromboprophylaxis, the appropriate treatment options and the results of recently published trials that compared direct oral anticoagulants (DOACs) to low molecular-weight heparin (LMWH) for the treatment of pulmonary embolism.

**Keywords:** venous thromboembolism, pulmonary embolism, cancer, thromboprophylaxis, treatment, anticoagulant treatment

## Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	8
1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	8
1.2 Παράγοντες κινδύνου για CAT.....	10
1.2.1 Σχετιζόμενοι με τον καρκίνο.....	11
1.2.2 Σχετιζόμενοι με την αντικαρκινική θεραπεία.....	14
1.2.3 Σχετιζόμενοι με τον ασθενή.....	16
1.3 Κλινικές εκδηλώσεις CAT-Πρόγνωση.....	17

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	21
Κεφάλαιο 3 Θρομβοπροφύλαξη.....	22
4.1 Μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου.....	22
4.2 Θρομβοπροφύλαξη.....	24
4.2.1 Σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργείο.....	24
4.2.2 Σε νοσηλεύομενους ασθενείς με καρκίνο.....	25
4.2.3 Σε περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς.....	26
4.3 Συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών.....	31
Κεφάλαιο 4 Θεραπεία.....	36
4.2 Κλινικές μελέτες: HXMB vs Ανταγωνιστές βιταμίνης K.....	36
4.2 Κλινικές μελέτες: DOACs vs HXMB.....	38
4.3 Συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών.....	43
4.3.1 Διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής.....	45
4.3.2 Υποτροπή ΦΘΝ σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή.....	47
4.3.3 Θρομβοπενία.....	47
4.3.4 Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας.....	49

4.3.5	Τυχαία ανευρεθείσα πνευμονική εμβολή.....	49
	<b>Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....</b>	<b>52</b>
	<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>54</b>

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

### 1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελούν εξαιρετικά διαδεδομένα και δυνητικά θανατηφόρα νοσήματα. Είναι το τρίτο πιο συχνό αίτιο καρδιαγγειακού θανάτου, μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και ευθύνονται για πάνω από 3.000.000 θανάτους παγκοσμίως ετησίως<sup>1</sup>. Πολλοί παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την ΦΘΝ, όπως η παχυσαρκία, η ακινησία ή η χρήση οιστρογόνων, αλλά καμμία τόσο σχετική όσο ο καρκίνος.

Η σχέση μεταξύ φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΝ), πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και καρκίνου είναι ήδη γνωστή εδώ και 2 αιώνες. Ιστορικά, η πρώτη περιγραφή επεισοδίου εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο έγινε από τον Jean Baptiste Bouillaud το 1823<sup>2</sup>. 42 χρόνια αργότερα, ένας Γάλλος γιατρός, ο Armand Trousseau, απέδειξε τη σχέση μεταξύ θρόμβωσης και καρκίνου κάνοντας διάγνωση στον εαυτό του και από το οποίο πέθανε το 1867, δίνοντας αργότερα το όνομα σύνδρομο Trousseau<sup>3</sup>. Από τότε, πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ καρκίνου και φλεβικής θρόμβωσης και απέδειξαν ότι η επίπτωση της ΦΘΝ είναι υψηλή στους καρκινοπαθείς μειώνοντας σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσής τους.

Υπολογίζεται ότι 20-30% όλων των πρώτων επεισοδίων ΦΘΝ είναι σχετιζόμενα με τον καρκίνο. Από πληθυσμιακή μελέτη καταγραφής στην Minnesota ασθενών με πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, βρέθηκε ποσοστό κινδύνου 18% σχετιζόμενο με ενεργό κακοήθεια<sup>4</sup>. Μελέτη στην California ανέδειξε ότι το 20% των νοσηλευόμενων ασθενών με επεισόδιο ΦΘΝ σε ένα έτος ήταν σχετιζόμενο με καρκίνο (cancer associated thrombosis CAT)<sup>5</sup>, ενώ σε μία τρίτη μελέτη, χρησιμοποιώντας τα ιατρικά αρχεία ασθενών από τη μητροπολιτική περιοχή του Worcester, αποδείχτηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΦΘΝ ήταν αποτέλεσμα πρόσφατου χειρουργείου ή νοσηλείας το τελευταίο 3μηνο, αλλά υπήρχε ένα υψηλό ποσοστό 29% με πρόσφατο ή ενεργό κακοήθες νεόπλασμα<sup>6</sup>. Μελέτη καταγραφής (Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embolica (RIETE registry) μεγάλου πληθυσμού ασθενών (>35.000) με συμπτωματική ΦΘΝ για μία δεκαετία (από το 2001 ως το 2011) ανέδειξε ενεργό καρκίνο στο 17% των περιπτώσεων<sup>7</sup>. Τέλος, η μελέτη



Tromso ήταν μία πληθυσμιακή προοπτική μελέτη παρακολούθησης πάνω από 26.000 ατόμων. Οι συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν για επεισόδιο ΦΘΝ από το 1994 ως το 2007. Από 462 ασθενείς με πρώτο συμβάν ΦΘΝ, το 23% είχε ενεργό καρκίνο<sup>8</sup>.

Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν πολλαπλάσιο αυξημένο κίνδυνο φλεβικής νόσου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ή με ασθενείς χωρίς καρκίνο, με σχετικό κίνδυνο που κυμαίνεται από 4 ως 7 φορές υψηλότερος. Σε μία Ολλανδική μελέτη ελέγχου πληθυσμού (MEGA study), φάνηκε ότι οι ασθενείς με καρκίνο παρουσίαζαν έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΝ, κυρίως τους πρώτους μήνες μετά την διάγνωση και σε παρουσία μεταστάσεων<sup>9</sup>. Ο συνολικός κίνδυνος ήταν 7 φορές υψηλότερος σε ασθενείς με κακοήθεια συγκρινόμενοι με πληθυσμό ασθενών μαρτύρων, με σημαντική αύξηση αυτού σε αιματολογικές κακοήθειες (28 φορές υψηλότερος) και σε καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος (20 φορές). Ο κίνδυνος για ΦΘΝ ήταν ιδιαίτερα υψηλός τους 3 πρώτους μήνες μετά τη διάγνωση (54 φορές), με σημαντική μείωση αυτού κατά την πρόοδο της νόσου φτάνοντας σε τιμή 3.6 στον 1 με 3 χρόνια μετά τη διάγνωση<sup>9</sup>. Από τη μελέτη βάσης δεδομένων στο Ηνωμένο Βασίλειο, υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος για ΦΘΝ στον καρκίνο στο 4.7 φορές υψηλότερος σε σχέση με ανάλογης ηλικίας μάρτυρες χωρίς καρκίνο<sup>10</sup>, ενώ ανάλογα αποτελέσματα είχαμε και από μία μελέτη καταγραφής πληθυσμού στη Δανία<sup>11</sup>.

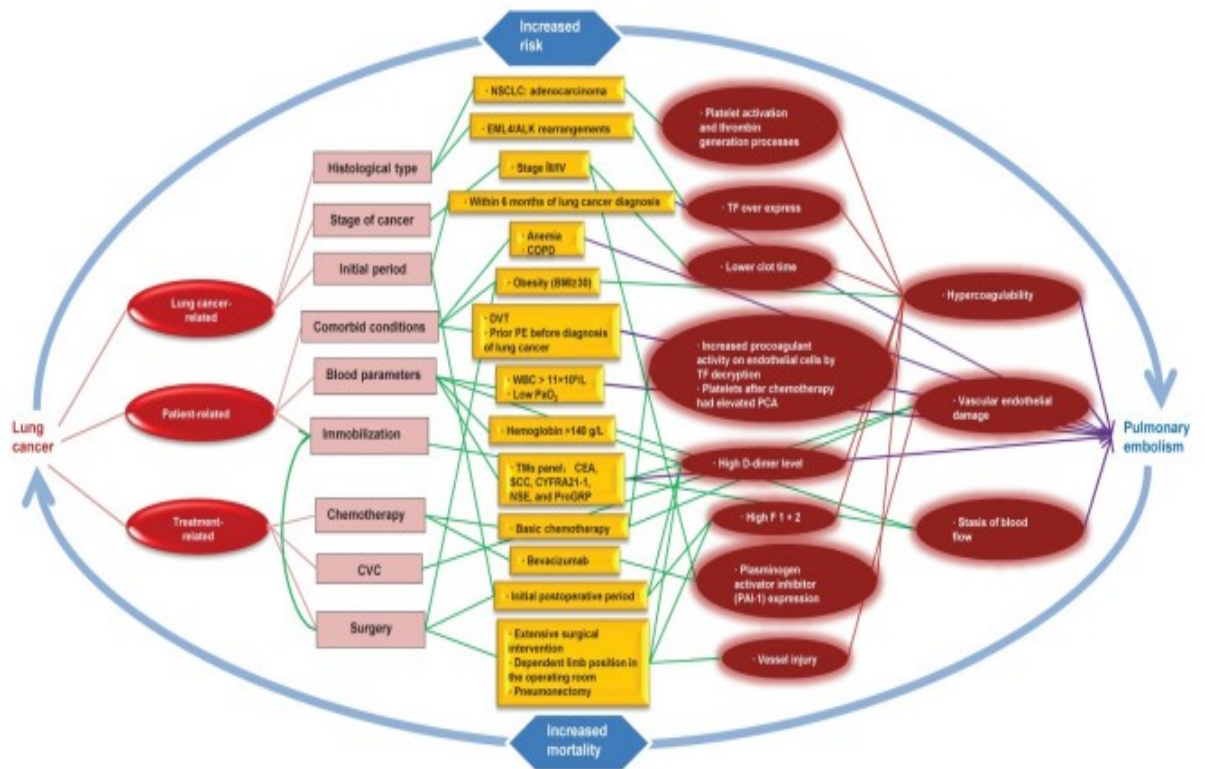
Ο καταγραφόμενος απόλυτος κίνδυνος ή αθροιστική επίπτωση της ΦΘΝ στον καρκίνο ποικίλει από 1 ως 8%, και αυτό το εύρος τιμών είναι αποτέλεσμα του υπό μελέτη πληθυσμού, των διαφορετικών χαρακτηριστικών και του διαφορετικού βαθμού βαρύτητας του καρκίνου, της διάρκειας παρακολούθησης και των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση και την καταγραφή των θρομβοεμβολικών συμβάντων. Λόγω της ετερογένειας των μελετών, υπάρχει δυσκολία στο να συγκριθούν μεταξύ τους σχετικά με τα ποσοστά της CAT<sup>12</sup>. Πρόσφατη μεταανάλυση κατέδειξε τα ποσοστά της φλεβικής θρόμβωσης σε καρκινοπαθείς βάσει διαστρωμάτωσης ασθενών. Σε ασθενείς μέσου κινδύνου, καρκινοπαθείς αντιπροσωπευτικοί όλων των ασθενών με καρκίνο, το ποσοστό επίπτωσης της CAT εκτιμήθηκε στο 13 ανά 1000 άτομα, ενώ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, καρκινοπαθείς με υψηλού βαθμού καρκίνο ή μεταστατική νόσο ή υπό θεραπεία με στρατηγικές που αυξάνουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, η συνολική επίπτωση ήταν 68 ανά 1000 άτομα<sup>13</sup>.

Με τη πάροδο των ετών, η συχνότητα της ΦΘΝ στον καρκίνο αυξήθηκε. Μελέτες καταγραφής σε νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς έδειξαν αυξημένα ποσοστά επίπτωσης: 1.5% επίπτωση στα τέλη της δεκαετίας του 1980, με την τάση να συνεχίζεται αυξητικά στα τέλη της δεκαετίας του 1990 (3.5% το 1999)<sup>14</sup>. Η επίπτωση της CAT αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω στο προσεχές μέλλον, και αυτό γιατί υπάρχει μεγαλύτερη συνειδητοποίηση στη

σχέση μεταξύ ΦΘΝ και καρκίνου, βελτίωση στις διαγνωστικές και απεικονιστικές τεχνικές, παράταση στο προσδόκιμο επιβίωσης των καρκινοπαθών λόγω αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας, αλλά και λόγω του θρομβωτικού κινδύνου που υποκρύπτουν οι σύγχρονες επιθετικές θεραπευτικές μέθοδοι<sup>12</sup>.

## 1.2 Παράγοντες κινδύνου για CAT

Η ΦΘΝ και η πνευμονική εμβολή είναι αποτέλεσμα συνδυασμού της παρακάτω χαρακτηριστικής τριάδας: στάση του αίματος, υπερπηκτικότητα και βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο. Αυτοί οι τρεις παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι παρόντες στους ασθενείς με καρκίνο και μπορούν να ταξινομηθούν σε σχετιζόμενους με τον καρκίνο, με τη θεραπεία και με τον ασθενή (Σχήμα 1)<sup>15</sup>



Σχήμα 1: Παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα και πνευμονικής εμβολής<sup>15</sup>.

### 1.2.1 Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον καρκίνο

Ο καρκίνος αποτελεί μία ετερογενή νόσο και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαφορετικοί τύποι και τα στάδιά του, καθώς και η εντόπισή του όταν πρόκειται να προσδιοριστεί ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης.

Μεγάλος όγκος μελετών έχει δημοσιευτεί και εξετάζει τη σχέση μεταξύ τύπου κακοήθειας και κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης. Μελέτη καταγραφής στις ΗΠΑ πληθυσμού ασθενών πάνω από 1.2 εκατομμύρια ηλικίας άνω των 65χρ. έδειξε ότι οι κακοήθειες που σχετίζονται με υψηλότερη επίπτωση ΦΘΝ και ΠΕ αφορούν τον νεφρό, το στομάχι, το πάγκρεας, τον εγκέφαλο και τις ωοθήκες, ενώ υψηλά ποσοστά παρουσιάζουν επίσης ο καρκίνος του πνεύμονα και οι αιματολογικές κακοήθειες. Από την άλλη, μικρότερη επίπτωση παρατηρείται στον καρκίνο του τράχηλου και της κεφαλής, του μαστού, του οισοφάγου, της μήτρας και του προστάτη (Πίνακας 1)<sup>16</sup>.

Πίνακας 1: Επίπτωση ΦΘΝ στους διάφορους τύπους καρκίνου<sup>16</sup>.

Σημείο	Ρυθμός του ΦΘΝ/ΠΕ ανά 10.000 ασθενείς
Κεφάλι/λαιμός	16
Ουροδόχος κύστη	22
Μαστός	22
Οισοφάγος	43
Μήτρα	44
Τράχηλος	49
Προστάτης	55
Πνεύμονας	61
Ορθό	62
Ήπαρ	69
Παχύ έντερο	76
Λευχαιμία	81
Νεφρός	84
Στομάχι	85
Λέμφωμα	96
Πάγκρεας	110
Εγκέφαλος	117
Ωοθήκη	120

Από τις αιματολογικές κακοήθειες, το μυέλωμα, το non Hodgkin λέμφωμα και η νόσος Hodgkin, παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης ΦΘΝ (5%, 4.8% και 4.6% αντίστοιχα)<sup>17</sup>. Ο κίνδυνος στους νοσηλευόμενους ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές είναι επίσης υψηλός: ασθενείς με λευχαιμία και non Hodgkin λέμφωμα αποτελούν πάνω από το 1/3 όλων των ασθενών με φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα<sup>18</sup>.

Η επίπτωση της ΦΘΝ είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Αποτελεί τον συχνότερα διαγνωσμένο καρκίνο και κύριο αίτιο θανάτου σε άντρες και γυναίκες σε αναπτυγμένες χώρες παγκοσμίως<sup>19</sup>. Ο καρκίνος του πνεύμονα συνυπάρχει με ΠΕ και αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα αυτής. Ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έχουν 6 φορές υψηλότερη πιθανότητα για πνευμονική εμβολή<sup>20</sup>. Η συνολική επίπτωση της ΠΕ υπολογίζεται στο 3.6%, με ένα εύρος τιμών που κυμαίνεται από 0.2% έως 17%<sup>21</sup>. Αυτό το μεγάλο εύρος τιμών δείχνει και τη σύγχυση που υπάρχει στη σχέση μεταξύ ΠΕ και καρκίνου πνεύμονα, καθώς συμπτώματα από το αναπνευστικό, αναπνευστική δυσχέρεια και δύσπνοια, μπορεί να αποδοθούν σε πνευμονία, σε πλευριτικές συλλογές ή άλλες επιπλοκές συνεπεία εξέλιξης και προόδου της νόσου, με αποτέλεσμα να παραβλέπεται το ποσοστό της ΠΕ<sup>15</sup>. Επίσης, η παγκόσμια μείωση του αριθμού των νεκροτομών έχει παρεμποδίσει κάθε ακριβή εκτίμηση του αριθμού των εμβολικών επεισοδίων<sup>22</sup>.

Ο ιστολογικός τύπος του καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται ότι έχει μεγάλη σημασία για τη σχέση του με την ΠΕ. Από όλους τους μη μικροκυτταρικούς καρκίνους πνεύμονα (non-small cell lung cancers NSCLC), που αποτελούν το 80% όλων των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων, το αδενοκαρκίνωμα θεωρείται ο πιο θρομβογενής όγκος, καθιστώντας τον ασθενή πιο επιρρεπή σε επεισόδιο πνευμονικής εμβολής<sup>23</sup>. Ο κίνδυνος για εμβολικό επεισόδιο είναι υψηλότερος σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα, ειδικά αν συνυπάρχουν μεταστάσεις, σε σχέση με ασθενείς με καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων, καθιστώντας το αδενοκαρκίνωμα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΠΕ<sup>24</sup>. Επίσης, πολυκεντρικές αναδρομικές μελέτες εξέτασαν την επίπτωση της ΠΕ σε σχέση με την παρουσία ογκογονιδίων και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα και θετικό ογκογονίδιο για τον υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης (C-ros oncogene 1-receptor tyrosine kinase ROS1+) παρουσίαζαν 2 φορές υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος HR 2.06, 95% CI:1.08-3.55), ενώ δεν προέκυψε σχέση μεταξύ κινδύνου για ΠΕ και μεταλλάξεων γονιδίων για τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor EGFR) και για την κωδικοποίηση πρωτεΐνης τμήματος της GTPase (KRAS proto-oncogene)<sup>25,26</sup>. Οι μεταλλάξεις του ογκογονιδίου ROS1 οδηγούν στην έκφραση μιας δυναμικής κινάσης της τυροσίνης, η οποία επάγει την προπηκτική δράση του ιστικού παράγοντα<sup>15</sup>.

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί μία θανατηφόρο νόσο, με λιγότερο από 10% των ασθενών να είναι ζωντανοί σε βάθος πενταετίας. Η επίπτωσή του συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως. Στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, δημιουργώντας την ανάγκη για κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα με σκοπό τη βελτίωση

της ποιότητας της ζωής<sup>27,28</sup>. Η επίπτωση της CAT στο πάγκρεας έχει διπλασιαστεί από το 1997 έως το 2017, βάσει αποτελεσμάτων μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης<sup>29</sup> και συνεπεία αυξημένης επίπτωσης καρκίνου παγκρέατος, προχωρημένης ηλικίας των ασθενών και καλύτερης ανίχνευσης των θρομβωτικών συμβάντων με τις απεικονιστικές μεθόδους. Στην εκδήλωση ΦΘΝ σημαντικό ρόλο παίζει η παρουσία μεταστατικής νόσου, η οποία αυξάνει τον θρομβωτικό κίνδυνο κατά 4.8 φορές<sup>30</sup>, η χημειοθεραπεία και η διενέργεια μείζονος κοιλιακού χειρουργείου, όπως φάνηκε σε μελέτη παρατήρησης (33% των ασθενών παρουσίασαν μετεγχειρητική ΦΘΝ)<sup>31</sup> και σε μεγάλη αναδρομική μελέτη στην Ανατολική Ασία (14.8% των ασθενών με μετεγχειρητική ΦΘΝ)<sup>32</sup>.

Η σχέση μεταξύ επιθετικότητας του καρκίνου και θρομβωτικού δυναμικού μπορεί να επιβεβαιωθεί λαμβάνοντας υπόψιν το στάδιο της νόσου. Σε μελέτη καταγραφής πληθυσμού στη Δανία, ο κίνδυνος της ΦΘΝ ήταν ισχυρά συνδεδεμένος με το στάδιο του καρκίνου με εκτιμώμενο σχετικό κίνδυνο στο 2.9, 2.9, 7.5 και 17.1 σε ασθενείς με καρκίνο σταδίου I, II, III και IV αντίστοιχα<sup>11</sup>. Στη μελέτη CATS εξετάστηκαν 740 ασθενείς με συμπαγείς όγκους και βρέθηκε ότι ο βαθμός του όγκου (G3 και G4 έναντι G1 και G2) σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης<sup>33</sup>. Προχωρημένο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα (στάδιο III με IV) σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο για πνευμονική εμβολή και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΠΕ<sup>34,35</sup>. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν χαμηλότερες τιμές στους χρόνους πήξης και υψηλότερες συγκεντρώσεις του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμονογόνου<sup>15</sup>. Επίσης, μετά από μεταανάλυση 16 μελετών, προέκυψε ότι το προχωρημένο στάδιο της νόσου (TNM III-IV) μαζί με τον τύπο του καρκίνου (αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα) αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με πνευμονική εμβολή<sup>36</sup>.

Η παρουσία μεταστατικής νόσου σχετίζεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΝ. Από μελέτη καταγραφής στην California, διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση της ΦΘΝ ποικίλει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και ήταν ιδιαίτερα υψηλή στους ασθενείς με μεταστατική νόσο (56% το ποσοστό των ασθενών με ΦΘΝ και μεταστάσεις). Ασθενείς με μεταστατική νόσο τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΝ που κυμαίνεται από 1.4 έως 21.5 φορές υψηλότερος σε σχέση με ασθενείς με εντοπισμένη κακοήθεια<sup>37</sup>.

Η επίπτωση της CAT είναι ιδιαίτερα αυξημένη τους πρώτους μήνες μετά τη διάγνωση του καρκίνου και μειώνεται στη συνέχεια με την πάροδο του χρόνου. Στη μελέτη MEGA, ο κίνδυνος για φλεβοθρόμβωση ήταν αυξημένος τους 3 πρώτους μήνες μετά τη διάγνωση του καρκίνου (HR 53.5, 95% CI:8.6-334.3), παρέμενε υψηλός στην περίοδο από 3

έως 12 μήνες (HR 14.3, 95% CI:5.8-35.2) και μειωνόταν σαφώς σε αμελητέο κίνδυνο 10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση<sup>9</sup>. Αναδρομική μελέτη στην California, που εξέτασε ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου, έδειξε σταδιακά μειούμενη επίπτωση: από 5% τους πρώτους 6 μήνες, στο 1.4% στο χρονικό διάστημα 6 με 12 μήνες και στο 0.6% 12 με 24 μήνες μετά την αρχική διάγνωση<sup>38</sup>. Τα δεδομένα αυτά, με την αλλαγή στον κίνδυνο για CAT με την πάροδο του χρόνου, αποδεικνύουν το λόγο για τον οποίο οι μελέτες παρακολούθησης των καρκινοπαθών πρέπει να ξεκινούν τη στιγμή της διάγνωσης, έτσι ώστε να είναι δυνατή η μεταξύ τους σύγκριση.

Συμπερασματικά, οι τύποι καρκίνου που είναι βιολογικά επιθετικοί, όπως αποδεικνύεται από τον βραχύ χρόνο επιβίωσης και την πρόιμη μεταστατική εξάπλωση, σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο ΦΘΝ. Η διαφορά που παρατηρείται στην επίπτωση της CAT σε σχέση με τη χρονική περίοδο της νόσου εξηγείται λόγω των διαφόρων μεθόδων θεραπείας του καρκίνου, που από τη μία αυξάνουν τον θρομβωτικό κίνδυνο και από την άλλη οδηγούν σε απώτερη ίαση ασθενών, και λόγω του ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών θα υποκύψει στην ασθένεια και θα καταλήξει<sup>12</sup>.

### **1.2.2 Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την αντινεοπλασματική θεραπεία**

Οι αντικαρκινικές θεραπευτικές στρατηγικές αυξάνουν το θρομβωτικό δυναμικό. Η χειρουργική αντιμετώπιση, η χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία, η χρήση αντιαγγειογενετικών και ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, οι μεταγγίσεις αίματος, τα σκευάσματα που επάγουν την ερυθροποίηση και η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΝ.

Το χειρουργείο αποτελεί έναν γνωστό παράγοντα κινδύνου για ΦΘΝ, τόσο για καρκινοπαθείς όσο και για μη καρκινοπαθείς. Στους καρκινοπαθείς, ο μετεγχειρητικός κίνδυνος σε βάθος 90 ημερών για εμφάνιση θρομβωτικού συμβάντος είναι διπλάσιος σε σχέση με μη καρκινοπαθείς ασθενείς<sup>39</sup>. Παρά τη λήψη θρομβοπροφύλαξης, το χειρουργείο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές μέρες. Ο αυξημένος θρομβοεμβολικός κίνδυνος σχετίζεται με την έκταση του χειρουργείου και το βαθμό της φλεγμονής και της βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου. Για αυτό, οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, που υποβάλλονται σε πνευμονεκτομή, έχουν υψηλότερο κίνδυνο για ΠΕ σε σχέση με αυτούς που υποβάλλονται σε λοβεκτομή ή τμηματική εκτομή, με αποτέλεσμα συχνά να

παρατηρούνται μετεγχειρητικά περιστατικά μαζικής ΠΕ που είναι θανατηφόρα και δεν μπορούν να προληφθούν με τη χρήση ηπαρίνης<sup>15,40,41</sup>.

Προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η συνολική επίπτωση της ΦΘΝ σε πληθυσμό ασθενών που ξεκινά χημειοθεραπεία ήταν 1.93% σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 2.4 μηνών. Η χημειοθεραπεία σχετίζεται με 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ΦΘΝ<sup>42</sup>, ενώ συνήθως το θρομβωτικό συμβάν παρατηρείται εντός 6 μηνών μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, αυξάνοντας τον κίνδυνο θνητότητας του ασθενούς<sup>43</sup>. Επίσης, σε αναδρομική μελέτη στην Ιαπωνία βρέθηκε ότι η χημειοθεραπεία με βάση την σισπλατίνη αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για ΦΘΝ<sup>44</sup>. Στον καρκίνο του πνεύμονα, χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, όπως η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η γεμκιταμπίνη και η πακλιταξέλη, επάγουν την προπηκτική δράση μέσω έκφρασης ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ευνοούν την εκδήλωση θρομβωτικού συμβάντος μέσω άμεσης βλάβης στο ενδοθήλιο<sup>45,46</sup>.

Η χρήση αντιαγγειογενετικών παραγόντων, όπως η θαλιδομίδη, η λεναλιδομίδη και το bevacizumab, έχει σημαντικές επιδράσεις στην επίπτωση της ΦΘΝ. Η χρήση της θαλιδομίδης, ένα ανοσοτροποποιητικό σκεύασμα με αντιαγγειογενετική δράση, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με δεξαμεθαζόνη ή χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα<sup>47</sup>. Η λεναλιδομίδη, ένα δομικό ανάλογο της θαλιδομίδης, δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΝ όταν χορηγήθηκε μόνη της σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, αλλά παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου όταν συγχορηγήθηκε με παράγοντα που διεγείρει την ερυθροποίηση<sup>48</sup>. Ο ρόλος του bevacizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που ασκεί την αντιαγγειογενετική του δράση δρώντας στον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα, στην ΦΘΝ είναι αμφιλεγόμενος. Έδειξε όφελος επιβίωσης, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με καρκίνο παχέως εντέρου ή καρκίνο πνεύμονα μη πλακωδών κυττάρων. Από post-hoc ανάλυση δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες, φάνηκε ότι το φάρμακο διπλασιάζει τον κίνδυνο για αρτηριακά θρομβωτικά συμβάντα, χωρίς να παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για ΦΘΝ<sup>49</sup>. Τα στοιχεία αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μεταανάλυσης από 15 τυχαιοποιημένες μελέτες, που έδειξαν ότι το bevacizumab σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΝ (HR 1.33, 95% CI:1.13-1.56) με μη δοσοεξερτώσιμο τρόπο και ευνοεί την ανάπτυξη πνευμονικής εμβολής, κυρίως σε μικροκυτταρικούς καρκίνους του πνεύμονα, μέσω έκφρασης αναστολέα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου<sup>15,42,50</sup>.

Επιπρόσθετα των αντινεοπλασματικών θεραπειών, ορισμένα υποστηρικτικά μέτρα που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με καρκίνο αυξάνουν τον κίνδυνο για ΦΘΝ. Η χρήση

της ερυθροποιητίνης και της darbepoetin alfa για τη διόρθωση της αναιμίας σε καρκινοπαθείς σχετίστηκε με αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου κατά 67% σε σχέση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν τα παραπάνω σκευάσματα<sup>51</sup>. Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων αυξάνουν τον κίνδυνο για θρομβωτικά συμβάντα (7% ασθενών εμφάνισε επεισόδιο ΦΘΝ και 5% αρτηριακό θρομβωτικό συμβάν) και σχετίζονται με υψηλά ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας<sup>52</sup>. Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη στη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο, αλλά συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα και επίπτωση ΦΘΝ σε ποσοστό 27 έως 67%. Η τελευταία συνήθως είναι ασυμπτωματική, αλλά έχει παρατηρηθεί πνευμονική εμβολή σε ποσοστό 15 έως 35% ασθενών με συμπτωματική ΦΘΝ σχετιζόμενη με καθετήρα. Αυτό το μεγάλο εύρος στα παραπάνω ποσοστά επίπτωσης είναι αποτέλεσμα του τύπου του καθετήρα, της θέσης του, της διάρκειας παραμονής του, του τύπου της κακοήθειας και των διαφορετικών χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται<sup>42</sup>.

### 1.2.3 Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ασθενή

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της θρόμβωσης στον καρκίνο. Η προχωρημένη ηλικία αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα, αν και έχει διαπιστωθεί αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης σε νέους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 45χρ. η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής ήταν 3 φορές υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς άνω των 75χρ.<sup>19</sup>. Οι γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο για πνευμονική εμβολή στον καρκίνο του πνεύμονα<sup>15</sup>, ενώ υπάρχουν διαφορές στην επίπτωση της ΦΘΝ μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων. Υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται στους μαύρους, στους Αφρικανούς και στους Αμερικανούς, ενώ έχει βρεθεί μικρότερος κίνδυνος στους Ασιάτες<sup>12</sup>.

Η προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό θρομβωτικού επεισοδίου, οι συννοσηρότητες, όπως η χρόνια κολπική μαρμαρυγή, η αναπνευστική νόσος και η νεφρική ανεπάρκεια, η παχυσαρκία με δείκτη μάζας σώματος  $BMI \geq 30$ , και η παρατεταμένη ακινητοποίηση, μέσω στάσης αίματος, συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου για θρομβωτικό επεισόδιο<sup>12</sup>. Σε μελέτη καταγραφής στην California σε ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου, σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΦΘΝ κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά τη διάγνωση ήταν η παρουσία 3 τουλάχιστον συννοσηροτήτων<sup>38</sup>. Από την άλλη, υπάρχουν δεδομένα από μελέτες που δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η φυματίωση των



πνευμόνων και το κάπνισμα δεν αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΠΕ στον καρκίνο του πνεύμονα<sup>34,53</sup>.

Πολυπαραγοντική ανάλυση υποδεικνύει ότι υψηλή τιμή αιμοσφαιρίνης >14gr/dl σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΠΕ στον καρκίνο του πνεύμονα μέσω μηχανισμού στάσης αίματος λόγω αυξημένης γλοιότητας<sup>53</sup>. Επίσης, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC>11x10<sup>9</sup>/L), χαμηλή τιμή μερικής πίεσης οξυγόνου (PaO<sub>2</sub><80mmHg) και αυξημένη τιμή των προϊόντων αποδομής του ινώδους (D-dimers>500μg/L) αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ΠΕ στον καρκίνο του πνεύμονα<sup>15</sup>. Όσον αφορά τα αιμοπετάλια, υπάρχει διχογνωμία: Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας συσχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο για ΦΘΝ<sup>54</sup>, ενώ αντίθετα η μελέτη VISUAL σε πληθυσμό της Ιαπωνίας έδειξε ότι μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση, κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα<sup>55</sup>.

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για CAT<sup>56</sup>.

**Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή**

Προχωρημένη ηλικία  
Γυναικείο φύλο  
Προγενέστερη φλεβική θρομβοεμβολή  
Συννοσηρότητες ασθενούς  
Λοίμωξη, παχυσαρκία, αναιμία, πνευμονική ή νεφρική ασθένεια  
Παρατεταμένη ακινητοποίηση  
Κληρονομική θρομβοφιλία

**Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον καρκίνο**

Θέση: Αιματολογικές κακοήθειες, πνεύμονας, πάγκρεας, στομάχι, εγκέφαλος, νεφρός  
Στάδιο: Προχωρημένο στάδιο και αρχική περίοδος μετά τη διάγνωση  
Νοσηλεία στο νοσοκομείο  
Χειρουργείο  
Χημειοθεραπεία και ορμονολογικές θεραπείες  
Αντι-αγγειογενετική θεραπεία  
Διεγερτικοί φορείς ερυθροποίησης  
Μεταγίσεις αίματος

**Βιοδείκτες ασθενούς**

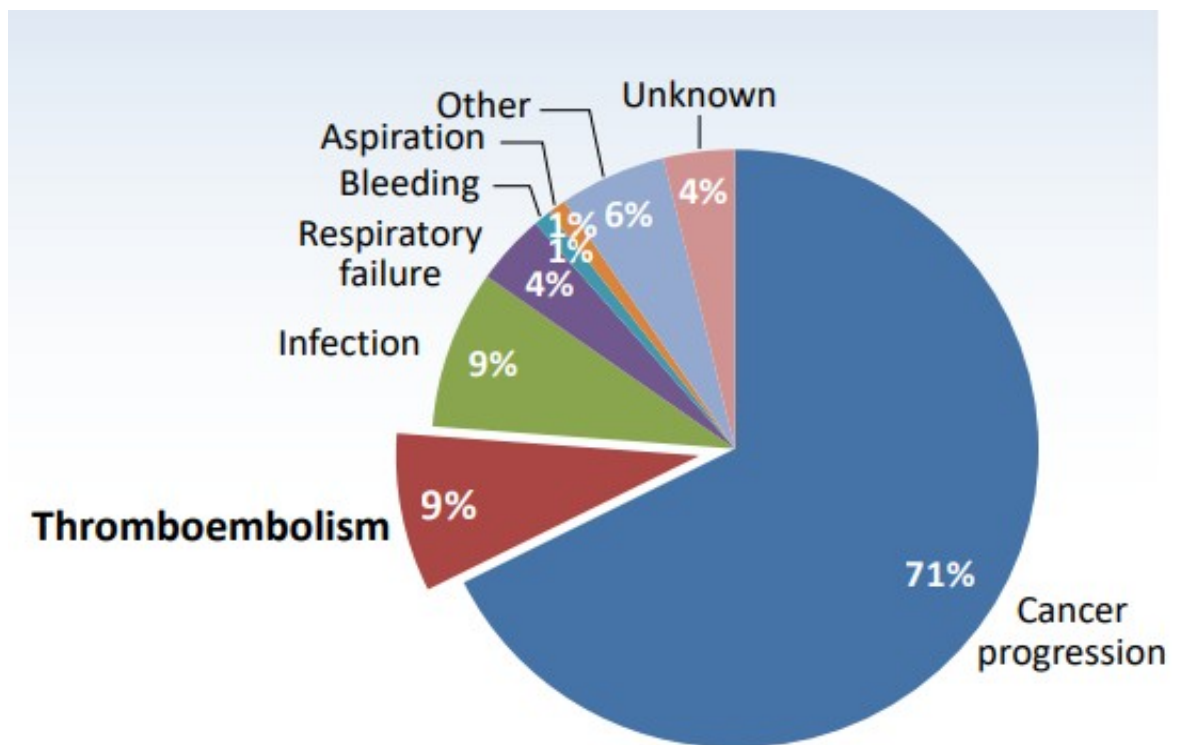
Αριθμός αιμοπεταλίων (>350.000 ανά μL)  
Αριθμός λευκοκυττάρων (>11.000 ανά μL)  
D-dimer  
Ιστικός παράγοντας εκφραζόμενος από τα κύτταρα των όγκων  
Διαλυτή P-σελεκτίνη  
CRP

### 1.3 Κλινικές εκδηλώσεις CAT-Πρόγνωση

Η συχνότερη κλινική εκδήλωση της CAT είναι η αμφοτερόπλευρη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Σε μελέτη καταγραφής παρατηρήθηκε ότι τα ποσοστά της συμπτωματικής αμφοτερόπλευρης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων, της εν τω βάθει

φλεβοθρόμβωσης των άνω άκρων και της συμπτωματικής λαγόνιας θρόμβωσης ήταν υψηλά στους ασθενείς με καρκίνο, ενώ ανάλογα υψηλά ήταν και τα ποσοστά της πνευμονικής εμβολής<sup>57</sup>.

Γενικά, οι ασθενείς με εκδηλώσεις CAT δεν έχουν καλή πρόγνωση. Τα θρομβωτικά συμβάντα αποτελούν την δεύτερη αιτία θανάτου ασθενών με καρκίνο, όπως φαίνεται στο σχήμα 2.

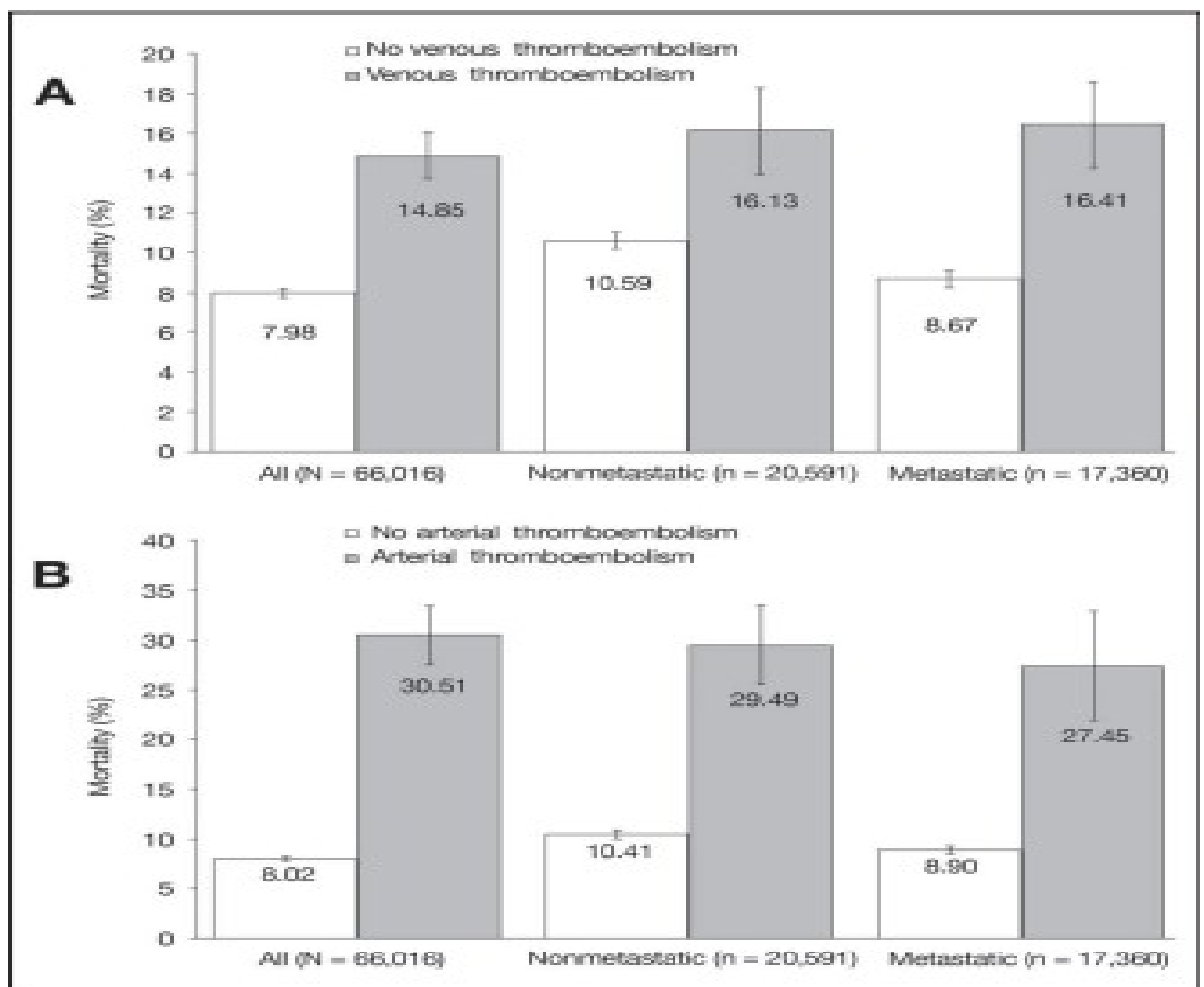


Σχήμα 2: Θνητότητα ασθενών με καρκίνο<sup>58</sup>.

Μελέτες καταγραφής έδειξαν ότι το ποσοστό των θανάτων μέσα σε ένα χρόνο μετά το θρομβωτικό συμβάν ήταν 5 φορές υψηλότερο σε ασθενείς με CAT και ότι η 3μηνη θνητότητα ήταν πολύ υψηλότερη στους ασθενείς με CAT σε σχέση με τους ασθενείς με φλεβική θρόμβωση χωρίς καρκίνο (26% έναντι 4%, αντίστοιχα)<sup>7,12,59</sup>. Επίσης, από την ανάλυση της εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων σε νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία, προέκυψε ότι τα φλεβικά και τα αρτηριακά θρομβωτικά συμβάντα αποτελούν συχνές επιπλοκές της νοσηλείας και συμβάλλουν στην αύξηση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας<sup>18</sup>(Σχήμα 3).

Επίσης, το προσδόκιμο επιβίωσης των καρκινοπαθών που βιώνουν ένα θρομβωτικό επεισόδιο μειώνεται σημαντικά σε σχέση με τους καρκινοπαθείς ελεύθερους θρομβώσεων.

Σε μελέτη πληθυσμού στη Δανία, το ετήσιο ποσοστό επιβίωσης ήταν 12% σε ασθενείς με CAT σε σχέση με το 36% ποσοστό επιβίωσης που παρουσίαζαν οι ασθενείς με καρκίνο χωρίς θρομβωτικό επεισόδιο<sup>60</sup>. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν τόσο από μελέτη στην California όσο και από μελέτη στη Νορβηγία, όπου φάνηκε ότι οι ασθενείς με CAT παρουσίαζαν 30 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης συγκριτικά με τους ασθενείς που στο ιστορικό τους είχαν μόνο καρκίνο (7πλάσιος κίνδυνος)

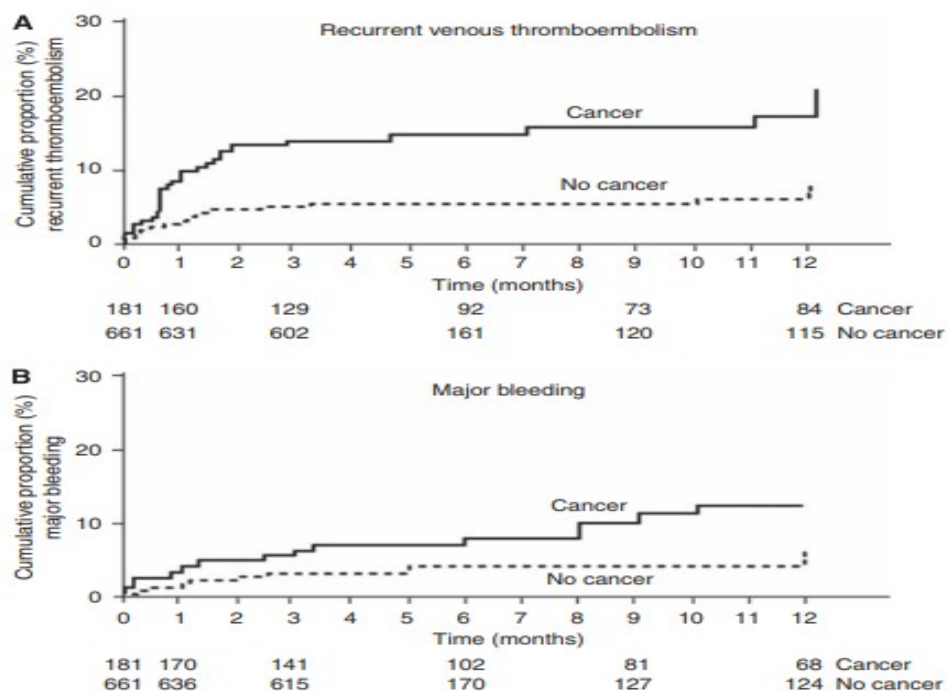


Σχήμα 3: ΦΘΝ και ενδοσσοκομειακή θνητότητα. Τα φλεβικά (Α) και τα αρτηριακά (Β) θρομβωτικά συμβάντα σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με καρκίνο και με/χωρίς μεταστατική νόσο<sup>18</sup>.

ή μόνο φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (3πλάσιος κίνδυνος)<sup>8</sup>. Στον καρκίνο του πνεύμονα, αμέσως μετά τη διάγνωση της νόσου, υπήρχε καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης στο group των ασθενών με θρόμβωση. Μετά από παρακολούθηση ενός έτους, παρατηρήθηκε αντιστροφή στα ποσοστά<sup>61</sup>.

Πέρα από τη θνησιμότητα, η CAT σχετίζεται με μια σειρά από παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να θέσουν σε σοβαρό κίνδυνο την ποιότητα ζωής των ασθενών, συμπεριλαμβάνοντας την υποτροπιάζουσα ΦΘΝ, το μεταθρομβωτικό σύνδρομο και τη χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση<sup>42</sup>. Η ΦΘΝ θεωρείται ότι αποτελεί μία χρόνια νόσο, δεδομένου ότι ο κίνδυνος υποτροπής παραμένει για πολλά χρόνια μετά το αρχικό συμβάν. Σε προοπτική μελέτη αξιολογήθηκε ο κίνδυνος για υποτροπή ΦΘΝ και για αιμορραγία σε ασθενείς με CAT και σε ασθενείς με θρομβωτικό επεισόδιο χωρίς καρκίνο υπό λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Η επίπτωση της υποτροπής ήταν περίπου 3πλάσια (20.7% έναντι 6.8%), και της αιμορραγίας 2πλάσια (12.4% έναντι 4.9%) σε ασθενείς με CAT<sup>62</sup> (Σχήμα 4). Τόσο η υποτροπή της νόσου όσο και η αιμορραγία έχουν άμεση σχέση με τη σοβαρότητα του καρκίνου και εμφανίζονται κυρίως τον πρώτο μήνα λήψης της αντιπηκτικής αγωγής.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν ότι οι ασθενείς με καρκίνο και ένα αρχικό θρομβωτικό επεισόδιο, είτε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είτε πνευμονική εμβολή, θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα ή ακόμα και εφ' όρου ζωής. Ωστόσο, θα πρέπει πάντα να σταθμίζεται ο κίνδυνος για αιμορραγία έναντι του οφέλους της θεραπείας, και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα αιμορραγίας<sup>42</sup>.



Σχήμα 4: Επίπτωση υποτροπής ΦΘΝ (Α) και αιμορραγίας (Β) σε ασθενείς με και χωρίς καρκίνο υπό λήψη αντιπηκτικής αγωγής<sup>62</sup>.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση και σκοπός της είναι να αναδείξει τα μοντέλα και τα σχήματα θρομβοπροφύλαξης και θεραπείας ασθενών με πνευμονική εμβολή και θρόμβωση σχετιζόμενη με καρκίνο μέσα από τα αποτελέσματα κλινικών μελετών και τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών.

Για αυτό τον σκοπό, έγινε έρευνα των δεδομένων σε μηχανές αναζήτησης PubMed και Google Scholar. Για την αναζήτηση των άρθρων χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω λέξεις-κλειδιά, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους: <cancer>, <malignancy>, <lung cancer>, <thromboembolism>, <venous thromboembolism>, <pulmonary embolism>, <thrombosis>, <cancer-associated thrombosis>, <epidemiology>, <incidence>, <pathophysiology>, <risk factors>, <prognosis>, <outcome>, <mortality>, <prevention>, <thromboprophylaxis>, <treatment>, <anticoagulant treatment>, <vitamin K antagonists>, <low molecular weight heparin>, <direct oral anticoagulants>, <guidelines>.

Έτσι, συγκεντρώθηκαν μια σειρά από άρθρα, κλινικές μελέτες, ανασκοπήσεις, πληθυσμιακές καταγραφές, μεταανάλυσεις και κατευθυντήριες οδηγίες επιστημονικών φορέων και χρησιμοποιήθηκαν αυτές που ήταν στην αγγλική γλώσσα και ήταν δημοσιευμένες μέχρι και τον Μάρτιο του 2022. Ακολούθησε η ανάλυση, ο διαχωρισμός και η ταξινόμησή τους βάσει των περιεχομένων και του σχεδιαγράμματος της μεταπτυχιακής εργασίας. Επίσης, έγινε αναζήτηση στην βιβλιογραφία των άρθρων αυτών για τον εντοπισμό επιπλέον μελετών.

## Κεφάλαιο 3 Θρομβοπροφύλαξη

### 3.1 Μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου

Πολλά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου έχουν αναπτυχθεί στην προσπάθεια να αναγνωριστούν οι ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση CAT έτσι ώστε να σχεδιαστεί η βέλτιστη θεραπεία και πρόληψη. Το Khorana score μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαστρωμάτωση κινδύνου της πιθανότητας για CAT με βάση το ιστορικό και βασικές εργαστηριακές εξετάσεις.

Το Khorana Risk Score αποτελεί γνωστό εργαλείο που βοηθά στην αξιολόγηση του κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία<sup>63</sup>. Βασισμένο σε 5 κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά ευρήματα (εντόπιση καρκίνου, αριθμός αιμοπεταλίων, επίπεδο αιμοσφαιρίνης, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, και δείκτης μάζας σώματος), οι ασθενείς χωρίζονται σε 3 κατηγορίες κινδύνου: χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού (με αντίστοιχα ποσοστά κινδύνου για CAT στο 3μηνο 0.3%, 2% και 6.7%). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο προβλεπτικό μοντέλο δεν ισχύει για αιματολογικές κακοήθειες, όπως το πολλαπλό μυέλωμα και η λευχαιμία, επειδή αυτοί οι όγκοι αποκλείστηκαν από τη μελέτη<sup>63</sup>. Γενικά, πάντως, αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στο σχεδιασμό της κατάλληλης αντιπηκτικής θρομβοπροφύλαξης τόσο σε νοσηλευόμενους όσο και σε εξωτερικούς ασθενείς<sup>63,64</sup>, ενώ έχει φανεί ότι η διαστρωμάτωση κινδύνου για ΦΘΝ με τη χρήση του score αυτού συσχετίζεται με τη συνολική επιβίωση των καρκινοπαθών υπό χημειοθεραπεία<sup>65,66</sup>.

Πίνακας 3: Khorana risk score και διαστρωμάτωση κινδύνου για CAT<sup>67</sup>.

Χαρακτηριστικά ασθενούς	Μετρητής κινδύνου
<b>Θέση του καρκίνου</b>	2
Πολύ υψηλός κίνδυνος (στομάχι, πάγκρεας)	1
Υψηλός κίνδυνος (πνεύμονας, λέμφωμα, γυναικολογικός, ουροδόχος κύστη, όρχεις)	1
<b>Αριθμός αιμοπεταλίων πριν τη χημειοθεραπεία <math>\geq 350\ 000</math> ανά <math>\text{mm}^3</math></b>	1
<b>Επίπεδα αιμοσφαιρίνης <math>&lt;10\ \text{g dL}^{-1}</math> ή χρήση των παραγόντων αύξησης ερυθρών αιμοσφαιρίων</b>	1
<b>Αριθμός λευκοκυττάρων πριν τη χημειοθεραπεία <math>&gt;11\ 000</math> ανά <math>\text{mm}^3</math></b>	1
<b>Δείκτης μάζας σώματος <math>\geq 35\ \text{kg m}^{-2}</math></b>	1

Τιμή 3 είναι αυξημένου κινδύνου, 1-2 ενδιάμεσου κινδύνου και 0 είναι χαμηλού κινδύνου.

Η ομάδα μελέτης για τον καρκίνο και τη θρόμβωση στην Βιέννη προτείνει το Vienna CATS score, ένα εναλλακτικό, πιο αναπτυγμένο μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου, που βασίζεται στο Khorana score με την προσθήκη δύο βιοδεικτών (P-selectin και D-dimers), και μπορεί να αναγνωρίσει τους ασθενείς με καρκίνο που βρίσκονται σε υψηλό ή χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο<sup>68</sup>.

Σε σύγκριση με το Khorana score, το COMPASS-CAT μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου περιέχει αξιόπιστες και εύκολες στην ανεύρεση βάσει ιστορικού παραμέτρους κινδύνου για ΦΘΝ (Πίνακας 4). Είναι πιο κατάλληλο σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους μετά την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας και έχει καλή αρνητική προγνωστική αξία<sup>69,70</sup>. Έχει τη δυνατότητα να διαχωρίζει με ακρίβεια τους ασθενείς σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για ΦΘΝ, και την καλύτερη απόδοση για πρόβλεψη CAT σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, βάσει αποτελεσμάτων μελέτης που συνέκρινε τα διάφορα μοντέλα μεταξύ τους<sup>71</sup>.

Πίνακας 4: COMPASS-CAT score<sup>19</sup>.

Πρόβλεψη για ΦΘΝ	Μετρητής
<b>Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με καρκίνο</b>	
Αντι-ορμονολογική θεραπεία για γυναίκες με ορμονολογικό καρκίνο μαστών ή σε θεραπεία με ανθρακυκλίνη	6
Χρόνος 6 μηνών μετά από τη διάγνωση του καρκίνου	4
Παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα	3
Προχωρημένο στάδιο καρκίνου	2
<b>Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου</b>	
Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (2 τουλάχιστον από τα παρακάτω: ατομικό ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό, στεφανιαία νόσος, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία)	5
Πρόσφατη νοσηλεία για οξεία ιατρική νόσο	5
Ατομικό ιστορικό ΦΘΝ	1
<b>Βιοδείκτες</b>	
Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 350 \times 10^9/L$	2

χαμηλός/μέτριος κίνδυνος 0-6, υψηλός κίνδυνος 7.

Όσον αφορά την υποτροπή ΦΘΝ, το Ottawa score έχει αναπτυχθεί για να προσδιορίσει τους παράγοντες κινδύνου για υποτροπή CAT. Οι ερευνητές εντόπισαν 4 παράγοντες: φύλο, τύπος και στάδιο καρκίνου, και ιστορικό θρομβωτικού επεισοδίου, για την εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής. Score 0 ισοδυναμεί με χαμηλό κίνδυνο ( $\leq 4.5\%$ ) και score  $\geq 1$  με υψηλό κίνδυνο υποτροπής σε βάθος 6μηνου ( $\geq 19\%$ ). Προσπάθεια για

χρησιμοποίηση του παραπάνω μοντέλου σε άλλους πληθυσμούς έδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>72,73</sup>. Τέλος, έχουν υπάρξει και άλλες μελέτες για την ανίχνευση επιπλέον παραγόντων κινδύνου για υποτροπιάζουσα ΦΘΝ: σε πληθυσμιακή μελέτη στο Olmstead, βρέθηκε ότι ο τύπος και το στάδιο του καρκίνου, η εξέλιξη της κακοήθειας και η πάρεση άκρου αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου<sup>74</sup>, ενώ τα αυξημένα επίπεδα του ιστικού παράγοντα, η φλεβική συμπίεση και ο καρκίνος ήπατος και χοληφόρων αξιολογήθηκαν ως παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης στην μελέτη CATCH<sup>75</sup>.

### **3.2 Θρομβοπροφύλαξη**

Δεδομένου ότι ο καρκίνος αυξάνει τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς και ότι η CAT ενέχει υψηλό κίνδυνο υποτροπής, είναι λογικό να αξιολογείται ο ατομικός κίνδυνος των ασθενών, και σε υψηλού θρομβωτικού κινδύνου, να προκρίνεται η αντιπηκτική αγωγή ως κύρια προφύλαξη.

#### **3.2.1 Θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργείο**

Πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει τον ρόλο και τη βέλτιστη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση. Η ENOXACAN I και II ήταν δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολόγησαν τη χρήση της ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη σε αυτό τον πληθυσμό των ασθενών. Στην ENOXACAN I, έγινε άμεση σύγκριση της ενοξαπαρίνης με την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη όσον αφορά την πρόληψη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικό χειρουργείο. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων τόσο ως προς τα θρομβοεμβολικά συμβάντα όσο και ως προς τις αιμορραγικές επιπλοκές και τη θνητότητα<sup>76</sup>. Η μελέτη ENOXACAN II αξιολόγησε τη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης με ενοξαπαρίνη σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο στην κοιλιά και στην πύελο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά ενοξαπαρίνη για 6 έως 10 μέρες, και στη συνέχεια, για επιπλέον 21 μέρες, τυχαιοποιήθηκαν σε ενοξαπαρίνη ή placebo. Η ομάδα των ασθενών που έλαβε ενοξαπαρίνη για ένα μήνα παρουσίασε σημαντική μείωση στην επίπτωση της θρόμβωσης σε σχέση με την ομάδα του placebo στον πρώτο μήνα (4.8% έναντι 12%) και στο 3μηνο (5.5% έναντι 13.8%), ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα ποσοστά εμφάνισης αιμορραγίας<sup>77</sup>.

Μεταανάλυση 39 κλινικών μελετών συνέκρινε την περιεπεμβατική φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε καρκινοπαθείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με την μη φαρμακευτική προφύλαξη (μηχανική με ελαστικές κάλτσες ή καθόλου προφύλαξη) και



έδειξε σημαντική μείωση κατά 50% στα ποσοστά εμφάνισης της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στην ομάδα της φαρμακευτικής προσέγγισης, με αποδεκτή αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου<sup>78</sup>. Επίσης, συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν ότι η παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη για 2 έως 6 εβδομάδες, μετά από χειρουργείο καρκίνου στην κοιλιά και στην πύελο, μείωσε σημαντικά κατά 50% τον κίνδυνο ΦΘΝ σε σχέση με τη συμβατική διάρκεια θρομβοπροφύλαξης <2 εβδομάδες<sup>79</sup>.

Με βάση τα παραπάνω, προκύπτει το συμπέρασμα ότι προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή με fondaparinux θα πρέπει να δίνεται σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργείο, και θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 7 με 10 μέρες, εκτός αν υπάρχει ενεργό αιμορραγία, ή ιδανικά για 4 εβδομάδες για ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου: χειρουργείο στην κοιλιά και στην πύελο, παχυσαρκία και ιστορικό ΦΘΝ<sup>15,67</sup>.

### **3.2.2 Θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο**

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου συνεπεία παρατεταμένης ακινητοποίησης, επεμβατικών πράξεων, κεντρικών φλεβικών καθετήρων και φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και επίκτητης θρομβοφιλίας. Επιπλέον, η εμφάνιση ΦΘΝ σε αυτή την κατηγορία των ασθενών σχετίζεται με παράταση παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και στο νοσοκομείο, αυξάνοντας τη συνολική θνησιμότητα<sup>19</sup>. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θρομβοπροφύλαξη μείωσε τα ποσοστά εμφάνισης ΦΘΝ, βάσει κλινικών μελετών. Στη μελέτη MEDENOX, η προφυλακτική θεραπεία με υποδόρια χορήγηση ενοξαπαρίνης 40mg την ημέρα μείωσε τον θρομβωτικό κίνδυνο, χωρίς διαφορά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ του φαρμάκου και του placebo<sup>80</sup>. Στη μελέτη PREVENT, η χορήγηση 5000 IU δαλτεπαρίνης μία φορά την ημέρα μείωσε τον κίνδυνο για ΦΘΝ, τόσο σε παχύσαρκους (2.8% έναντι 4.3% με placebo, HR 0.64, 95% CI:0.32-1.28) όσο και σε ηλικιωμένους ασθενείς (4.2% έναντι 8%, HR 0.52, 95% CI:0.31-0.87), με ταυτόχρονη μικρή συνολική επίπτωση μείζονος αιμορραγίας<sup>81</sup>. Συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους μας έδωσε το fondaparinux στη μελέτη ARTEMIS. Το φάρμακο αυτό, σε δόση 2.5mg υποδορίως, φάνηκε αποτελεσματικό στην πρόληψη ΦΘΝ σε ηλικιωμένους βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε σχέση με το placebo. Θρομβωτικά συμβάντα καταγράφηκαν στο 5.6% των ασθενών που έλαβαν fondaparinux, και στο 10.5% των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο, με ανάλογη επίπτωση επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας<sup>82</sup>. Ωστόσο, θα

πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αξιολογούν την ενδονοσοκομειακή θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και οι όποιες συστάσεις για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής προέκυψαν από τυχαιοποιημένες μελέτες που δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικά σε ομάδες καρκίνου<sup>19,83</sup>.

Σε ογκολογικούς ασθενείς που φέρουν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (ΚΦΚ), οι κλινικές μελέτες έδειξαν ένα πιθανό όφελος της χρήσης των ηπαρινών ως προς τη μείωση της επίπτωσης της θρόμβωσης της σχετιζόμενης με τον καθετήρα. Από την άλλη, η χορήγηση βαρφαρίνης σε δόση 1mg την ημέρα δεν μείωσε τον θρομβωτικό κίνδυνο, και σε κλινική μελέτη φάνηκε ότι η αντιπηκτική αγωγή στα πλαίσια πρωτογενούς θρομβοπροφύλαξης σε καρκινοπαθείς με ΚΦΚ δεν ήταν ούτε ωφέλιμη ούτε επιζήμια<sup>84</sup>. Αυτό που συστήνουν οι οδηγίες είναι ότι προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή δεν έχει ένδειξη για πρόληψη θρόμβωσης σχετιζόμενης με τον καθετήρα, και ότι η καλύτερη θέση με τον μικρότερο θρομβωτικό κίνδυνο για τοποθέτηση ΚΦΚ είναι η δεξιά σφαγίτιδα<sup>19</sup>.

### **3.2.3 Θρομβοπροφύλαξη σε περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς**

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και μεταανάλυσεις έδειξαν ότι η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε ογκολογικούς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία μειώνει τον κίνδυνο για ΦΘΝ. Στην μελέτη PROSPECT-CONCO, έγινε χορήγηση ενοξαπαρίνης σε δόση 1mg/kg/ημέρα σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος υπό χημειοθεραπεία και έγινε σύγκριση με ανάλογο πληθυσμό ασθενών που δεν έλαβε αντιπηκτική αγωγή. Σε παρακολούθηση 12 εβδομάδων, η ενοξαπαρίνη σχετίστηκε με μείωση επίπτωσης ΦΘΝ κατά 65%, χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση στις αιμορραγίες (6.3% στην ομάδα της ενοξαπαρίνης και 9.9% στην ομάδα παρατήρησης), αλλά και χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων<sup>85</sup>.

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ναδροπαρίνη φαίνεται ότι μειώνει την επίπτωση της ΦΘΝ σε περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία. Στη μελέτη PROTECHT, έγινε τυχαιοποίηση 1150 ασθενών με τοπικά προχωρημένο συμπαγή όγκο πνεύμονα, γαστρεντερικού, παγκρέατος, μαστού, ωοθηκών ή με μεταστατική νόσο, σε ναδροπαρίνη σε δόση 3800 IU την ημέρα και σε placebo, με χρόνο παρακολούθησης 4 μήνες. Αυτό που φάνηκε ήταν η μικρότερη επίπτωση των θρομβωτικών συμβάντων στην ομάδα της ναδροπαρίνης (2% έναντι 3.9% στην ομάδα του placebo), με μη σημαντική αύξηση στις μείζονες αιμορραγίες και ανάλογα αποτελέσματα στα ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η απόλυτη μείωση της επίπτωσης της ΦΘΝ

στην μελέτη ήταν μικρή, καθώς χρειάστηκε υψηλός αριθμός ασθενών να λάβει ναδροπαρίνη για την αποφυγή ενός θρομβωτικού συμβάντος (NNT 52.6%)<sup>86</sup>.

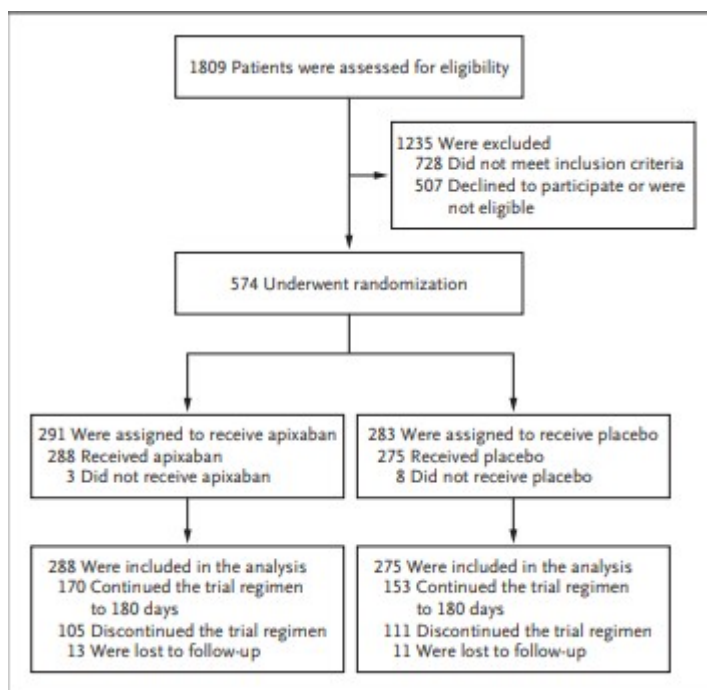
Η μελέτη SAVE-ONCO αξιολόγησε το όφελος της σεμουλοπαρίνης. Τυχαιοποιήθηκαν 3212 ασθενείς με μεταστατική νόσο ή τοπικά προχωρημένο συμπαγή όγκο σε σεμουλοπαρίνη 20mg μία φορά την ημέρα και σε εικονικό φάρμακο με μέση διάρκεια θεραπείας 3.5 μήνες. ΦΘΝ εμφανίστηκε στο 1.2% της ομάδας της σεμουλοπαρίνης έναντι 3.4% στην ομάδα του placebo (HR 0.36, 95% CI:0.21–0.60,  $p < 0.001$ ), με σταθερή αποτελεσματικότητα μεταξύ των υποομάδων ανάλογα με την προέλευση και το στάδιο του καρκίνου, και χωρίς διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες (2.8% έναντι 2%, HR 1.4, 95% CI: 0.89–2.21). Ωστόσο, παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης, η σεμουλοπαρίνη δεν κυκλοφορεί στο εμπόριο<sup>67,87</sup>.

Η σερτοπαρίνη αξιολογήθηκε σε δύο διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες (TOPIC-1 και TOPIC-2), όπου τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού και NSCLC σε σερτοπαρίνη 3000 IU υποδορίως την ημέρα και σε placebo, με συνολική διάρκεια θεραπείας 6 μήνες. Η συνολική επίπτωση συμπτωματικών και ασυμπτωματικών θρομβωτικών επεισοδίων ήταν 4% στην ομάδα της σερτοπαρίνης και 3.9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου για τον καρκίνο του μαστού. Τα ποσοστά της θρόμβωσης ήταν υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών με τον καρκίνο του πνεύμονα, και υπήρχε τάση μείωσης με τη χορήγηση της σερτοπαρίνης (4.5% έναντι 8.3%). Οι μείζονες αιμορραγίες μετά το πέρας της 6μηνης θεραπείας ήταν 1.7% στην ομάδα της σερτοπαρίνης και 0% στην ομάδα του placebo<sup>88</sup>.

Στην μελέτη FAMOUS, η χορήγηση 5000 IU δαλτεπαρίνης την ημέρα δεν φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στην επίπτωση της ΦΘΝ σε σχέση με το placebo σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, ενώ σε άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη η προφυλακτική χορήγηση δαλτεπαρίνης σε συμπαγείς όγκους δεν έδειξε όφελος επιβίωσης<sup>76</sup>. Η δαλτεπαρίνη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο κακόηθες γλοίωμα στην μελέτη PRODIGE. Οι ασθενείς που έλαβαν το αντιπηκτικό, παρουσίασαν λιγότερα θρομβωτικά επεισόδια (11% έναντι 17%, με HR 0.7, 95% CI:0.37-1.5,  $p=0.3$ ) χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά, περισσότερα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (όλα περιστατικά ενδοκράνιας αιμορραγίας), ενώ παρατηρήθηκε συγκρίσιμη επιβίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας<sup>76,89</sup>. Τέλος, η προφυλακτική χορήγηση δαλτεπαρίνης για 12 εβδομάδες σε καρκινοπαθείς υπό χημειοθεραπεία και Khorana score  $\geq 3$ , έδειξε μη σημαντική μείωση στον κίνδυνο της ΦΘΝ (12% έναντι 21% στην ομάδα του placebo) και στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο κλινικά σχετικών αιμορραγιών<sup>90</sup>.

Η έλευση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών για τη θεραπεία της μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπικής μαρμαρυγής και της ΦΘΝ, και το εύκολο και ευνοϊκό φαρμακολογικό προφίλ τους, οδήγησαν στον σχεδιασμό κλινικών μελετών με σκοπό τη χρήση τους για πρωτογενή προφύλαξη από CAT.

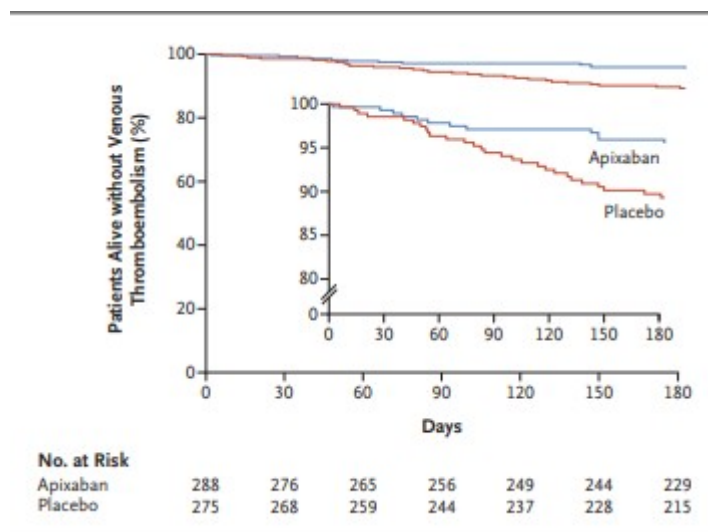
Η μελέτη AVERT ήταν μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του apixaban, ενός αναστολέα του παράγοντα Xa, σε δόση 2.5mg bid, για θρομβοπροφύλαξη σε περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς που διέτρεχαν μέσο προς υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο (Khorana score  $\geq 2$ ) και βρισκονταν υπό χημειοθεραπεία. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν τεκμηριωμένο θρομβοεμβολικό συμβάν σε βάθος παρακολούθησης 180 ημερών, και το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας ήταν ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο<sup>91</sup>. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με παθολογικές καταστάσεις που προδιέθεταν για αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ασθενείς με ηπατική νόσο και διαταραχές πήκτικότητας, με οξεία λευχαιμία, μυελουπερπλαστικά νοσήματα ή θρομβοπενία, ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης κάτω του 6 μηνών, με νεφρική ανεπάρκεια με ρυθμό σπειραματικής διήθησης GFR  $< 30 \text{ ml/m}^2$ , καθώς και λιποβαρείς ασθενείς με βάρος σώματος  $< 40 \text{ kg}$  ή ασθενείς που ελάμβαναν φάρμακα με αντένδειξη συγχορήγησης με το apixaban<sup>91</sup>.



Σχήμα 5: Τυχαιοποίηση και παρακολούθηση των ασθενών στην μελέτη AVERT<sup>91</sup>.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 61χρ. με το 58% των συμμετεχόντων να είναι γυναίκες, ενώ οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου ήταν γυναικολογικοί, λέμφωμα και του παγκρέατος.

Θρομβοεμβολικό επεισόδιο συνέβη στους 12 από τους 288 ασθενείς (4.2%) που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν arixaban, και στους 28 από τους 275 ασθενείς (10.2%) που έλαβαν placebo (HR 0.41, 95% CI:0.26-0.65,  $p < 0.001$ ). Αυτή η σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν κυρίως αποτέλεσμα των χαμηλότερων ποσοστών πνευμονικής εμβολής στην ομάδα του arixaban (1.7% έναντι 5.8%)<sup>91</sup>.

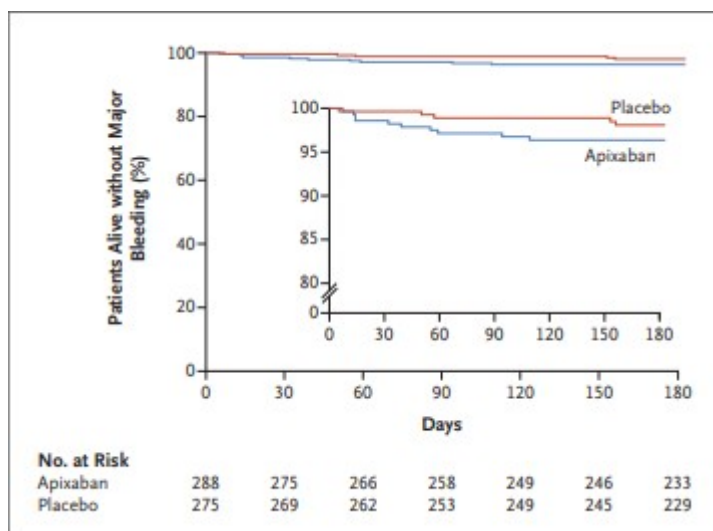


Σχήμα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier για τα θρομβοεμβολικά συμβάντα στην μελέτη AVERT<sup>91</sup>.

Το ποσοστό των αιμορραγικών συμβάντων ήταν σημαντικό υψηλότερο στην ομάδα του arixaban (3.5% έναντι 1.8%, με HR 2.00, 95% CI:1.01-3.95,  $p = 0.046$ ), (Σχήμα 7)<sup>91</sup>. Μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού ή γυναικολογικό όγκο, αλλά τα περιστατικά εκείνα που χρειαζόνταν μετάγγιση αίματος ή παρουσίαζαν αιμοδυναμική αστάθεια και οδήγησαν στο θάνατο αποτελούσαν το 20% όλων των περιστατικών αιμορραγίας, με ανάλογη επίπτωση στην ομάδα του arixaban και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου<sup>91</sup>.

Η μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Αυτό αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι πολλοί από τους συμμετέχοντες ασθενείς είχαν προχωρημένη μορφή καρκίνου, και η εξέλιξη της νόσου αποτελούσε το κύριο και πιο συχνό αίτιο θανάτου.

Συμπερασματικά, το apixaban στη δόση των 2.5mg δυο φορές ημερησίως οδηγεί σε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο για ΦΘΝ από ότι το placebo σε περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία και με ενδιάμεσο προς υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο<sup>67,91</sup>.



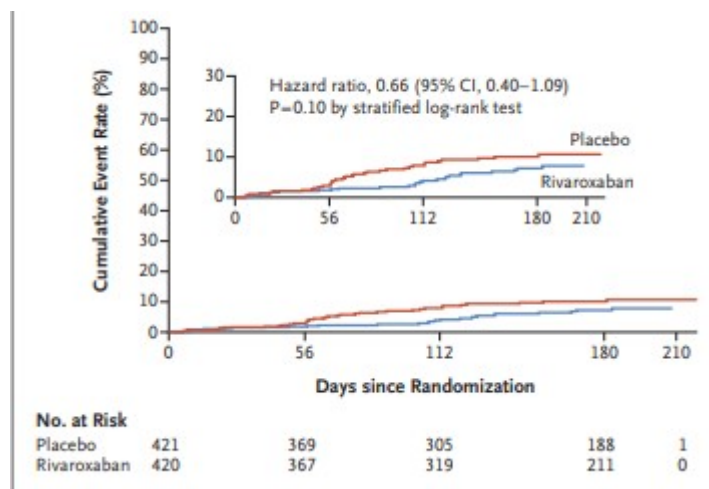
Σχήμα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier για τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα στην μελέτη AVERT<sup>91</sup>.

Ανάλογου σχεδιασμού και κατεύθυνσης αποτέλεσε και η κλινική μελέτη CASSINI, η οποία εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του rivaroxaban, επίσης άμεσου αναστολέα του παράγοντα Xa, όσον αφορά τη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με συμπαγή όγκο ή λέμφωμα, με Khorana score  $\geq 2$  και οι οποίοι ελάμβαναν ένα νέο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο ευρημάτων επιβεβαιωμένης συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης κάτω ή άνω άκρου, πνευμονικής εμβολής και θανάτου συνεπεία θρομβωτικού επεισοδίου σε βάθος παρακολούθησης 180 ημερών<sup>92</sup>. Παρατηρήθηκε στους 25 από τους 420 ασθενείς (6%) που έλαβαν rivaroxaban σε δόση 10mg q.d., και στους 37 από τους 421 ασθενείς (8.8%) που έλαβαν placebo (HR 0.66, 95% CI:0.40-1.09, p=0.10),(Σχήμα 8)<sup>92</sup>.

Το πρωτογενές σημείο ασφάλειας ήταν μείζον επεισόδιο αιμορραγίας και συνέβη στο 2% της ομάδας του rivaroxaban και στο 1% της ομάδας του placebo (HR 1.96, 95% CI:0.59-6.49, p=0.26). Σε 8 ασθενείς εκδηλώθηκε ως αιμορραγία από το γαστρεντερικό, σε 2 εντοπίστηκε ενδοφθάλμια και σε 2 ασθενείς ενδοκράνια. Κλινικά σχετική μη μείζον αιμορραγία παρατηρήθηκε στο 2.7% των ασθενών που έλαβαν rivaroxaban και στο 2% της ομάδας του placebo (HR 1.34, 95% CI:0.54-3.32)<sup>92</sup>.

Οι περιορισμοί της μελέτης ήταν ότι, ενώ φάνηκε μικρότερο ποσοστό πρωτογενούς καταληκτικού σημείου στους ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban, η διαφορά αυτή στο

προκαθορισμένο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας δεν ήταν σημαντική. Επίσης, ένα ποσοστό 47% των ασθενών διέκοψε πρόωρα τη συμμετοχή στη μελέτη λόγω ανάκλησης συγκατάθεσης και λόγω θανάτου συνεπεία βαρύτητας νόσου. Παρόλα αυτά, η μελέτη έδωσε πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την επίπτωση της ΦΘΝ στους περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου και τόνισε τη σημασία της αντιθρομβωτικής αγωγής, ειδικά στις περιπτώσεις ανίχνευσης ασυμπτωματικών θρομβώσεων, όπου ο θρόμβος έχει κλινική σημασία, οδηγεί σε συμπτωματική πνευμονική εμβολή και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά υποτροπής και θνησιμότητα<sup>92,93,94</sup>.



Σχήμα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier για τα θρομβοεμβολικά συμβάντα στην μελέτη CASSINI<sup>92</sup>.

### 3.3 Συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών

Από τα δεδομένα των πολυάριθμων κλινικών μελετών έχει αναγνωρισθεί ότι η χρήση της αντιπηκτικής αγωγής για θρομβοπροφύλαξη στους ογκολογικούς ασθενείς είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Παρόλα αυτά, αποτελέσματα καταγραφών δείχνουν μικρά ποσοστά χρήσης αντιπηκτικής αγωγής για πρόληψη. Ερευνητική μελέτη για την ογκολογία και τη θρόμβωση (FRONTLINE survey) έδειξε ότι μόνο το 50% των χειρουργών και το 5% των κλινικών ογκολόγων χρησιμοποιούν μέσα πρόληψης ΦΘΝ<sup>95</sup>. Ανάλογα αποτελέσματα μας έδωσαν και τα πολυεθνικά μητρώα καταγραφής νοσηλευόμενων ασθενών IMPROVE και ENDORSE, όπου μόνο το 45% των ασθενών έλαβε οποιασδήποτε μορφής μέσο θρομβοπροφύλαξης<sup>96</sup>.

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για ΦΘΝ, και για αυτό τόσο οι Αμερικάνικες οδηγίες (American Society of Clinical Oncology ASCO) όσο και οι οδηγίες από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) προκρίνουν τη

χρήση αντιπηκτικής αγωγής, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις. Βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι ενδείξεις βασίζονται σε μελέτες βαρέως πασχόντων ασθενών, με τους καρκινοπαθείς να αποτελούν μία μικρή υποομάδα. Για αυτό το λόγο, θα πρέπει οι γιατροί να αξιολογούν τους παράγοντες κινδύνους για ΦΘΝ, τα οφέλη και τις παρενέργειες των φαρμάκων και τη συμμόρφωση των ασθενών<sup>76,96,97</sup>.

Αφού γίνει η αρχική αξιολόγηση του νοσηλευόμενου ογκολογικού ασθενούς με ιστορικό και κλινική εξέταση, εκτίμηση παραγόντων θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου, βασικό εργαστηριακό έλεγχο με γενική αίματος, χρόνους πήξης και νεφρική και ηπατική λειτουργία, γίνεται έναρξη προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις<sup>96</sup>.

#### ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΦΘΝ

<u>Αντενδείξεις για την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή</u>	<u>Αντενδείξεις για την μηχανική προφύλαξη</u>
Ενεργός αιμορραγία Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <50,000 / $\mu$ L)	Απόλυτα Οξύ DVT (εκτός αν είναι σε θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή) Σοβαρή αρτηριακή ανεπάρκεια (αφορά κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης (GCS) μόνο)
Διαταραχές πήκτικότητας(παθολογικές τιμές PT ή aPTT)- γνωστή αιμορραγική διάθεση (αιμορροφιλία, νόσος von Willebrand) Νευραξονικοί καθετήρες (αντενδείξεις για λήψη DOACs και HXMB)	Σχετικά Μεγάλο αιμάτωμα Δερματικά έλκη ή πληγές
Νευραξονική αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση Επεμβάσεις στην σπονδυλική στήλη	Ήπια αρτηριακή ανεπάρκεια (αφορά μόνο σε GCS) Περιφερική νευροπάθεια (αφορά μόνο σε GCS)
Πίνακας 5: Αντενδείξεις προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής και μηχανικής θρομβοπροφύλαξης <sup>96</sup> .	

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους ενοξαπαρίνη και δαλτεπαρίνη, το fondaparinux και η κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη αποτελούν επιλογές αντιπηκτικής αγωγής με ισχυρή σύσταση (κατηγορία 1) για την ομάδα των νοσηλευόμενων ογκολογικών ασθενών (πίνακας 6). Οι οδηγίες συστήνουν θρομβοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο ή για 6 έως 14 μέρες ή μέχρις ότου ο ασθενής γίνει πλήρως περιπατητικός<sup>96,97</sup>.

#### ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΦΘΝ ΓΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ουσία	Συνιστώμενη δόση	Δόση για νεφροπαθείς	Δόση για παχύσαρκους (BMI $\geq$ 40kg/m <sup>2</sup> )
Δαλτεπαρίνη	5 000 μονάδες SC ημερησίως (κατηγορία 1)	Να αποφεύγεται εάν CrCl < 30 mL/min	7 500 μονάδες SC ημερησίως ή 5 000 μονάδες SC κάθε 12 ώρες ή 40-75 μονάδες/kg SC ημερησίως
Ενοξαπαρίνη	40mg SC ημερησίως (κατηγορία 1)	Συνιστάται 30 mg SC ημερησίως εάν CrCl < 30 mL/min	40mg SC ανά 12 ώρες ή 0.5 mg/kg SC ημερησίως
Fondaparinux	2.5mg SC ημερησίως (κατηγορία 1) Να αποφεύγεται σε ασθενείς < 50kg	Προσοχή εάν CrCl 30-49 mL/min Να αποφεύγεται εάν CrCl < 30 mL/min	5mg SC ημερησίως
Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη(UFH)	5 000 μονάδες SC ημερησίως ανά 8-12 ώρες (κατηγορία 1)	Ομοίως με τη συνιστώμενη δόση	7 500 μονάδες SC ανά 8 ώρες

CrCl: εκτιμώμενη κρεατινίνη, SC: υποδόρια

Πίνακας 6: Αντιπηκτική αγωγή στους νοσηλευόμενους ογκολογικούς ασθενείς, δόσεις και τροποποίηση αυτών βάσει CrCl και BMI<sup>96</sup>.



Στην ομάδα των ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργείο, η αντιπηκτική αγωγή παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων. Η ενοξαπαρίνη και η δαλτεπαρίνη, το fondaparinux, η κλασσική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και το arixaban αποτελούν φάρμακα εκλογής (πίνακας 7). Οι συνιστώμενες προφυλακτικές επιλογές θεωρείται ότι είναι ισοδύναμες, καθώς από τις μελέτες δεν φάνηκε ανώτερη αποτελεσματικότητα κάποιου συγκεκριμένου αντιπηκτικού στην πρόληψη της ΦΘΝ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το arixaban έχει ένδειξη μόνο σε γυναικολογικούς ογκολογικούς ασθενείς. Μελέτη που συνέκρινε το arixaban με την υποδορίως χορηγούμενη ενοξαπαρίνη σε χειρουργεία για γυναικολογικό καρκίνο δεν έδειξε διαφορά στην επίπτωση των μείζονων αιμορραγικών συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων τυχαιοποίησης (0.5% έναντι 0.5%, HR 1.04, 95% CI:0.07-16.76, p>0.99), με ανάλογη συμμόρφωση ασθενών και χαμηλότερα ποσοστά ΦΘΝ στην ομάδα του arixaban, χωρίς όμως αυτό το τελευταίο στοιχείο να είναι στατιστικά σημαντικό (1% έναντι 1.5%, HR 1.57, 95% CI:0.26-9.5, p=0.68)<sup>98</sup>. Αυτή η μελέτη αποτελεί την πρώτη προοπτική δοκιμή όπου το arixaban χρησιμοποιήθηκε με ασφάλεια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπικό χειρουργείο, και ίσως θα μπορούσε να ληφθεί υπόψιν και σε άλλες περιπτώσεις χειρουργικής εξαίρεσης όγκου από την κοιλιά.

Η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να ξεκινάει πριν από το χειρουργείο ή όσο γίνεται γρηγορότερα στην μετεγχειρητική περίοδο, και να συνεχίζεται για 7 με 10 μέρες μετά ή μέχρις ότου ο ασθενής να είναι πλήρως περιπατητικός ή σε κάποιες περιπτώσεις, για 4 εβδομάδες<sup>67,96,97</sup>.

#### ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΦΘΝ ΓΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ουσία	Συνιστώμενη δόση	Δόση για νεφροπαθείς	Δόση για παχύσαρκους (BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup> )
Δαλτεπαρίνη	5 000 μονάδες SC το βράδυ πριν το χειρουργείο, κατόπιν 5 000 μονάδες SC ημερησίως ή 2 500 μονάδες SC 1-2 ώρες πριν το χειρουργείο και 2 500 μονάδες SC 12 ώρες αργότερα και 5 000 μονάδες SC ημερησίως ή ξεκινώντας από την πρώτη μέρα μετά το χειρουργείο	Να αποφεύγεται αν CrCl < 30 mL/min	7 500 μονάδες SC ημερησίως ή 5 000 μονάδες SC ανά 12 ώρες ή 40-75 μονάδες/kg SC ημερησίως
Ενοξαπαρίνη	40mg SC 10-12 ώρες πριν το χειρουργείο, μετά 40 mg SC ημερησίως ή 40 mg SC ημερησίως με πρώτη δόση 6-12 ώρες μετά την επέμβαση	Συνιστάται 30 mg SC ημερησίως εάν CrCl < 30 mL/min	40 mg SC ανά 12 ώρες
Fondaparinux	2.5 mg SC ημερησίως όχι νωρίτερα από 6-8 ώρες μετά την επέμβαση Να αποφεύγεται σε ασθενείς με βάρος < 50kg	Προσοχή εάν CrCl 30-49 mL/min Να αποφεύγεται εάν CrCl < 30 mL/min	5 mg SC ημερησίως
UFH	5 000 μονάδες SC 2-4 ώρες πριν το χειρουργείο, κατόπιν 5 000 μονάδες SC ανά 8 ώρες κατά την 1 <sup>η</sup> μέρα μετά την επέμβαση	Το ίδιο με τη συνιστώμενη δόση	7 500 μονάδες SC ανά 8 ώρες μετά την επέμβαση
Arixaban	UFH 5 000 μονάδες SC 30 λεπτά πριν το χειρουργείο και ανά 8ωρο μέσα στην πρώτη μέρα μετά την επέμβαση, μετά 2.5mg peros ανά 12 ώρες	Να αποφεύγεται εάν CrCl < 30 mL/min	Καμιά διαθέσιμη δόση

CrCl: εκτιμώμενη κρεατινίνη, SC: υποδόρια

Πίνακας 7: Αντιπηκτική αγωγή στους χειρουργικούς ογκολογικούς ασθενείς, δόσεις και τροποποίηση αυτών βάσει CrCl και BMI<sup>96</sup>.

Παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη για 28 μέρες συνίσταται σε μείζον χειρουργείο στην κοιλιά και στην πύελο, σε κακοήθειες του γαστρεντερικού, σε χειρουργεία με χρόνο αναισθησίας >2 ώρες και περιεγχειρητική κατάκλιση  $\geq 4$  μέρες και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, ιστορικό ΦΘΝ και ηλικίας >60χρ<sup>96,97</sup>. Τα αντιπηκτικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η δαλτεπαρίνη σε δόση 5000 IU την ημέρα, η ενοξαπαρίνη σε δόση 40mg την ημέρα και το αrixaban (στις ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο) σε δόση 2.5mg bid<sup>96</sup>.

Ασθενείς με καρκίνο που παίρνουν εξιτήριο από το νοσοκομείο παρουσιάζουν ένα σημαντικό κίνδυνο για ΦΘΝ ως εξωτερικοί περιπατητικοί ασθενείς. Σε συστηματική ανασκόπηση καταγραφής περιστατικών ΦΘΝ, ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού με θρομβωτικό επεισόδιο ήταν ασθενείς με πρόσφατο χειρουργείο (23%) ή πρόσφατη νοσηλεία (37%) το τελευταίο 3μηνο<sup>6</sup>. Επίσης, στην μελέτη παρατήρησης @RISTOS χειρουργημένων ογκολογικών ασθενών, φάνηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό 40% των θρομβωτικών συμβάντων συνέβη πέρα από την 21<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα και αποτέλεσε κύριο αίτιο θανάτου έναντι των αιμορραγικών επιπλοκών<sup>99</sup>.

Τα μοντέλα αξιολόγησης θρομβωτικού κινδύνου παίζουν σημαντικό ρόλο στους εξωτερικούς περιπατητικούς ογκολογικούς ασθενείς. Στους ασθενείς με χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο δεν χρειάζεται προφυλακτική αγωγή, ενώ οι ασθενείς με ενδιάμεσο ή υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο (Khorana score  $\geq 2$ ) και οι ασθενείς με πολλαπλό μνέλωμα, που λαμβάνουν θρομβογόνα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, θα πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 6 μήνες ή περισσότερο, αν παραμένει υψηλός ο κίνδυνος. Τα ενδεδειγμένα αντιπηκτικά σε αυτή την κατηγορία των ασθενών είναι η ενοξαπαρίνη (σε δόση 1mg/kg την ημέρα υποδορίως για 3 μήνες, και στη συνέχεια 40mg την ημέρα) και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά αrixaban σε δόση 2.5mg bid και rivaroxaban σε δόση 10mg q.d.<sup>96,97</sup>. Χρειάζεται όμως τακτική παρακολούθηση των αιμοπεταλίων, καθώς, όταν τα αιμοπετάλια είναι <50.000/ $\mu\text{L}$ , θα πρέπει να αποφεύγονται τα αντιπηκτικά, ενώ σε αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 50 και 75.000/ $\mu\text{L}$ , τροποποιείται η δόση της ενοξαπαρίνης σε 0.5mg/kg<sup>96</sup>.

Οι δόσεις των αντιπηκτικών θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα σε ασθενείς με καρκίνο και συνυπάρχουσα νεφρική νόσο. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Έτσι, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η συσσώρευσή τους αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και για αυτό, θα πρέπει να ζυγίζεται το όφελος από τη χρήση τους με την εμφάνιση επιπλοκών στην υποομάδα αυτή των ασθενών. Οι οδηγίες του NCCN συστήνουν σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (CrCl<30ml/min) να

αποφεύγονται η δαλτεπαρίνη, το fondaparinux και το arixaban, να χρησιμοποιείται η κλασσική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και, αν δοθεί ενοξαπαρίνη, η δόση της να είναι τροποποιημένη σε 30mg υποδορίως την ημέρα. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική νόσο (CrCl 30-49ml/min) και το rivaroxaban αντενδείκνυται σε CrCl<15ml/min<sup>96</sup>.

Οι σταθερές δόσεις των αντιπηκτικών μπορεί να μην είναι αποτελεσματικές σε παχύσαρκους ασθενείς. Έχει περιγραφεί μια αντίστροφη σχέση μεταξύ σωματικού βάρους και επιπέδων αντι-Χα μετά από χορήγηση αντιπηκτικού, με αποτέλεσμα οι παχύσαρκοι και οι υπέρβαροι ασθενείς να μην έχουν ικανοποιητική αντιπηκτική κάλυψη λόγω χαμηλών επιπέδων αντι-Χα<sup>100</sup>. Οι οδηγίες συστήνουν αυξημένες δόσεις αντιπηκτικών στους ασθενείς με καρκίνο και BMI≥40kg/m<sup>2</sup>, συγκεκριμένα 7500 IU την ημέρα ή 5000 IU bid για τη δαλτεπαρίνη, 40mg bid για την ενοξαπαρίνη, 5mg την ημέρα για το fondaparinux και 7500 IU κάθε 8 ώρες για την κλασσική ηπαρίνη, ενώ δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης για τα DOACs<sup>96</sup>.

Η μηχανική προφύλαξη έχει θέση, όταν υπάρχει αντένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (ενεργός αιμορραγία, γνωστή αιμορραγική διαταραχή, όπως αιμορροφιλία, ή διαταραχή πήκτικότητας, θρομβοπενία με PLTs<50.000/μL, παρουσία καθετήρων για αναισθησία και αναλγησία στον νευράξονα, πίνακας 5). Η διαλείπουσα πνευματική συμπίεση (intermittent pneumatic compression, IPC) στην κνήμη θα μπορούσε να αποτελέσει ισοδύναμο υποκατάστατο των αντιπηκτικών, καθώς σε γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία δεν φάνηκε διαφορά στην επίπτωση της ΦΘΝ μεταξύ χαμηλής δόσης ηπαρίνης και IPC<sup>96,101</sup>. Επίσης, με τη σωστή εφαρμογή και τη συμμόρφωση των ασθενών, φάνηκε σημαντική μείωση στα επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης με ελάχιστες παρενέργειες<sup>102</sup>. Από την άλλη, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν αυξημένη επίπτωση πνευμονικής εμβολής και μη μείωση θρομβωτικών συμβάντων από την αποκλειστική χρήση IPC σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς<sup>96,103</sup>. Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης θα μπορούσαν να προσφέρουν όφελος όσον αφορά την επίπτωση της ΦΘΝ. Όμως, οι μελέτες GAPS και CLOTS1 έδειξαν ότι η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη δεν ήταν κατώτερη του συνδυασμού φαρμακευτικής και μηχανικής προφύλαξης με κάλτσες σε χειρουργικούς ασθενείς<sup>104</sup>, και σε κατακεκλιμένους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οι κάλτσες δεν μείωσαν την επίπτωση των θρομβωτικών συμβάντων και σχετίστηκαν με 4πλάσια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης δερματικών ελκών και νεκρώσεων<sup>105</sup>, αντίστοιχα.

## **Κεφάλαιο 4 Θεραπεία**

Μελέτες παρατήρησης υποθέτουν ότι τα αντιθρομβωτικά φάρμακα μπορεί να παρατείνουν την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο. Σε μεταανάλυση 11 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έδειξαν όφελος επιβίωσης σε βάθος ενός (1) έτους, αλλά με ταυτόχρονη αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών<sup>106</sup>. Επίσης, σε άλλη μελέτη, φάνηκε όφελος επιβίωσης στους 24 μήνες συνοδευόμενο από σημαντική μείωση θρομβωτικών συμβάντων χωρίς ταυτόχρονη αύξηση στις αιμορραγίες<sup>107</sup>.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι οι ηπαρίνες μπορεί να ασκούν αντινεοπλασματική δράση μέσω αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων και μηχανισμών, όπως παρεμβολή στη συσσώρευση και προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων, στο σχηματισμό των μεταστάσεων και στην αγγειογένεση, μέσω αναστολής δραστηριότητας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών. Ακολούθησαν αρκετές σχετικά μικρές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο χωρίς ΦΘΝ με ενθαρρυντικά, αλλά μη πειστικά και ασαφή αποτελέσματα και περιορισμούς λόγω μικρού μεγέθους δείγματος, μεγάλης ετερογένειας πληθυσμού καρκινοπαθών και μικρής συλλογής δεδομένων για τα θρομβωτικά και αιμορραγικά συμβάντα<sup>108</sup>. Για αυτό το λόγο, οι οδηγίες δεν συνιστούν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με σκοπό την παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης σε καρκινοπαθείς χωρίς ιστορικό ΦΘΝ<sup>109</sup>.

### **4.1 Κλινικές μελέτες: ΗΧΜΒ vs Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ**

Μέχρι το 2002, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (Vitamin K Antagonists) αποτελούσαν την κύρια μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή για τη θεραπεία της CAT. Οι VKA έχουν μειονεκτήματα, όπως η συχνή εργαστηριακή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης (international normalized ratio, INR=χρόνος προθρομβίνης PT ασθενούς/PT μάρτυρα) και η ανάλογη τροποποίηση της δόσης, οι πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με τροφές και φάρμακα, και η βραδεία έναρξη δράσης. Οι ασθενείς με καρκίνο λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, πολλά από τα οποία παρουσιάζουν αλληλεπιδράσεις με τους VKA, όπως η πακλιταξέλη, η καρμποπλατίνη, η γκεμισιταμπίνη και οι αναστολείς κινάσης τυροσίνης. Επίσης, συχνά βιώνουν συμπτώματα εμέτου, διάρροιας ή ανορεξίας, καταστάσεις που επηρεάζουν την απορρόφηση των VKA και καθιστούν δύσκολη τη σωστή ρύθμιση του INR<sup>19,67</sup>. Από μελέτες έχει φανεί ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος που σχετίζεται με

τα VKA είναι δύο φορές περισσότερος στους ογκολογικούς ασθενείς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό<sup>110</sup>.

Η μελέτη CANTHANOX ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που αξιολόγησε τη σύγκριση των δύο φαρμάκων ως προς τη δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΝ σε ασθενείς με καρκίνο. Πρόκειται για μία πολυκεντρική μελέτη όπου τυχαιοποιήθηκαν 146 ασθενείς με CAT σε υποδορίως χορηγούμενη ενοξαπαρίνη σε δόση 1.5mg/kg μία φορά την ημέρα και σε βαρφαρίνη σε δόση βάσει INR (στόχος 2-3), για χρονική περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών. Η μελέτη έδειξε περισσότερα αιμορραγικά και θρομβωτικά συμβάντα στην ομάδα της βαρφαρίνης (21.1% έναντι 10.5% στην ομάδα της ενοξαπαρίνης,  $p=0.09$ ) και θανάτους συνεπεία αιμορραγίας στην ομάδα του VKA (6 θάνατοι έναντι 0, αντίστοιχα), χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί διαφορά ως προς την εξέλιξη του καρκίνου και της θνητότητας της σχετιζόμενης με τη νόσο<sup>111</sup>.

Τον επόμενο χρόνο δημοσιεύτηκε η μελέτη CLOT, μία πολυκεντρική μελέτη όπου τυχαιοποιήθηκε ένας μεγάλος αριθμός ασθενών (672 από 48 διαφορετικά κέντρα) σε δαλτεπαρίνη και σε βαρφαρίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν δαλτεπαρίνη, παρουσίασαν λιγότερα υποτροπιάζοντα θρομβωτικά συμβάντα (9%) έναντι της ομάδας της βαρφαρίνης (17%,  $p=0.002$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (6% στην ομάδα της δαλτεπαρίνης και 4% στην ομάδα της βαρφαρίνης) και στη συνολική θνητότητα στον ένα χρόνο (39% έναντι 41%, αντίστοιχα). Επίσης, η μελέτη έδειξε τη δυσκολία επίτευξης επαρκούς αντιπηκτικής κάλυψης με τους VKA σε αυτό τον πληθυσμό των ασθενών, καθώς ο χρόνος στο θεραπευτικό εύρος του INR (TTR:time to therapeutic range) ήταν μόνο 46%<sup>112</sup>. Βάσει των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης, καθοδηγήθηκε η θεραπεία της CAT για τα επόμενα 15 χρόνια με τις HXMB να αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής<sup>67</sup>.

Το 2006, η μελέτη LITE, μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, αξιολόγησε τα θρομβωτικά και τα αιμορραγικά συμβάντα τυχαιοποιώντας ογκολογικούς ασθενείς με CAT σε τινζαπαρίνη και σε VKA για 3 μήνες. Αυτό που φάνηκε ήταν το σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υποτροπής ΦΘΝ στην ομάδα των VKA (16%) σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε τινζαπαρίνη (7%,  $p=0.044$ ), χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με την επίπτωση των μείζονων και ελάσσονων αιμορραγιών και τη συνολική θνητότητα<sup>113</sup>. Ανάλογη σύγκριση είχαμε και στη μελέτη CATCH, όπου παρατηρήθηκε μείωση της υποτροπής ΦΘΝ στην ομάδα της τινζαπαρίνης (7.2%) έναντι 10.5% στην ομάδα των VKA, χωρίς όμως αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική και χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στις αιμορραγικές εκδηλώσεις και στη συνολική

επιβίωση<sup>114</sup>. Στη χαμηλότερη επίπτωση των θρομβωτικών συμβάντων σημαντικό ρόλο έπαιξε και ο πληθυσμός της μελέτης, καθώς περιλάμβανε ασθενείς με λιγότερες μεταστάσεις, μικρότερης διάρκειας και έντασης χρήση χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων και με μεγάλη εκπροσώπηση από την Ασία, όπου ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι χαμηλός<sup>12,114</sup>.

#### 4.2 Κλινικές μελέτες: DOACs vs HXMB

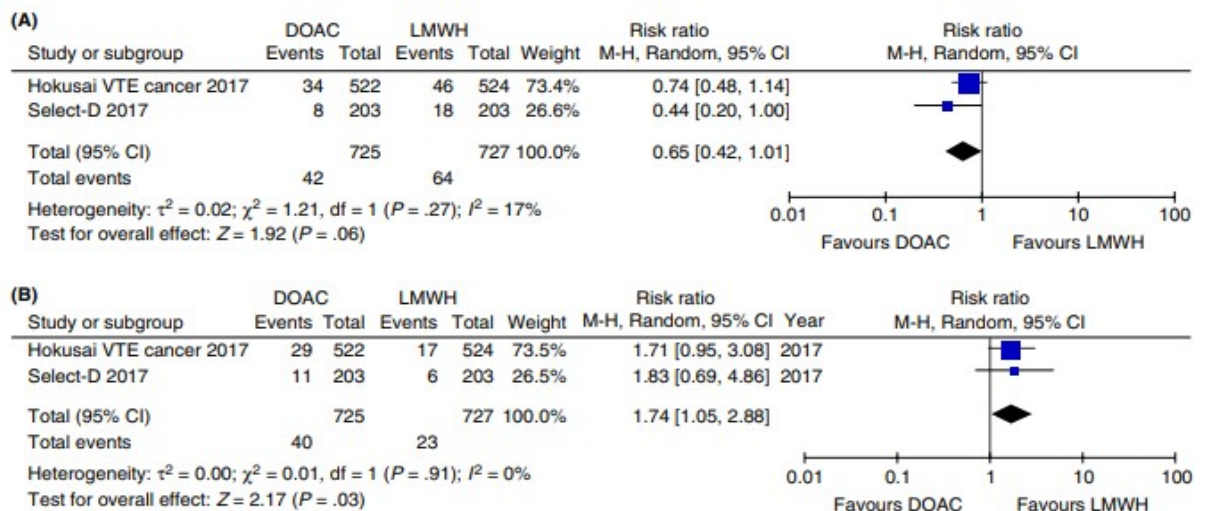
Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, δηλαδή το dabigatran (ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης), και τα rivaroxaban, apixaban και edoxaban (αναστολείς του παράγοντα Χα) αποδείχθηκαν, βάσει αποτελεσμάτων μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικά με τους VKA στην πρόληψη υποτροπής ΦΘΝ, αλλά με σαφώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας και σημαντικά μικρότερα ποσοστά αιμορραγίας. Σειρά μετααναλύσεων έδειξε ανάλογη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμάκων αυτών με την συμβατική θεραπεία θρόμβωσης (HXMB) στους ογκολογικούς ασθενείς<sup>115</sup>.

Η πρώτη μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε DOACs με HXMB ήταν η Hokusai-VTE Cancer. Πρόκειται για μία μελέτη με σχεδιασμό μη κατωτερότητας που τυχαιοποίησε ογκολογικούς ασθενείς με επεισόδιο πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε edoxaban σε δόση 60mg μία φορά την ημέρα και σε δαλτεπαρίνη σε δόση 200 IU/kg για έναν μήνα και στη συνέχεια 150 IU/kg για τουλάχιστον 6 μήνες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν επεισόδιο υποτροπής ΦΘΝ ή μείζον αιμορραγικό συμβάν σε βάθος 12μηνου. Αυτό που φάνηκε ήταν ότι το edoxaban ήταν μη κατώτερο σε σχέση με την δαλτεπαρίνη ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (12.8% έναντι 13.5%, αντίστοιχα, HR 0.97, 95% CI:0.7-1.36, p=0.006). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν edoxaban παρουσίασαν λιγότερες υποτροπές θρομβωτικών συμβάντων (7.9%) έναντι της δαλτεπαρίνης (11.3%), αλλά περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (6.9% έναντι 4%) αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των αιμορραγιών αφορούσε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος, και επομένως σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται μία προσεκτική συνεκτίμηση του κινδύνου και του οφέλους από την χορήγηση του DOAC<sup>116</sup>.

Ανάλογη αξιολόγηση και σύγκριση έκανε και η μελέτη SELECT-D, μία πολυκεντρική μελέτη, που τυχαιοποίησε τους ασθενείς σε rivaroxaban (δόση 15mg bid για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια 20mg q.d. για 6 μήνες) και σε δαλτεπαρίνη (δόση 200 IU/kg q.d. για έναν μήνα και στη συνέχεια 150 IU/kg q.d. για 6 μήνες) για τη θεραπεία της CAT. Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα με αυτά της προηγούμενης μελέτης Hokusai-VTE, δηλαδή το rivaroxaban σχετίστηκε με μικρότερη επίπτωση υποτροπιάζουσας ΦΘΝ (4% έναντι 11% στην ομάδα της ηπαρίνης, HR 0.43, 95% CI:0.19-0.99), αλλά ταυτόχρονα με υψηλότερα

ποσοστά αιμορραγιών (6% έναντι 4%, HR 1.83, 95% CI:0.68-4.96), ιδιαίτερα στους ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου και του στομάχου<sup>117</sup>.

Μία συνδυαστική μεταανάλυση των δύο παραπάνω μελετών έδειξε ότι τα DOACs ήταν τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικά με τις ΗΧΜΒ για τη θεραπεία της CAT, έχοντας όμως το κόστος των μείζονων αιμορραγιών, κυρίως σε ασθενείς με κακοήθειες του γαστρεντερικού (Σχήμα 9). Από την άλλη, η διαφορά στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας και στη σοβαρότητα των περιστατικών σε απόλυτο αριθμό δεν ήταν μεγάλη, όποτε προκρίνεται η χρήση των DOACs για τη θεραπεία της CAT<sup>118</sup>.

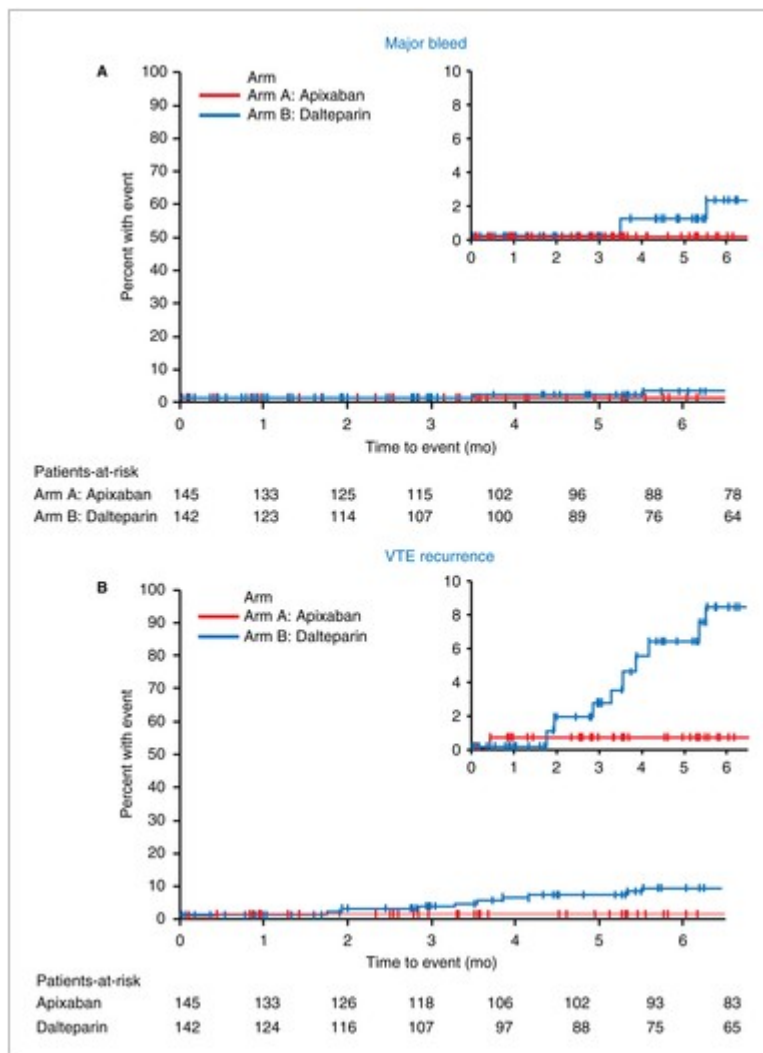


Σχήμα 9: Κίνδυνος υποτροπής CAT (A). Κίνδυνος μείζονων αιμορραγιών (B)<sup>118</sup>.

Αξιολόγηση του rivaroxaban για τη θεραπεία της CAT έγινε και στη μελέτη CASTA-DIVA, όπου παρατηρήθηκε μικρότερη επίπτωση θρομβωτικών συμβάντων (6.4%) έναντι της ομάδας της δαλτεπαρίνης (10.1%, HR 0.75, 95% CI: 0.21-2.66), αλλά και των μείζονων αιμορραγιών (1.4% έναντι 3.7% αντίστοιχα, HR 0.36, 95% CI: 0.04-3.43), επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs για τη θεραπεία της CAT. Ο περιορισμός της μελέτης ήταν ότι ο αριθμός των ασθενών δεν ήταν επαρκής προκειμένου να επιτευχθούν τα προκαθορισμένα κριτήρια σχεδιασμού μη κατωτερότητας<sup>119</sup>.

Η υπόθεση ότι το arixaban είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο για τη θεραπεία της CAT και σχετίζεται με σημαντικά λιγότερες μείζονες αιμορραγίες επιβεβαιώθηκε στη μελέτη ADAM-VTE. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, ενώ δευτερεύοντα σημεία ήταν οι υποτροπές ΦΘΝ και οι κλινικά σχετικές μη μείζονες αιμορραγίες. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 6 μήνες. Σε 2 ασθενείς που έλαβαν δαλτεπαρίνη, παρατηρήθηκαν μείζονες αιμορραγίες, μία ενδοκράνια και μία οπισθοπεριτοναϊκά, έναντι 0 αιμορραγιών στην ομάδα του arixaban. Επίσης, υπήρχε

στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπών ΦΘΝ (0.7% έναντι 6.3% αντίστοιχα, HR 0.099, 95% CI: 0.013-0.780,  $p=0.0281$ ), (Σχήμα 10)<sup>120</sup>.



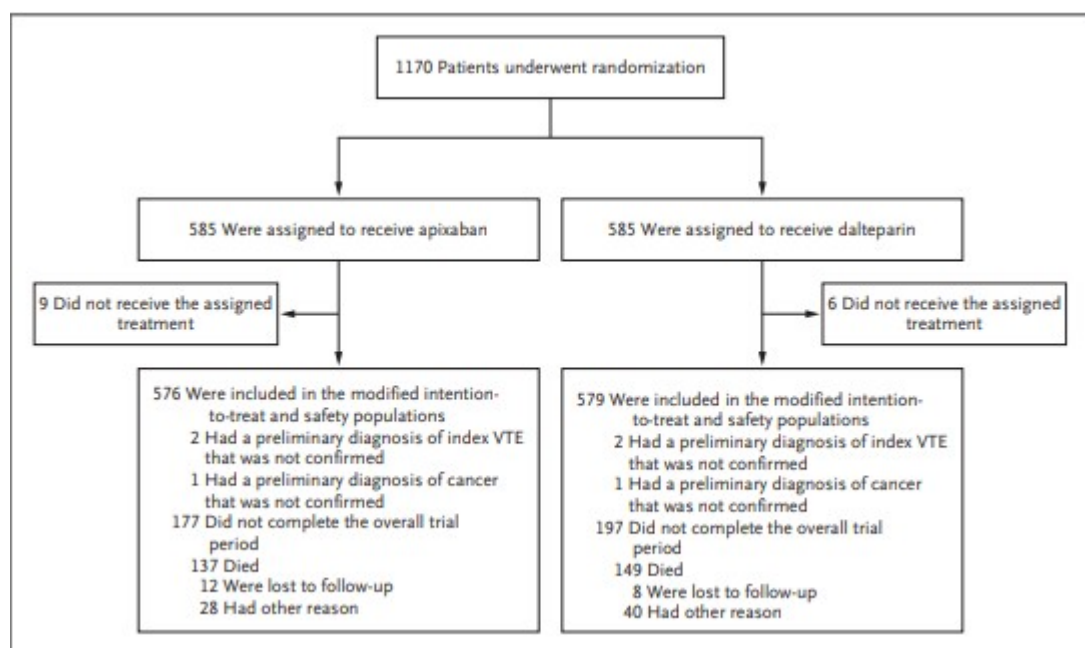
Σχήμα 10: Καμπύλες Kaplan-Meier για τις μείζονες αιμορραγίες (A) και για τις υποτροπές ΦΘΝ (B) στην μελέτη ADAM-VTE<sup>120</sup>.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι τρεις πρώτες μεγάλες κλινικές μελέτες των DOACs στην θεραπεία της CAT παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες μεταξύ τους. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν ήταν ανάλογα, με παρόμοιους τύπους καρκίνου, όπως πνεύμονα, παχέως εντέρου, παγκρέατος και γυναικολογικούς, και υψηλά ποσοστά εκπροσώπησης ασθενών με μεταστατική νόσο και/ή υπό χημειοθεραπεία. Η πνευμονική εμβολή αποτελούσε ένα σημαντικό θρομβωτικό συμβάν σε πάνω από το 50% των συμμετεχόντων ασθενών. Από τη σύγκριση των τριών αναστολέων του παράγοντα Χα με τη δαλτεπαρίνη, προέκυψε ότι η χρήση των DOACs στη θεραπεία της CAT συνεπάγεται έναν μη κατώτερο κίνδυνο υποτροπής ΦΘΝ σε σχέση με τις ΗΧΜΒ χωρίς διαφορά στην



επίπτωση των αιμορραγιών, αλλά και χωρίς όφελος επιβίωσης βάσει της αντιπηκτικής αγωγής, συμπεράσματα που επιβεβαίωσε και η μελέτη CANVAS<sup>121</sup>.

Ακολούθησε η μελέτη CARAVAGGIO για να υποστηρίξει εκ νέου τα αποτελέσματα της ADAM-VTE μελέτης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του arixaban στη θεραπεία της CAT. Πρόκειται για μία πολυκεντρική πολυεθνική μελέτη με σχεδιασμό μη κατωτερότητας, όπου τυχαιοποιήθηκαν ογκολογικοί ασθενείς με συμπτωματικό ή τυχαίως ανευρεθέν θρομβωτικό συμβάν σε arixaban (σε δόση 10mg bid για 7 μέρες, και στη συνέχεια 5mg bid) και σε δαλτεπαρίνη (σε δόση 200 IU/kg βάρους σώματος q.d. για έναν μήνα, και στη συνέχεια 150 IU/kg q.d.), (Σχήμα 11).

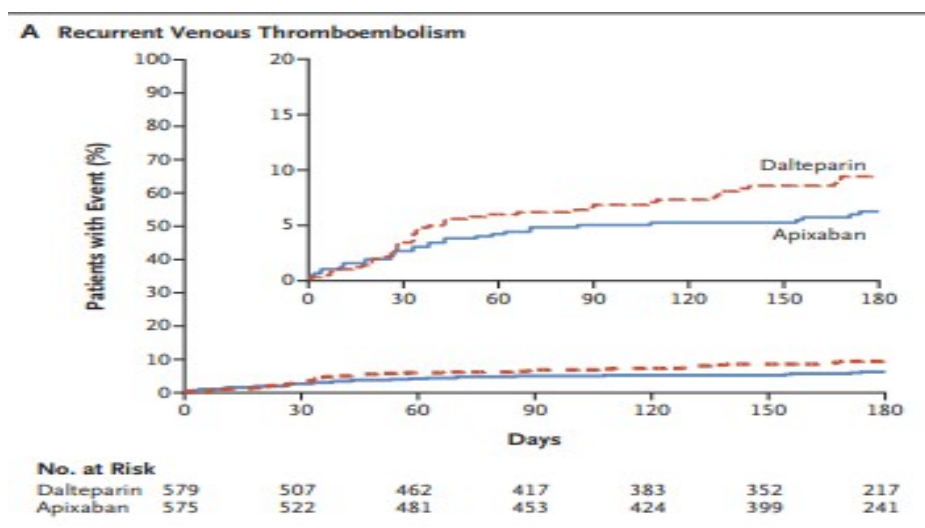


Σχήμα 11: Τυχαιοποίηση και παρακολούθηση των ασθενών στην μελέτη CARAVAGGIO<sup>122</sup>.

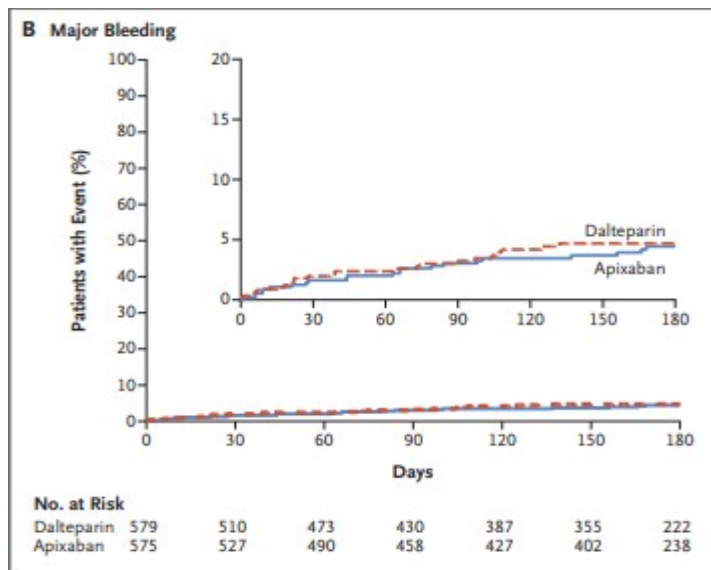
Η διάρκεια θεραπείας ήταν 6 μήνες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν υποτροπή ΦΘΝ, η οποία οριζόταν ως συμπτωματική ή ασυμπτωματική εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων, συμπτωματική εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των άνω άκρων, και συμπτωματική, τυχαίως ανευρεθείσα ή θανατηφόρα πνευμονική εμβολή. Όσον αφορά το κύριο σημείο ασφάλειας της μελέτης, αυτό οριζόταν ως οξεία εμφανής μείζον αιμορραγία, η οποία οδηγούσε σε χειρουργείο ή στο θάνατο ή εντοπιζόταν σε κλειστή κοιλότητα (ενδοκράνια, ενδοφθάλμια, περικαρδιακά, ενδοαρθρικά, ενδομυικά με σύνδρομο διαμερίσματος) ή χαρακτηριζόταν από μείωση επιπέδων αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 2gr/dl και δημιουργούσε ανάγκη μετάγγισης τουλάχιστον 2 μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων<sup>122</sup>.

Υποτροπή ΦΘΝ συνέβη στους 32 από τους 576 ασθενείς που έλαβαν αrixaban και στους 46 από τους 579 ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα της δαλτεπαρίνης (5.6% έναντι 7.9% αντίστοιχα, HR 0.63, 95% CI: 0.37-1.07),(Σχήμα 12). Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας παρατηρήθηκε σε 22 ασθενείς που έλαβαν αrixaban και σε 23 που έλαβαν δαλτεπαρίνη (3.8% έναντι 4% αντίστοιχα, HR 0.82, 95% CI: 0.4-1.69),(Σχήμα 13). Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό δεν παρουσίασε ιδιαίτερη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (1.9% στην ομάδα του αrixaban και 1.7% στην ομάδα της δαλτεπαρίνης), ενώ υπήρχαν αυξημένα ποσοστά μη μείζονος αιμορραγίας, κυρίως από το ανώτερο αναπνευστικό και το ουρογεννητικό σύστημα, στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το αrixaban<sup>122</sup>.

Το πλεονέκτημα της μελέτης ήταν ότι συμπεριέλαβε ασθενείς με μεγάλη ποικιλία όσον αφορά τον τύπο του καρκίνου. Συγκεκριμένα, το 1/3 των συμμετεχόντων παρουσίαζε καρκίνο στο γαστρεντερικό, ποσοστό ανάλογο με την κατανομή της νόσου στον γενικό πληθυσμό, ενώ αντιπροσωπευτικά ήταν τα δείγματα των ασθενών με καρκίνο σχετιζόμενο με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, όπως καρκίνος του πνεύμονα και του παχέως εντέρου. Βέβαια, από την άλλη, αποκλείστηκαν για λόγους ασφαλείας ασθενείς με καρκίνο στον εγκέφαλο, μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και οξεία λευχαιμία. Δεν αποκλείστηκε καμία αντινεοπλασματική θεραπεία, με αποτέλεσμα ακόμα μεγαλύτερη αύξηση θρομβωτικού κινδύνου συνεπεία των κυτταροτοξικών και βιολογικών θεραπειών.



Σχήμα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier για την υποτροπή ΦΘΝ στην μελέτη CARAVAGGIO<sup>122</sup>.



Σχήμα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier για τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας στην μελέτη CARAVAGGIO<sup>122</sup>.

Στη μελέτη CARAVAGGIO καταγράφηκαν λιγότερα επεισόδια υποτροπιάζουσας ΦΘΝ στην ομάδα των ασθενών που ελάμβανε αρίξαμπα, και αυτό οφειλόταν κυρίως στη σαφή μείωση της επίπτωσης υποτροπής πνευμονικής εμβολής. Η μελέτη ανέδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του αρίξαμπα στη θεραπεία της CAT για 6 μήνες χορήγησης του φαρμάκου, με εντυπωσιακά αποτελέσματα στους ασθενείς ηλικίας <65 ετών. Απαιτούνται πρόσθετες κλινικές μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί το κλινικό όφελος μιας πιο παρατεταμένης διάρκειας θεραπείας<sup>122</sup>.

### 4.3 Συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών

Οι ασθενείς με καρκίνο και θρομβωτικό επεισόδιο σχετιζόμενο με τη νόσο παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με τους μη ογκολογικούς ασθενείς. Τα DOACs έχουν πάρει ένδειξη για τη θεραπεία της ΦΘΝ στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, οι περισσότερες οδηγίες προκρίνουν την χρήση των ΗΧΜΒ ως μονοθεραπεία της CAT για τουλάχιστον 3 έως 6 μήνες.

Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν ασθενείς με πνευμονική εμβολή και καρκίνο, ιδιαίτερα αν είναι του γαστρεντερικού, να λαμβάνουν ΗΧΜΒ έναντι VKA για τουλάχιστον 6 μήνες<sup>123</sup>. Η ίδια σύσταση ισχύει και για τους ασθενείς όπου η λήψη φαρμάκων από το στόμα δεν είναι εφικτή λόγω προβλημάτων πρόσληψης ή απορρόφησης εξαιτίας των συχνών επεισοδίων εμέτου ή με συνυπάρχουσα σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η θεραπευτική δόση της HXMB θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, και θα πρέπει να μειώνεται η χορηγούμενη δόση ή να μετρώνται τα επίπεδα του παράγοντα Xa, ιδιαίτερα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με CrCl <30ml/min ή με μικρό σωματικό βάρος. Σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά η κλασσική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, αλλά δεν είναι πρακτική σε παρατεταμένη θεραπεία εξωτερικών ασθενών<sup>109</sup>.

Στις περιπτώσεις ασθενών χωρίς κακοήθεια του γαστρεντερικού και με εκτιμώμενο χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, οι ευρωπαϊκές οδηγίες προκρίνουν τη χρήση του edoxaban (class of recommendation IIa, level of evidence B) και του rivaroxaban (class of recommendation IIa, level of evidence C), αφήνοντας όμως ένα κενό επιλογής αντιπηκτικής αγωγής βάσει της προτίμησης του ασθενούς και της διακριτικής ευχέρειας του γιατρού<sup>123</sup>.

Κατά τη λήψη κλινικών αποφάσεων, θα πρέπει να δίνεται μεγάλη βαρύτητα στις προτιμήσεις και επιθυμίες των ασθενών. Υπάρχουν δεδομένα που αφορούν τις προτιμήσεις των καρκινοπαθών σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή για τη θεραπεία της CAT. Από τη μία, αποδέχονται την καθημερινή χορήγηση ενέσιμης ηπαρίνης δίνοντας μεγαλύτερη αξία στα αντιπηκτικά που δεν αλληλεπιδρούν με τις αντινεοπλασματικές θεραπείες τους, αλλά από την άλλη, προτιμούν την per os λήψη του φαρμάκου, αναγνωρίζοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του τελευταίου<sup>124,125</sup>. Αυτά τα στοιχεία αποδεικνύουν την πολυπλοκότητα της συζήτησης των επιλογών θεραπείας με τους ασθενείς, αλλά και το πόσο σημαντική είναι η εμπιστοσύνη που θα πρέπει να έχουν στις συμβουλές και στις απόψεις των γιατρών.

Οι Αμερικάνικες Οδηγίες (ASCO) συνιστούν στην οξεία φάση αντιπηκτική αγωγή με HXMB, fondaparinux, κλασσική ηπαρίνη ή rivaroxaban, με τις HXMB να προτιμώνται τις πρώτες 5 με 10 μέρες, ιδιαίτερα στους ασθενείς που δεν έχουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία<sup>97</sup>. Για μακροπρόθεσμη θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών, οι οδηγίες προκρίνουν τις HXMB σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, όπως είναι οι ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού, με πρωτοπαθή κακοήθεια του κεντρικού νευρικού συστήματος ή εγκεφαλικές μεταστάσεις, με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας από το ουρογεννητικό σύστημα, με συνυπάρχουσα ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία ή θρομβοπενία, ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαιμοπεταλιακά σκευάσματα ή χρειάζονται χειρουργική επέμβαση για τον όγκο ή με ενεργές παθήσεις του γαστρεντερικού βλεννογόνου, όπως γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα και γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος<sup>126</sup>. Το edoxaban και το rivaroxaban αποτελούν αποτελεσματικές εναλλακτικές επιλογές για τη θεραπεία της CAT σε ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο και χωρίς φαρμακευτικές

αλληλεπιδράσεις μέσω Ρ-γλυκοπρωτεΐνης και κυττοχρώματος Ρ-450 με την αντινεοπλασματική αγωγή<sup>97,126</sup>.

Πρόσφατες δημοσιευμένες οδηγίες στην Αμερική το 2021 υποστηρίζουν τη χορήγηση αναστολέα παράγοντα Χα σε σχέση με ΗΧΜΒ για τη θεραπεία της CAT (ισχυρή σύσταση με μέτριας βεβαιότητας απόδειξη)<sup>127</sup>. Το edoxaban και το rivaroxaban φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σε σχέση με τις ΗΧΜΒ σε ασθενείς με CAT και κακοήθεια του γαστρεντερικού σωλήνα. Σε αυτούς τους ασθενείς οι συγγραφείς προτείνουν είτε το apixaban είτε ΗΧΜΒ. Η τελευταία έχει το πλεονέκτημα της παράκαμψης του γαστρεντερικού αυλού, ειδικά σε ασθενείς με ναυτία και βλεννογονίτιδα<sup>127</sup>.

Οι οδηγίες από το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (NICE) του Ηνωμένου Βασιλείου προτείνουν την έναρξη DOAC, αφού πρώτα λάβουμε υπόψιν τον τύπο και τη θέση του καρκίνου, τις αλληλεπιδράσεις με την αντινεοπλασματική αγωγή και τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς<sup>128</sup>. Αν το DOAC δεν είναι διαθέσιμο ή ακατάλληλο για τον ασθενή, συστήνεται ΗΧΜΒ μόνη της ή σε συνδυασμό με VKA (συγχορήγηση για τουλάχιστον 5 μέρες ή μέχρις ότου το INR είναι τουλάχιστον 2 σε δύο συνεχόμενες μετρήσεις)<sup>128</sup>.

#### 4.3.1 Διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες αξιολόγησαν τη χορήγηση των αντιπηκτικών για 6 μήνες μετά το οξύ θρομβωτικό επεισόδιο στον καρκίνο, και για αυτό οι οδηγίες συνιστούν αυτό τον χρόνο ως ελάχιστη διάρκεια λήψης αντιπηκτικής αγωγής για τη θεραπεία της CAT. Ωστόσο, τα ερωτήματα που δημιουργούνται είναι πρώτον, αν θα πρέπει να παραταθεί η αντιπηκτική αγωγή καθώς ο παράγοντας κινδύνου για υποτροπή ΦΘΝ παραμένει και πέραν του 6μηνου (ενεργός καρκίνος, μεταστατική νόσος, χημειοθεραπεία), και δεύτερον, αν είναι δόκιμη η διακοπή του αντιπηκτικού σε περιπτώσεις πλήρους θεραπείας του καρκίνου και αποτελεσματικής αντιπηκτικής αγωγής για την CAT για 6 μήνες.

Στην απάντηση του πρώτου ερωτήματος, σημαντικό ρόλο έπαιξαν δύο κλινικές μελέτες, η DALTECAN και η TiCAT. Στην μελέτη DALTECAN, ογκολογικοί ασθενείς με CAT έλαβαν δαλτεπαρίνη για 12 μήνες. Ο κίνδυνος υποτροπής ΦΘΝ ήταν 5.7% τον πρώτο μήνα της αγωγής, και συνέχισε να παραμένει υψηλός τόσο μέχρι το 6μηνο (3.4%) όσο και πέραν αυτού (4.1%). Αντίστοιχα, ο κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία ήταν σημαντικά υψηλός τον πρώτο μήνα της θεραπείας (3.6%), με σταδιακή μείωση αυτού κατά τη συνέχιση λήψης του αντιπηκτικού στο 6μηνο (1.1%) και στο έτος (0.7%)<sup>129</sup>. Η μελέτη TiCAT εξέτασε τη

χορήγηση τινζαπαρίνης σε ογκολογικούς ασθενείς με CAT για 12 μήνες, και έδειξε μείωση τόσο του θρομβωτικού κινδύνου (4.5% στο πρώτο εξάμηνο και 1.1% στο δεύτερο) όσο και του αιμορραγικού (από 0.9% στο πρώτο εξάμηνο, σε 0.6% στο δεύτερο)<sup>130</sup>.

Η μελέτη Hokusai-VTE Cancer παρακολούθησε τους ασθενείς της που ελάμβαναν edoxaban μέχρι την συμπλήρωση ενός έτους, και έδειξε ότι ο κίνδυνος για υποτροπή ΦΘΝ παραμένει υψηλός και πέραν του 6μηνου και ότι το edoxaban, ως προς το σύνθετο καταληκτικό σημείο θρομβωτικού επεισοδίου ή μείζονος αιμορραγίας, δεν είναι κατώτερο της δαλτεπαρίνης και σε αυτό το χρονικό διάστημα<sup>116</sup>.

Η μελέτη CANCER-DACUS σχεδιάστηκε έτσι ώστε να παρουσιάσει έναν τρόπο αξιολόγησης του κινδύνου υποτροπής ΦΘΝ μετά την 6μηνη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με CAT βάσει του οποίου μπορεί να γίνει η διακοπή του αντιπηκτικού. Ογκολογικοί ασθενείς που έλαβαν για 6 μήνες HXMB μετά το θρομβωτικό επεισόδιο, εξετάστηκαν με υπερηχογράφημα κάτω άκρων για παρουσία υπολειπόμενης φλεβικής θρόμβωσης. Οι ασθενείς με υπολειπόμενη φλεβική θρόμβωση τυχαιοποιήθηκαν σε επιπλέον 6μηνη θεραπεία με ναδροπαρίνη ή σε τίποτα, και φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν για 12 μήνες HXMB δεν παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής σε σχέση με αυτούς που σταμάτησαν στο πρώτο 6μηνο (22.7% έναντι 21.9%). Από την άλλη, όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα από το υπερηχογράφημα παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση υποτροπής ΦΘΝ (2.8%). Φαίνεται, επομένως, ότι η απουσία υπολειπόμενης φλεβικής θρόμβωσης εντοπίζει πληθυσμό ογκολογικών ασθενών με χαμηλό κίνδυνο για υποτροπή θρομβωτικού επεισοδίου<sup>131</sup>.

Με βάση τα παραπάνω, τόσο οι Ευρωπαϊκές όσο και οι Αμερικάνικες οδηγίες προτείνουν την συνέχιση αντιπηκτικής αγωγής για αόριστο χρονικό διάστημα ή μέχρι την πλήρη θεραπεία του καρκίνου<sup>97,123,126</sup>.

Γενικά, πάντως, η απόφαση για συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να εξετασθεί βάσει των αποτελεσμάτων επιτυχίας της αντινεοπλασματικής θεραπείας, των εκτιμώμενων κινδύνων για θρόμβωση και για αιμορραγία, του κόστους θεραπείας, της ποιότητας ζωής, του προσδόκιμου επιβίωσης, αλλά και της προτίμησης των ασθενών. Αναμένονται αποτελέσματα κλινικών μελετών που εξετάζουν την υπόθεση αν και κατά πόσο χαμηλότερες δόσεις αντιπηκτικών θα ήταν αποτελεσματικές μετά την αρχική 6μηνη χορήγηση της πλήρους δόσης του φαρμάκου. Τέτοιες μελέτες είναι η STEP-CAT, που εξετάζει τη χορήγηση ενοξαπαρίνης 40mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με CAT μετά από 6μηνη λήψη αντιπηκτικής θεραπείας, και η API-CAT, που εξετάζει τη χορήγηση της χαμηλής δόσης του apixaban (2.5mg bid).

### 4.3.2 Υποτροπή ΦΘΝ σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

Οι ογκολογικοί ασθενείς συχνά παρουσιάζουν υποτροπή ΦΘΝ παρά την ταυτόχρονη λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Μελέτη καταγραφής ανέδειξε ποσοστά υποτροπής CAT 6-9% στους ασθενείς που ελάμβαναν ΗΧΜΒ, και 10-17% σε ασθενείς υπό βαρφαρίνη<sup>132</sup>.

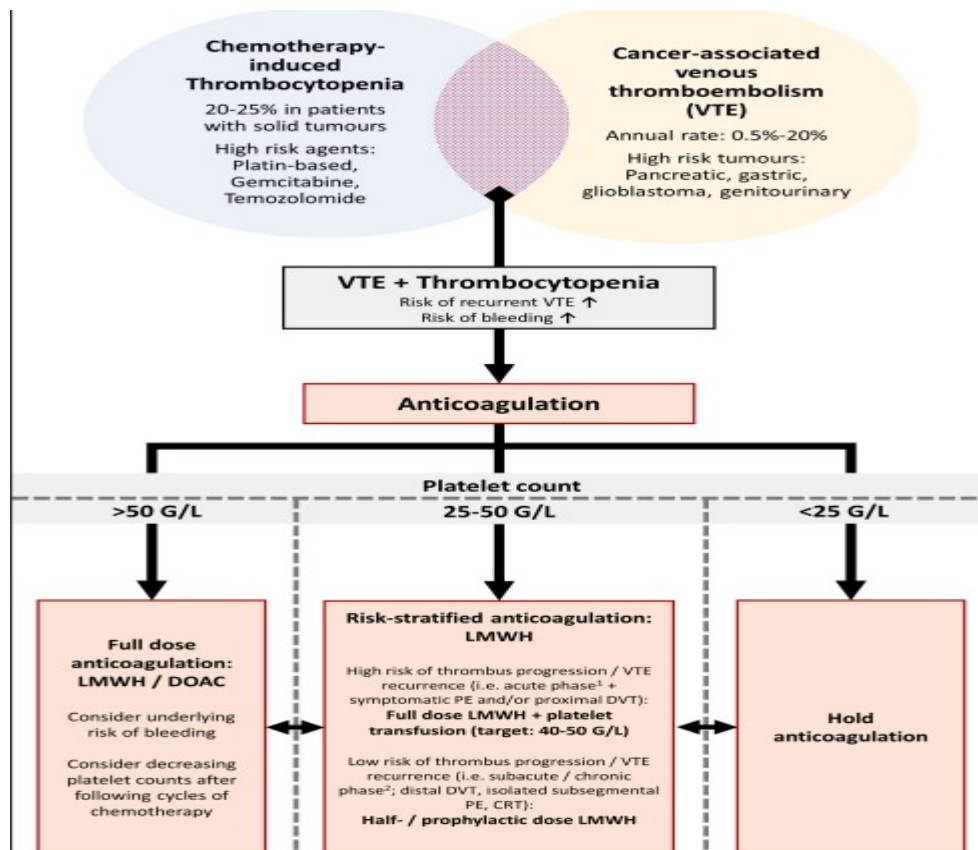
Σε ασθενή με υποτροπή υπό αντιπηκτικά οι οδηγίες συστήνουν αρχικό έλεγχο του ασθενούς για πιθανή μη συμμόρφωση με τη λήψη της αγωγής, για ανάδειξη φαινομένου θρομβοπενίας επαγόμενου από την ηπαρίνη, ή για παρουσία μηχανικής συμπίεσης προκαλούμενη από την κακοήθεια. Στη συνέχεια, προτείνεται η αλλαγή του τύπου του αντιπηκτικού ή η αύξηση της δόσης της ηπαρίνης<sup>97</sup>. Συγκεκριμένα, οι οδηγίες, βασιζόμενες σε μικρές αναδρομικές μελέτες, συνιστούν αύξηση δόσης ηπαρίνης κατά 20 με 25% ή αύξηση καθοδηγούμενη από τα επίπεδα του αντι-Χα στο πλάσμα<sup>109</sup>.

Από την άλλη, υπάρχει διεθνής μελέτη καταγραφής ασθενών με υποτροπή CAT υπό αντιπηκτική αγωγή, και η οποία έδειξε ότι οι ΗΧΜΒ σχετίζονται με σαφώς μικρότερο κίνδυνο υποτροπής ΦΘΝ συγκρινόμενες με τους VKA, αλλά η αύξηση της δόσης αυτών δεν μείωσε τον θρομβωτικό κίνδυνο<sup>133</sup>.

Η χρήση των φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα (inferior vena cava, IVC) δεν έχει ένδειξη σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Θα μπορούσε η τοποθέτησή τους να αποτελέσει μία τελευταία προσπάθεια αποφυγής υποτροπών, αλλά οι μελέτες δεν έδειξαν ούτε μείωση του θρομβωτικού κινδύνου ούτε όφελος επιβίωσης<sup>97,109</sup>. Επομένως, τελευταία ελπίδα αποτελούν τα DOACs, και αναμένουμε τα αποτελέσματα των τελευταίων κλινικών μελετών να επηρεάσουν την καθημερινή κλινική προσέγγιση του συγκεκριμένου πληθυσμού ασθενών.

### 4.3.3 Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία αποτελεί μία συχνή κατάσταση που παρατηρείται στους καρκινοπαθείς, είτε λόγω της υποκείμενης νόσου είτε λόγω της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Αν αυτοί οι ασθενείς παρουσιάσουν ταυτόχρονα και επεισόδιο CAT, τότε καθίσταται σύμπλοκη η διαχείριση του θρομβωτικού συμβάντος. Μικρές μελέτες παρατήρησης προτείνουν διάφορους τρόπους θεραπευτικής προσέγγισης, όπως μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων και τροποποίηση δόσης των αντιπηκτικών<sup>134</sup>.



Σχήμα 14: Διαχείριση ασθενών με CAT και θρομβοπενία<sup>135</sup>.

Οι Αμερικάνικες και οι Βρετανικές οδηγίες θέτουν σαν ασφαλές όριο, τιμή αιμοπεταλίων  $50 \times 10^9/L$ . Ασθενείς με αιμοπετάλια πάνω από αυτή την τιμή, λαμβάνουν την πλήρη δόση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, ενώ υπάρχει απόλυτη αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικού σε θρομβοπενικούς ασθενείς με αιμοπετάλια κάτω από  $25 \times 10^9/L$ . Στους ασθενείς όπου τα αιμοπετάλια είναι μεταξύ των δύο προηγούμενων αναφερόμενων τιμών ( $25 \times 10^9/L - 50 \times 10^9/L$ ), οι οδηγίες συνιστούν μετάγγιση αιμοπεταλίων προκειμένου να πετύχουμε την τιμή στόχο και χορήγηση πλήρους δόσης αντιπηκτικού, ή εναλλακτικά, προσωρινή τοποθέτηση φίλτρου στην IVC μέχρις ότου αποκατασταθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε ασφαλές όριο. Αν με τα παραπάνω μέτρα, δεν κατέστη δυνατή η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, οι οδηγίες συνιστούν μείωση δόσης της χορηγούμενης ηπαρίνης κατά 50% (Σχήμα 14)<sup>109,136</sup>.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση των DOACs σε ασθενείς με CAT και σοβαρή θρομβοπενία. Το γεγονός ότι η χρήση τους στις κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση της CAT σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών, υποδηλώνει ότι τα φάρμακα αυτά ίσως δεν είναι κατάλληλα για αυτό τον πληθυσμό των ασθενών<sup>136</sup>.



#### 4.3.4 Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας

Οι ογκολογικοί ασθενείς με οξύ θρομβωτικό επεισόδιο και συνυπάρχουσα απόλυτη αντένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής παρουσιάζουν πολύ κακή πρόγνωση. Ίσως σε αυτούς τους ασθενείς με την ενεργό αιμορραγία, την εκσεσημασμένη θρομβοπενία και τον σημαντικά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, να μπορούσε να βοηθήσει η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα (inferior vena cava, IVC).

Σε προοπτική μελέτη, ασθενείς με CAT που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή με fondaparinux, τυχαιοποιήθηκαν σε τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα ή όχι, χωρίς να αναδειχθεί πλεονέκτημα όσον αφορά την ασφάλεια, τον κίνδυνο υποτροπής ή τη συνολική επιβίωση<sup>137</sup>. Επίσης, μία πολυετή μελέτη παρακολούθησης ασθενών με μόνιμο φίλτρο στην IVC, με το 16% αυτών να είναι ογκολογικοί άρρωστοι, έδειξε ότι ο συνδυασμός φίλτρου και αντιπηκτικής αγωγής σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή από μόνη της, μειώνει τον κίνδυνο για υποτροπή πνευμονικής εμβολής, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, χωρίς συνολικό όφελος επιβίωσης<sup>138</sup>.

Ο ρόλος των φίλτρων στην IVC στην θεραπευτική προσέγγιση της CAT παραμένει αβέβαιος και αμφιλεγόμενος. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και δεδομένα που να υποστηρίζουν και να κατευθύνουν τη θεραπεία με αυτά σε ασθενείς με αντενδείξεις για λήψη αντιπηκτικών, ενώ από την άλλη, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για μακροπρόθεσμη βλάβη, υψηλά ποσοστά θρόμβωσης και μεγάλο αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>97</sup>. Επομένως, η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και χρειάζεται σχεδιασμός υψηλής ποιότητας μελετών προκειμένου να αποδειχτεί ή όχι η αξία τους.

#### 4.3.5 Τυχαία ανευρεθείσα πνευμονική εμβολή (Incidental PE)

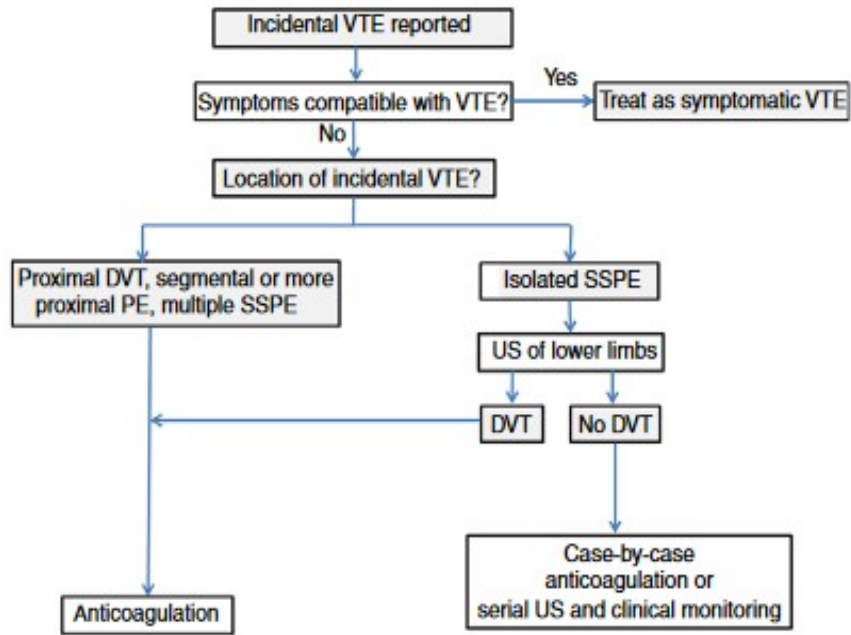
Οι ογκολογικοί ασθενείς συχνά υποβάλλονται σε απεικόνιση με αξονική τομογραφία στα πλαίσια αξιολόγησης εξέλιξης της νόσου και πιθανών παρενεργειών από τη χημειοθεραπεία. Η παρουσία πνευμονικής εμβολής αποτελεί ένα συχνό εύρημα σε αυτές τις αξονικές τομογραφίες, και εντοπίζεται σε ένα ποσοστό περίπου 3.5% των ασθενών<sup>139</sup>. Σε μεταανάλυση 12 μελετών, η οποία συμπεριέλαβε περισσότερες από 10.000 αξονικές

τομογραφίες θώρακα, ο εκτιμώμενος επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής ήταν 2 με 6%, με τα ποσοστά αυτά να είναι υψηλότερα στους ασθενείς με καρκίνο<sup>140</sup>.

Μια σειρά μελετών έδειξε ότι η φυσική ιστορία της τυχαίας ανευρεθείσας ασυμπτωματικής πνευμονικής εμβολής είναι ανάλογη με αυτήν της συμπτωματικής όσον αφορά τη συχνότητα υποτροπής και τη συνολική επιβίωση<sup>141,142</sup>. Σε Ιαπωνική μελέτη, εξετάστηκαν ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και συμπτωματική ή ασυμπτωματική πνευμονική εμβολή. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ούτε ως προς τον κίνδυνο υποτροπής (20% έναντι 19%, αντίστοιχα) ούτε ως προς τη συνολική επιβίωση (5.6 και 6.2 μήνες)<sup>141</sup>. Επίσης, μελέτη που παρακολούθησε ανάλογους ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή για ένα χρόνο, έδειξε ανάλογα ποσοστά υποτροπής θρομβωτικού συμβάντος (13.3% στην ομάδα της τυχαίας ανευρεθείσας πνευμονικής εμβολής, και 16.9% στην ομάδα της συμπτωματικής), μείζονος αιμορραγίας (12.5% έναντι 8.6%, αντίστοιχα) και ετήσιας θνητότητας (52.9% και 53.3%)<sup>142</sup>. Ανάλογα αποτελέσματα μας έδωσε και μία ακόμα μελέτη παρατήρησης, η οποία επιπλέον ανέδειξε τη σχέση της τυχαίας ανευρεθείσας πνευμονικής εμβολής με το αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα, την προχωρημένη ηλικία, την πρόσφατη λήψη χημειοθεραπείας, αλλά και την συχνότερη εντόπιση των θρόμβων σε περιφερικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας<sup>143</sup>.

Παρόλο που τα δεδομένα βασίζονται σε μικρές αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η τυχαία ανευρεθείσα πνευμονική εμβολή σχετίζεται με μία γενικευμένη προπηκτική κατάσταση, με έναν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής θρόμβωσης, καθώς και σημαντικά ποσοστά θνησιμότητας. Για αυτό, οι Αμερικάνικες και οι Ευρωπαϊκές οδηγίες συστήνουν την ανάλογη αντιμετώπιση με τη συμπτωματική πνευμονική εμβολή με την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή (class of recommendation IIa, level of evidence B).

Ερώτημα παραμένει η διαχείριση των ασθενών με τυχαία ανευρεθείσα υποπτηματική πνευμονική εμβολή. Το συγκεκριμένο έλλειμμα πλήρωσης στην απεικόνιση της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα artifact, και έτσι η χορήγηση αντιπηκτικού να εκθέσει τους ασθενείς αυτούς σε έναν κίνδυνο αιμορραγίας. Για αυτό το λόγο, οι οδηγίες συνιστούν τη διενέργεια υπερηχογραφήματος κάτω άκρων για την ανάδειξη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Σε θετικό αποτέλεσμα, γίνεται άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, ενώ, επί αρνητικών ευρημάτων για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, δίνεται η δυνατότητα στον κλινικό γιατρό να εξατομικεύσει τη θεραπεία σε ασθενείς με συμπτώματα ή παράγοντες κινδύνου, ή να τους υποβάλλει σε μία τακτική παρακολούθηση (Σχήμα 15)<sup>144</sup>.



Σχήμα 15: Διαχείριση ασθενών με τυχαία ανευρεθείσα πνευμονική εμβολή-ΦΘΝ<sup>144</sup>.

## Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

- Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, η οποία περιλαμβάνει την πνευμονική εμβολή και την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με καρκίνο.
- Η στάση του αίματος, η υπερπηκτικότητα και η βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο, αποτελούν το υπόστρωμα που ευνοεί τη γένεση θρόμβωσης σχετιζόμενης με τον καρκίνο.
- Οι παράγοντες που μπορούν να πυροδοτήσουν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της θρόμβωσης μπορούν να ταξινομηθούν σε αυτούς που σχετίζονται με την κακοήθεια, με τη θεραπεία και με τα χαρακτηριστικά των ασθενών.
- Μοντέλα αξιολόγησης θρομβωτικού κινδύνου έχουν αναπτυχθεί έτσι ώστε να αναγνωρίζονται οι ασθενείς που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο και να σχεδιάζεται η βέλτιστη πρόληψη και θεραπεία.
- Η εφαρμογή των μοντέλων έχει βαρύνουσα σημασία στους περιπατητικούς εξωτερικούς ογκολογικούς ασθενείς. Αυτοί με ενδιάμεσο ή υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για λήψη αντιπηκτικής αγωγής για τουλάχιστον 6 μήνες.
- Η αντιπηκτική αγωγή, τόσο με τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους όσο και με τα άμεσα δρώντα από του στόματος φάρμακα, παίζει σημαντικό ρόλο στη θρομβοπροφύλαξη ογκολογικών ασθενών που νοσηλεύονται και που υποβάλλονται σε χειρουργείο.
- Οι ασθενείς με καρκίνο και πνευμονική εμβολή θα πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα ( τουλάχιστον 6μηνο) ή/και για όσο ο καρκίνος είναι ενεργός, σταθμίζοντας πάντα τον αιμορραγικό κίνδυνο και παρακολουθώντας στενά τους ασθενείς για εκδήλωση συμπτωμάτων αιμορραγίας.
- Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους αποτελεί το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή και καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος ή υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Η χρήση των DOACs έχει περιοριστεί σε εκείνο τον πληθυσμό των ασθενών χωρίς κακοήθεια του γαστρεντερικού και με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, εφόσον δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις με την αντινεοπλασματική θεραπεία ή άλλη αντένδειξη για λήψη per os αγωγής.

- Η ελάχιστη διάρκεια λήψης αντιπηκτικής αγωγής για τη θεραπεία της CAT είναι 6 μήνες. Η απόφαση για συνέχιση της αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει των αποτελεσμάτων επιτυχίας της αντινεοπλασματικής θεραπείας, των εκτιμώμενων κινδύνων για θρόμβωση και για αιμορραγία, του κόστους θεραπείας, της ποιότητας ζωής, του προσδόκιμου επιβίωσης και της προτίμησης των ασθενών.
- Τα αποτελέσματα των τελευταίων κλινικών μελετών, που αναδεικνύουν την αξία των DOACs, αναμένεται να παίξουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών με επεισόδιο υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ λαμβάνουν ήδη αντιπηκτική αγωγή.
- Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στους ογκολογικούς ασθενείς θα πρέπει να συνοδεύεται από τακτική παρακολούθηση των αιμοπεταλίων και της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και από μέτρηση του σωματικού βάρους.
- Τα φίλτρα στην κάτω κοίλη φλέβα μπορούν να βοηθήσουν στους ασθενείς με καρκίνο, με θρομβωτικό επεισόδιο και απόλυτη αντένδειξη για λήψη αντιπηκτικού.
- Η τυχαία ανευρεθείσα πνευμονική εμβολή αποτελεί γενικευμένη προπηκτική κατάσταση και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής θρόμβωσης. Για αυτό, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ανάλογο τρόπο με την συμπτωματική πνευμονική εμβολή.

## **Βιβλιογραφία**

- [1] **ISTH Steering Committee** for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Haemost.* 2014;112:843–852.
- [2] **Bouillard J.B., Bouillard S.** 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.
- [3] **Trousseau A.** Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l’Hotel Dieu de Paris* 1865,3(94):654-712.
- [4] **Heit J.A., O’Fallon W.M., Petterson T.M., et al.** Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-1248.
- [5] **White R.H., Zhou H., Murin S., et al.** Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost.* 2005;93(2):298-305.
- [6] **Spencer F.A., Lessard D., Emery C., et al.** Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1471-1475.
- [7] **Gussoni G., Frasson S., La Regina M., et al.** Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013;131(1):24-30.
- [8] **Braekkan S.K., Borch K.H., Mathiesen E.B., et al.** Body height and risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(10):1109-1115.
- [9] **Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., et al.** Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715-722.
- [10] **Walker A.J., Card T.R., West J., et al.** Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer-a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1404-1413.
- [11] **Cronin-Fenton D.P., Søndergaard F., Pedersen L.A., et al.** Hospitalization for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 2010; 103(7):947-953.
- [12] **Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al.** Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis, *Blood* 2013;122(10):1712-1723.

- [13] **Horsted F., West J., Grainge M.J.** Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis, *PLoS Med.* 2012; 9(7):e1001275.
- [14] **Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A., et al.** Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer, *Am J Med.* 2006; 119(1):60-68.
- [15] **Li Y., Shang Y., Wang W., et al.** Lung cancer and pulmonary embolism: what is the relationship? A review. *Journal of Cancer* 2018;9(17):3046-3057.
- [16] **Levitan N., Dowlati A., Remick S.C., et al.** Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy vs those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-291.
- [17] **Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al.** Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110:2339-2346.
- [18] **Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al.** Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:484-490.
- [19] **Zheng L.X., Li L., Huang J.H., et al.** Venous thromboembolism in patients with severe lung cancer: a narrative review. *Ann Palliat Med.* 2021; 10(6):6957-6967.
- [20] **van Herk-Sukel M.P., Shantakumar S., Penning-van Beest F.J., et al.** Pulmonary embolism, myocardial infarction, and ischemic stroke in lung cancer patients: results from a longitudinal study. *Lung* 2013;191:501-509.
- [21] **Malgor R.D., Bilfinger T.V., Labropoulos N.** A systematic review of pulmonary embolism in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94:311-316.
- [22] **Vertun-Baranowska B., Fijalkowska A., Tomkowski W., et al.** Pulmonary embolism in malignancy of the lung: a retrospective clinical evaluation and pathomorphologic personal material. *Pneumonol Alergol Pol.* 1996;64:392-402.
- [23] **Lee J.W., Cha S.I., Jung C.Y., et al.** Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients. *Respiration* 2009;78:42-48.
- [24] **Blom J.W., Osanto S., Rosendaal F.R.** The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1760-1765.
- [25] **Ng T.L., Smith D.E., Mushtaq R., et al.** ROS1 Gene rearrangements are associated with an elevated risk of peridiagnosis thromboembolic events. *J Thorac Oncol.* 2019;14:596-605.

- [26] **Verso M., Chiari R., Mosca S., et al.** Incidence of CT scan-detected pulmonary embolism in patients with oncogene-addicted, advanced lung adenocarcinoma. *Thrombosis research* 2015;136:924-927.
- [27] **Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R., et al.** Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74:2913-2921.
- [28] **Moffat G.T., Epstein A.S., O'Reilly E.M.** Pancreatic cancer-A disease in need: Optimizing and integrating supportive care. *Cancer* 2019;125:3927-3935.
- [29] **Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N., et al.** Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959-1969.
- [30] **Frere C.** Burden of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2021;27(19):2325-2340.
- [31] **Epstein A.S., Soff G.A., Capanu M., et al.** Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* 2012;118:3053-3061.
- [32] **Lee J.C., Ro Y.S., Cho J., et al.** Characteristics of venous thromboembolism in pancreatic adenocarcinoma in East Asian ethnics: a large population-based observational study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3472.
- [33] **Ahibrecht J., Dickmann B., Ay C., et al.** Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3870-3875.
- [34] **Ma L., Wen Z.** Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in patients with lung cancer. *Medicine* 2017;96:e6638.
- [35] **Sun J.M., Kim T.S., Lee J., et al.** Undiscovered pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung cancer* 2010;69:330-336.
- [36] **Ruiz-Artacho P., Trujillo-Santos J., Lopez-Jimenez L., et al.** Clinical characteristics and outcomes of patients with lung cancer and venous thromboembolism. *TH Open.* 2018;2:e210-e217.
- [37] **Chew H.K., Wun T., Harvey D., et al.** Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458-464.



- [38] **Alcalay A., Wun T., Khatri V., et al.** Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1112-1118.
- [39] **White R.H., Zhou H., Romano P.S.** Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446-455.
- [40] **Christensen T.D., Vad H., Pedersen S., et al.** Venous thromboembolism in patients undergoing operations for lung cancer: a systematic review. *The Annals of thoracic surgery* 2014;97:394-400.
- [41] **Kalweit G., Huwer H., Volkmer I., et al.** Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1996;10:242-246.
- [42] **Noble S., Pasi J.** Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *British J of Cancer* 2010;102(S1):S2-S9.
- [43] **Huang H., Korn J.R., Mallick R., et al.** Incidence of venous thromboembolism among chemotherapy-treated patients with lung cancer and its association with mortality: a retrospective database study. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:446-456.
- [44] **Mitani A., Jo T., Yasunaga H., et al.** Venous thromboembolic events in patients with lung cancer treated with cisplatin-based versus carboplatin/nedaplatin-based chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2018;29:560-564.
- [45] **Lysov Z., Swystun L.L., Kuruvilla S., et al.** Lung cancer chemotherapy agents increase procoagulant activity via protein disulfide isomerase-dependent tissue factor decryption. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis* 2015;26:36-45.
- [46] **Marinho F.C., Takagaki T.Y.** Hypercoagulability and lung cancer. *J Bras Pneumol.* 2008;34:312-322.
- [47] **Gray K.N., Chu D., Wu S., et al.** Risk of venous thromboembolism with thalidomide in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood* 2008;112 Abstract 3820.
- [48] **Yang X., Brandenburg N.A., Freeman J., et al.** Venous thromboembolism in myelodysplastic syndrome patients receiving lenalidomide: results from postmarketing surveillance and data mining techniques. *Clin Drug Investig.* 2009;29:161-171.

- [49] **Scappaticci F.A., Skillings J.R., Holden S.N., et al.** Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1232-1239.
- [50] **Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R., et al.** Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2277-2285.
- [51] **Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., et al.** Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:708-714.
- [52] **Khorana A.A., Francis C.W., Blumberg N., et al.** Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168:2377-2381.
- [53] **Wang J., Zhou W., Xu L., et al.** Risk factors and prognosis of lung cancer combined with pulmonary embolism. *Chinese journal of lung cancer* 2011; 14:780-784.
- [54] **Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al.** Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104(12):2822-2829.
- [55] **Hirotsugu K., Akifumi N., Keita M., et al.** Cumulative incidence of venous thromboembolism in patients with advanced cancer in prospective observational study. *Cancer Medicine* 2021;10:895-904.
- [56] **Falanga A., Russo L., et al.** Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie* 2012;32:115-125.
- [57] **Imberti D., Agnelli G., Ageno W., et al.** Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008;93(2):273-278.
- [58] **Khorana A.A.** Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;125(6):490-493.
- [59] **Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P., et al.** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(4):692-699.
- [60] **Sørensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H., et al.** Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-1850.
- [61] **Takahito S., Susumu F., Shouta I., et al.** Venous thromboembolism in patients with lung cancer. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2020;26:1-5.

- [62] **Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., et al.** Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-3488.
- [63] **Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al.** Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111:4902-4907.
- [64] **Parker A., Peterson E., Lee A.Y., et al.** Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1321-1326.
- [65] **Kuderer N.M., Khorana A.A., Francis C.W., et al.** Venous thromboembolism risk model predicts early progression and overall mortality in cancer patients receiving chemotherapy. *Blood* 2008;112 Abstract 172.
- [66] **Kuderer N.M., Poniewierski M.S., Culakova E., et al.** Predictors of venous thromboembolism and early mortality in lung cancer: Results from a global prospective study (CANTARISK). *Oncologist* 2018;23:247-255.
- [67] **Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves Jr J.L., et al.** Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev.* 2019;28:1-11.
- [68] **Ay C., Dunkler D., Marosi C., et al.** Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-5382.
- [69] **Gerotziapas G.T., Taher A., Abdel-Razeq H., et al.** Predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-Cancer-Associated-Thrombosis Study. *Oncologist* 2017;22:1222-1231.
- [70] **Spyropoulos A.C., Eldredge J.B., Anand L.N., et al.** External validation of a venous thromboembolic risk score for cancer outpatients with solid tumors: The COMPASS-CAT venous thromboembolism risk assessment model. *Oncologist* 2020;25:e1083-e1090.
- [71] **Rupa-Matysek J., Lembicz M., Rogowska E.K., et al.** Evaluation of risk factors and assessment models for predicting venous thromboembolism in lung cancer patients. *Med Oncol.* 2018;35:63.
- [72] **Louzada M.L., Carrier M., Lazo-Langner A., et al.** Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126:448-454.
- [73] **Menapace L.A., McCrae K.R., Khorana A.A., et al.** Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res.* 2016;140:S93-S98.

- [74] **Chee C.E., Ashrani A.A., Marks R.S., et al.** Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2014;123:3972-3978.
- [75] **Khorana A.A., Kamphuisen P.W., Meyer G., et al.** Tissue factor as a predictor of recurrent venous thromboembolism in malignancy: biomarker analyses of the CATCH trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:1078-1085.
- [76] **Lyman G.** Venous thromboembolism in the patients with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117(7):1334-1349.
- [77] **Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T., et al.** Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-980.
- [78] **Guo Q., Huang B., Zhao J., et al.** Perioperative pharmacological thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2017;265:1087-1093.
- [79] **Fagarasanu A., Alotaibi G.S., Hrimiuc R., et al.** Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1422-1430.
- [80] **Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., et al.** A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. *N Engl J Med.* 1999;341:793-800.
- [81] **Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G., et al.** Randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-879.
- [82] **Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S., et al.** Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332:325-329.
- [83] **Carrier M., Khorana A.A., Moretto P., et al.** Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med.* 2014;127:82-86.
- [84] **Navaneethan S., Singh S., Radhakrishnan S., et al.** Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Thromb Haemost.* 2008;99:38-43.
- [85] **Riess H., Pelzer U., Deutschinoff G., et al.** A prospective randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin

- in patients with advanced pancreatic cancer: results of the CONKO 004 trial. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.; 2009.
- [86] **Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., et al.** Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10:943–949.
- [87] **Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K., et al.** Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:601–609.
- [88] **Haas S.K., Kakkar A.K., Kemkes-Matthes B., et al.** Prevention of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer: results of the TOPIC studies. XX Congress International Society on Thrombosis and Haemostasis.; 2005.
- [89] **Perry J.R., Rogers L., Laperriere N., et al.** PRODIGE: a phase III randomized placebo-controlled trial of thromboprophylaxis using dalteparin low molecular weight heparin in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol.* 2007;25 (Suppl 18):2011.
- [90] **Khorana A.A., Francis C.W., Kuderer N.M., et al.** Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Thromb Res.* 2017;151:89-95.
- [91] **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.
- [92] **Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., et al.** Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720-728.
- [93] **Menapace L.A., Peterson D.R., Berry A., et al.** Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost.* 2011;106:371-378.
- [94] **Di Nisio M., Ferrante N., De Tursi M., et al.** Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost.* 2010;104:1049-1054.
- [95] **Kakkar A.K., Levine M., Pinedo H.M., et al.** Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003;8:381– 388.
- [96] **Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D., et al.** Cancer-associated venous thromboembolic disease: NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(10):1181-1201.

- [97] **Key N., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al.** Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2019;38(5):496-520.
- [98] **Guntupalli S.R., Brennecke A., Behbakht K., et al.** Safety and efficacy of apixaban vs enoxaparin for preventing postoperative venous thromboembolism in women undergoing surgery for gynecologic malignant neoplasm: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e207410.
- [99] **Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., et al.** A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243:89–95.
- [100] **Martinez L., Burnett A., Borrego M., et al.** Effect of fondaparinux prophylaxis on anti-factor Xa concentrations in patients with morbid obesity. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68:1716–1722.
- [101] **Clarke-Pearson D.L., Synan I.S., Dodge R., et al.** A randomized trial of low dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1146–1153.
- [102] **Rohrer O., Eicher M.** Effectiveness of intermittent pneumatic compression (IPC) on thrombosis prophylaxis: a systematic literature review. *Pflege* 2006;19(3):175-187.
- [103] **Arabi Y.M., Al-Hameed F., Burns K.E.A., et al.** Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med.* 2019; 380:1305–1315.
- [104] **Shalhoub J., Lawton R., Hudson J., et al.** Graduated compression stockings as adjuvant to pharmaco-thromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1309.
- [105] **Dennis M., Sandercock P.A., Reid J., et al.** Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958–1965.
- [106] **Kuderer N.M., Khorana A.A., Lyman G.H., et al.** A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants ac cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 2007;110:1149-1161.
- [107] **Akl E.A., Gunukula S., Barba M., et al.** Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2011;13, CD006652.

- [108] **Kuderer N.M., Ortel T.L., Francis C.W.** Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol.* 2009;27:4902-4911.
- [109] **Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M., et al.** Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British Journal of Haematology* 2015;170:640-648.
- [110] **Hutten B.A., Prins M.H., Gent M., et al.** Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18:3078-3083.
- [111] **Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J., et al.** Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729-1735.
- [112] **Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., et al.** Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146–153.
- [113] **Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. et al.** Long term low molecular weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006;119(12):1062-1072.
- [114] **Lee A.Y., Kamphuisen P.W., Meyer G., et al.** Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677–686.
- [115] **Posch F., Konigsbrugge O., Zielinski C., et al.** Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* 2015;136:582-589.
- [116] **Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al.** Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615-624.
- [117] **Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., et al.** Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36:2017-2023.
- [118] **Li A., Garcia D.A., Lyman G.H., et al.** Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for treatment of cancer-associated thrombosis: a systemic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.144>.

- [119] **Planquette B., Bertoletti L., Charles-Nelson A., et al.** Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest* 2022;161(3):781-790. doi:10.1016/j.chest.2021.09.037.
- [120] **McBane II R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., et al.** Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM-VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18:411-421.
- [121] **Schrag D., Uno H., Rosovsky R.P.G., et al.** The comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer: the CANVAS pragmatic randomized trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):12020. doi:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.12020.
- [122] **Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al.** Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:1599-607. doi:10.1056/NEJMoa1915103.
- [123] **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. *European Heart Journal.* 2020;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- [124] **Noble S., Prout H., Nelson A.** Patients' Experiences of Living with CANcer associated thrombosis: the PELICAN study. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9: 337–345.
- [125] **Noble S., Matzdorff A., Maraveyas A., et al.** Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. *Haematologica* 2015;100:1486–1492.
- [126] **Khorana A.A., Noble S., Lee Y.Y., et al.** Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1891–1894.
- [127] **Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B., et al.** Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. *CHEST* 2021;160(6):2247-2259.
- [128] **National Institute for Health and Care Excellence.** Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing. NICE Guideline No. 158, March 26, 2020. London: NICE; 2020.



- [129] **Francis C.W., Kessler C.M., Goldhaber S.Z., et al.** Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN study. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1028-1035.
- [130] **Jara-Palomares L., Solier-Lopez A., Elias-Hernandez T., et al.** Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017;157: 90-96.
- [131] **Napolitano M., Saccullo G., Malato A., et al.** Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol.* 2014;32:3607–3612.
- [132] **Lee A.Y.** Treatment of established thrombotic events in patients with cancer. *Thrombosis Research* 2012;129(Suppl 1):S146–S153.
- [133] **Schulman S., Zondag M., Linkins L., et al.** Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: Management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1010-1018.
- [134] **Wang T.F., Li A., Garcia D.** Managing thrombosis in cancer patients. *Thromb Haemost.* 2018;2:429-438. doi: 10.1002/rth2.12102.
- [135] **Moik F., Makatsariya A., Ay C.** Challenging anticoagulation cases: Cancer-associated venous thromboembolism and chemotherapy-induced thrombocytopenia-A case-based review of clinical management. *Thrombosis Research* 2021;199:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.016>.
- [136] **Samuelson Bannow B.T., Lee A., Khorana A.A., et al.** Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1246-1249. doi:10.1111/jth.14015.
- [137] **Barginear M.F., Gralla R.J., Bradley T.P., et al.** Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012;20:2865-2872.
- [138] **PREPIC Study Group.** Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112(3):416-422. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834.
- [139] **Klok F.A., Huisman M.V.** Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017;49:1700275.

- [140] **Dentali F., Ageno W., Becattini C., et al.** Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thrombosis Research* 2010;125:518-522.
- [141] **Shinagare A.B., Okajima Y., Oxnard G.R., et al.** Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer* 2012;78:161–166.
- [142] **den Exter P.L., Hooijer J., Dekkers O.M., et al.** Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2405-2409. doi: 10.1200/JCO.2010.34.0984.
- [143] **Sahut D'Izarn M., Caumont Prim A., Planquette B., et al.** Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):2032-2038. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04868.x.
- [144] **Di Nisio M., Lee A.Y.Y., Carrier M., et al.** Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:880-883. doi: 10.1111/jth.12883.

