



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ"

υπό

Ελένης Κ. Τσιάρα

Νοσηλεύτρια ΠΕ

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Γεώργιος Βασιλόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής της Αιματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γεώργιος Βασιλόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής της Αιματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

2. Ευθυμία Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-Αιμοσφαιρινοπαθειών, ΑΠΘ

3. Γεωργία Καϊάφα, Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Επιμελητής Α΄ της Αγγειοχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Thrombosis and Hematological Malignancies

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ^ο Μιλτιάδη Ματσάγκα και σε όλο το διδακτικό και διοικητικό προσωπικό του μεταπτυχιακού προγράμματος, για την άψογη συνεργασία που είχαμε αλλά και για την ευκαιρία που μου δόθηκε να συμμετάσχω σε αυτό.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον καθηγητή Παθολογίας-Αιματολογίας, του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντή της Αιματολογικής κλινικής του ΠΓΝΛ και επιβλέποντα της παρούσας εργασίας, κ. Γεώργιο Βασιλόπουλο για τη συνεχή βοήθεια και στήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας εργασίας, τη στήριξη που μου παρέχει ανιδιοτελώς από την πρώτη μέρα εργασίας μου μέχρι και σήμερα ως νοσηλεύτρια στην Αιματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας αλλά και για την καθοδήγηση που μου προσέφερε στην επίλυση επιστημονικών ζητημάτων.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου αλλά και στους συναδέλφους μου στην Αιματολογική κλινική που για μια ακόμη φορά υπήρξαν αρωγοί στην ακαδημαϊκή μου πορεία και με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μαθημάτων, την εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου εργασίας και με βοήθησαν να ολοκληρώσω και αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.

Ελένη Κ. Τσιάρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση που μπορεί να συσχετιστεί με σημαντική νοσηρότητα. Η θρόμβωση και τα αιματολογικά νοσήματα συνδέονται με πολυάριθμους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με αποτέλεσμα η συχνότητα της ΦΘΕ και το ποσοστό υποτροπής, να είναι αυξημένα σε σύγκριση με άλλες ομάδες ασθενών. Οι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ που σχετίζονται με την εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου περιλαμβάνουν τον τύπο και το στάδιο της κακοήθειας, τη χημειοθεραπεία και ορισμένες στοχευμένες θεραπείες (π.χ. θαλιδομίδη και λεναλιδομίδη). Η συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων αυξάνεται επιπλέον και με παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς αλλά και με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως: αριθμός αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, παρουσία λοιμώξεων ή κεντρικού φλεβικού καθετήρα (CVC), επεμβατικές διαδικασίες και με τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η ΦΘΕ είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με συμπαγείς καρκίνους με τα ποσοστά να είναι παρόμοια σε αιματολογικές κακοήθειες και σε ορισμένες περιπτώσεις χειρότερα από τους συμπαγείς όγκους.

Είναι σαφές ότι η πρόληψη και αντιμετώπιση των θρομβωτικών επιπλοκών σε αιματολογικές κακοήθειες παραμένει ένα δύσκολο ζήτημα. Κρίνεται απαραίτητη η συνεχής αξιολόγηση και η τακτική επαναξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου, της κατάστασης του ασθενούς και της αστάθειας των θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Η επιλογή του πιο αποτελεσματικού και ασφαλές αντιπηκτικού για την πρόληψη και τη θεραπεία της ΦΘΕ είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες, με στόχο τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Λέξεις- Κλειδιά: Θρόμβωση, αιματολογικές κακοήθειες, μηχανισμοί θρόμβωσης, επιβίωση, προφύλαξη.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a potentially life-threatening condition that can be associated with significant morbidity. Thrombosis and hematological diseases are associated with numerous pathophysiological mechanisms resulting in increased VTE frequency and recurrence rates, compared to other patient groups. Risk factors for VTE associated with the occurrence of a thrombotic event include the type and stage of malignancy, chemotherapy, and certain targeted therapies (eg, thalidomide and lenalidomide). The incidence of thrombotic events is further increased by patient-related factors and other risk factors such as: platelet and leukocyte counts, presence of infections or central venous catheter (CVC), invasive procedures and the use of central venous catheters. Studies have reported that VTE is the second leading cause of death in patients with solid cancers with rates similar to hematological malignancies and in some cases worse than solid tumors.

It is clear that the prevention and treatment of thrombotic complications in hematological malignancies remains a difficult issue. Continuous assessment and regular reassessment of risk factors, patient condition, and instability of treatment protocols is deemed necessary. The selection of the most effective and safe anticoagulant for the prevention and treatment of VTE is the cornerstone of the management of patients with hematological malignancies, aiming to reduce morbidity and mortality and improve quality of life.

Key Words: Thrombosis, hematological malignancies, mechanisms of thrombosis, survival, prophylaxis.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	9
Εισαγωγή	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	11
2.1. Θρόμβωση	11
2.2. Αρτηριακή θρόμβωση	11
2.3. Φλεβική θρόμβωση	13
2.4. Διάκριση μεταξύ αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης	14
2.5. Παθοφυσιολογία αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
3.1. Αιματολογικές κακοήθειες και θρόμβωση	20
3.2. Παθογένεση της θρόμβωσης στις αιματολογικές κακοήθειες	21
3.3. Φάρμακα με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ	23
3.4. Θρομβώσεις στην οξεία λευχαιμία	25
3.5. Χρόνια μυελογενή λευχαιμία και θρόμβωση	26
3.6. Θρομβωτικά επεισόδια στο μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	27
3.7. Θρομβώσεις στις λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές	27
3.8. Θρομβωτικά συμβάντα στο πολλαπλό μύελωμα και συναφείς διαταραχές	29
3.9. Μεταμόσχευση μυελού των οστών	31
3.10. Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία και θρόμβωση	32
3.11. Θρομβοφιλία και αιματολογικές κακοήθειες	33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	34
4.1. Θρόμβωση και επιβίωση	34
4.2. Πρόληψη ΦΘΕ στις αιματολογικές κακοήθειες.	35
4.3. Προφύλαξη και θεραπεία θρόμβωσης σε αιματολογικές κακοήθειες	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	38
Συμπεράσματα	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Αρτηριακή θρόμβωση	12
Εικόνα 2: Φλεβική θρόμβωση	13
Εικόνα 3: Οδοί πήξης φλεβικής θρόμβωσης	15
Εικόνα 4: Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων στην αρτηριακή θρόμβωση	16
Εικόνα 5: Η τριάδα του Virchow, των τριών ευρειών κατηγοριών παραγόντων που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη θρόμβωση	18
Εικόνα 6: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε θρόμβωση στον καρκίνο και συγκεκριμένα σε αιματολογικές κακοήθειες	22

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΤΕ) σε ασθενείς με κακοήγη λέμφωμα ανά κατηγορία.	28
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα θρομβωτικά επεισόδια αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αιματολογικές κακοήθειες. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), ιδιαίτερα κατά τη διάγνωση αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ωστόσο αρκετοί παράγοντες κινδύνου πρέπει να αλληλεπιδράσουν για να προκληθεί θρόμβωση. Εκτός από τους κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως χειρουργική επέμβαση, νοσηλεία, λοίμωξη και γενετικές διαταραχές πήξης, ο θρομβωτικός κίνδυνος καθορίζεται και τροποποιείται επίσης από ειδικούς για τον καρκίνο παράγοντες, όπως ο τύπος, η ιστολογία και το στάδιο της κακοήθειας. Εξίσου σημαντικό παράγοντα αποτελούν η χημειοθεραπεία, η ορμονική θεραπεία και ορισμένες στοχευμένες θεραπείες (π.χ. θαλιδομίδη και λεναλιδομίδη) αλλά και ορισμένοι βιοδείκτες.

Ένα φλεβικό θρομβωτικό επεισόδιο σε έναν ασθενή με αιματολογικό καρκίνο έχει σοβαρές συνέπειες καθώς ο κίνδυνος επαναλαμβανόμενης θρόμβωσης, ο κίνδυνος αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής και τα ποσοστά παρατεταμένης νοσηλείας και επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, είναι αυξημένα προκαλώντας σημαντική αύξηση των δαπανών για τα συστήματα υγείας.

Όσοι λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή έχουν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και υποτροπής της θρόμβωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με φλεβική θρόμβωση που δεν έχουν καρκίνο. Η επιβίωση των καρκινοπαθών με θρόμβωση είναι χειρότερη σε σύγκριση με αυτή των καρκινοπαθών χωρίς θρόμβωση και η θρόμβωση είναι η κύρια άμεση αιτία θανάτου σε καρκινοπαθείς.

Η διάγνωση και η διαχείριση της θρόμβωσης είναι πολύπλοκες. Μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σύστημα οργάνων και η κλινική τους εμφάνιση μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τις υποκείμενες συννοσηρότητες και την παρουσία (ή απουσία) εκλυτικών παραγόντων. Πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τις αποφάσεις διαχείρισης, συμπεριλαμβανομένου του εάν είναι φλεβικό ή αρτηριακό, οξύ ή χρόνιο, πρώτο ή επόμενο επεισόδιο, οικογενειακό ιστορικό, εκτίμηση παραγόντων κινδύνου και αιμοδυναμική σταθερότητα.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι θρομβωτικές επιπλοκές έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και σε ορισμένες περιπτώσεις και στη θνησιμότητα ασθενών με ογκο-αιματολογικά νοσήματα, επομένως απαιτείται θρομβοπροφύλαξη για την πρόληψη της ΦΘΕ σε αυτό το πλαίσιο. Η χρήση και η διάρκεια της αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας εξαρτώνται από την προσεκτική αξιολόγηση αυτών των παραγόντων. Επιπλέον, η απόφαση να συνεχιστεί μια εξαντλητική υπερπηκτική επεξεργασία για περαιτέρω αξιολόγηση για κληρονομικές ή επίκτητες παθήσεις που προδιαθέτουν σε θρόμβωση είναι αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, η θρομβοπενία και οι αιμορραγικές επιπλοκές δημιουργούν πολλές δυσκολίες στη διαχείριση μιας αντιπηκτικής ή αντισυγκολλητικής θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν γίνει προσπάθειες ώστε να εντοπιστούν μεταξύ των ασθενών με καρκίνο, εκείνοι που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν φλεβικά και αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια. Έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θρομβοπροφύλαξης και θεραπείας στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία των θρομβωτικών επεισοδίων σε αυτούς τους ασθενείς και, ιδιαίτερα, αυτά που αφορούν την κλινική αντιμετώπισή τους είναι περιορισμένα, καθώς τέτοιοι ασθενείς δεν εντάσσονται τόσο εύκολα σε κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, η θρομβοπενία που σχετίζεται με τη νόσο ή τη θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας που σχετίζεται με την αντιπηκτική αγωγή. Η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), αποτελεί μια κοινή επιπλοκή της κακοήθειας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1. ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, ολοένα και πιο συχνά, ακούγεται η λέξη θρόμβωση στην καθημερινή ζωή. Θρομβώσεις στα κάτω άκρα, την καρδιά, τον πνεύμονα, θρομβώσεις μετά από εμβόλιο π.χ. για τον SARS-CoV-2, τις περισσότερες φορές χωρίς καμία εμφανή αιτία, που άλλοτε εμφανίζουν πολύ καλή ή πολύ βαριά πρόγνωση. Αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ένα ευρύ φάσμα αρτηριακών και φλεβικών παθήσεων και πληθυσμών ασθενών.

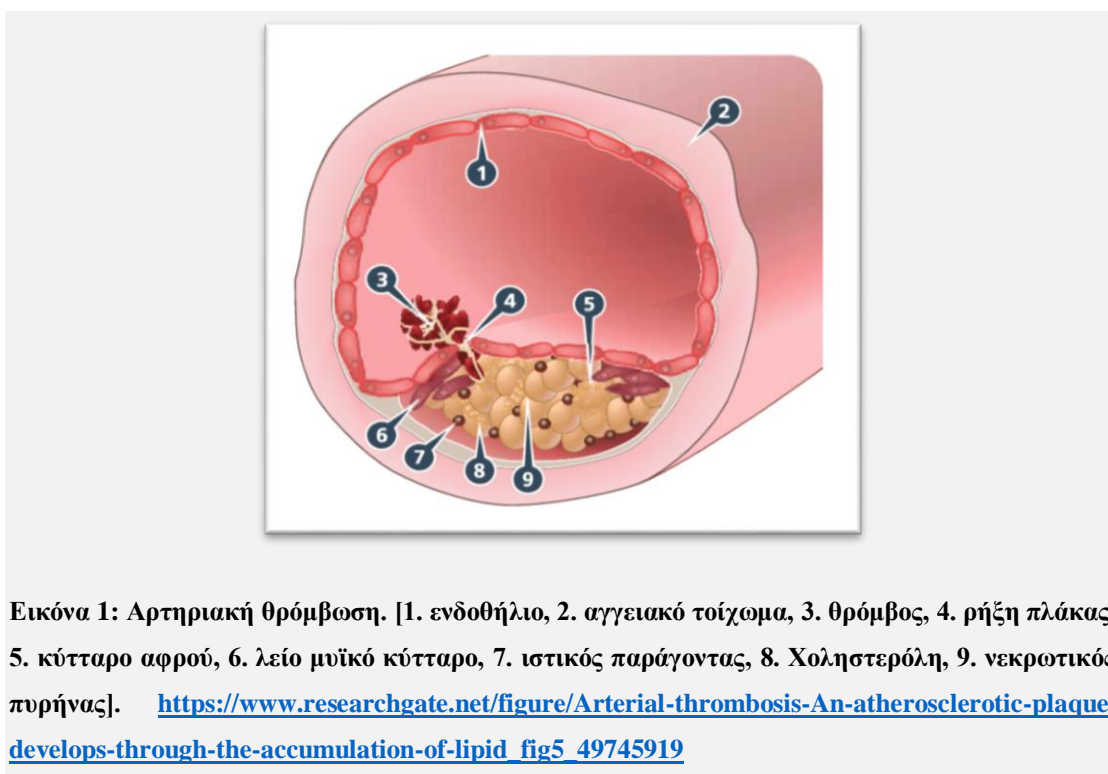
Τι εννοούμε όμως με τον όρο θρόμβωση. Θρόμβωση είναι ο σχηματισμός θρόμβου αίματος μέσα στα αιμοφόρα αγγεία, είτε φλεβικά είτε αρτηριακά, περιορίζοντας πλήρως ή μερικώς τη φυσική ροή του αίματος και καταλήγοντας σε σοβαρά κλινικά επακόλουθα για την υγεία και την ζωή του ασθενούς. Ο θρόμβος αίματος είναι μια μάζα αίματος που έχει αλλάξει από υγρή σε πηκτή ή ημιστερεή κατάσταση. Κύτταρα του αίματος συγκολλούνται μεταξύ τους με αποτέλεσμα να φράσσουν τα αιμοφόρα αγγεία. Οι θρόμβοι μπορεί να εμφανιστούν σε φλέβες ή αρτηρίες, τα οποία είναι αγγεία που αποτελούν μέρος του κυκλοφορικού συστήματος του σώματος. Ενώ και οι δύο τύποι αγγείων βοηθούν στη μεταφορά αίματος σε όλο το σώμα, ο καθένας λειτουργεί διαφορετικά. [1]

2.2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η αρτηριακή θρόμβωση συμβαίνει όταν ένας θρόμβος αίματος αναπτύσσεται σε μια αρτηρία. Είναι επικίνδυνο καθώς μπορεί να εμποδίσει ή να σταματήσει τη ροή του αίματος στα κύρια όργανα, όπως η καρδιά ή ο εγκέφαλος. Κατά συνέπεια, παρεμποδίζει τη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του αντίστοιχου οργάνου ή των ιστών που αρδεύονται από το αγγείο που αποφράχθηκε. Πράγματι η καρδιακή ισχαιμία και το εγκεφαλικό αποτελούν τις πιο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις της αρτηριακής θρόμβωσης.

Μπορεί να προκληθεί από μια σκλήρυνση των αρτηριών, που ονομάζεται αρτηριοσκλήρωση. Αυτό συμβαίνει όταν εναποθέσεις λίπους ή ασβεστίου προκαλούν πάχυνση των τοιχωμάτων των αρτηριών. Σχετίζεται κυρίως με το σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων σε θέσεις υψηλής διάτμησης (high shearing stress)

και τυρβώδους ροής. Καθώς οι αθηρωματικές πλάκες αναπτύσσονται, όχι μόνο αλλάζουν τη μη θρομβογονική φύση του ενδοθηλίου, αλλά επίσης διαταράσσουν τη φυσιολογική στρωματική ροή του αίματος και παράγουν αυξημένες αναταράξεις. Αν και η αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων μπορεί να συμβάλει στην αρτηριακή θρόμβωση, οι αγγειακές τοιχωματικές αλλοιώσεις διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην προώθηση της προσκόλλησης και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Ο αρτηριακός θρόμβος σχηματίζεται μέσω μιας σειράς διαδοχικών βημάτων στα οποία τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο τοίχωμα του αγγείου, επιστρατεύονται επιπλέον αιμοπετάλια και ενεργοποιείται η θρομβίνη. Τα αιμοπετάλια είναι απαραίτητα για την πρωτογενή αιμόσταση, την αποκατάσταση του κατεστραμμένου ενδοθηλίου και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης.

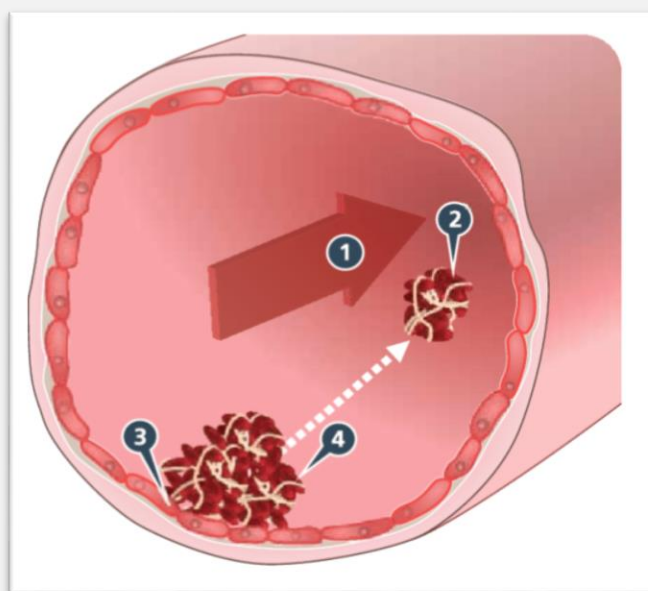


Οι αρτηριακές θρομβώσεις είναι σπανιότερες από τις περιπτώσεις φλεβικής θρόμβωσης, γιατί η ταχεία ροή του αίματος μέσα στις αρτηρίες δεν επιτρέπει την εύκολη έναρξη της διεργασίας της τοπικής πήξης του αίματος. Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται στενότερα με την αρτηριακή θρόμβωση είναι το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο διαβήτης.

Η καρδιακή ισχαιμία και το εγκεφαλικό είναι οι πιο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρυνσης. Η ισχαιμία μπορεί να προκύψει αργά από την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου (σταθερή στηθάγχη ή χωλότητα) ή οξέως στην περίπτωση αγγειακής (ρήξη αθηρωματικής πλάκας) ή ενδοκαρδιακής (κολπική μαρμαρυγή, μηχανικές βαλβιδικές προθέσεις) θρομβοεμβολής. [2]

2.3. ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ, VTE) είναι η πιο συχνή αγγειακή νόσος μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Οι φλέβες είναι αγγεία χαμηλής πίεσης που μεταφέρουν το αποξυγονωμένο αίμα μακριά από τα όργανα του σώματος και πίσω στην καρδιά. Ένας μη φυσιολογικός θρόμβος που σχηματίζεται σε μια φλέβα μπορεί να περιορίσει την επιστροφή του αίματος στην καρδιά και μπορεί να οδηγήσει σε πόνο και πρήξιμο καθώς το αίμα συγκεντρώνεται πίσω από τον θρόμβο. Αντιπροσωπεύεται από δύο κύρια κλινικά συμβάντα: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ, DVT) και πνευμονική εμβολή (ΠΕ, PE), που συχνά αποτελούν μια μοναδική κλινική εικόνα στην οποία η ΠΕ ακολουθεί την ΕΒΦΘ. [2]



Εικόνα 2: Φλεβική θρόμβωση. [1. ροή του αίματος, 2. θραύσμα θρόμβου, 3. αλλοιωμένο τοίχωμα αγγείου, 4. ερυθρά αιμοσφαίρια.] https://www.researchgate.net/figure/Venous-thrombosis-Pathogenic-processes-that-can-trigger-venous-thrombosis-include_fig4_49745919

Στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ένας θρόμβος ο οποίος αποτελείται κυρίως από ινώδες και ερυθρά αιμοσφαίρια, και λιγότερο από αιμοπετάλια, σχηματίζεται μέσα σε μια εν τω βάθει (όχι επιφανειακή) κύρια φλέβα του ποδιού ή, λιγότερο συχνά, στα χέρια, τη λεκάνη ή άλλες μεγάλες φλέβες του σώματος. Αν και η ΕΒΦΘ είναι ένα συχνό σύμβαμα, οι υποκείμενοι παθογόνοι μηχανισμοί είναι μόνο εν μέρει γνωστοί, ιδιαίτερα σε σύγκριση με αυτούς της αθηροθρόμβωσης. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει σημειωθεί πρόοδος στον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που επηρεάζουν αλληλεξαρτώμενα την τριάδα του Virchow (στάση του αίματος, βλάβη του ενδοθηλίου και υπερπηκτικότητα του αίματος). Είναι πλέον αποδεκτό ότι ο συνδυασμός στάσης και υπερπηκτικότητας, πολύ περισσότερο από την ενδοθηλιακή βλάβη, είναι κρίσιμος για την εμφάνιση ΦΘΕ.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, εάν ο θρόμβος σε μια φλέβα δεν αντιμετωπιστεί σωστά μπορεί να αποκολληθεί από το σημείο προέλευσής του και να ταξιδέψει μέσω της καρδιάς στους πνεύμονες όπου «σφηνώνεται», εμποδίζοντας την επαρκή ροή αίματος. Τότε έχουμε πνευμονική εμβολή και μπορεί να είναι εξαιρετικά επικίνδυνη και να αποβεί μοιραία αν δεν ανιχνευτεί και δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα.

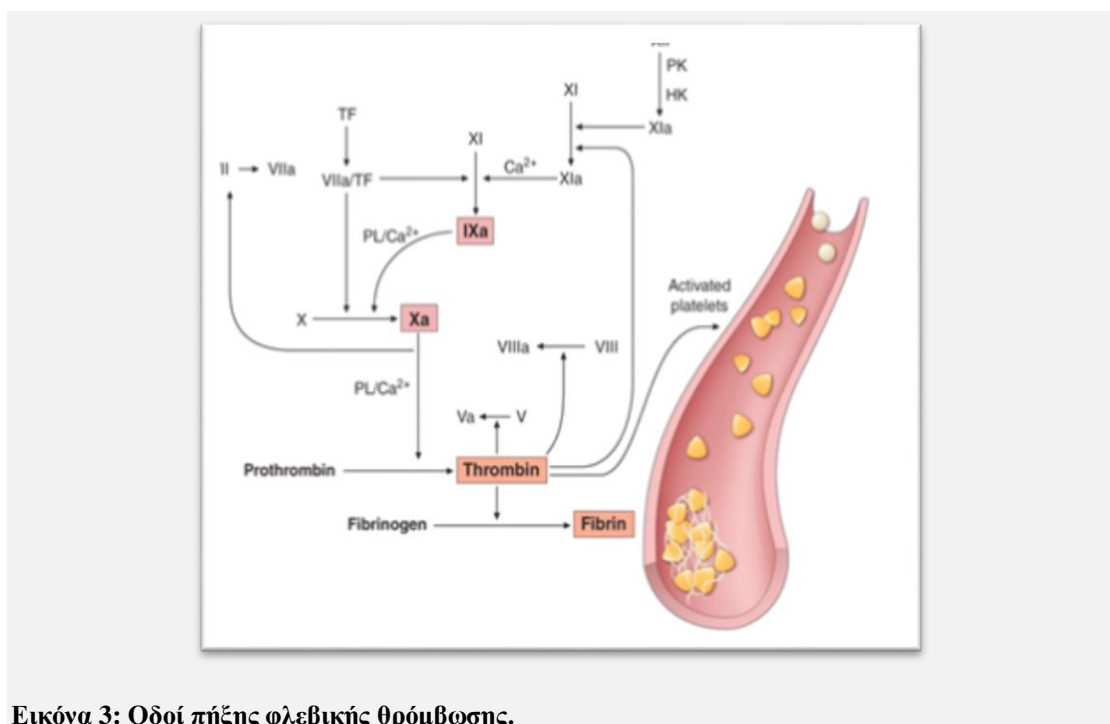
2.4. ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Αν και υπάρχει επικάλυψη, η φλεβική θρόμβωση και η αρτηριακή θρόμβωση ξεκινούν διαφορετικά και ο σχηματισμός θρόμβων προχωρά με κάπως διακριτές οδούς. Ενώ και τα δύο αποτελούνται από αιμοπετάλια και ινώδες, οι αρτηριακοί θρόμβοι τείνουν να εμφανίζονται σε σημεία ρήξης αρτηριακής πλάκας (όπου οι ρυθμοί διάτμησης είναι υψηλοί), να είναι πλούσιοι σε αιμοπετάλια και για αυτό να αποκαλούνται «λευκοί θρόμβοι». Αντίθετα, οι φλεβικοί θρόμβοι τείνουν να εμφανίζονται σε σημεία όπου το τοίχωμα της φλέβας είναι συχνά φυσιολογικό, αλλά η ροή του αίματος και οι ρυθμοί διάτμησης είναι χαμηλοί, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται «ερυθροθρόμβοι» πλούσιοι σε ερυθρά αιμοσφαίρια.

Πιο συγκεκριμένα, η φλεβική θρόμβωση ενεργοποιείται με την έναρξη του καταρράκτη πήξης κυρίως λόγω της έκθεσης του ιστικού παράγοντα σε συνθήκες στάσης ή καταστάσεων υπερπηκτικότητας. Συγκεκριμένοι παράγοντες πήξης είναι υπεύθυνοι για τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου του πλάσματος σε αδιάλυτο

ινώδες. Αυτή η διαδικασία λαμβάνει χώρα μέσω μιας σειράς συνδεδεμένων αντιδράσεων στις οποίες το ενζυματικά ενεργό προϊόν μετατρέπεται στη συνέχεια μία ανενεργή πρωτεΐνη σε ενεργή πρωτεάση σερίνης. Αυτό οδηγεί στον σχηματισμό θρομβίνης και την επακόλουθη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Επιπλέον, η ενεργοποίηση της θρομβίνης οδηγεί σε διέγερση των αιμοπεταλίων και σε παραγωγή κινινογόνου υψηλού μοριακού βάρους (HK), προκαλλικρεΐνης (PK) και ιστικού παράγοντα (TF). [3]

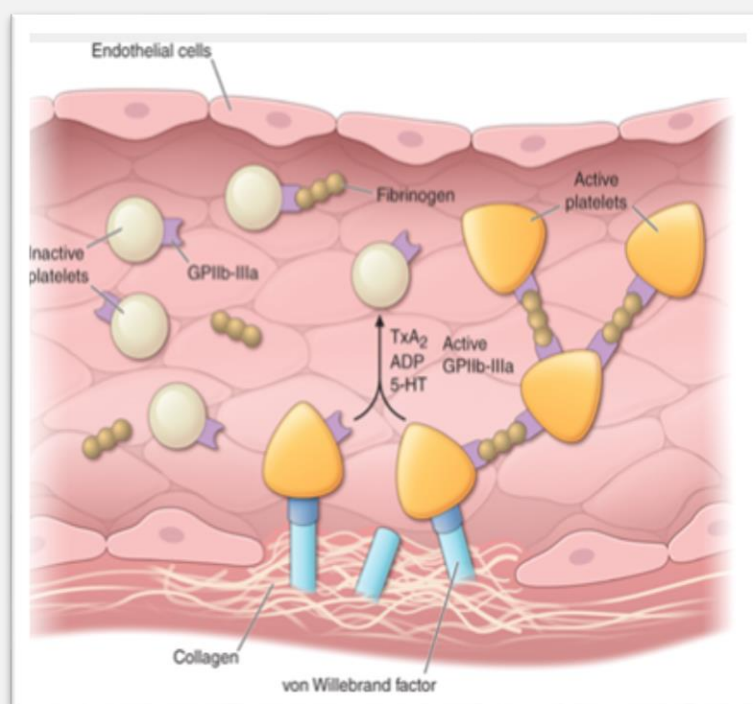
Περίληπτικά ο καταρράκτης πήξης παρουσιάζεται στην εικόνα 3.



Εικόνα 3: Οδοί πήξης φλεβικής θρόμβωσης.

Στην αρτηρία, εμφανίζεται επίσης ο σχηματισμός θρομβίνης, αλλά η θρόμβωση προάγεται κυρίως από την προσκόλληση των αιμοπεταλίων σε ένα τραυματισμένο αγγείο και διεγείρεται από την εκτεθειμένη εξωκυττάρια ουσία. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν σε ανενεργή μορφή στα αγγεία. Όταν υπάρξει βλάβη στο ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και προσκολλώνται στον εκτεθειμένο υποενδοθηλιακό παράγοντα von Willebrand και στο κολλαγόνο. Αυτή η προσκόλληση οδηγεί σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αλλαγή σχήματος και σύνθεση και απελευθέρωση θρομβοξάνης (TxA₂), σεροτονίνης (5-HT) και διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP). Τα ερεθίσματα των αιμοπεταλίων προκαλούν διαμορφωτική αλλαγή στον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης της ιντεγκρίνης των

αιμοπεταλίων (GP) IIb/IIIa, που οδηγεί στη σύνδεση υψηλής συγγένειας του ινωδογόνου και στο σχηματισμό ενός σταθερού θρόμβου αιμοπεταλίων. [4]



Εικόνα 4: Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων στην αρτηριακή θρόμβωση. [Citation: 142 Arterial and Venous Thrombosis, Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e; 2014. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130§ionid=79732572> Accessed: August 22, 2022]

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στις εξατομικευμένες αποκρίσεις σε αγγειακό τραυματισμό, ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της οποίας είναι η προδιάθεση που έχει ένα άτομο για αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση. Αυτή η ιδέα έχει υποστηριχθεί έμμεσα σε μοντέλα προθρομβωτικών ζώνων στα οποία υπάρχει φτωχή συσχέτιση μεταξύ της τάσης για ανάπτυξη φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης.

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση του ρόλου των υπερπηκτικών καταστάσεων στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, η συμβολή της υπερπηκτικότητας στην αρτηριακή αγγειακή νόσο είναι πολύ λιγότερο καλά κατανοητή. Αν και συγκεκριμένες θρομβοφιλικές καταστάσεις, όπως ο παράγοντας V Leiden και η μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για DVT, πνευμονική εμβολή και άλλα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, η συμβολή τους στην αρτηριακή θρόμβωση είναι λιγότερο καλά καθορισμένη. Στην πραγματικότητα και αντίθετα από τις κρατούσες αντιλήψεις, πολλοί από αυτούς τους θρομβοφιλικούς

παράγοντες δεν έχουν βρεθεί ότι είναι κλινικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, όπως τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

Κλινικά, αν και η παθοφυσιολογία είναι διακριτή, η αρτηριακή και η φλεβική θρόμβωση μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου. Οι παγκόσμιες αλλαγές στην ηλικία του πληθυσμού, η ακινησία και η παχυσαρκία αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης θρομβώσεων. Παράγοντες επίσης κινδύνου αποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα και η υπερλιπιδαιμία. Η παρουσία άλλων παραγόντων καθίζησης και η διάρκεια της έκθεσης σε αυτούς είναι επίσης βασικά στοιχεία για την εκτίμηση ενός τέτοιου θρομβωτικού κινδύνου.

Επιλεγμένες γενετικές παραλλαγές, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του γονιδίου της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, έχουν επίσης συσχετιστεί με αρτηριακή και φλεβική θρομβοαποφρακτική νόσο. Είναι σημαντικό ότι η αρτηριακή και η φλεβική θρόμβωση μπορεί και οι δύο να προκληθούν από παθοφυσιολογικά ερεθίσματα που είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση φλεγμονωδών και οξειδωτικών οδών.[5]

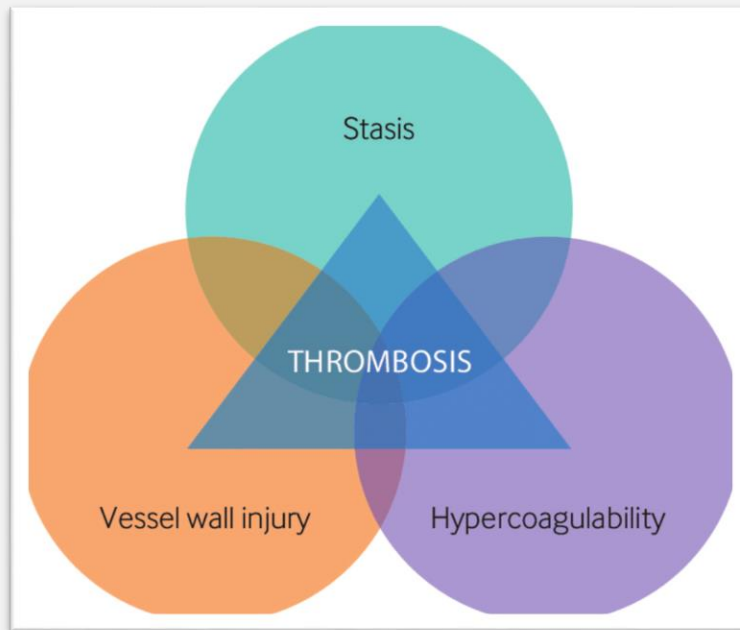
Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να προσδιοριστούν όλοι οι παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ για τον εντοπισμό ασθενών με υψηλό αγγειακό κίνδυνο και να προσδιοριστεί η περίοδος κατά την οποία αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά.

2.5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Τα αιτία εμφάνισης της θρόμβωσης δεν είναι γνωστά. Η θρόμβωση εμφανίζεται όταν υπάρχει ανισορροπία του ενδογενούς αντιπηκτικού ή ινοδωλυτικού συστήματος και της αιμόστασης μέσω ενός πολύπλοκου παθοφυσιολογικού μηχανισμού. Τρεις συνήθεις παράγοντες προδιαθέτουν για θρόμβωση:

- 1) Βλάβη στην ενδοθηλιακή επένδυση του αγγειακού τοιχώματος.
- 2) Υπερπηκτικότητα του αίματος.
- 3) Αρτηριακή ή φλεβική στάση ροής του αίματος.

Αυτοί οι τρεις παράγοντες είναι γνωστοί με το ομώνυμο «τριάδα του Virchow». [6]



Εικόνα 5: Η τριάδα του Virchow, των τριών ευρείων κατηγοριών παραγόντων που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη θρόμβωση. https://www.researchgate.net/figure/rchows-triad-of-the-three-broad-categories-of-factors-that-are-thought-to-contribute-to_fig1_317266064

Ο Rudolf Virchow πρότεινε την ομώνυμη τριάδα το 1856 και περιέγραψε πώς η παρουσία αυτών των τριών παραγόντων αυξάνει την πιθανότητα θρόμβωσης. Η βλάβη του ενδοθηλιακού τοιχώματος προκαλείται από διαφορετικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να περιλαμβάνουν άμεση διάσπαση του αγγείου μέσω τοποθέτησης καθετήρα, τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης ή μπορεί να προκύψουν από το κάπνισμα, τη χρόνια αυξημένη αρτηριακή πίεση και τη αθηροσκληρωτική νόσο. Επιπλέον βλάβες του ενδοθηλίου μπορεί να προκληθούν από ιονίζουσα ακτινοβολία στο πλαίσιο της ακτινοθεραπείας. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλείται και από καρκινικά κύτταρα, μέσω των προπηκτικών μικροσωματιδίων που απελευθερώνονται ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους απόκρισης αλλά και ως συνέπεια της τοξικής επίδρασης της χημειοθεραπείας.

Η υπερπηκτικότητα είναι μια γενική αιματολογική έννοια που σημαίνει απλώς αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (δηλ. θρομβογόνο) μέσω αυξημένων επιπέδων προθρομβωτικών συστατικών στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτή η υπερπηκτικότητα οφείλεται σε μια ποικιλία αλλαγών στο πήκτικό και αιμοστατικό σύστημα, που μπορεί να προκύψουν από φλεγμονώδεις παράγοντες, διακυμάνσεις στο ιξώδες του αίματος

και των συστατικών του αίματος, αυξημένες κυτοκίνες και προθρομβωτικές πρωτεΐνες στην κυκλοφορία ή ανεπάρκειες φυσικών ή ενδογενών αντιπηκτικών παραγόντων.[6,7]

Οι υπερπηκτικές καταστάσεις μπορούν να αποκτηθούν ή να κληρονομηθούν. Οι κληρονομικές μορφές είναι σπάνιες, αλλά περιλαμβάνουν παραδείγματα όπως ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ανεπάρκειες πρωτεΐνης C και S, παράγοντα V Leiden (αντίσταση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C) ή μεταλλάξεις γονιδίων προθρομβίνης (μεταξύ πολλών άλλων). Η επίκτητη υπερπηκτικότητα είναι πολύ πιο συχνή και μπορεί να προκύψει από φάρμακα (π.χ. από του στόματος αντισυλληπτικά, οιστρογόνα ή άλλα ορμονικά υποκατάστατα), πρόσφατες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως εγκυμοσύνη, χειρουργική επέμβαση, τραύμα ή μόλυνση και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις (π.χ. νοσογόνος παχυσαρκία, ρευματολογική νόσος, ελκώδης κολίτις και βαρύ κάπνισμα). Δύο συγκεκριμένοι τύποι επίκτητων υπερπηκτικών καταστάσεων που μπορούν να οδηγήσουν τόσο σε φλεβικό όσο και σε αρτηριακό θρόμβο περιλαμβάνουν το επίκτητο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και την επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία και θρόμβωση (HITT).[8]

Το HITT συνδέεται έντονα με θρομβοεμβολικές επιπλοκές που μπορεί να είναι φλεβικές, αρτηριακές ή και τα δύο και περιλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο και απόφραξη αρτηρίας άκρου που απαιτεί ακρωτηριασμό.[9]

Η διαταραγμένη ροή αίματος εμφανίζεται είτε εξαιτίας κάποιας μάζας στον ενδοαυλικό χώρο των αγγείων είτε εξαιτίας της πίεσης στις φλέβες από τους προσβεβλημένους λεμφαδένες αλλά και από την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (CVC) και την μεταβολή του ιξώδους του αίματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Οι αιματολογικοί καρκίνοι συνήθως ξεκινούν στο μυελό των οστών όπου παράγεται αίμα. Τα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών εξελίσσονται σε λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια. Οι καρκίνοι του αίματος συμβαίνουν όταν η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων του αίματος ξεπερνά την ανάπτυξη των φυσιολογικών αιμοσφαιρίων και παρεμποδίζει τις κανονικές λειτουργίες αυτών των κυττάρων. Κατηγοριοποιούνται ανά περιοχή ανάλογα με το αν ο καρκίνος ανιχνεύεται για πρώτη φορά στο αίμα (λευχαιμίες), στους λεμφαδένες (λεμφώματα - Hodgkin και non-Hodgkin) ή στα οστά (μυελώματα).

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και η πνευμονική εμβολή (PE) είναι δύο όψεις της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE, ΦΘΕ). Αποτελούν μία από τις πιο συχνές επιπλοκές σε αιματολογικές διαταραχές και θα πρέπει πάντα να θεωρείται ως μία από τις συχνές αιτίες θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς.[10]

Αν και μελέτες έχουν αναφέρει ότι η ΦΘΕ είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με συμπαγείς καρκίνους (δηλ. καρκίνο του παγκρέατος, των ωοθηκών και του εγκεφάλου), έχει αναφερθεί από τους Castelli και συν ότι τα φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια είναι παρόμοια σε αιματολογικές κακοήθειες και ορισμένες περιπτώσεις χειρότερα από τους συμπαγείς όγκους.[11]

Η παθογένεση της ΦΘΕ είναι πολυπαραγοντική και στις δύο ομάδες ασθενών. Ωστόσο, ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι, στην πραγματική ζωή, υποτιμημένος σε ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια. Ο κίνδυνος θρόμβωσης μπορεί να συγκαλύπτεται από τη σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα που υπάρχει εξαιτίας άλλων επιπλοκών, όπως η αιμορραγία και οι λοιμώξεις. Η συχνότητα αυτών των επιπλοκών εξαρτάται από τον τύπο της αιματολογικής κακοήθειας και τη φάση της θεραπείας. Επιπλέον, η εισαγωγή νέων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (IMiDs), μαζί με τη χρήση ερυθροποιητίνης και υψηλών δόσεων στεροειδών έχουν αυξήσει περαιτέρω τη συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών. Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης αυτών των φαρμάκων που οδηγούν σε ισχαιμικές επιπλοκές ποικίλλουν, αλλά περιλαμβάνουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συσσώρευση αιμοπεταλίων, μειωμένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου

(NO) και αυξημένα επίπεδα αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και αγγειόσπασμο.[12]

3.2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΤΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Στη βιβλιογραφία, υπάρχει πληθώρα πληροφοριών για τη φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) για αιματολογικές κακοήθειες, αλλά μόνο περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για την αρτηριακή θρομβοεμβολή (ΑΤΕ).

Τα δεδομένα δείχνουν ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής στον καρκίνο αυξάνεται τα τελευταία χρόνια, εξαιτίας της αυξημένης επιβίωσης των ογκολογικών ασθενών, των περισσότερων θρομβογόνων σχημάτων και τη γήρανση του πληθυσμού. Ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών αλλά και στον ίδιο τον ασθενή με την πάροδο του χρόνου, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 1 έως 30%. Αυτό σχετίζεται πιθανώς και με το μεγάλο αριθμό παραγόντων που δρουν συνεργικά για την αναπτυξη ΦΘΕ σε έναν ετερογενή πληθυσμό, όπως ασθενείς με κακοήθεια.[13]

Η συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων αυξάνεται με την λήψη βιολογικών παραγόντων, στοχευμένης θεραπείας με αναστολείς κινάσης τυροσίνης και ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

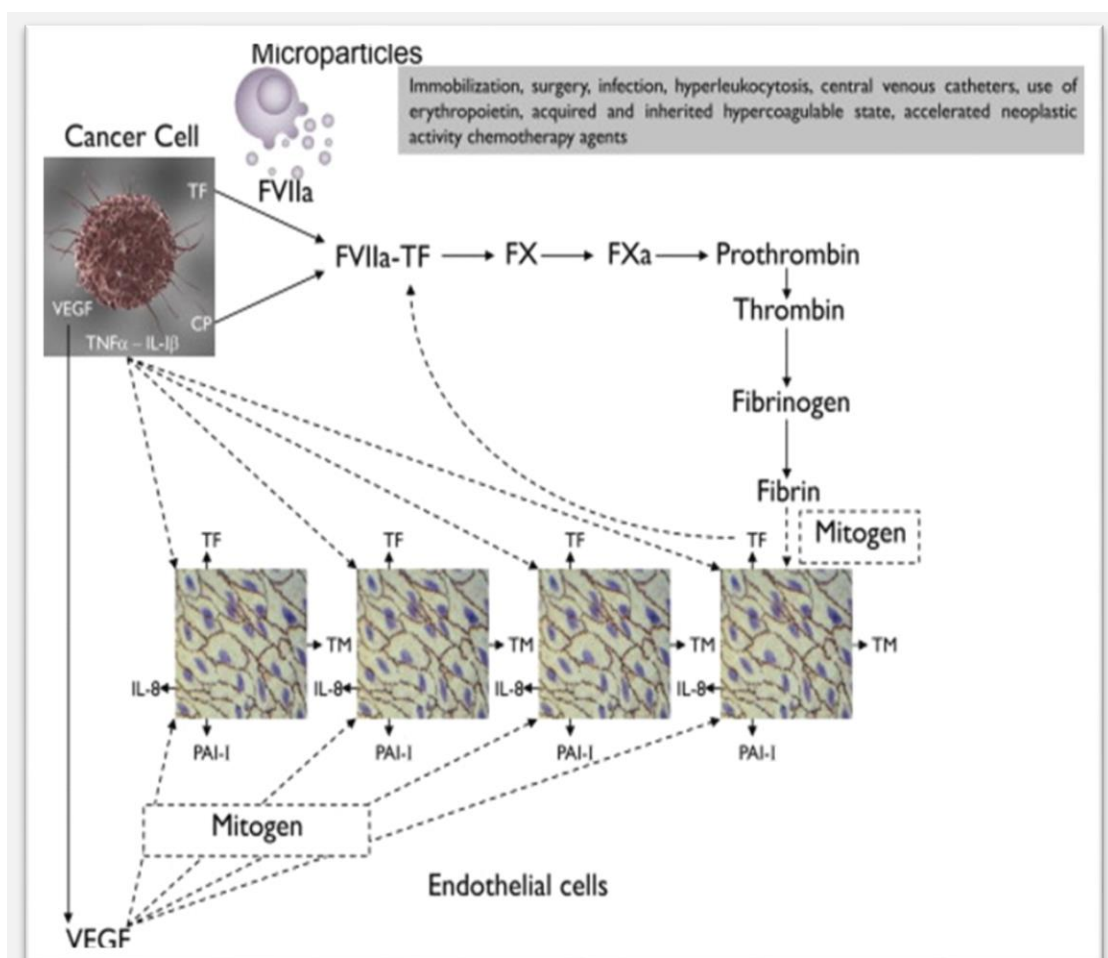
Η παθογένεση της θρόμβωσης στις αιματολογικές κακοήθειες είτε πρόκειται για ΑΤΕ η ΦΘΕ είναι ως συνήθως πολυπαραγοντική ανάλογα με:

- α) τον τύπο και το βάρος της αιματολογικής κακοήθειας,
- β) τον τύπο της χημειοθεραπείας,
- γ) τους παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς και
- δ) άλλους παράγοντες κινδύνου όπως: αριθμός αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, παρουσία λοιμώξεων ή κεντρικού φλεβικού καθετήρα (CVC), επεμβατικές διαδικασίες.[14]

Οι βλάστες εκφράζουν προπηκτικούς παράγοντες και επάγουν αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, οδηγώντας σε κατάσταση υπερπηκτικότητας. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και η προσκόλληση των βλαστών στα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγούν στην

απώλεια των αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων των κυττάρων, τα οποία γίνονται επίσης προπηκτικά.[15]

Τα αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης, η παρουσία γενετικών διαταραχών ή η χρήση θρομβωτικών φαρμάκων που διεγείρουν τις διεργασίες πήξης είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΦΘΕ σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Με βάση αυτό, τα αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης όπως FVIII, FIX ή FXI, κ.λπ. είναι γνωστά ως κοινί παράγοντες κινδύνου για την ΦΘΕ.[16]



Εικόνα 6: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε θρόμβωση στον καρκίνο και συγκεκριμένα σε αιματολογικές κακοήθειες.[17]

Επιπλέον, γενετικοί παράγοντες κινδύνου συμμετέχουν στην παθογένεση της ΕΒΦΘ μπορεί να επιδεινώσουν τις καταστάσεις των ασθενών. Για παράδειγμα, το FV Leiden αυξάνει την αντίσταση του FV έναντι της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης-C (APC), η οποία κατά συνέπεια αυξάνει τη θρόμβωση.[18]

Η παρουσία του πολυμορφισμού του παράγοντα II G20210A, που εμφανίζεται στην αμετάφραστη 3' περιοχή του γονιδίου της προθρομβίνης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΒΦΘ αυξάνοντας το επίπεδο της θρομβίνης.[19, 20]

Παράλληλα με αυτούς τους παράγοντες, η συγγενής ανεπάρκεια αντιθρομβίνης είναι μια από τις συγγενείς υπερπηκτικές καταστάσεις, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις, όπως η χειρουργική επέμβαση, προκαλεί DVT.[21]

Από την άλλη πλευρά, η μετάλλαξη στο γονίδιο της τετρα-υδρο-φυλλικής αναγωγάσης (MTHF), η οποία εμφανίζεται σε ανεπάρκειες βιταμινών όπως η Β12 ή το φυλλικό οξύ, μπορεί να οδηγήσει σε υπερομοκυστεϊναιμία και αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης [22].

3.3. ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΦΘΕ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναγνωρίσει τη χημειοθεραπεία ως έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για κατάσταση υπερπηκτικότητας και θρόμβωση. Η ετήσια επίπτωση της ΦΘΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υπολογίζεται σε 11%. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να ανέλθει στο 20% ή υψηλότερο ανάλογα με τον τύπο του φαρμάκου που χορηγείται. Εκτός από τη χημειοθεραπεία, υπάρχουν πολλές άλλες αντινεοπλασματικές και υποστηρικτικές θεραπείες που σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΕ. [23]

Η παθοφυσιολογία των θρομβωτικών επεισοδίων που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλείται από μια ποικιλία μηχανισμών που περιλαμβάνουν ενισχυμένη προπηκτική δράση, μειωμένη σύνθεση αντιπηκτικών, διέγερση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακή βλάβη. Κάποια από τα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο περιγράφονται παρακάτω.

Η θαλιδομίδη έχει αντιαγγειογενετικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Είναι ένα συνθετικό παράγωγο του γλουταμικού οξέος που έχει επιδείξει όφελος στη θεραπεία του ανθεκτικού ή υποτροπιάζοντος πολλαπλού μυελώματος [24] ενώ μελετάται για χρήση σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, οξεία λευχαιμία, μυελοϊνώση με μυελοειδή μεταπλασία και άλλους συμπαγείς όγκους [25-28].

Οι ασθενείς που έλαβαν θαλιδομίδη ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του μυελώματος είχαν λιγότερο από 5% κίνδυνο για την ανάπτυξη της VTE [24] ενώ όταν χορηγείται συνδυαστικά με δεξαμεθαζόνη ο κίνδυνος είναι αυξημένος με τα ποσοστά θρόμβωσης να υπολογίζονται σε 10-20% [29] και 20-40% για όσους τη λαμβάνουν με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα δοξορουβικίνη [30-32]. Η λεναλιδομίδη και η πομαλιδομίδη μπορεί να έχουν παρόμοια αποτελέσματα, αν και υπάρχουν λιγότερα στοιχεία για αυτά τα ανάλογα.

Μια ξεχωριστή *in vitro* έρευνα αποκάλυψε ότι η σισπλατίνη ήταν ικανή να προκαλέσει ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων τα οποία μαζί μπορεί να οδηγήσουν σε μια προθρομβωτική κατάσταση [33].

Τα επίπεδα του παράγοντα Willebrand (vWF), που υποδηλώνουν ενδοθηλιακή βλάβη, συσχετίστηκαν επίσης με την αρτηριακή θρόμβωση που προκαλείται από σισπλατίνη [34, 35].

Η L-ασπαραγινάση είναι αναπόσπαστο συστατικό της χημειοθεραπείας εφόδου για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με Οξεία Λεμφβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ). Σχετίζεται με θρομβωτικά επεισόδια, κυρίως στο φλεβικό σύστημα. Το συγκεκριμένο φάρμακο προκαλεί σημαντική διαταραχή της αιμόστασης και μπορεί να προκαλέσει ελλείψεις του ινωδογόνου, της πρωτεΐνη C, της πρωτεΐνη S, του πλασμινογόνου, κλπ. [36, 37]

Σε μια σειρά 1547 παιδιών που έλαβαν L-ασπαραγινάση ως μέρος της χημειοθεραπείας εφόδου για ΟΛΛ, εμφανίστηκαν θρομβωτικές και/ή αιμορραγικές επιπλοκές σε ποσοστό 2,1% ενώ στους ενήλικες ασθενείς ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων φαίνεται να ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με ΟΛΛ υψηλού κινδύνου [38, 39].

Με την ΦΘΕ έχουν συσχετιστεί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της βλεομυκίνης, της μιτομυκίνης και της χημειοθεραπείας υψηλής δόσης που χρησιμοποιείται για την μεταμόσχευση μυελού των οστών. Όταν δε χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη και βινκριστίνη, έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν ενδοθηλιακή στένωση και αυξημένη προσκόλληση αιμοπεταλίων [40, 41].

Η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών, σκευασμάτων ερυθροποιητίνης και παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη

συχνότητα φλεβικών και αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων λόγω συσσώρευσης αιμοπεταλίων, σε ασθενείς με κακοήθειες. Ο αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) συνήθως χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας σε ασθενείς με συμπαγή ή αιματολογικούς καρκίνους για να μειώσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων[42].

Τα ποσοστά θρόμβωσης που αναφέρονται σε πολλές μελέτες φτάνουν το 13-27% για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ερυθροποιητίνη και χημειο-ακτινοθεραπεία [43, 44].

3.4. ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Οι θρομβωτικές επιπλοκές σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία εμφανίζονται συχνά, επηρεάζοντας σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η οξεία αρτηριακή απόφραξη στην οξεία λευχαιμία περιλάμβανε καρδιακά επεισόδια και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) καθώς και περιφερικές αγγειακές αποφρακτικές διαταραχές. Σε μια προοπτική μελέτη μελέτη των de Stefano et al. που περιλάμβανε 379 ενήλικες ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα οξεία λευχαιμία αναφέρθηκαν 5 αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, ποσοστό θρόμβωσης 6,3% (80% φλεβική και 20% αρτηριακή), με τα μισά από αυτά να είναι παρόντα τη στιγμή της διάγνωσης και τα υπόλοιπα να έχουν εμφανιστεί εντός 6 μηνών από τη διάγνωση. [45, 46].

Στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), η θρόμβωση ως σύμπτωμα κατά τη διάγνωση φτάνει το 9,6% και εμφανίζεται με αιμορραγικά συμπτώματα λόγω της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (DIC). Προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από τα κακοήθη λευκοκύτταρα ενώ ανταποκρίνεται αρκετά καλά σε αποτελεσματική θεραπεία. Σε μια μελέτη με 268 ασθενείς που εμφάνισαν θρόμβωση στην αρχή της νόσου, η αιτία των 3 από τους 68 πρώιμους θανάτους που παρατηρήθηκαν ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η πνευμονική εμβολή.[47]

Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής θρόμβωσης κατά τη διάγνωση είναι σχετικά χαμηλή σε ασθενείς με ΟΛΛ (1,4%), αλλά αυξάνεται σημαντικά με περαιτέρω θεραπεία έως και 10,6%.[46]

Μια μεγάλη αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη της VTE σε 5394 ασθενείς με οξεία λευχαιμία διεξήχθη στην Καλιφόρνια χρησιμοποιώντας τα αρχεία ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες. Η μελέτη έδειξε ότι σε περιπτώσεις ΟΜΛ ή ΟΛΛ, τα περισσότερα συμβάντα συνέβησαν τους πρώτους μήνες από τη διάγνωση της λευχαιμίας. Η συχνότητα της πνευμονικής εμβολής ήταν περίπου 20%, στην ΟΜΛ και 17% σε ΟΛΛ, ενώ η συχνότητα της επιφανειακής φλεβικής θρόμβωσης ήταν 31% στην ΟΜΛ [48].

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, το ποσοστό θρόμβωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν ασπαραγινάση ταυτόχρονα με πρεδνιζόνη ήταν 5,2% με την πλειονότητα των συμπτωματικών επιπλοκών να εντοπίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στις φλέβες των άνω άκρων. [49]

3.5. ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Οι ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ), εάν αντιμετωπιστούν σωστά, έχουν αναμενόμενη διάρκεια ζωής όπως και ο υπόλοιπος γενικός πληθυσμός υπό την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς λαμβάνουν δια βίου θεραπευτικό σχήμα με έναν από τους αναστολείς κινάσης τυροσίνης (TKIs) σε συνδυασμό με αντιθρομβωτική θεραπεία εάν έχουν σημαντική πολυκυτταραιμία στα αρχικά στάδια της νόσου. Διότι οι ασθενείς με ΧΜΛ τείνουν να έχουν κατά τη διάγνωση πάρα πολλά αιμοπετάλια (θρομβοκυττάρωση) τα οποία συχνά δεν λειτουργούν όπως θα έπρεπε με αποτέλεσμα να εμφανίζουν συχνά προβλήματα με αιμορραγία και μώλωπες.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση, οι Haguet et al. διαπίστωσαν ότι το 4,78% των ασθενών με ΧΜΛ ανέπτυξαν συμβάντα απόφραξης αρτηριών με τα TKI νέας γενιάς. Η ακριβής παθοφυσιολογία των TKI που προκαλούν το φαινόμενο της αρτηριακής απόφραξης δεν είναι γνωστή, αλλά έχουν υποθεθεί άμεσες προ-αθηρογόνες και αντιαγγειογενετικές επιδράσεις στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα.[50]

Έτσι, για παράδειγμα, το nilotinib που ανήκει στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, προκαλεί περιφερική αρτηριακή νόσο σε περίπου 10% των ασθενών. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν περιφερική αρτηριακή νόσο αναπτύσσουν αυτή την επιπλοκή νωρίς στη νόσο τους, υποδηλώνοντας ότι υπάρχουν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη περιφερικής αρτηριακής νόσου, που κατά

προτίμηση αφορά κάτω άκρα και μικρά αγγεία, όπως παρατηρείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [51, 52].

3.6. ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΤΟ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Στο μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ, MDS), τα θρομβωτικά επεισόδια δεν φαίνεται να είναι πολύ υψηλότερα από αυτό του γενικού πληθυσμού. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη χαμηλή συχνότητα θρόμβωσης λόγω υψηλής συχνότητας ασθενών με θρομβοπενία και σοβαρή αναιμία. Ωστόσο ο αγγειακός κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά όταν χρησιμοποιούνται χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η θαλιδομίδη ή η λεναλιδομίδη με παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση. Αλλά όταν οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης χρησιμοποιούνται μόνοι στο ΜΔΣ, δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος [53].

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) με απόφραξη καρδιαγγειακών και κοιλιακών αγγείων έχει συσχετιστεί με θρόμβωση στο ΜΔΣ [54].

Η παρουσία της τρισωμίας 8 στο ΜΔΣ έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για εντερικά έλκη και θρόμβωση [55, 56].

Στο άρθρο οι Oshima Tsukasa και συν ανέφεραν ότι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που προκαλείται από θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σχετίζεται με το ΜΔΣ. Σε μια τέτοια περίπτωση παρά τη σοβαρή πανκυτταροπενία και τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που υπάρχει εξαιτίας του ΜΔΣ, χρειάζεται αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία, [57].

3.7. ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Τα θρομβωτικά επεισόδια σε ασθενείς με λέμφωμα παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα, κυρίως λόγω του διαφορετικού τύπου μελέτης (προοπτική ή αναδρομική, με νοσηλευόμενους ή περιπατητικούς ασθενείς), της διαφορετικής έντασης των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων και της διαφορετικής αναλογίας επιθετικών ή ενδιάμεσης κακοήθειας λεμφωμάτων.

Το φορτίο του όγκου και τα σημεία προσβολής είναι μεταβλητές που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την ακριβή εκτίμηση της επίπτωσης της VTE και του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Ο ιστολογικός τύπος καθορίζει επίσης τον κίνδυνο VTE.

Το ευρύ αυτό φάσμα αποτυπώθηκε σε μια μεγάλη αναδρομική ανάλυση ενός κέντρου στην Γερμανία αναλύοντας 1038 ασθενείς με λέμφωμα με το 7,7% από αυτούς να εμφανίζει τουλάχιστον ένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο με τα περισσότερα συμβάντα να συμβαίνουν τους πρώτους μήνες της θεραπείας (εντός 3-6 μηνών) και ελάχιστα πριν ή μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 1: Θρομβοεμβολικά επεισόδια (TE) σε ασθενείς με κακοήγη λέμφωμα ανά κατηγορία. [66]

		Αριθμός ασθενών με Θρομβοεμβολικά Επεισόδια	Ποσοστό Θρομβοεμβολικών επεισοδίων (%)
Σύνολο ασθενών	1038	80	7,70 %
Υψηλού βαθμού NHL	348	37	10,60 %
Χαμηλού βαθμού NHL	485	28	5,77 %
Λέμφωμα Hodgkin	193	14	7,25 %
ΚΝΣ NHL	12	1	8,33 %

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin (HL) μπορεί να αναπτύξουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Κινδυνεύουν ιδιαίτερα όταν οι διευρυμένοι λεμφαδένες στην κοιλιά ή τη λεκάνη συμπιέζουν τις φλέβες που παροχετεύουν τα πόδια. Η παρακολούθηση 5773 ασθενών με νόσο Hodgkin στην Γερμανία που έλαβαν θεραπεία έδειξε ότι τα θρομβωτικά συμβάντα ήταν στο 3,3% και τα περισσότερα από αυτά ήταν φλεβικά. Οι περισσότεροι θρόμβοι (78,9%) εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια

της χημειοθεραπείας και αφορούσαν κυρίως θρομβώσεις στα χέρια και στα πόδια. Εκτός από την θεραπεία, στην συγκεκριμένη μελέτη, μόνο η ηλικία και το κάπνισμα εμφανίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου.[58]

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη ΦΘΕ περιλαμβάνουν το γυναικείο φύλο, την αυξημένη αιμοσφαιρίνη, την αυξημένη κρεατινίνη ορού και τη χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη ή μεθοτρεξάτη ενώ στους πιο συνηθισμένους παράγοντες κινδύνου, ανήκουν η ηλικία, η ακινητοποίηση, οι λοιμώξεις, η CVC και η εντατική χημειοθεραπεία στα λεμφώματα.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, το ποσοστό επίπτωσης για θρόμβωση ήταν 6,4%. Πιο συγκεκριμένα 5,3% και 1,1% για φλεβικά και αρτηριακά συμβάματα, αντίστοιχα. Ωστόσο, τα ειδικά για τη νόσο ποσοστά θρόμβωσης ήταν σημαντικά υψηλότερα για τους ασθενείς με non-Hodgkin λέμφωμα (NHL) έναντι του λεμφώματος Hodgkin - 6,5% και 5,6%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με προχωρημένο NHL είχαν επίσης υψηλότερη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων από ό,τι οι ασθενείς με χαμηλού βαθμού νόσο (8,3% έναντι 6,3%).[59]

Η επίπτωση ΦΘΕ φτάνει το 36% όταν η εντόπιση του πρωτοπαθούς λεμφώματος Β-κυττάρων είναι στο μεσοθωράκιο με τα μισά από τα θρομβωτικά επεισόδια να συμβαίνουν τη στιγμή της διάγνωσης και τα άλλα μισά να εμφανίζονται εντός τεσσάρων μηνών από τη διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας.

Η υψηλότερη όμως συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ αναδείχθηκε σε μια μελέτη ασθενών με λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπου παρατηρήθηκαν θρομβωτικές επιπλοκές στο 59,5% και το 7% ήταν θανατηφόρες [60].

3.8. ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΣΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Υπερπηκτική κατάσταση στο πολλαπλό μύελωμα (ΠΜ) αναγνωρίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1970. Το ΠΜ αποτελεί το 1,6% όλων των περιπτώσεων καρκίνου και το 15% των αιματολογικών κακοηθειών και περιεγράφηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας υψηλού κινδύνου για τη ΦΘΕ. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών και η παθογένεση της θρόμβωσης σχετίζεται στενά με

τις αλλοιώσεις της πήξης και την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τα κακοήθη πλασματοκύτταρα.

Οι Libourel et al. ανέφεραν ότι η αρτηριακή θρόμβωση (στεφανιαία νόσος, εγκεφαλοαγγειακή νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου) εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την χημειοθεραπεία ή και ανοσοθεραπεία εφόδου για ΠΜ και τα ποσοστά θρομβώσεων κυμαίνονταν από 5–12,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Θαλιδομίδη ή το παράγωγό της λεναλιδομίδη. Η χημειοθεραπεία ή τα στεροειδή σε συνδυασμό με αντιαγγειογόνους παράγοντες μπορούν να ενισχύσουν περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο. Παράγοντες όπως η υπέρταση, το κάπνισμα και τα αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII συνέβαλαν στον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης [59]. Η αθροιστική επίπτωση της εγκεφαλοαγγειακής θρόμβωσης στη ΜΜ είναι περίπου 7,45% σε 5 χρόνια [61].

Η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων ήταν 1,98% και 3,4%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 0,57% και 1,7%, σε ασθενείς που έλαβαν μόνο δεξαμεθαζόνη [62].

Μια ακόμη αναδρομική ανάλυση που διεξήχθη σε 1178 ασθενείς επιβεβαίωσε υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο σε ασθενείς που διαγνώστηκαν πρόσφατα και έλαβαν θεραπεία με θαλιδομίδη, αλλά επίσης εντόπισε τη νόσο εξ ελαφρών αλύσσεων (light chain diseases), την αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και την επίκτητη αντίσταση στην APC ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση [63].

Το θρομβογονικό δυναμικό αυτής της κατηγορίας φαρμάκων επιβεβαιώθηκε οριστικά από μια δοκιμή φάσης III με εκ των προτέρων τυχαιοποίηση σε χημειοθεραπεία με ή χωρίς θαλιδομίδη όπου η παρατηρούμενη επίπτωση της ΦΘΕ ήταν σημαντικά υψηλότερη στο σκέλος της θαλιδομίδης (28% έναντι 4%, $P = 0,002$) [64].

Άλλες δυο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ και στην Σουηδία επιβεβαίωσαν αυξημένη επίπτωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και ελαφρά αύξηση της αρτηριακής θρόμβωσης σε ασθενείς με μονοκλωνική γαμμαπάθεια (MGUS) και σε ασθενείς με πολλαπλό μνέλωμα σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. [65, 66]

Ομοίως και η αμυλοείδωση έχει συσχετιστεί συχνά με φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση. Σε μια ομάδα 56 ασθενών με αμυλοείδωση με μέση ηλικία τα 67 έτη, το 11% ανέπτυξε VTE μετά από διάμεσο 12,5 μήνες από τη διάγνωση.[68]

3.9. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AAK) είναι μια μέθοδος θεραπείας των αιματολογικών νοσημάτων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεταμόσχευση αυτόλογων AAK, θα παρουσιάσουν πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων για τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση προετοιμασίας, με αργή ανάκτηση των αιμοπεταλίων στη συνέχεια. Νοσηλεύονται συχνά και έχουν μειωμένη κινητικότητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να έχουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο με επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ 3 και 23,5%.

Αντιθέτως οι ασθενείς που λαμβάνουν αλλογενή μεταμόσχευση AAK αντιπροσωπεύουν μια πολύ διαφορετική ομάδα, διατρέχουν κίνδυνο νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) και έχουν υψηλό κίνδυνο ηπατικής φλεβικής αποφρακτικής νόσου (VOD). Αυτές οι δύο επιπλοκές της αλλογενούς μεταμόσχευσης σχετίζονται με την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων στο πλαίσιο μιας συστηματικής και παρατεταμένης φλεγμονώδους κατάστασης. Οι Zahid et al. εκτίμησαν την σωρευτική επίπτωση της ΦΘΕ σε 4% ενώ μια άλλη πρόσφατη μελέτη κοόρτης αναφέρει επίπτωση ΦΘΕ 5,5% ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση και 7,1% σε δύο χρόνια [69, 70]

Ερευνητές παρατήρησαν ότι μετά τη μεταμόσχευση αλλογενών AAK, παρουσιάστηκε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σε ποσοστό 20% στα νεφρά κατά τον έλεγχο και ένα επιπλέον 15% είχε ενδείξεις αρτηριακής θρομβοεμβολής [71].

Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια των νεφρών πιθανόν να συνδέεται με διάφορους παράγοντες όπως η ολική ακτινοβολία του σώματος, η χρήση αναστολέων καλσινευρίνης (cyclosporine) για προφύλαξη έναντι της νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD), η ιογενής λοίμωξη αλλά και στην αντίδραση της ίδιας της νόσου στην οξεία ή χρόνια μορφή. [72].

Εκτός από νεφρική ανεπάρκεια, οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν νευρολογικά και γαστρεντερικά συμπτώματα. Η αιματηρή διάρροια στη θρομβωτική

μικροαγγειοπάθεια οφειλόμενη στη θεραπεία με αναστολέα καλσινευρίνης, αντιμετωπίζεται με ανταλλαγή πλάσματος και έχει χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης (<50%) και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (>80%) [73].

3.10. ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η PNH είναι μια κατάσταση κατά την οποία η ανεξέλεγκτη δραστηριότητα του συμπληρώματος οδηγεί σε συστηματικές επιπλοκές, κυρίως μέσω της ενδαγγειακής αιμόλυσης και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Προκύπτει μέσω μιας σωματικής μετάλλαξης του γονιδίου της φωσφατιδυλινοσιτόλης γλυκάνης A (PIG-A) στα AAK του μυελού των οστών, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της βιοσύνθεσης της γλυκοζυλοφωσφατιδυλινοσιτόλης-6 (GPI) και ως εκ τούτου ανεπάρκεια όλων των αγκυρωμένων με GPI πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης. [74-76]

Οι μηχανισμοί της θρόμβωσης είναι πολυπαραγοντικοί και εξακολουθούν να μην είναι πλήρως κατανοητοί υπογραμμίζοντας τη σημασία της διαχείρισης της θρόμβωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Είναι πολύ πιθανό να είναι διαφορετικοί από εκείνους άλλων θρομβωτικών διαταραχών. Η ενδαγγειακή αιμόλυση έχει συχνά κατηγορηθεί ότι προκαλεί τα περισσότερα από τα συμπτώματα της PNH, η οποία μέσω παραγόντων όπως η τοξικότητα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και η μείωση του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), έχει εμπλακεί στην έναρξη της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Επίσης, η εξασθένηση του ινωδολυτικού συστήματος και οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί να προκαλέσουν θρόμβωση.

Η πιο συχνή και επίφοβη επιπλοκή της παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας (PNH) είναι η θρόμβωση. Η θρόμβωση στην PNH μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο αν και πιο συχνά είναι φλεβική 80-85% και αρτηριακή στο 15-20%. Φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης σε άτυπες θέσεις, όπως η ηπατική φλέβα (με αποτέλεσμα το σύνδρομο Budd-Chiari, που εμφανίζεται στο 40-44% των ασθενών με PNH), η πνευμονική εμβολή αλλά και οι *in situ* πνευμονικές θρομβώσεις, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οι εγκεφαλικές θρομβώσεις (οβελιαία φλέβα) οι οποίες αποτελούν και τις κύριες αιτίες νοσηρότητας καθώς και θνησιμότητας. Ευθύνονται για περίπου το 40% έως 67% των θανάτων. Επιπλέον, στο

29% έως 44% των ασθενών με PNH έχει αναφερθεί ότι έχουν τουλάχιστον ένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της νόσου τους.[16, 17]

3.11. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Η θρομβοφιλία είναι μια υπερπηκτική κατάσταση που οδηγεί σε θρομβωτική τάση. Η κληρονομική και η επίκτητη θρομβοφιλία είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή. Η επίκτητη θρομβοφιλία είναι πιο συχνή από την κληρονομική θρομβοφιλία και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση ασθενών με θρόμβωση. Ένα σημαντικό ποσοστό περιστατικών θρομβοεμβολής συμβαίνουν σε ασθενείς με καρκίνο και αιματολογικές κακοήθειες και αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η παθογένεση της θρόμβωσης στον καρκίνο, στα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (ΜΥΝ), στο πολλαπλό μύελωμα (ΠΜ) και στην παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) είναι διαφορετική και πολυπαραγοντική και ο θρομβωτικός κίνδυνος ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της κακοήθειας και το στάδιο της νόσου και αυξάνεται με τη συνακόλουθη θρομβωτικούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή. Αυτά τα νοσήματα χαρακτηρίζονται από έντονη θρομβοφιλική διάθεση με ιδιαίτερα επιδημιολογικά, κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά.

Φαίνεται ότι η πιο κοινή κληρονομική μορφή θρομβοφιλίας, ο παράγοντας V Leiden και η μετάλλαξη προθρομβίνης μπορεί να αυξήσουν στο διπλάσιο τον κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς με κακοήθειες σε σύγκριση με τους μη φορείς με καρκίνο. [79]

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην εμφάνιση θρόμβωσης που σχετίζεται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Οι καρκινοπαθείς με θρομβοφιλία που έχουν κεντρικό φλεβικό καθετήρα αποτελούν ειδική ομάδα με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβωτικής εκδήλωσης. Μεταξύ των επίκτητων παραγόντων κινδύνου, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι κοινά σε ασθενείς με καρκίνο, ιδιαίτερα σε λεμφοπολλαπλασιαστικές ασθένειες. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν δεδομένα για την πρωτογενή προφύλαξη από ΦΘΕ σε ασθενείς με καρκίνο με θρομβοφιλία και η προφύλαξη για καρκινοπαθείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες είναι αμφιλεγόμενη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Ένα θρομβωτικό συμβάν μπορεί να είναι πολύ δύσκολο να αντιμετωπιστεί, σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία. Στους ασθενείς με λευχαιμία, μελέτες έδειξαν ότι η πρόγνωση δεν επηρεάζεται σημαντικά. Μια τέτοια μελέτη είναι η αναδρομική μελέτη των Ziegler et al. [80], στην οποία η ΦΘΕ πριν ή κατά τη στιγμή της διάγνωσης της οξείας λευχαιμίας δεν συσχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση και η φλεβική θρομβοεμβολή εμφανίστηκε σε όλους τους υποτύπους οξείας λευχαιμίας, αλλά ήταν πιο συχνός στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία. Όμως σε μια μελέτη ασθενών με διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων, η εμφάνιση κάποιας θρομβωτικής επιπλοκής συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση [81].

Η επίδραση της φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης στην επιβίωση σε μια πληθυσμιακή μελέτη 9.399 ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα έδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν σχεδόν 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου εντός ενός έτους μετά τη διάγνωση της θρόμβωσης (σε σύγκριση με ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα χωρίς θρόμβωση) και 2,1 φορές υψηλότερο κίνδυνο μέσα στα πρώτα δέκα χρόνια. Ως εκ τούτου, τα ευρήματά, επιβεβαιώνουν ότι η θρόμβωση σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα είναι μια σοβαρή επιπλοκή και ότι αυξάνει τη θνησιμότητα.[82]

Σε ασθενείς με MM που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή σε θεραπεία με IMiDs, η ανάπτυξη της ΦΘΕ δεν επηρέασε την επιβίωση [83,84]. Ίδια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε μελέτες που έγιναν στον αμερικανικό και στον σουηδικό πληθυσμό στις οποίες οι θρομβωτικές επιπλοκές δεν είχαν καμία επίδραση στην επιβίωση των ασθενών με MM ή στους ασθενείς με MGUS που εξελίχθηκαν σε MM. Ωστόσο, η θρόμβωση συσχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση σε ασθενείς με MGUS [85,86].

Η απουσία προγνωστικής αξίας της ΦΘΕ σε λευχαιμία ή στο MM μπορεί να εξηγηθεί λαμβάνοντας υπόψη ότι ενώ σε συμπαγείς όγκους η δοκιμή μεταστατικής εξάπλωσης εμφανίζεται στις πιο προχωρημένες φάσεις, στη λευχαιμία ή στο μυέλωμα, η νόσος είναι σχεδόν πάντα διάχυτη από την αρχή και αυτό το χαρακτηριστικό δεν μεταφράζεται σε μια πιο επιθετική συμπεριφορά.

Αντιθέτως σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα φαίνεται να εμφανίζεται μετά από ένα θρομβωτικό επεισόδιο στις περιπτώσεις της αμυλοείδωσης με την διάμεση επιβίωση να είναι στους 3 μήνες σε ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση και στους 16 μήνες σε άτομα με φλεβική θρόμβωση [87].

4.2. ΠΡΟΛΗΨΗ ΦΘΕ ΣΤΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ.

Η πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών σε αιματολογικές κακοήθειες παραμένει ένα δύσκολο ζήτημα εξαιτίας του πολύ υψηλού κινδύνου αιμορραγίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι αιμορραγικές επιπλοκές που σχετίζονται με αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία δημιουργούν ιδιαίτερα προβλήματα στους αιματολογικούς ασθενείς επειδή είναι θρομβοπενικοί για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.

Η έλλειψη επαρκών μελετών και το γεγονός ότι οι τρέχουσες οδηγίες δεν ισχύουν για όλα τα αιματολογικά νοσήματα, καθιστούν αμφιλεγόμενη την αντιθρομβωτική προφύλαξη σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

Πρόσφατα, μια προοπτική τυχαιοποιημένη δοκιμή μελέτησε την αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB), της βαρφαρίνης (σταθερή χαμηλή δόση ή πλήρης δόση) και της ασπιρίνης για προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (IMiDs) δηλαδή με θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή πολυπαραγοντική χημειοθεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη για θρομβωτικά επεισόδια. Η ασπιρίνη είναι γενικά αποδεκτή για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων και χωρίς θρομβωτικούς παράγοντες κινδύνου. Αντιθέτως σε ύπαρξη προηγούμενων επεισοδίων ή 2 ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου συνίσταται αντιπηκτική προφύλαξη με HXMB ή βαρφαρίνη για τουλάχιστον 4 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια μετάβαση σε ασπιρίνη μετά από αυτή την περίοδο. [88]

4.3. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ.

Η πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών σε αιματολογικές κακοήθειες παραμένει ένα δύσκολο ζήτημα και δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές βασισμένες σε στοιχεία. Τα λίγα διαθέσιμα δεδομένα στη βιβλιογραφία προέρχονται συνήθως από υποαναλύσεις δοκιμών στις οποίες θρομβωτικές επιπλοκές ή η προφύλαξη τους δεν συμπεριλήφθηκαν στα τελικά σημεία. Η θρόμβωση είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου σε καρκινοπαθείς και ο καρκίνος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΦΘΕ, λόγω της ενεργοποίησης της πήξης, της χρήσης μακροχρόνιου κεντρικού φλεβικού καθετήρα (CVC) των θρομβογόνων επιδράσεων της χημειοθεραπείας και των αντιαγγειογενετικών φαρμάκων.

Αν και περιορισμένες οι διαθέσιμες κλινικές δοκιμές, είναι ενθαρρυντικές για την ευεργετική επίδραση της αντιπηκτικής θεραπείας στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο. Πρωτογενής αντιθρομβωτική προφύλαξη συνήθως δίνεται σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο οι κατευθυντήριες γραμμές (American Society of Clinical Oncology) και NCCN (National Comprehensive Cancer Network) συνιστούν προφύλαξη για όλους ασθενείς με καρκίνο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας [89].

Οι οδηγίες αυτές δεν συστήνουν την προφύλαξη σε περιπατητικούς ασθενείς με καρκίνο και καλύπτουν μόνο ένα μικρό μέρος της ογκοαιματολογικών ασθενών. Εξαιρέση αποτελούν μόνο οι περιπατητικοί ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που λαμβάνουν θεραπεία με θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη. Σε αυτή την ομάδα ασθενών συνιστούν προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ή προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης (INR 2-3) [90,91].

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους θεωρούνται ασφαλέστερες επίσης για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, τείνουν να είναι πιο αποτελεσματικές και ασφαλέστερες από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) στη βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο και δεν χρειάζονται εργαστηριακή παρακολούθηση. Σε αντίθεση με τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, οι VKA που έχουν ένα στενό θεραπευτικό παράθυρο, πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα και η θεραπεία με αυτά απαιτεί τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, και η προφύλαξη με HXMB απαιτεί αυστηρή παρακολούθηση της

νεφρικής λειτουργίας και των αιμοπεταλίων για τη έγκαιρη διάγνωση επιπλοκών. Συστήνεται η προσωρινή αναστολή τους όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι <50.000/microL.

Τα τελευταία χρόνια ελκυστική εναλλακτική λύση στις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους αποτελούν τα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral AntiCoagulants) για τη μακροχρόνια θεραπεία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο καθώς αποφεύγουν την επιβάρυνση των καθημερινών ενέσεων. Μεγάλες τυχαίοποιημένες δοκιμές έδειξαν ότι τα DOACs ήταν τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικά με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ενώ έμμεσες συγκρίσεις έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφάλειας των DOAC ήταν συγκρίσιμα με αυτά των ΗΧΜΒ.[92] Ωστόσο, τα DOAC παρουσιάζουν ορισμένες σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά σε ασθενείς με κακοήθειες, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική τους, θέτοντας σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους.

Η ασπιρίνη έχει χρησιμοποιηθεί και αυτή ευρέως σε πρωτόκολλα με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη με τις αναφορές από διαφορετικά κέντρα να κυμαίνεται από 3% έως 19% [93,94].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αν και υπάρχει έλλειψη δεδομένων που αφορούν τη θρόμβωση σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, φαίνεται ότι υπάρχει στενή αλληλεπίδραση μεταξύ της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και του καρκίνου. Οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες συνδέονται με ένα διαταραγμένο αιμοστατικό σύστημα με αποτέλεσμα να έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων, ιδιαίτερα κατά τη διάγνωση και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χημειοθεραπεία, ασπαραγινάση ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα με σημαντικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα αυτών των ασθενών.

Η συχνότητα των θρομβωτικών επεισοδίων είναι μεταβλητή και ο κίνδυνος αυτός ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της αιματολογικής κακοήθειας και τον υπότυπο ή την ιστολογική της μορφή αλλά και από την παρουσία εγγενών παραγόντων θρομβωτικού

κινδύνου όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η πρόσφατη νοσηλεία και το προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό. Η παθογένεση της θρομβοεμβολικής νόσου σε αιματολογικές κακοήθειες είναι πολυπαραγοντική. Προπηκτικοί, ινωδολυτικοί ή πρωτεολυτικοί παράγοντες που προέρχονται από καρκινικά κύτταρα και φλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν την ενεργοποίηση της πήξης, και η χημειοθεραπεία και τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων σε ασθενείς με λέμφωμα, οξεία λευχαιμία και πολλαπλό μυέλωμα κ.α. Συνεπώς, απαιτείται θρομβοπροφύλαξη και μάλιστα στοχευμένη για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Όμως όλοι αυτοί οι παράγοντες καθιστούν πιο δύσκολη τη διαχείριση μιας αντιπηκτικής ή αντισυγκολλητικής των αιμοπεταλίων θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Είναι οπότε απαραίτητη η συνεχής αξιολόγηση και η τακτική επαναξιολόγηση αυτών των παραγόντων κινδύνου, της κατάστασης του ασθενούς και της αστάθειας των θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση συγκεκριμένων κλινικο-βιολογικών εργαλείων, γενετικές εξετάσεις και εξειδικευμένες λειτουργικές εξετάσεις της πήξης και των αιμοπεταλίων ανά τύπο αιματολογικής κακοήθειας με στόχο τη βελτιστοποίηση της πρόληψης και θεραπείας των θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Η ενσωμάτωση βιοδεικτών υπερπηκτικότητας στα προτεινόμενα μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου για ΦΘΕ θα βελτιώσει την ικανότητά τους να εντοπίζουν ασθενείς που είναι κατάλληλοι για φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη. Το αποτελεσματικό και ασφαλές αντιπηκτικό για την πρόληψη και τη θεραπεία της ΦΘΕ είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες, με στόχο τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Ωστόσο απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές, με στόχο ομάδες ασθενών ομοιογενών ως προς τον τύπο του καρκίνου, το στάδιο της νόσου και το προσδόκιμο ζωής ώστε να αντιμετωπίσουν ορισμένα ζητήματα σχετικά με τη βέλτιστη δόση, το χρονοδιάγραμμα και τη διάρκεια της θεραπείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Ashorobi D, Atif Ameer M, Fernandez. R.** Thrombosis. Last Update. 2022 July 11 (είναι βιβλίο να δώ πως γραφεται)
2. **Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti M S, and Martinelli I.** Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011 Apr; 9(2): 120–138.)
3. **Schmaier H A.** Physiologic Activities of the Contact Activation System. *Thromb Res.* 2014 May; 133(0 1): S41–S44.
4. **Szelenberger R, Kacprak M, Bijak M, et al.,** Blood platelet surface receptor genetic variation and risk of thrombotic episodes. *Clinica Chimica Acta.* Volume 496, September 2019, Pages 84-92
5. **Gordon D. O. Lowe.** Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *British Journal of Haematology.* 2008 Feb; Volume 140, Issue 5 p. 488-495
6. **Kumar R D, Hanilin E, Glurich et al.,** Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *Clin Med Res.* 2010 Dec; 8(3-4): 168–172.
7. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003 Sep-2004 Dec;33(5-6):449-54.
8. **Ahmed I, Majeed A & Powell R.** Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007 Sep; 83(983): 575–582.
9. **Warkentin T E.** Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999 Aug;82(2):439-47.
10. **Franchini M** (2015) Thromboembolic risk in hematological malignancies. *Clin Chem Lab Med* 53(8):1139–1147
11. **Castelli R, Ferrari B, Cortelezzi A, Guariglia A.** Thromboembolic complications in malignant haematological disorders. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010 Jul;8(4):482-94.
12. **Saamir A Hassan, Nicolas Palaskas, Peter Kim, Cezar Iliescu et al.,** Chemotherapeutic Agents and the Risk of Ischemia and Arterial Thrombosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2018 Feb 8;20(2):10.
13. **Lee AY, Levine MN.** Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107:I17–I21

14. **Prandoni P, Falanga A, Piccioli A.** Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005 Jun;6(6):401-10.
15. **Nickel K.F., Labberton L., Long A.T.** The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies. *Thromb Res.* 2016;141:S4-7. Suppl 2
16. **Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, et al** (2002) Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 113(8):636–642.
17. **Colombo R, Gallipoli P, Castelli R.** Thrombosis and Hemostatic Abnormalities in Hematological Malignancies. Volume 14, Issue 6, December 2014, Pages 441-450
18. **Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, Minar E, et al** (2002) The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 162(20):2357–2360
19. **Kyrle PA, Eichinger S** (2005) Deep vein thrombosis. *Lancet* 365(9465):1163–1174
20. **Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, Mannucci P** (2007) Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost* 5(1):98–101
21. **Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek FW, Meijer K** (2018) Risk of venous thrombosis in antithrombin deficiency: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Semin Thromb Hemost.*
22. **Cantu C, Alonso E, Jara A, Martínez L, Ríos C, de ML Fernandez et al** (2004) Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 35(8):1790–1794
23. **Haddad C. T & Greeno W. E.** Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research.* Volume 118, Issue 5, 2006, Pages 555-568
24. **Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al.** Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565 –71.

25. **Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, et al.** Thalidomide produces transfusion Chemotherapy-induced thrombosis 565 independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001; 98:958 – 65.
26. **Dimopoulos M, Zomas A, Viniou N, Grigoraki V, Galani E, Matsouka C, et al.** Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with thalidomide [Comment]. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3596 – 601.
27. **Steins M, Padro T, Bieker R, Ruiz S, Kropff M, Kienast J, et al.** Efficacy and safety of thalidomide in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2002;99(3):834 – 9.
28. **Barosi G, Grossi A, Comotti B, Musto P, Gamba G, Marchetti M.** Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2001;114(1):78 – 83.
29. **Rajkumar S, Hayman S, Gertz M, Dispenzieri A, Lacy M, Greipp P, et al.** Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:4319 – 23.
30. **Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal A, et al.** Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614 – 5.
31. **Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A, et al.** Thrombogenic activity of doxorubicin in multiple myeloma patients receiving thalidomide: implication for therapy. *Blood* 2002;100(4):1168 – 71.
32. **Horne III M, Figg W, Arlen P, Gulley J, Parker C, Lakhani N, et al.** Increased frequency of venous thromboembolism with the combination of docetaxel and thalidomide in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Pharmacotherapy* 2003;3:315 – 8.
33. **Togna G, Togna A, Franconi M, Caprino L.** Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res* 2000;99:503 – 9
34. **Cool R, Herringon J, Wong L.** Recurrent peripheral arterial thrombosis induced by cisplatin and etoposide. *Pharmacotherapy* 2002;22(9):1200 – 4.
35. **Licciarello J, Moake J, Rudi C, Karp D, Hong W.** Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology* 1985;42:296 – 300.

36. **Ramsay N, Coccia P, Krivit W, Nesbit M, Edson J.** The effect of l-asparaginase on plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1977;40:1398 – 401.
37. **Alberts S, Bretscher M, Wiltsie J, O’Neill B, Mokri B, Witzig T.** Thrombosis related to the use of l-asparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia: a need to consider coagulation monitoring and clotting factor replacement. *Leuk Lymphoma* 1999;32:489 – 96.
38. **Priest JR, Ramsay NK, Steinherz PG, et al.** A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1982; 100:984.
39. **Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, et al.** Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol* 2005; 129:803.
40. **Falanga A.** Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998;28(Suppl. 3):50 – 60.
41. **Nicholson G, Custead S.** Effects of chemotherapeutic drugs on platelet and metastatic tumour cell—endothelial cell interactions as a model for assessing vascular integrity. *Cancer Res* 1985;45:331 – 6
42. **Nadir Y, Hoffman R, Brenner B:** Drug-related thrombosis in hematologic malignities. *Rev Clin Exp Hematol.* 2004, 8: E4-
43. **Dusenbery K, McGuire W, Holt P, Carson L, Fowler J, Twigg L, et al.** Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1079 – 84.
44. **Levy R, Liu P, Greer B, Robinson III W, Chang P, Wynn R, et al.** Recombinant human erythropoietin as an adjunct to radiation therapy and cisplatin for Stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004;95:145 – 51
45. **Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, Fisher SI.** Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res.* 2013;131(4):281–289.
46. **De Stefano V, Sora F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al.** The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost.* 2005;3(9):1985–1992.

47. **Montesinos P, de la Serna J, Vellenga E, Rayon C, Bergua J, Parody R et al** (2006) Incidence and risk factors for thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia. Experience of the PETHEMA LPA96 and LPA99 protocols. *Am Soc Hematol*
48. **Mantha S, Tallman MS, Soff GA.** What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol.* 2016;23(2):121–126.
49. **Tallman MS, Altman JK.** How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2009;114(25):5126–5135.
50. **Haguet H, Douxfils J, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné J-M.** Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):5–12.
51. **Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, Dombret H, Trawinska MM, Herndlhofer S, et al.** Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1347–1348
52. **Aboyans V, Lacroix P, Criqui MH.** Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50(2):112–125.
53. **Smith SW, Sato M, Gore SD, Baer MR, Ke X, McNally D, et al.** Erythropoiesis-stimulating agents are not associated with increased risk of thrombosis in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2012;97(1):15–20.
54. **Perez L, Ramappa P, Guzman JA.** Myocardial injury in thrombotic thrombocytopenic purpura: a frequent, perplexing complication. *Int J Cardiol.* 2008;128(2):257–260.
55. **Chen HC, Chiu YM.** Large-vessel thrombosis in intestinal Behçet's disease complicated with myelodysplastic syndrome and trisomy 8. *World J Gastroenterol.* 2012;18(10):1137–1140.
56. **Kimura S, Kuroda J, Akaogi T, Hayashi H, et al.,** Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis-Behçet's syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2001 Jun;42(1-2):115-21.
57. **Oshima T, Ikutomi M, Shinohara H, Ishiwata J, Fukino K, Amaki T, et al.** Acute myocardial infarction caused by thrombotic microangiopathy complicated with myelodysplastic syndrome. *Int Heart J.* 2016;57(5):634–636.

58. **Borchmann S, Müller H, Hude I, Fuchs Mel al.**, Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Annals of Oncology*. Volume 30, Issue 8, August 2019, Pages 1329-1334
59. **Libourel EJ, Sonneveld P, van der Holt B, de Maat MP, Leebeek FW.** High incidence of arterial thrombosis in young patients treated for multiple myeloma: results of a prospective cohort study. *Blood*. 2010;116(1):22–26.
60. **Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T.** High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer Sep. 15 2003;98(6):1239–42.*
61. **Lee GY, Lee YT, Yeh CM, Hsu P, Lin TW, Gau JP, et al.** Risk of stroke in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Hematol Oncol*. 2016
62. **Li W, Cornell RF, Lenihan D, Slosky D, Jagasia M, Piazza G, et al.** Cardiovascular complications of novel multiple myeloma treatments. *Circulation*. 2016;133(9):908–912.
63. **Elice F, Fink L, Tricot G, Barlogie B, Zangari M.** Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006;134(4):399–405.
64. **Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al.** Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98(5):1614–5
65. **Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Björkholm M, et al.** Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* Nov. 1 2008;112(9):3582–6.
66. **Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al.** Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* Jun. 17 2010;115(24):4991–8.
67. **Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, et al.,** Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25; 92(8): 1349–1351.

68. **Srkalovic G, Cameron MG, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA.** Incidence and risk factors of venous thromboembolism (VTE) in patients with amyloidosis. *Int Semin Surg Oncol Sep. 2* 2005;2:17.
69. **Zahid M.F., Murad M.H., Litzow M.R.** Venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016;95:1457-1464.
70. **Kekre N., Kim H.T., Ho V.T.** Venous thromboembolism is associated with graft-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2017;102:1185-1191. Versus
71. **Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR** (2009) Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 4(2):345–353.
72. **Garcia-Martin P, Alarcon-Payer C, Lopez-Fernandez E, Moratalla L, Romero A, Sainz J et al** (2015) Transplantation-associated thrombotic microangiopathy in patients treated with sirolimus and cyclosporine as salvage therapy for graft-versus-host disease. *Ann Pharmacother* 49(9):986–994.
73. **Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M et al** (2005) Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 11(8):571–575
74. **Hillmen P, Hows JM, Luzzatto L.** Two distinct patterns of glycosylphosphatidylinositol (GPI) linked protein deficiency in the red cells of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria., *Br J Haematol*, 1992, vol. 80 3(pg. 399-405)
75. **Nakakuma H, Nagakura S, Horikawa K, et al.** Interleukin-2-dependent T-cell lines established from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients., *Blood*, 1994, vol. 84 1(pg. 309-314)
76. **Schubert J, Uciechowski P, Delany P, Tischler HJ, Kolanus W, Schmidt RE.** The PIG-anchoring defect in NK lymphocytes of PNH patients., *Blood*, 1990, vol. 76 6(pg. 1181-1187)
77. **A. Hill, R.J. Kelly, P. Hillmen.** Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 121 (25) (2013), pp. 4985-4996

78. **Hillmen P., Muus P., Duhrsen U., Risitano A., Schubert J., Luzatto L., et al.** (2007) Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 110: 4123–4128.
79. **Blom W.J., Doggen M.C, Osanto S, Rosendaal R.F.** Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715-22.
80. **Ziegler S., Sperr W.R., Knöbl, P., Lehr S., Weltermann A., Jäger U., et al.** Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. *Thromb Res*, 115 (1–2) (2005), pp. 59-64
81. **Komrokji R.S., Uppal N.P., Khorana A.A., Lyman G.H., Kaplan K.L., Fisher R.I., et al.** Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 47 (6) (Jun. 2006), pp. 1029-1033
82. **Kristinsson Y.S., Pfeiffer M.R, Björkholm M., Schulman S., Landgren O.** Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1603-7.
83. **Zangari M, Barlogie B, Cavallo F, Bolejack V, Fink L, Tricot G.** Effect on survival of treatment-associated venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* Oct. 2007;18(7):595–8.
84. **Zangari M, Tricot G, Polavaram L, Zhan F, Finlayson A, Knight R, et al.** Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *J Clin Oncol* Jan. 1 2010;28(1):132–5
85. **Kristinsson S.Y., Pfeiffer R.M., Björkholm M., Goldin L.R., Schulman S., Blimark C., et al.** Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* Jun. 17 2010;115(24):4991–8.
86. **Kristinsson S.Y., Fears T.R., Gridley G., Turesson I., Mellqvist U.H., Björkholm M., et al.** Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* Nov. 1 2008;112(9):3582–6.
87. **Halligan C.S., Lacy M.Q., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Witzig T.E., Lust J.A., et al.** Natural history of thromboembolism in AL amyloidosis. *Amyloid* Mar. 2006;13(1): 31–6.

88. **Palumbo A., Cavo M., Brinthen S., et al.** Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:986-93.
89. **Farge D, Durant C, Villiers S, Long A, Mahr A, Marty M, et al.** Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thromb Res Apr.* 2010;125(Suppl 2):S108–16.
90. **Lyman G.H., Kuderer N.M.,** American Society of Clinical Oncology. Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: the American Society of Clinical Oncology Guidelines. *Thromb Res Apr.* 2010;125(Suppl 2):S120–7.
91. **Mandalà M., Labianca R.** European Society for Medical Oncology. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO clinical recommendations for prevention and management. *Thromb Res Apr.* 2010;125(Suppl 2):S117–9
92. **Mahé I, Elalamy I, Gerotziapas G, et al.** Erratum: Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Beyond HOKUSAI. *TH Open.* 2019 Nov 5;3(4):e348-e349.
93. **Zonder J.A., Barlogie B, Durie B.G., McCoy J., Crowley J., Hussein M.A.** Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood Jul. 1* 2006;108(1):403.
94. **Rajkumar S.V., Hayman S.R., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Geyer S.M., Kabat B., et al.** Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106(13):4050–3.