

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

### Θρόμβωση και καρκίνος

Οι νεοπλασίες και η υπερπηκτικότητα αποτελούν δύο από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκόσμια. Αν και η σχέση τους επισημάνθηκε από τα μέσα του 19ου αιώνα, η προσπάθεια για αποσαφήνιση των πολύπλοκων μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων απέδωσε μόνο κατά την τελευταία τριακονταετία. Ο κίνδυνος θρόμβωσης στους καρκινοπαθείς είναι γενικά 4–6 φορές μεγαλύτερος απ' ό,τι στο λοιπό πληθυσμό και εξαρτάται από παράγοντες σχετιζόμενους με τον ασθενή, τη νόσο και τη θεραπεία της. Η ύπαρξη νεοπλασίας επιδρά και στις τρεις παραμέτρους της τριάδας του Virchow: Ροή αίματος, αιμοστατικό μηχανισμό και ενδοθήλιο. Το καρκινικό κύτταρο επάγει την υπερπηκτικότητα μέσω παραγωγής προπηκτικών, αντινωδολυτικών και προσυσσωρευτικών παραγόντων, αλλά και μέσω έκλυσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ ουσίες όπως ο ιστικός παράγοντας δημιουργούν μέσω μηχανισμών πηκτικο-εξαρτώμενων και πηκτικο-ανεξάρτητων ένα φαύλο κύκλο, όπου η ανάπτυξη του όγκου προάγει τη θρόμβωση, η θρόμβωση ευοδώνει τη μετανάστευση σε απομακρυσμένες θέσεις και αυτή με τη σειρά της επιτείνει τη θρομβοφιλική διάθεση. Το φάσμα των κλινικών και των εργαστηριακών εκδηλώσεων της σχετιζόμενης με τον καρκίνο θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ) είναι ευρύτατο. Τα τελευταία έτη καταβάλλεται προσπάθεια κατάρτισης προγνωστικών συστημάτων για την κατηγοριοποίηση των καρκινοπαθών σε ομάδες επικινδυνότητας αναφορικά με την εμφάνιση ΘΕΝ, με απώτερο σκοπό τη στοχευμένη εφαρμογή προληπτικής αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ταυτόχρονα, προτείνονται κατευθυντήριες γραμμές για την προφύλαξη και τη θεραπεία της ΘΕΝ, οι οποίες προκύπτουν από μεγάλες τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες που συγκρίνουν μοντέλα αντιπηκτικής αγωγής, αλλά και ερευνούν την αντινεοπλασματική δράση των αντιπηκτικών παραγόντων.

#### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος και η θρόμβωση αποτελούν δύο μείζονες νοσηρές καταστάσεις στο σύγχρονο κόσμο. Η μεταξύ τους σχέση πρωτοπεριγράφηκε το 1823 από τον de Bouillaud, ο οποίος παρατήρησε περιφερικό οίδημα στα πόδια καρκινοπαθούς ασθενούς του και υπέθεσε ότι το οίδημα αυτό προερχόταν από τη στάση αίματος στις φλέβες, λόγω θρόμβων ινικής που είχαν δημιουργηθεί κατά τη διάρκεια της καρκινοματώδους διαδικασίας. Το 1865, ο Armand Trousseau επιβεβαίωσε τη σχέση μεταξύ καρκίνου και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΦΘ) και ονόμασε το σύνδρομο "phlegmasia alba dolens" (λευκή, επώδυνη φλεγμονή). Σημείωσε τότε ότι «η χωρίς λόγο θρόμβωση είναι συνήθης στους πάσχοντες από καρκίνο», λόγω της «ιδιαιτέρης κράσης του αίματός τους». Δύο έτη αργότερα, ο ίδιος εμφάνισε ιδιοπαθή ΕΦΘ και μετά από ένα εξάμηνο απεβίωσε λόγω καρκίνου του στομάχου. Περίπου 10 έτη

αργότερα ο Billroth επιβεβαίωσε ιστολογικά την ύπαρξη θρόμβων ινικής σε χειρουργικά εξαιρεθέντες κακοήθεις όγκους.

Από τότε, πολλές μελέτες έχουν καταδείξει την ύπαρξη της εν λόγω σχέσης. Σήμερα πλέον είναι γνωστό ότι η θρόμβωση στον καρκινοπαθή –άλλως επονομαζόμενη και «σύνδρομο Trousseau»– δεν είναι επιφανόμενο ούτε τυχαίο γεγονός, αλλά, αντίθετα, είναι θεμελιώδες γεγονός, σχετιζόμενο άμεσα με την καρκινική μετατροπή. Καρκίνος και θρόμβωση συνδέονται με σχέση αμφίδρομη, με αποτέλεσμα αφ' ενός το αυξημένο ποσοστό θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των διαγνωσμένων καρκινοπαθών, αλλά και –αντίστροφα– τη συχνότερη ύπαρξη λανθάνοντος καρκίνου μεταξύ των ασθενών με ιδιοπαθή θρόμβωση.<sup>1</sup>

#### 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ)

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(3):298–315  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(3):298–315

A. Αργυρού,<sup>1</sup>  
A. Γιαλεράκη,<sup>2</sup>  
A. Γάφου,<sup>1</sup>  
E. Μερκούρη,<sup>2</sup>  
A. Τραυλού<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας,  
Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς  
«Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα  
<sup>2</sup>Αιματολογικό Εργαστήριο και Υπηρεσία  
Αιμοδοσίας, Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

Thrombosis and cancer

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Αντιπηκτική αγωγή  
Θρόμβωση  
Καρκίνος  
Πρόγνωση

Υποβλήθηκε 5.11.2013  
Εγκρίθηκε 19.11.2013

είναι σημαντικά αυξημένος μεταξύ καρκινοπαθών ασθενών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>2</sup> Περίπου 20% όλων των νέων επεισοδίων φλεβοθρόμβωσης σχετίζονται με υποκείμενο καρκίνο, ενώ περίπου 26% των περιπτώσεων καρκίνου παρουσιάζουν ιδιοπαθή ΘΕΝ.<sup>3</sup> Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΘΕΝ είναι τετραπλάσιος μεταξύ των ασθενών με ενεργό κακοήθεια συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, ενώ καθίσταται έως και εξαπλάσιος μεταξύ όσων λαμβάνουν χημειοθεραπεία.<sup>2,4,5</sup>

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΘΕΝ σε καρκινοπαθείς ασθενείς μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει της συσχέτισής τους με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, της νόσου αυτής καθ' εαυτή και της θεραπείας της νόσου.

Από τους σχετιζόμενους με τον ασθενή παράγοντες, μολονότι η ηλικία και η εθνικότητα δεν αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου, ωστόσο έχει παρατηρηθεί τάση για αυξημένη εμφάνιση ΘΕΝ σε άτομα Καυκάσιας φυλής<sup>3</sup> και ηλικίας >65 ετών. Επί πλέον, οι γυναίκες τείνουν να εκδηλώνουν φλεβικές θρομβώσεις περισσότερο από τους άνδρες,<sup>3</sup> οι οποίοι εμφανίζουν περισσότερες αρτηριακές θρομβώσεις συγκριτικά με τις γυναίκες. Το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ένα δεύτερο επεισόδιο ακόμη κι αν ο ασθενής τελεί υπό προφυλακτική αγωγή με αντιπηκτικά, και ο κίνδυνος επανεμφάνισης παραμένει για πολλά χρόνια μετά το αρχικό συμβάν. Η παχυσαρκία, η ελαττωμένη κινητοποίηση και η ύπαρξη συνοδών παθολογικών καταστάσεων (καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση, ψυχιατρικές νόσοι) αυξάνουν ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο ΘΕΝ στους καρκινοπαθείς.<sup>5</sup> Όσον αφορά στην επίδραση της θρομβοφιλικής προδιάθεσης του ασθενούς, αν και αναφέρεται ύπαρξη συσχέτισης της μετάλλαξης G20210A, καθώς και της μετάλλαξης G1691A (FV Leiden) με αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης στους καρκινοπαθείς, ωστόσο τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών που ασχολούνται με το συγκεκριμένο θέμα είναι αντικρουόμενα.<sup>6,7</sup>

Όσον αφορά στις σχετιζόμενες με τον καρκίνο παραμέτρους, η εντόπιση της κακοήθειας αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΘΕΝ. Αν και οι υπάρχουσες μελέτες δεν έχουν απολύτως συγκρίσιμα αποτελέσματα –λόγω του γεγονότος ότι οι περισσότερες παρακολουθούν ασθενείς με επιθετικότερους τύπους καρκίνου που έχουν μεν υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ΘΕΝ, αλλά έχουν και μικρότερη επιβίωση, άρα και λιγότερο διάστημα παρακολούθησης– είναι σαφές ότι η ΘΕΝ εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα που πάσχουν από καρκίνο του παγκρέατος, του εγκεφάλου, του στομάχου και των ωθηκών. Αντίθετα, η συχνότητα ΘΕΝ είναι χαμηλότερη μεταξύ των πασχόντων από καρκίνο προστάτη, μαστού και

μελάνωμα.<sup>8</sup> Το στάδιο της νόσου διαδραματίζει και αυτό σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση θρομβωτικών επιπλοκών: Ασθενείς με εντοπισμένη νόσο παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ΘΕΝ συγκριτικά με εκείνους που πάσχουν από νόσο με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι τελευταίοι εμφανίζουν έως και 20πλάσιο κίνδυνο ΘΕΝ σε σχέση με τους μη καρκινοπαθείς.<sup>6</sup> Κατ' αντίστοιχο τρόπο, ο κίνδυνος εμφάνισης ΘΕΝ αυξάνει στις περιπτώσεις βιολογικά επιθετικών όγκων, οι οποίοι εμφανίζουν πρώιμες μεταστάσεις ήδη κατά την πρωτοδιάγνωση ή ταχύτατα μετά από αυτή,<sup>8,9</sup> είτε υποτροπιάζουν μετά από περίοδο ύφεσης, είτε μεταπίπτουν σε μια πιο επιθετική μορφή.<sup>10</sup> Ρόλο στην πιθανότητα εμφάνισης ΘΕΝ στους καρκινοπαθείς διαδραματίζει και το διάστημα μετά από την πρωτοδιάγνωση της κακοήθειας. Συγκεκριμένα, η επίπτωση ΘΕΝ είναι υψηλότερη κατά τους 3 πρώτους μήνες μετά από τη διάγνωση του καρκίνου και βαίνει μειούμενη κατά το επόμενο διάστημα,<sup>5,6,9</sup> κυρίως μεταξύ των ασθενών με μεταστατική νόσο.

Οι σχετιζόμενες με την αντιμετώπιση του καρκίνου παράμετροι αφορούν σε ένα ευρύ φάσμα παρεμβάσεων, το οποίο περιλαμβάνει τις χειρουργικές επεμβάσεις, τη χρήση αντινεοπλασματικής αγωγής (συμβατική χημειοθεραπεία, αντιαγγειογενετικοί παράγοντες, ορμονοθεραπεία), την ευρύτερη υποστηρικτική αγωγή (χρήση αυξητικών παραγόντων, μεταγγίσεις παραγώγων αίματος), αλλά και τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Χαρακτηριστική είναι η αύξηση του κινδύνου για ΘΕΝ έως και κατά 6 φορές κατά τη θεραπεία με παράγωγα σισπλατίνης, L-ασπαραγινάση, φθοριοουρακίλη, ανθρακυκλίνες, αλκαλοειδή της Vinca, αλλά και κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με άλλα χημειοθεραπευτικά. Εξ ίσου χαρακτηριστική είναι η επίδραση αντιαγγειογενετικών παραγόντων, όπως η θαλιδομίδη, η λεναλιδομίδη και η μπεβασιζουμάμπη, αλλά και ορμονικών παραγόντων όπως οι αναστολείς αρωματάσης και τα αντι-οιστρογόνα με κύριο αντιπρόσωπο την ταμοξιφαίνη, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ΘΕΝ σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο του μαστού έως και 7 φορές.<sup>11</sup>

### 3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τη θεωρία του Virchow (1856), η παθογένεση της θρόμβωσης αρχίζει με διαταραχή (α) στη ροή του αίματος, (β) στο ενδοθήλιο του αγγείου και (γ) στη «σύσταση» του αίματος. Η υπερπηκτικότητα που εμφανίζουν οι καρκινοπαθείς ασθενείς μπορεί να προσεγγιστεί με βάση τη συγκεκριμένη θεωρία, αφού η νεοπλασία επιδρά και στις τρεις προαναφερθείσες παραμέτρους. Παρ' όλα αυτά, ο πλέον σύγχρονος τρόπος προσέγγισης

της αλληλεπίδρασης μεταξύ καρκίνου και θρόμβωσης περιλαμβάνει τον εστιασμό σε τρεις διαφορετικούς άξονες: Το καρκινικό κύτταρο, το μηχανισμό αιμόστασης και το αγγειακό ενδοθήλιο. Οι τρεις αυτοί παράγοντες δρουν με τρόπους πολλαπλούς, συνεργικούς και αρκετές φορές όχι πλήρως διασαφηνισμένους, προάγοντας την επίκτητη θρομβοφιλική διάθεση των καρκινοπαθών.

### 3.1. Καρκινικό κύτταρο και θρόμβωση

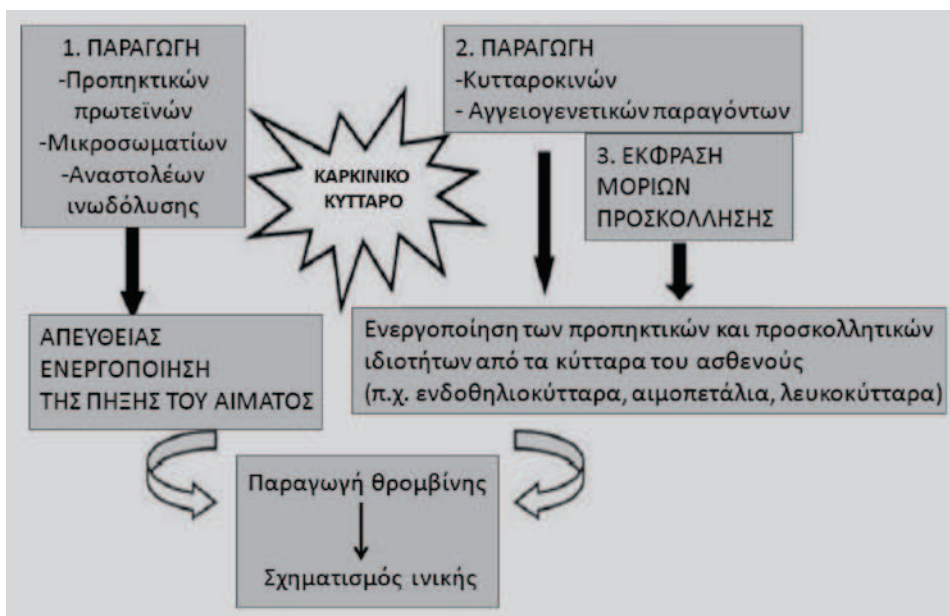
Τα καρκινικά κύτταρα (συμπαγών ή αιματολογικών όγκων) μπορούν να ενεργοποιήσουν το σύστημα πήξης του αίματος, παράγοντας ουσίες με προπηκτικές, αντινωδολυτικές και προσυσσωρευτικές ιδιότητες, απελευθερώνοντας προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και υπερεκφράζοντας μόρια προσκόλλησης που επιτρέπουν την απ' ευθείας αλληλεπίδραση με τα κύτταρα του ξενιστή (ενδοθηλιακά, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια) (εικ. 1).

**3.1.1. Καρκινικό κύτταρο και προπηκτικοί-αντινωδολυτικοί παράγοντες.** Μεταξύ των προπηκτικών παραγόντων δεσπόζουσα θέση κατέχει ο ιστικός παράγοντας (tissue factor, TF). Τα επίπεδά του στα υγιή άτομα είναι χαμηλά, αφού η έκφρασή του είναι κυρίως εξωαγγειακή και περιορίζεται σε συγκεκριμένα όργανα (εγκέφαλος, πλακούντας, καρδιά, νεφροί), ενώ παράγεται και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα του αίματος μόνο κατόπιν διέγερσής τους από κυτταροκίνες (TNF, IL-1). Αντίθετα, ο TF υπερεκφράζεται σε ένα ευρύτατο φάσμα νεοπλασματικών καταστάσεων.<sup>12</sup> Στις περιπτώσεις αυτές, ο TF παράγεται τόσο από τα καρκινικά, όσο και από τα ανοσορρυθμιστικά κύτταρα και τα κύττα-

ρα του καρκινικού μικροπεριβάλλοντος (π.χ. ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα των ιστών). Βασικό ερέθισμα για την εκσεσημασμένη παραγωγή του TF είναι συγκεκριμένα γενετικά συμβάματα, όπως η ενεργοποίηση ογκογονιδίων και η ανενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων<sup>13</sup> (π.χ. ενεργοποίηση του *k-ras* και καταστολή του *p53* στον καρκίνο του παχέος εντέρου, απώλεια του *PTEN* στο γλοιοβλάστωμα, σχηματισμός του *PML-RARα* στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, αλλά και μεταλλάξεις του *EGFR*<sup>14,15</sup>). Άλλα ερεθίσματα αποτελούν η υποξία στο καρκινικό περιβάλλον και η επίδραση ενδογενών φλεγμονωδών παραγόντων (π.χ. TNF-α, IL-1, κλάσμα C5b-9 του συμπληρώματος), αλλά και εξωγενών (π.χ. λιποπολυσακχαρίτες βακτηρίων, ειδικά αντιγόνα του όγκου).<sup>16</sup>

Η αυξημένη παραγωγή TF δεν είναι ένα απλό επιφανόμενο στη διαδικασία της καρκινογένεσης μέσω των παραπάνω γενετικών βλαβών, αλλά συνδέεται και με τη βιολογία του όγκου με μια σειρά μηχανισμών που δρουν τόσο σε εξάρτηση με την πήξη του αίματος (μέσω παραγωγής θρομβίνης<sup>17</sup>) όσο και ανεξάρτητα από αυτή (μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων protease activated receptors [PARs] και, τελικά, με την ενδοκυττάρια μεταβίβαση σημάτων μέσω τυροσινικών κινασών JAK/STAT, MAPK, PKC κ.ά.<sup>18</sup>). Έτσι, η υπερέκφραση TF σχετίζεται με χαμηλή διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων, αυξημένη νεοαγγείωση, υψηλή συχνότητα αιματογενούς διασποράς και, τελικά, κακή έκβαση του ασθενούς.<sup>18-21</sup>

Εκτός όμως από τον TF, όπως αυτός εκφράζεται κλασικά στα κύτταρα του όγκου και του μικροπεριβάλλοντός του, στο αίμα ατόμων που πάσχουν από καρκίνο έχουν ανευρε-



**Εικόνα 1.** Η επαγωγή της θρομβογένεσης από το καρκινικό κύτταρο (τροποποιημένη από Falanga et al).<sup>33</sup>

θεί και αυξημένα ποσά «μικροσωματίων που φέρουν ιστικό παράγοντα» (*tissue factor bearing microparticles, MPs*). Πρακτικά, πρόκειται για μικρά τμήματα κυτταρικής μεμβράνης με διάμετρο <1 μm, τα οποία εισέρχονται στην κυκλοφορία αποσπώμενα από την κυτταρική μεμβράνη φυσιολογικών κυττάρων (λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα) που ευρίσκονται σε φάση ενεργοποίησης ή απόπτωσης. Τα μικροσωμάτια φέρουν στην επιφάνειά τους σημαντική ποσότητα αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων (π.χ. φωσφατιδυλοσερίνη, PS), τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες ευρίσκονται στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των περισσότερων φυσιολογικών κυττάρων, περιλαμβανομένων και των ενδοθηλιακών.<sup>22</sup> Η έκθεση της PS στην εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου σε συνδυασμό με την υπερέκφραση TF ευνοεί την ενεργοποίηση των συμπλόκων τενάσης και προθρομβίνης και οδηγεί στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης, καθιστώντας τα έτσι έναν καίριο μεσάζοντα της πήξης τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Τα προερχόμενα από καρκινικά κύτταρα μικροσωμάτια μπορούν να αποσχίζονται και να εισέρχονται στην κυκλοφορία χωρίς να έχει προηγηθεί η επίδραση οποιουδήποτε ερεθίσματος στο κύτταρο,<sup>23</sup> ενώ πληθώρα ερευνών συνδέουν την αυξημένη παρουσία τους στο πλάσμα των καρκινοπαθών με αυξημένη έκφραση του TF και ό,τι αυτή συνεπάγεται για την εξέλιξη της νόσου και την έκβαση των εν λόγω ασθενών.<sup>24,25</sup>

Άλλες ουσίες που παράγονται κατά κανόνα από τα νεοπλασματικά κύτταρα, συμβάλλοντας στη δημιουργία υπερπηκτικής κατάστασης στους καρκινοπαθείς, είναι ο «προπηκτικός παράγοντας του καρκίνου» (*cancer procoagulant, CP*) και οι *καρκινικές μουκίνες*.

Ο CP αποτελεί μια ειδική πρωτεΐνη της κυστεΐνης, η οποία ενεργοποιεί τον παράγοντα X άμεσα και απουσία του παράγοντα VIIa και Ca<sup>2+</sup>.<sup>26</sup> Παρουσία του παράγοντα V, ο CP μπορεί να οδηγήσει σε τριπλάσια παραγωγή θρομβίνης. Η ποσότητα του CP που εκφράζεται από έναν όγκο είναι ανάλογη με το μέγεθος του όγκου, καθώς και με το στάδιο του. Η ανίχνευσή του, ωστόσο, είναι ευκολότερη στα πρώιμα στάδια της νόσου, επειδή σε προχωρημένα στάδια η ανάπτυξη αντισωμάτων μπορεί να δυσχεραίνει τον προσδιορισμό του. Ο CP ανευρίσκεται στους ιστούς και στο πλάσμα πασχόντων από ένα ευρύ φάσμα νεοπλασιών (πνεύμονας, ωθήκης, προστάτης, μαστός, παχύ έντερο, νεφρός, μελάνωμα), ενώ δεν εκφράζεται στα φυσιολογικά κύτταρα. Χαρακτηριστική είναι η έκφρασή του στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, όπου πρακτικά ο CP εξαφανίζεται κατά την επαγωγή της διαφοροποίησης των λευχαιμικών προμυελοκυττάρων από το all-trans retinoid acid (ATRA), ενώ η έκφρασή του παραμένει αμετάβλητη στην περίπτωση ανθεκτικής νόσου.<sup>27</sup> Πάντως, δεδομένης

της μεγάλης ποικιλίας νεοπλασιών που εκφράζουν τον CP, ο παράγοντας αυτός δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως ειδικός καρκινικός δείκτης.

Οι μουκίνες είναι ευμεγέθη, έντονα γλυκοζυλιωμένα μόρια, τα οποία φέρουν γλυκάνες που δρουν ως σύνδεσμοι για μόρια προσκόλλησης, όπως οι σελεκτίνες. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ μουκινών και σελεκτινών φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στη δημιουργία θρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια αλλά και στην αιματογενή διασπορά του όγκου.<sup>28</sup> Οι μουκίνες (ακέραιες ή τα κλάσματα που προέρχονται από την πρωτεόλυσή τους) εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα και ανευρίσκονται στο αίμα των ασθενών με νεοπλασία, ενώ αυξημένα ποσά μουκινών εκκρίνονται στην κυκλοφορία και σε μη νεοπλασματικές καταστάσεις (π.χ. φλεγμονώδης, πυελική νόσος), που, ωστόσο, χαρακτηρίζονται από αυξημένη επίπτωση ΘΕΝ.<sup>29</sup> Τα επίπεδά τους παλαιότερα χρησιμοποιούνταν ως προγνωστικοί δείκτες του καρκίνου.<sup>30</sup> Σήμερα πλέον είναι γνωστό ότι η μεγάλη πλειονότητα των καρκινικών μουκινών καθαίρονται ταχύτατα από πολλαπλούς υποδοχείς γλυκανών στο ήπαρ.<sup>31</sup> Τα μικρά ποσά μουκίνης που διαφεύγουν την κάθαρση είναι ενωμένα με σιαλικό οξύ και προφανώς αποτελούν το κλάσμα εκείνο που συνδέεται παθολογικά με τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα, επάγοντας τη θρόμβωση και τη μετάσταση. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το ποσό μουκίνης που εκκρίνεται στην κυκλοφορία των καρκινοπαθών πρέπει να είναι πολύ μεγάλο. Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό του απομακρύνεται ταχύτατα, με αποτέλεσμα η μουκίνη που ανιχνεύεται να αποτελεί πρακτικά μόνο την «κορυφή του παγόβουνου».

Όσον αφορά στη σχέση των καρκινικών κυττάρων με το ινωδολυτικό σύστημα, έχει καταδειχθεί ότι πολλά κακοήγη κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν αυξημένα ποσά *ενεργοποιητών του πλασμινογόνου ιστικού τύπου (t-PA)* και *τύπου ουροκινάσης (u-PA)*, καθώς και των *υποδοχέων τους (u-PAR)*. Ωστόσο, τα περισσότερα παρουσιάζουν εικόνα περιορισμένης ινωδολυτικής ικανότητας, λόγω της υπερέκφρασης *αντιινωδολυτικών μορίων*, όπως οι αναστολείς ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, PAI-1 και PAI-2.<sup>32</sup> Μάλιστα, οι αναστολείς PAI-1 και PAI-2 εκφράζονται εντονότερα στα κύτταρα των συμπαγών όγκων, σε αντίθεση με τους ενεργοποιητές, που εκφράζονται περισσότερο στα βλαστικά κύτταρα των πασχόντων από λευχαιμία και πιθανότατα διαδραματίζουν ρόλο στην εκδήλωση των αιμορραγικών διαταραχών της νόσου.<sup>33</sup>

Η σχέση μεταξύ του καρκίνου και της υπερέκφρασης των αναστολέων της ινωδολύσης τεκμηριώθηκε το 2005, όταν οι Boccacio et al χορήγησαν το ανθρώπινο ογκογονίδιο *MET* σε υγιή ποντίκια, με αποτέλεσμα την επίταση

της έκφρασης των γονιδίων των *PAI-1* και *COX-2* ως απόληξη στη δράση του *MET*.<sup>34</sup> Αντίθετα, η ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού ευοδώνει τη μεταστατική διαδικασία τόσο μέσω της νεοαγγειογένεσης όσο και μέσω της άμεσης απελευθέρωσης προς την κυκλοφορία των εγκλωβισμένων μέσα στην ινική καρκινικών κυττάρων.<sup>35</sup> Οι πρωτεΐνες του ινωδολυτικού συστήματος μπορούν δυναμικά να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες για τη μακροχρόνια επιβίωση και για το ελεύθερο νόσου διάστημα σε ασθενείς με νεοπλασματικές παθήσεις. Έτσι, ασθενείς με καρκίνο μαστού και χαμηλά επίπεδα u-PA και PAI-1 έχουν καλύτερη επιβίωση συγκρινόμενοι με εκείνους που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα των παραγόντων αυτών.<sup>36</sup> Από άλλες μελέτες, αυξημένα επίπεδα u-PA σχετίζονται με αυξημένη δυνατότητα ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη,<sup>37</sup> ενώ αυξημένα επίπεδα PAI-1 έχουν ανευρεθεί στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο παγκρέατος που εκδήλωσαν ΘΕΝ.<sup>38</sup>

**3.1.2. Καρκινικό κύτταρο, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και πρωτεΐνες οξειάς φάσης.** Η νεοπλασία χαρακτηρίζεται συχνά από την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξειάς φάσης (CRP, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ), οι οποίες παράγονται είτε από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα. Μάλιστα, είναι πλέον γνωστό ότι οι τρεις συνιστώσες του τρίπτυχου «πήξη-καρκίνος-φλεγμονή» συνδέονται μεταξύ τους με πλήθος αλληλοεξαρτώμενων και αλληλοεπιδρώντων μηχανισμών, με το ρόλο του ιστικού παράγοντα να είναι κεφαλαιώδους σημασίας.<sup>17</sup>

Η υπερέκφραση του TF που συνοδεύει κάθε νεοπλασματική κατάσταση οδηγεί μέσω των υποδοχέων PARs και σε αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. TNF-α, IL-6, IL-8). Αντίστροφα, το φλεγμονώδες ερέθισμα επάγει τη θρόμβωση μέσω της παραγωγής μορίων προσκόλλησης (E-σελεκτίνη), αλλά και προπηκτικών παραγόντων (TF) από τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιοκύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα.<sup>39</sup> Επί πλέον, έχει ανευρεθεί ότι η φλεγμονή επιδρά στην αύξηση των επιπέδων του κυκλοφορούντος παράγοντα VIII και του παράγοντα von Willebrand, καθώς και στην υπολειτουργία του μονοπατιού της πρωτεΐνης C (PrC) και στην εμφάνιση επίκτητης αντίστασης στη δράση της ενεργοποιημένης PrC (APCR)<sup>40</sup> λόγω της μειωμένης έκφρασης θρομβομοντουλίνης (TM) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Στους περισσότερους καρκινοπαθείς, η φλεγμονή αντανακλάται εργαστηριακά από την αύξηση των πρωτεϊνών οξειάς φάσης (ινωδογόνο, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) στο αίμα, αλλά και από τη διήθηση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πολυμορφοπύρνα.

Έτσι, αφ' ενός η φλεγμονή διαδραματίζει κριτικό ρόλο στην εκδήλωση της κακοήθειας<sup>17,41</sup> –με χαρακτηριστικό παράδειγμα την εκδήλωση καρκίνου του παχέος εντέρου επί εδάφους ελκώδους κολίτιδας– και αφ' ετέρου ο όγκος λειτουργεί ως μια «πληγή που δεν επουλώνεται» λόγω του διαρκούς «ερεθισμού» των ιστών που τον περιβάλλουν.

**3.1.3. Καρκινικό κύτταρο και μόρια προσκόλλησης.** Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους διάφορα μόρια προσκόλλησης, αλλά και υποδοχείς τους, με τα οποία επιτρέπεται η απ' ευθείας αλληλεπίδραση των εν λόγω κυττάρων με τα υγιή κύτταρα του ξενιστή, περιλαμβανομένων των ενδοθηλιακών, των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων. Η προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο επάγει την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης σε τοπικό επίπεδο και το σχηματισμό θρόμβου. Η προσκόλληση αυτή μπορεί να επιτευχθεί άμεσα ή μέσω της συνεργασίας των κοκκιοκυττάρων. Στις συνθήκες ροής του αίματος, αρχικά πραγματοποιείται το κύλισμα του καρκινικού κυττάρου στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και στη συνέχεια λαμβάνει χώρα η ισχυρή προσκόλλησή του. Για την ολοκλήρωση της διαδικασίας αυτής κάποια καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν μόρια όπως η E-σελεκτίνη, ενώ άλλα χρησιμοποιούν υποδοχείς μορίων προσκόλλησης που εκφράζουν τα αγγειακά κύτταρα (*vascular cell adhesion molecules-1, VCAM-1*).<sup>42</sup>

Από την πλευρά τους, τα υγιή κύτταρα του ξενιστή, όταν εκτίθενται στις συνθήκες υποξίας που χαρακτηρίζουν τον όγκο, εκφράζουν ποικιλία μορίων προσκόλλησης (σελεκτίνες, ιντεγκρίνες, ανοσοσφαιρίνες) που είναι απαραίτητα για την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων, καθώς και για τη μετανάστευσή τους σε απομακρυσμένες θέσεις για τη δημιουργία μεταστατικών εστιών.<sup>43</sup> Η P-σελεκτίνη είναι ένα από τα σημαντικότερα μόρια προσκόλλησης, το οποίο εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και μεσολαβεί για τη συσσώρευση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων γύρω από τα καρκινικά κύτταρα, για την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, αλλά και για τη μεταφορά μικροσωματίων (MP) που φέρουν ιστικό παράγοντα από κύτταρο σε κύτταρο (ρόλος του μορίου P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1), με αποτέλεσμα την εναπόθεση ινικής και το σχηματισμό μικροθρόμβων.

Η προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων πάνω στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια επιτυγχάνεται με την αυξημένη έκθεση στην επιφάνεια των τελευταίων μορίων, όπως η *φιβρονεκτίνη*, η *γλυκοπρωτεΐνη GPIIb/IIIa* και ο *παράγοντας von Willebrand*.<sup>44</sup> Η θρομβίνη που παράγεται από την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης δραστηριοποιεί επί πλέον αιμοπετάλια, με αποτέλεσμα την επίταση της δέσμωσης

των καρκινικών κυττάρων πάνω στα αιμοπετάλια *in vitro* και το σχηματισμό μεταστάσεων *in vivo*.

### 3.2. Καρκίνος και πρωτεΐνες του μηχανισμού πήξης

**3.2.1. Θρομβίνη.** Η θρομβίνη συνεισφέρει σημαντικότητα στην έκφραση ενός «κακοθέστερου» φαινότυπου των καρκινικών κυττάρων,<sup>33</sup> επάγοντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και κακοήθων κυττάρων, την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη θεμέλια ουσία, καθώς και την ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων του όγκου. Κομβικής σημασίας για τα παραπάνω είναι η δυνατότητά της να προκαλεί την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και πρωτεϊνών που ευοδώνουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Οι δράσεις αυτές της θρομβίνης επιτυγχάνονται μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από τη διαδικασία της πήξης, αλλά και άλλων που είναι ανεξάρτητοι από αυτή<sup>45</sup> (εικ. 2).

Κατά τους πηκτικο-εξαρτώμενους μηχανισμούς, η ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, δηλαδή ο πολλαπλασιασμός και η ενίσχυση της πηκτικής διαδικασίας, οδηγεί σε μια «έκρηξη» παραγωγής θρομβίνης, με τελικό αποτέλεσμα τη μετατροπή μεγάλων ποσοτήτων ινωδογόνου σε ινώδες και, τελικά, σε αδιάλυτη ινική. Η ινική που εναποτίθεται στο ενδοθήλιο των νεοαγγείων του όγκου ή στο περιβάλλον των καρκινικών κυττάρων διευκολύνει την αγγειογένεση, αλλά και την προσκόλληση καρκινικών κυττάρων ή μικροεμβόλων που περιέχουν τέτοια κύτταρα, πάνω στο ενδοθήλιο. Επί πλέον, η θρομβίνη επάγει την έκφραση TF και IL-8 από το ενδοθήλιο, ενεργοποιεί ακόμη

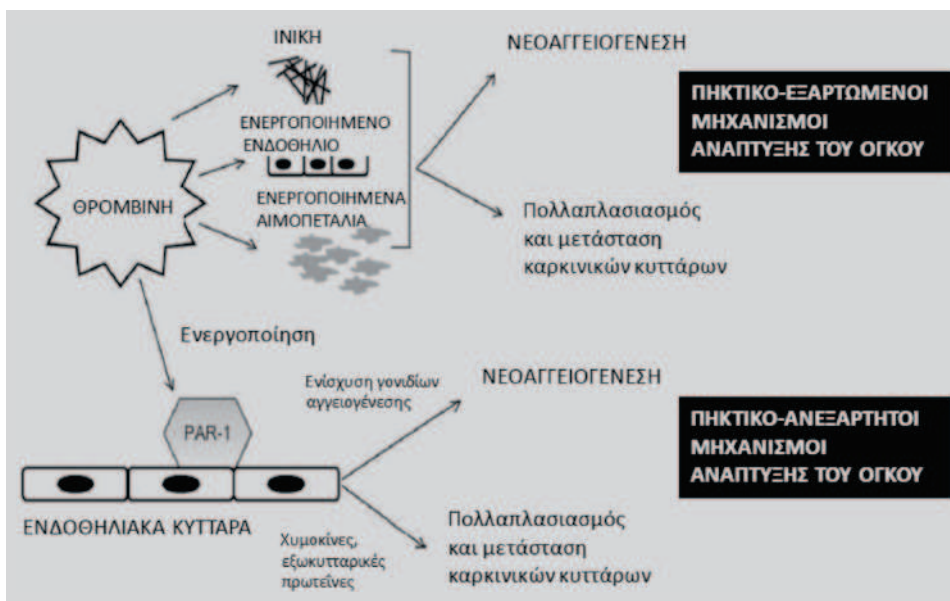
περισσότερα αιμοπετάλια και συνεισφέρει στην ανάπτυξη του όγκου επιδεικνύοντας ιδιότητες τόσο αγγειογενετικές όσο και ανοσορρυθμιστικές.

Οι πηκτικο-ανεξάρτητοι μηχανισμοί δράσης της θρομβίνης έχουν ως κοινό τόπο την ενεργοποίηση των υπερεκφραζόμενων υποδοχέων της (PAR-1) στα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεταγραφικών μονοπατιών (MAP, PKC, c-AMP εξαρτώμενων κινασών, NF-Kb κ.λπ.) και την υπερέκφραση παραγόντων που οδηγούν στην ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων, τη νεοαγγειογένεση και την αναστολή της απόπτωσης.<sup>46</sup>

Ο κεντρικός και πολλαπλός ρόλος της θρομβίνης στη διαδικασία της ογκογένεσης φαίνεται από πολλές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα – ζωικά και ανθρώπια. Έτσι, για παράδειγμα:

- Ανθρώπια καρκινικά νεφρικά κύτταρα που επώαση-καν με θρομβίνη παρουσίασαν αυξημένο μεταστατικό δυναμικό<sup>47</sup>
- Αιμορροφιλικά ποντίκια με καρκίνο εμφανίζουν ελαττωμένο αριθμό μεταστάσεων, πιθανότατα λόγω μειωμένης παραγωγής θρομβίνης, ενώ, αντίθετα, ποντίκια με τη μετάλλαξη FVL έχουν μεγαλύτερη τάση να παρουσιάσουν μεταστάσεις.<sup>48</sup>

**3.2.2. Αντιθρομβίνη.** Η αντιθρομβίνη, ως βασικός αναστολέας της θρομβίνης, ασκεί «αντινεοπλασματική» δράση, κυρίως αναστέλλοντας την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο και τη θεμέλια ουσία και ευνοώντας την απόπτωση, αλλά και εμποδίζοντας την αγγειογένεση.



**Εικόνα 2.** Η θρομβίνη ως ενεργοποιητής της αγγειογένεσης και της μετάστασης του όγκου, μέσω πηκτικο-εξαρτώμενων και πηκτικο-ανεξάρτητων μηχανισμών (τροποποιημένη από Falanga et al).<sup>33</sup>

Η αντιθρομβίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση και στο πλαίσιο αυτό καταστέλλει την παραγωγή TNF-α από τα μονοκύτταρα,<sup>49</sup> με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση από το καρκινικό κύτταρο και το περιβάλλον του παραγόντων όπως ο TF και ο PAI-1, καθώς και μειωμένη έκφραση E-σελεκτινών. Επί πλέον, η αντιφλεγμονώδης δράση της αντιθρομβίνης οδηγεί σε ελάττωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και όλων των ευνοϊκών επιδράσεων που συνεπάγεται αυτή στη βιολογία του καρκίνου.

Η αντιαγγειογενετική δράση της αντιθρομβίνης συνδέεται με τη δομή του μορίου της, όπως αυτή διαμορφώνεται μετά από τη διάσπασή της από ειδικά πρωτεολυτικά ένζυμα<sup>50</sup> και ασκείται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με τελικό αποτέλεσμα την τροποποίηση της δράσης των γονιδίων που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο, την επιβίωση, τη μετανάστευση και την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Ειδικότερα, αναστέλλεται η έκφραση γονιδίων που διευκολύνουν τη δράση των αγγειογενετικών παραγόντων, παρεμποδίζεται η δημιουργία συμπλεγμάτων VEGF-VEGF receptor και bFGF-bFGF receptor στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ επί πλέον παρεμποδίζεται και η προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο, μέσω της αυξημένης έκφρασης των ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών.<sup>51</sup>

3.2.3. *Αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI)*. Τα επίπεδα TFPI στους καρκινοπαθείς ανευρίσκονται αυξημένα σε διάφορους τύπους καρκίνου (παχέος εντέρου, παγκρέατος, μαστού, στομάχου), κυρίως μεταξύ των ασθενών με νόσο σε προχωρημένο στάδιο. Τα αυξημένα αυτά επίπεδα αποδίδονται στη δράση του μορίου της ηπαράνασης, η οποία εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τα καρκινικά κύτταρα και αλληλεπιδρά με τον TFPI στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, προκαλώντας την αποδέσμευσή του από την κυτταρική επιφάνεια και την εναπόθεσή του στον εξωκυττάριο χώρο.<sup>52</sup>

Ο TFPI εκτός από τη γνωστή αντιπηκτική δράση έχει και αντινεοπλασματική δράση, η οποία μάλιστα είναι ανεξάρτητη της αντιπηκτικής (δεν επιτυγχάνεται με την αναστολή της προπηκτικής δράσης του TF) και επιτελείται μέσω τμημάτων του που μεσολαβούν στη σύνδεση με τους VLDL υποδοχείς, ενώ εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, επάγοντας αποπτωτικούς μηχανισμούς αλλά και παρεμποδίζοντας τη νεοαγγειογένεση και τη μεταστατική διαδικασία.<sup>53</sup> Η ειδική σύνδεση του TFPI στις κυτταρικές επιφάνειες και η μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων PAR αναστολή μετάδοσης ενδοκυττάρων σημάτων καταστέλλει μεταγραφικά μονοπάτια, τα οποία οδηγούν στη σύνθεση αγγειογενετικών και άλλων παραγόντων που ευοδώνουν την ανάπτυξη και τη μετάσταση του όγκου. Στην περίπτωση

αυτή, μάλιστα, απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα TFPI από όση θα χρειαζόταν για την εκδήλωση της αντιπηκτικής μόνο δράσης, και ενδεχομένως ο ρόλος της ηπαράνασης, η οποία όπως προαναφέρθηκε συσσωρεύει μεγάλες ποσότητες TFPI, να είναι ιδιαίτερης σημασίας.

3.2.4. *Το σύστημα της πρωτεΐνης C (protein C, PC)*. Αρκετές είναι οι παρατηρήσεις που οδηγούν στη συσχέτιση των πρωτεϊνών του μονοπατιού της PC με την πρόοδο του καρκίνου:

- Επίκτητη ανεπάρκεια PC έχει παρατηρηθεί σε καρκινοπαθείς, ειδικά μετά από χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων, π.χ. ανθρακυκλινών, κυκλοφωσφαμίδης, αλκαλοειδών της Vinca, μεθοτρεξάτης, 5-φθοριουρακίλης<sup>54</sup>
- Ελαττωμένη έκφραση θρομβομοντουλίνης (TM) οδηγεί σε αναστολή της κυτταρικής διαφοροποίησης, ενώ ελάττωση ή απώλεια έκφρασης της TM από τα καρκινικά κύτταρα σχετίζεται με πρόοδο του σταδίου της νόσου, μετάσταση, μεγάλη πιθανότητα υποτροπής και κακή πρόγνωση<sup>55,56</sup>
- Σημαντική αντίσταση στη δράση της APC (APC resistance, APCR) παρατηρήθηκε σε γυναίκες με καρκίνο μαστού και διηθημένους λεμφαδένες.<sup>57</sup>

Η PC, εκτός από αντιπηκτική, έχει και ανεξάρτητη-κυτταροπροστατευτική δράση, η οποία συνίσταται στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού και επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης των PAR υποδοχέων με μηχανισμό που εξαρτάται από τον EPCR. Στο πλαίσιο της δράσης της αυτής, ελαττώνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, προστατεύει τον ενδοθηλιακό και τον επιθηλιακό φραγμό (ενίσχυση και σταθεροποίηση των συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων) και, τελικά, μειώνει τη θνησιμότητα, όπως αποδείχθηκε σε ζωικά πειραματικά μοντέλα.<sup>58,59</sup> Η σταθεροποίηση του ενδοθηλιακού φραγμού θεωρείται και ο βασικός μηχανισμός μέσω του οποίου εμποδίζεται η εξαγγείωση καρκινικών κυττάρων και κατά συνέπεια η μεταστατική διαδικασία.

Η APC έχει και αντι-αποπτωτική δράση σε ποικιλία κυττάρων, αλλάζοντας την έκφραση προ-αποπτωτικών γονιδίων και επάγοντας την έκφραση αντι-αποπτωτικών μεσολαβητών,<sup>60</sup> τη μείωση της κασπάσης-3 και την καταστολή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53.<sup>61</sup>

Στον αντίποδα όσων αναφέρθηκαν παραπάνω περί παρεμπόδισης της μεταστατικής διαδικασίας, μελέτες έχουν καταδείξει ότι η σύνδεση της APC στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και η ενεργοποίηση των υποδοχέων PAR έχει ως παράλληλο αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεταγραφικών μονοπατιών που ενισχύουν τη μετανάστευση των κυττάρων και την αγγειογένεση και εμποδίζουν την

απόπτωση. Χαρακτηριστικά, η επώαση κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού με αυξανόμενες συγκεντρώσεις APC οδήγησε στην αύξηση της κινητικότητας και της χημειοταξίας των εν λόγω κυττάρων με τρόπο δόσοεξαρτώμενο. Επί πλέον, η APC επιδρά και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, επάγοντας τον πολλαπλασιασμό τους.<sup>62</sup> Η τοπική εφαρμογή APC στον κερατοειδή χιτώνα ποντικών επάγει την αγγειογένεση και θεωρείται ότι αυτός είναι ο βασικός μηχανισμός μέσω του οποίου η APC πιθανόν συνεισφέρει και στη διαδικασία της μετάστασης του όγκου.

Συνοψίζοντας, ο ρόλος της APC στον καρκίνο είναι διττός και ως τέτοιος είναι δύσκολο να προβλεφθεί: Η APC περιορίζει τις μεταστάσεις μέσω των αντιπηκτικών και αντιφλεγμονωδών-κυτταροπροστατευτικών ιδιοτήτων της, αλλά και μπορεί να ενισχύσει το μεταστατικό δυναμικό των καρκινικών κυττάρων μέσω των αγγειογενετικών και των αντι-αποπτωτικών ιδιοτήτων της.<sup>62</sup>

**3.2.5. Άλλοι παράγοντες του μηχανισμού πήξης.** Παρατηρήσεις που συντείνουν στο γεγονός ότι διάφοροι παράγοντες του μηχανισμού πήξης διαδραματίζουν καίριο, αν και αρκετές φορές αδιευκρίνιστου μηχανισμού, ρόλο στη βιολογία του καρκίνου είναι οι εξής:

- Ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης (heparin cofactor II, HCII), ο οποίος αναστέλλει την ελεύθερη αλλά και τη δεσμευμένη στον όγκο θρομβίνη, ανιχνεύεται σε χαμηλά επίπεδα στους καρκινοπαθείς<sup>63</sup>
- Ο ενεργοποιούμενος από τη θρομβίνη αναστολέας της ινωδόλυσης (thrombin activated fibrinolysis inhibitor, TAFI) ανευρίσκεται αυξημένος στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και συνδέεται με την αυξημένη επίπτωση ΘΕΝ στο συγκεκριμένο τύπο καρκίνου<sup>64</sup>
- Χαμηλά επίπεδα TAFI στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας<sup>65</sup>
- Υψηλά επίπεδα συμπλόκου πλασμίνης-α<sub>2</sub> αντιπλασμίνης σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα σχετίζονται με κακή πρόγνωση της νόσου.<sup>66</sup>

### 3.3. Καρκίνος και ενδοθήλιο

Ο ρόλος του ενδοθηλίου στην εκδήλωση ΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο είναι ιδιαίτερα σημαντικός και πολυποικίλος.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διατελούν σε συνεχή αλληλεπίδραση τόσο με τα καρκινικά κύτταρα, όσο και με τα κύτταρα του νεοπλασματικού-φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος. Ευρίσκονται διαρκώς εκτεθειμένα στη δράση ουσιών που παράγονται από το νεοπλασματικό ιστό, με κύριο εκπρόσωπο τις κυτταροκίνες (IL-1, TNF). Η επίδραση των κυτταροκινών οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή από

τα ενδοθηλιακά κύτταρα του TF (ο οποίος υπό κανονικές συνθήκες παράγεται εξωαγγειακά), με αποτέλεσμα την έναρξη του φαύλου κύκλου «θρόμβωση-νεοαγγειογένεση-διασπορά και μετάσταση του όγκου».

Επί πλέον της επαγωγής έκφρασης του TF, η έκθεση του ενδοθηλίου στο καρκινικό περιβάλλον και την υποξία που το χαρακτηρίζει οδηγεί και στην παραγωγή από αυτό μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, σελεκτίνες, ιντεγκρίνες, ανοσοσφαιρίνες).<sup>42,43</sup> Μέσω των συγκεκριμένων μορίων τα καρκινικά κύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και υποβοηθώνται στη διαδικασία της μετάστασης, καθώς παγιδεύονται μέσα σε τοπικά σχηματιζόμενους μικροθρόμβους. Ο σχηματισμός των μικροθρόμβων αυτών υποβοηθάται, εκτός από τον υπερπροσφερόμενο TF, και από άλλους παράγοντες του διεγερμένου ενδοθηλίου, όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (platelet activating factor, PAF) και ο αναστολέας του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1).

Η έκθεση του ενδοθηλίου στις «τοξικές» γι' αυτό κυτταροκίνες συνεπάγεται και την ελάττωση της έκφρασης της θρομβομοντουλίνης (TM),<sup>56</sup> καθώς και του ενδοθηλιακού υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR), με συνακόλουθη την καταστολή της αντι-μεταστατικής δράσης της APC, η οποία εκδηλώνεται μέσω των αντιπηκτικών και των αντιφλεγμονωδών-κυτταροπροστατευτικών ιδιοτήτων της. Η ελάττωση της TM στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων επιτείνεται και από την ενεργοποίηση του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα (nuclear factor, NF), με τα ίδια πάντα αποτελέσματα ως προς τον περιορισμό της αντιπηκτικής και της αντιφλεγμονώδους δράσης της APC.

Άλλη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων που επηρεάζεται από την έκθεσή τους στις νεοπλασματικές κυτταροκίνες είναι η παραγωγή και η δράση της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου (NO), η οποία υπό κανονικές συνθήκες εμπλέκεται στη διατήρηση της διαστολής των αγγείων, στη διατήρηση ανεμπόδιστης της ροής του αίματος και στην αποτροπή ανεπιθύμητης στάσης που ευνοεί τη θρόμβωση. Στην περίπτωση του καρκίνου, όμως, το συγκεκριμένο ένζυμο οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών NO, με αποτέλεσμα τη δημιουργία προθρομβωτικής κατάστασης.

Παράγοντας που ευρίσκεται σε άμεση γεινίαση με το ενδοθήλιο –εδράζεται στην υποενδοθηλιακή βασική μεμβράνη– και ασκεί αντιπηκτική δράση και προστασία στα κύτταρα, είναι και οι πλάγιες αλυσίδες θειικής ηπαρίνης (heparan sulfate, HS). Μέσω αυτών, αφ' ενός επιτυγχάνεται αντιπηκτική δράση, αφού η HS αναστέλλει την παραγωγή θρομβίνης και επιταχύνει τον καταβολισμό παραγόντων της πήξης, όπως ο FVIII, και αφ' ετέρου ενισχύεται η συνέχεια



και η ακεραιότητα του αγγειακού τοιχώματος, αφού η HS συνδράμει στη διασύνδεση και τη διαπλοκή ουσιών, όπως η λαμινίνη και το κολλαγόνο. Η διάσπαση της HS από το ένζυμο ηπαράνωση των καρκινικών κυττάρων και των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή της επιφάνειας του ενδοθηλίου από αντιπηκτική σε προθρομβωτική, κυρίως μέσω της αποδέσμευσης του TFP1 από την επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και της εναπόθεσής του στον εξωκυττάριο χώρο.<sup>52</sup>

Εκτός όμως από τις ανωτέρω αλληλεπιδράσεις με το καρκινικό κύτταρο και το περιβάλλον του, το ενδοθήλιο ενός καρκινοπαθούς υφίσταται μηχανικές κακώσεις από ιατρογενείς παρεμβάσεις (χειρουργεία, επαναλαμβανόμενες φλεβοκεντήσεις, καθετηριασμοί), αλλά και «χημικούς τραυματισμούς» από τη χρήση ενδοφλέβιων χημειοθεραπευτικών και άλλων παραγόντων, καθώς και από τη χρήση ακτινοβολίας. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες ερεθίζουν το ενδοθήλιο, δημιουργώντας και συντηρώντας, σε συνδυασμό και με το χρόνιο κλινοστατισμό των ασθενών αυτών, ένα περιβάλλον στο οποίο η δημιουργία θρόμβου είναι πολύ πιο συχνή σε σχέση με τα υγιή άτομα, αλλά και τους άλλους, μη καρκινοπαθείς ασθενείς. Επί πλέον, γνωρίζοντας τη γνωστή και τεκμηριωμένη συμμετοχή του ενδοθηλίου στην εκδήλωση αρτηριακών θρομβώσεων, το γεγονός ότι η κλινική έκβαση των επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης είναι σαφώς δυσμενέστερη μεταξύ των καρκινοπαθών παρά μεταξύ των υπολοίπων ασθενών<sup>67</sup> ενδεχομένως αποτελεί μία ακόμη ένδειξη του ρόλου των ενδοθηλιακών κυττάρων στην εμφάνιση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στους ασθενείς με νεοπλασματική νόσο.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Τα σημεία και τα συμπτώματα της θρόμβωσης στον καρκίνο ποικίλλουν από απλές ασυμπτωματικές διαταραχές στις εργαστηριακές εξετάσεις πηκτικότητας μέχρι μαζική εμβολή και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη σε έναν ασθενή που ευρίσκεται σε επιδεινούμενη κατάσταση. Γενικά, η θρομβοεμβολική νόσος στους καρκινοπαθείς δεν διαφέρει κλινικά σε σύγκριση με τους λοιπούς ασθενείς. Η θρόμβωση των κάτω άκρων είναι η συχνότερα απαντώμενη, αν και η ΕΒΘ στα άνω άκρα, η πνευμονική εμβολή, η θρόμβωση εγκεφαλικών κόλπων, η επιφανειακή μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη επίσης περιγράφονται. Η κλινικά εμφανής θρόμβωση, μάλιστα, είναι δυνατό να προηγείται της διάγνωσης καρκίνου, με αποτέλεσμα να εγείρεται θέμα για το αν είναι σκόπιμη η συστηματική διερεύνηση προς την πλευρά της αναζήτησης κακοήθειας σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιδιοπαθή ΘΕΝ.<sup>7</sup>

Η επιφανειακή μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες μεταναστευτικές θρομβώσεις σε επιφανειακές φλέβες, κυρίως του θώρακα και των άνω άκρων. Συνήθως συνυπάρχει υπολανθάνουσα νεοπλασία στο πάγκρεας (24%), στον πνεύμονα (20%), στον προστάτη (13%), στο στόμαχο (12%) ή στο κόλον (5%).<sup>68</sup> Στους ασθενείς αυτούς συνήθως συνυπάρχει ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), με υποϊνωδογοναιμία και θρομβοπενία, παράταση χρόνου προθρομβίνης και αυξημένα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους. Η μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα περιλαμβάνει από μικρές συσσωρεύσεις αιμοπεταλίων έως εκτεταμένες εκβλαστήσεις από θρόμβους ινικής πάνω στις βαλβίδες της καρδιάς, σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο (κυρίως σε αδενοκαρκινώματα). Η ενδοκαρδίτιδα αυτή δεν εκφράζεται με δυσλειτουργία των βαλβίδων, ενώ οι πάσχοντες έχουν συνήθως και άλλα θρομβωτικά επεισόδια, τα οποία οφείλονται σε διασπορά των εύκολα αποσπώμενων από τις βαλβίδες θρόμβων. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη εκδηλώνεται κυρίως με τη χρόνια ή την υποξεία μορφή της, με παρατάσεις των χρόνων προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης, υποϊνωδογοναιμία και ελαττωμένα αιμοπετάλια. Παρ' όλα αυτά, ο προχωρημένος καρκίνος και, κυρίως, η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία είναι από τις περιπτώσεις όπου η ΔΕΠ μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αιμορραγία. Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια είναι συχνότερη σε αιματολογικές κακοήθειες, αν και μπορεί να απαντά και σε συμπαγείς καρκίνους (στομάχου, παγκρέατος, μαστού, πνεύμονα) και μάλιστα να σχετίζεται με την εφαρμοζόμενη χημειοθεραπεία.<sup>69</sup> Η αρτηριακή θρόμβωση απαντά σπανιότερα και μπορεί να είναι απότοκος της άσηπτης βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας.

#### 5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ – ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η υπερπηκτικότητα στον καρκίνο αντανakλάται μέσα από ένα ευρύ φάσμα διαταραχών σε παραμέτρους της πήξης και της ινωδολύσης. Υπολογίζεται ότι το 90% των ασθενών με μεταστατική νόσο και σίγουρα >50% του συνολικού πληθυσμού των καρκινοπαθών εμφανίζουν εργαστηριακές διαταραχές πήξης, ακόμη και αν δεν υπάρχει κλινικά έκδηλη ΘΕΝ.

Οι πιο κοινές εργαστηριακές διαταραχές πήξης στους καρκινοπαθείς είναι η ύπαρξη αυξημένων προϊόντων αποδόμησης του ινώδους (FDP's), η υπερिनωδογοναιμία, καθώς και οι ποσοτικές μεταβολές του αριθμού των αιμοπεταλίων, με τη θρομβοκυττάρωση να είναι συχνότερη της θρομβοπενίας.<sup>70</sup> Άλλες συχνές διαταραχές είναι η βράχυνση των χρόνων προθρομβίνης και ενεργοποιημένης μερικής

θρομβοπλαστίνης, τα αυξημένα επίπεδα παραγόντων της πήξης όπως ο παράγοντας VIII,<sup>71</sup> τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand, του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (T-AT), των δ-διμερών και των θραυσμάτων F1+2 της προθρομβίνης, καθώς και η ελαττωμένη δραστηριότητα της PrC<sup>72</sup> και το αυξημένο δυναμικό παραγωγής θρομβίνης.<sup>73</sup> Όσον αφορά στις πρωτεΐνες του συστήματος της ινωδολύσης, τα επίπεδα PAI-1 και t-PA ανευρίσκονται επίσης αυξημένα μεταξύ των καρκινοπαθών με ΘΕΝ σε σύγκριση τόσο με πληθυσμούς καρκινοπαθών χωρίς ΘΕΝ όσο και ασθενών με ΘΕΝ αλλά χωρίς καρκίνο.<sup>72</sup>

Δεδομένης της πληθώρας αυτής των δεικτών της πήξης που ανευρίσκονται επηρεασμένοι μεταξύ των καρκινοπαθών, αρκετές είναι οι προοπτικές μελέτες που σχεδιάζονται προς την κατεύθυνση του εντοπισμού πιθανών βιολογικών δεικτών του αιμοστατικού συστήματος με ρόλο προγνωστικό όσον αφορά στην ανάπτυξη ΘΕΝ. Το σκεπτικό του εγχειρήματος είναι η δυνατότητα εντοπισμού των ασθενών εκείνων που ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΘΕΝ, ώστε να τους χορηγείται πιθανώς θρομβοπροφύλαξη.<sup>74</sup> Σύμφωνα με τα έως τώρα αποτελέσματά τους έχουν εντοπιστεί τα εξής:

### 5.1. Παράμετροι της γενικής αίματος

Οι Chorana et al έδειξαν ότι αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ( $>350.000 \times 10^9/L$ ) πριν από την έναρξη χημειοθεραπείας απαντά στο 22% των ασθενών και συνδέεται με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΕΒΘ στους εν λόγω ασθενείς, συγκριτικά με όσους είχαν  $<200.000 \times 10^9/L$  (4% έναντι 1,25%), σε διάστημα 2,4 μηνών μετά από την έναρξη της θεραπείας. Από την ίδια ομάδα μελέτης φαίνεται ότι Hb  $<10$  g/dL και αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων  $>11.000 \times 10^9/L$  συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ΘΕΝ.<sup>75</sup>

### 5.2. Ρ-σελεκτίνη

Αυξημένα επίπεδα Ρ-σελεκτίνης συνδέονται κατά τρόπο ανεξάρτητο με την πρωτοεμφάνιση αλλά και την υποτροπή ΘΕΝ στους καρκινοπαθείς. Συγκεκριμένα, μεταξύ 687 ασθενών που μελετήθηκαν, όσοι είχαν αυξημένα επίπεδα Ρ-σελεκτίνης κατά τη διάγνωση εμφάνιζαν 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΘΕΝ συγκριτικά με όσους είχαν χαμηλά επίπεδα του συγκεκριμένου μορίου προσκόλλησης (11,9 έναντι 3,7%)<sup>76</sup> (μελέτη CATS, 2008).

### 5.3. Ιστικός παράγοντας και μικροσωμάτια που φέρουν ιστικό παράγοντα

Οι Khorana et al, το 2007, έδειξαν ότι ασθενείς με

εκτομηθέντα καρκίνο παγκρέατος και αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα στα παρασκευάσματα του εξαιρεθέντος όγκου εμφάνιζαν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης συγκριτικά με όσους είχαν χαμηλά επίπεδα ιστικού παράγοντα (26,5% έναντι 5,5%).<sup>77</sup> Τα μικροσωμάτια που φέρουν ιστικό παράγοντα έχουν ανευρεθεί αυξημένα στους καρκινοπαθείς, σε μια σειρά από μελέτες.<sup>24</sup> Ωστόσο, τα αποτελέσματα των έως τώρα υπάρχουσών μελετών αναφορικά με τον προγνωστικό τους ρόλο στην εμφάνιση ΘΕΝ είναι αντικρουόμενα.

### 5.4. Δυναμικό ενδογενούς παραγωγής θρομβίνης

Το δυναμικό παραγωγής της θρομβίνης είναι μια δοκιμασία που προσεγγίζει σφαιρικά την υπερπηκτική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζει τον καρκίνο. Το 2011 δημοσιεύτηκαν αποτελέσματα, σύμφωνα με τα οποία, μετά από μελέτη 1.033 ασθενών με συμπαγείς όγκους και αιματολογικές κακοήθειες, παρατηρήθηκε ότι άτομα με αυξημένη ανώτατη τιμή θρομβίνης (peak thrombin), μετά από 6 μήνες παρακολούθησης, είχαν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν ΘΕΝ συγκριτικά με όσους είχαν χαμηλότερο peak thrombin (11% έναντι 4%).<sup>73</sup> Προς το παρόν, ωστόσο, η μέθοδος δεν έχει βρει ακόμη τη θέση της στην καθημερινή πρακτική των εργαστηρίων πήξης, λόγω της έλλειψης προτυποποίησης τόσο της προαναλυτικής όσο και της αναλυτικής διαδικασίας, με επακόλουθο τη λήψη αποτελεσμάτων με ευρείες διακυμάνσεις.

### 5.5. Παράγοντες πήξης

Από αποτελέσματα τα οποία δημοσιεύτηκαν το 2009, μεταξύ 840 καρκινοπαθών που μελετήθηκαν, οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII ( $>232\%$ ) είχαν 14% πιθανότητα εμφάνισης ΘΕΝ, έναντι 4% εκείνων με φυσιολογικά επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Μάλιστα, ο κίνδυνος αυτός ήταν μεγαλύτερος στους νεαρούς ασθενείς και εξασθενούσε με την πάροδο της ηλικίας.<sup>71</sup>

### 5.6. δ-διμερή και F1+2 θραύσματα της προθρομβίνης

Τα δ-διμερή αποτελούν προγνωστικό παράγοντα τόσο για την πρωτοεμφάνιση ΘΕΝ μεταξύ των καρκινοπαθών, όσο και για την υποτροπή της μετά από διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής.<sup>78</sup> Τα αυξημένα F1+2 θραύσματα της προθρομβίνης έχουν παρόμοιο ρόλο και μάλιστα, όταν συνδυάζονται με αυξημένα δ-διμερή στον ίδιο ασθενή, τότε ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνει πολλαπλασιαστικά. Από την παρακολούθηση 821 ασθενών στη μελέτη CATS προέκυψε ότι, μετά από πάροδο 6 μηνών, ο κίνδυνος ΘΕΝ

μεταξύ των καρκινοπαθών με αυξημένα δ-διμερή και F1+2 θραύσματα προθρομβίνης ήταν μεγαλύτερος κατά 3,6 φορές συγκριτικά με τους καρκινοπαθείς που είχαν αυξημένη μόνο τη μία παράμετρο (15,2% έναντι 5%).<sup>79</sup>

### 5.7. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Οι νεοπλασματικές νόσοι συχνά συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών. Όσον αφορά στον προγνωστικό ρόλο της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στη ΘΕΝ που συνδέεται με τον καρκίνο, από προοπτική μελέτη η οποία δημοσιεύτηκε το 2006 μεταξύ 507 καρκινοπαθών προέκυψε ότι τιμές CRP >400 mg/dL συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΘΕΝ.<sup>80</sup> Σε άλλη μελέτη το 2011, μεταξύ 705 καρκινοπαθών, καταδείχθηκε ότι υψηλές τιμές CRP συνδέονται με χαμηλότερη δωδεκάμηνη επιβίωση μετά από ΘΕΝ (43% έναντι 82%).<sup>81</sup>

## 6. ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Από τα προαναφερθέντα συνάγεται ότι πολλοί είναι οι παράγοντες κινδύνου, καθώς και οι βιολογικοί δείκτες που σχετίζονται με την καρκινο-εξαρτώμενη ΘΕΝ. Από πρακτική άποψη, η κατηγοριοποίηση των καρκινοπαθών σε ομάδες υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΘΕΝ θα συνέδραμε στο διαχωρισμό των ασθενών εκείνων στους οποίους η στοχευμένη θρομβοπροφύλαξη θα είχε ευεργετικά αποτελέσματα, χωρίς να εκτίθενται οι υπόλοιποι ασθενείς στον πιθανό αιμορραγικό κίνδυνο της θρομβοπροφυλακτικής αγωγής. Η αξία μιας τέτοιας τακτικής ενισχύεται περισσότερο, αν αναλογιστεί κάποιος ότι μεγάλος αριθμός καρκινοπαθών αντιμετωπίζονται πλέον σε εξωτερική βάση και όχι ενδονοσοκομειακά.<sup>82</sup>

Τα τελευταία έτη έχουν οργανωθεί μελέτες προς την κατεύθυνση της αναγνώρισης παραγόντων κινδύνου και της κατάρτισης προγνωστικών συστημάτων για την κατηγοριοποίηση των καρκινοπαθών ως προς την πιθανότητα εμφάνισης ΘΕΝ. Οι περισσότερες εστιάζουν επί το πλείστον στην κατάταξη των ασθενών, με βάση την εντόπιση του καρκίνου και άλλες κλινικές παραμέτρους, ενώ υπάρχουν και μελέτες που ευρίσκονται σε εξέλιξη και συναξιολογούν τον προγνωστικό ρόλο πιο «σύγχρονων» παραμέτρων, όπως τα μικροσωμάτια που φέρουν ιστικό παράγοντα.

### 6.1. Το προγνωστικό μοντέλο των Khorana et al

Το 2008, οι Khorana et al δημοσίευσαν ένα προγνωστικό μοντέλο για τη ΘΕΝ σε περιπατητικούς καρκινοπαθείς ασθενείς.<sup>75</sup> Σύμφωνα με την εν λόγω μελέτη, υπήρχαν

πέντε κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές, οι οποίες συνδέονταν ανεξάρτητα με την εμφάνιση συμπτωματικής ΘΕΝ σε ασθενείς που άρχιζαν αγωγή με ένα νέο χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο: Πρωτοπαθής εντόπιση του καρκίνου, αριθμός αιμοπεταλίων πριν από την έναρξη θεραπείας  $\geq$  ή  $<350.000/\text{mm}^3$ , αιμοσφαιρίνη  $<10$  g/dL ή χρήση ερυθροποιητικών αυξητικών παραγόντων, λευκοκύτταρα  $>11.000/\text{mm}^3$  και δείκτης μάζας σώματος  $\geq 35$ . Οι συγκεκριμένες παράμετροι βαθμολογήθηκαν με 1–2 βαθμούς, έτσι ώστε, συνδυαζόμενες μεταξύ τους, να ορίζουν με σαφήνεια τρεις κατηγορίες ασθενών: Χαμηλού (score: 0), ενδιάμεσου (score: 1–2) και υψηλού κινδύνου (score:  $\geq 3$ ), με τα αντίστοιχα ποσοστά εμφάνισης ΘΕΝ μετά από παρακολούθηση 2,5 μηνών (διάμεση τιμή) να ανέρχονται σε 0,3%, 2% και 6,7%. Δεδομένου ότι τα υψηλά ποσοστά ΘΕΝ της κατηγορίας υψηλού κινδύνου είναι παρόμοια με εκείνα των νοσηλευόμενων καρκινοπαθών και των χειρουργικών ασθενών, το προγνωστικό αυτό μοντέλο μπορεί τελικά να διακρίνει την ομάδα των ασθενών που ενδέχεται να επωφεληθεί από τη χρήση θρομβοπροφύλαξης.

### 6.2. Άλλα προγνωστικά μοντέλα

Η ομάδα εργασίας της Βιέννης έχει επεκτείνει το προγνωστικό μοντέλο των Khorana et al, με την προσθήκη δύο βιολογικών δεικτών: δ-διμερή και P-selectin.<sup>83</sup> Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης ΘΕΝ σε ένα εξάμηνο ήταν 35% στους ασθενείς με υψηλή βαθμολογία ( $\geq 5$ ), 10,3% στους ασθενείς με διάμεση βαθμολογία (3) και 1% στους ασθενείς με χαμηλή βαθμολογία (0). Τα μειονεκτήματα του σχετικού μοντέλου είναι ότι χρειάζεται ακόμη περαιτέρω αξιολόγηση, ενώ επί πλέον δεν είναι ιδιαίτερα εύχρηστο στην πράξη, καθώς η μέθοδος μέτρησης της P-selectin δεν είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη σε πολλά εργαστήρια.

Αντίστοιχοι αλγόριθμοι εκτίμησης του κινδύνου ΘΕΝ σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα έχουν προταθεί από τη διεθνή συνεργατική ομάδα μελέτης του πολλαπλού μυελώματος.<sup>84</sup> Ωστόσο, οι εκεί περιγραφόμενες συστάσεις βασίζονται μόνο στη γνώμη ειδικών και δεν έχουν τύχει ακόμη επικύρωσης μέσα από προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες.

## 7. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το γεγονός ότι η επίπτωση της ΘΕΝ μεταξύ των καρκινοπαθών βαίνει αυξανόμενη, ότι οι επιπτώσεις της ΘΕΝ είναι πλέον καλύτερα κατανοητές, καθώς και το ότι πολλά από τα νέα ευρέως χρησιμοποιούμενα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. αντιαγγειογενετικοί παράγοντες) είναι θρομ-

βογόνα, έχουν οδηγήσει στην εκπόνηση μελετών με στόχο την αξιολόγηση της χρήσης αντιπηκτικής αγωγής τόσο σε επίπεδο θεραπευτικής αντιμετώπισης ήδη υπαρχουσών θρομβώσεων, όσο και σε επίπεδο προφυλακτικής αγωγής.

Η αντιπηκτική αγωγή στον καρκινοπαθή ασθενή μπορεί να επιτυγχάνεται με την εφαρμογή φαρμακολογικών ή μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων. Οι τελευταίες εφαρμόζονται σε προφυλακτική βάση και περιλαμβάνουν τη χρήση αντλιών, συσκευών διαλείπουσας πίεσης και καλτσών διαβαθμιζόμενης πίεσης στα άκρα, οι οποίες αποτρέπουν τον πρωτο-σχηματισμό ή την υποτροπή της θρόμβωσης, καθώς και φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα τα οποία αποτρέπουν τη μετανάστευση του ήδη σχηματισμένου θρόμβου προς την υπόλοιπη κυκλοφορία. Μεγάλο πλεονέκτημα των μεθόδων αυτών αποτελεί το γεγονός ότι δεν ενοχοποιούνται για αιμορραγικές επιπλοκές, που είναι το μεγάλο μειονέκτημα των φαρμακολογικών μεθόδων. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των μηχανικών μεθόδων δεν έχει ελεγχθεί μέσω τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών σε κάποιον πληθυσμό ασθενών και οπωσδήποτε όχι σε πληθυσμούς καρκινοπαθών. Πάντως, οι μέθοδοι αυτές αποτελούν έναν πιθανό τρόπο θρομβοπροφύλαξης, ειδικά σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>85</sup>

Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη χρήση της κλασικής ηπαρίνης (unfractionated heparin, UFH), της χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (low molecular weight heparin, LMWH), του πεντασακχαρίτη φονταπαρινούξη και των από του στόματος αντιπηκτικών (oral anticoagulants, OA), ενώ μπορούν να χορηγούνται τόσο σε επίπεδο προφύλαξης όσο και σε επίπεδο θεραπείας.

Τα τελευταία έτη, δημοσιεύονται κατά διαστήματα προτάσεις και κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση των αντιπηκτικών όσον αφορά στην πρόληψη και στη θεραπεία της ΘΕΝ σε καρκινοπαθείς, από διεθνείς οργανισμούς όπως η ASCO (American Society of Clinical Oncology), το NCCN (National Comprehensive Cancer Network), η ESMO (European Society of Medical Oncology). Στις παραπάνω συστάσεις προστίθενται και εκείνες του FNFLCC (French National Federation of the League of Centers against Cancer), οι οποίες αφορούν στη θεραπεία και στην πρόληψη της θρόμβωσης της επαγόμενης από τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (ΚΦΚ). Πρακτικά, πρόκειται για οδηγίες που προκύπτουν γενικά, μετά από συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας, αλλά και των δημοσιευμένων και μη δημοσιευμένων αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων κλινικών ερευνών, οι οποίες τυγχάνουν επεξεργασίας από ομάδες ειδικών επιστημόνων που ασχολούνται με το συγκεκριμένο θέμα και στη συνέχεια αξιολογούνται ανάλογα με την ισχύ των υπαρχόντων αποδεικτικών στοιχείων, αλλά και το βαθμό συμφωνίας (degree of consensus) μεταξύ των

επιστημόνων αυτών.<sup>86</sup> Το μειονέκτημα των εν λόγω οδηγιών είναι ότι, αν και βασίζονται σε μεγάλες μελέτες, οι μελέτες αυτές έχουν διεξαχθεί μεταξύ παθολογικών ασθενών, μικρό ποσοστό από τους οποίους είναι καρκινοπαθείς (5–15% του υπό μελέτη πληθυσμού). Επί πλέον, δεν διευκρινίζεται πόσοι από τους καρκινοπαθείς έχουν ενεργό νόσο και πόσοι από αυτούς παλαιό ιστορικό καρκίνου, καθώς επίσης δεν δημοσιεύονται αποτελέσματα όσον αφορά σε αυτές τις ειδικές υποκατηγορίες ασθενών.

## 7.1. Θρομβοπροφύλαξη

**7.1.1. Στους νοσηλευόμενους-μη χειρουργικούς καρκινοπαθείς ασθενείς.** Οι σημαντικότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί και πραγματοποιούνται τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής για την πρωτοπαθή θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους παθολογικούς ασθενείς είναι η MEDENOX, η PREVENT και η ARTEMIS. Οι συστάσεις για τους νοσηλευόμενους-μη χειρουργικούς ασθενείς προβλέπουν τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης στους εν λόγω ασθενείς, με LMWH, φονταπαρινούξη ή UFH<sup>86</sup> (ενδεικτικά σχήματα υποδόριας χορήγησης: δαλτηπαρίνη 5.000 IU την ημέρα, ενοξαπαρίνη 40 mg ημερησίως, τινζαπαρίνη 4.500 IU/ημέρα ή 75 IU/kg σωματικού βάρους την ημέρα, φονταπαρινούξη 2,5 mg/ημέρα, UFH 5.000 IU ανά 8–12 ώρες). Η συμμόρφωση των θεραπόντων ιατρών με τις παραπάνω συστάσεις παραμένει ωστόσο θέμα προς επίλυση, αφού από πρόσφατη μελέτη προκύπτει ότι μόνο το 39,5% της συγκεκριμένης κατηγορίας ασθενών λαμβάνει προφυλακτική αγωγή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του.<sup>87</sup>

**7.1.2. Στους χειρουργικούς καρκινοπαθείς ασθενείς.** Οι σημαντικότερες μελέτες που πραγματοποιούνται τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής για την πρωτοπαθή θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργικούς καρκινοπαθείς ασθενείς είναι η @RISTOS, η ENOXACAN και η PEGASUS. Οι συστάσεις για τους χειρουργικούς καρκινοπαθείς ασθενείς προβλέπουν τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε όλους τους υψηλού κινδύνου ασθενείς, με LMWH, φονταπαρινούξη ή UFH στα δοσολογικά σχήματα που προαναφέρθηκαν στην παράγραφο 7.1.1., ενώ προτείνεται ακόμη και η χρήση των μηχανικών μεθόδων, οι οποίες έχουν προαναφερθεί (όχι ως μονοθεραπεία, εκτός και αν αντενδείκνυται η χορήγηση φαρμάκων).<sup>86</sup> Ως «υψηλού κινδύνου ασθενείς» ορίζονται εκείνοι που υποβάλλονται σε επέμβαση για νεοπλασία του πεπτικού σωλήνα, έχουν ιστορικό προηγηθείσας ΘΕΝ, προβλεπόμενη διάρκεια αναισθησίας >2 ώρες, προβλεπόμενη διάρκεια κλινοστατισμού >3 ημέρες, προχωρημένο στάδιο νόσου και ηλικία >60 ετών.<sup>88</sup> Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί παραμένουν σε υψηλό κίνδυνο για θρόμβωση επί

μακρόν μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Παρ' όλα αυτά, η συμμόρφωση των θεραπόντων ιατρών με τις παραπάνω συστάσεις παραμένει επίσης χαμηλή, αφού μόνο το 58% των χειρουργικών καρκινοπαθών ασθενών λαμβάνει την προτεινόμενη προφυλακτική αγωγή.<sup>87</sup>

**7.1.3. Στους εξωτερικούς καρκινοπαθείς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία.** Οι σημαντικότερες μελέτες που πραγματοποιούνται τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής για την πρωτοπαθή θρομβοπροφύλαξη σε εξωτερικούς καρκινοπαθείς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία είναι η PROTECT, η SAVE-ONCO, η CONKO και η FRAGEM. Αν και όλες οι παραπάνω μελέτες αποδεικνύουν ότι η θρομβοπροφύλαξη στους εξωτερικούς καρκινοπαθείς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία είναι ασφαλής και αποτελεσματική, εν τούτοις οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών δεν προβλέπουν τη συστηματική χρήση θρομβοπροφύλαξης,<sup>86</sup> παρά μόνο για τους πάσχοντες από πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι λαμβάνουν θαλιδομιδία ή λεναλιδομιδία και συνδυασμούς τους με άλλα φάρμακα, όπως η δεξαμεθαζόνη. Στις περιπτώσεις αυτές συστήνεται η χορήγηση LMWH ή αντιβιταμινών Κ ή αντιαιμοπεταλιακών<sup>84</sup> (ενδεικτικά σχήματα: ασπιρίνη 81–325 mg την ημέρα, βαρφαρίνη με στόχο INR 2–3, ενώ για τις LMWH ισχύουν τα προαναφερόμενα στην παράγραφο 7.1.1.).

**7.1.4. Στους καρκινοπαθείς ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα.** Αν και περίπου 4% των καρκινοπαθών που φέρουν ΚΦΚ υφίστανται ΕΒΘ λόγω του καθετήρα, η χρήση θρομβοπροφύλαξης δεν έχει ακόμη αποδειχθεί αποτελεσματική στους εν λόγω ασθενείς, γι' αυτό και δεν συστήνεται γενικά, αλλά μόνο κατόπιν αξιολόγησης του κατά περίπτωση κινδύνου θρόμβωσης.<sup>86</sup> Επισημαίνεται μόνο η ανάγκη σωστής τοποθέτησης του άκρου του ΚΦΚ στη συμβολή της άνω κοίλης φλέβας με το δεξιό κόλπο.<sup>89</sup>

## 7.2. Η θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου στους καρκινοπαθείς ασθενείς

Η φυσική ιστορία της ΘΕΝ στους καρκινοπαθείς ασθενείς διαφέρει από εκείνη στο μη καρκινοπαθή πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΘΕΝ, σχετιζόμενη με καρκίνο, εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση υποτροπής της ΘΕΝ αλλά και αιμορραγικών επιπλοκών με την αντιπηκτική αγωγή, ενώ επί πλέον εμφανίζουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα σε θεραπείες βασισμένες σε αντιβιταμίνες Κ. Για τους παραπάνω λόγους, η αντιμετώπιση της ΘΕΝ στους καρκινοπαθείς οφείλει να είναι διαφορετική από εκείνη στο γενικό πληθυσμό, ενώ οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές που τη διέπουν θα πρέπει να διαμορφώνονται μετά από μελέτες, ιδιαίτερα σε ομάδες καρκινοπαθών.

Η μελέτη αναφοράς σχετικά με την αντιμετώπιση της

ΘΕΝ στους καρκινοπαθείς είναι η μελέτη CLOT.<sup>90</sup> Σε αυτή τη μελέτη, 676 ασθενείς με ενεργό καρκίνο και νεοδιαγνωσθείσα, συμπτωματική ΘΕΝ έλαβαν κατ' αρχήν ενδομυϊκά δαλτηπαρίνη 200 IU/kg/ημέρα για 5–7 ημέρες και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες των 338 ασθενών, στην πρώτη από τις οποίες χορηγήθηκε ενδομυϊκά δαλτηπαρίνη σε δόση των 200 IU/kg/ημέρα για τον πρώτο μήνα και στη συνέχεια για 5 μήνες μειωμένη δόση κατά 75–83% της αρχικής, ενώ στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε βαρφαρίνη με στόχο INR 2,5, για συνολικά 6 μήνες. Μετά από 6 μήνες, το ποσοστό υποτροπής της ΘΕΝ στο σκέλος της δαλτηπαρίνης ήταν 8% έναντι 15,7% στο σκέλος της βαρφαρίνης. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα δύο σκέλη όσον αφορά σε μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές (6% έναντι 4%, αντίστοιχα), ενώ και η θνησιμότητα στους 6 μήνες ήταν παρόμοια στα δύο σκέλη (39% έναντι 41%). Η συγκεκριμένη μελέτη απέδειξε την υπεροχή της δαλτηπαρίνης έναντι της βαρφαρίνης στην ελάττωση του κινδύνου υποτροπής της ΘΕΝ, χωρίς να υπάρχει υστέρηση της ως προς τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση της ΘΕΝ στους καρκινοπαθείς έχουν ως εξής:

Η ASCO προτείνει αρχική αγωγή με χρήση LMWH για 5–10 ημέρες και στη συνέχεια για τουλάχιστον 6 μήνες, ενώ εναλλακτικά η δεύτερη αυτή φάση της αγωγής μπορεί να πραγματοποιηθεί και με ΑΒΚ, εφ' όσον δεν είναι διαθέσιμη η LMWH. Η θρομβόλυση στην οξεία φάση έχει θέση μόνο σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής κινδυνεύει με ακρωτηριασμό άκρου ή ευρίσκεται σε κίνδυνο η ζωή του, ενώ το φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ) προτείνεται σε υποτροπιάζουσες θρομβώσεις παρά τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής.<sup>91</sup>

Το NCCN δεν διακρίνει ειδικά κάποιον από τους αντιπηκτικούς παράγοντες για την αρχική φάση της θεραπείας, ενώ συστήνει LMWH για τη μακροχρόνια αγωγή. Προτείνει θρομβόλυση μόνο σε περιπτώσεις μαζικής ΕΒΘ ή πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) που συνοδεύεται από εκσεσημασμένο υποαερισμό των πνευμόνων, ενώ συνιστά τη χρήση φίλτρων στις περιπτώσεις ασθενών με οριακή καρδιακή ή αναπνευστική λειτουργία, στους οποίους μια ΠΕ θα μπορούσε να αποβεί θανατηφόρος.<sup>92</sup>

Η ESMO προτείνει LMWH στην αρχική φάση της αγωγής ή, εναλλακτικά, κλασική ηπαρίνη. Ακολούθως, συστήνεται LMWH επί εξάμηνο. Η θρομβόλυση έχει θέση στις περιπτώσεις επαπειλούμενου ακρωτηριασμού άκρου ή επαπειλούμενης ζωής, ενώ το φίλτρο ΚΚΦ στις περιπτώσεις υποτροπής της θρόμβωσης παρά την εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής. Ειδικά για τις πάσχουσες από καρκίνο μαστού ασθενείς, οι οποίες ευρίσκονται υπό αγωγή με ταμοξιφαίνη, προτείνεται η αντικατάσταση της ταμοξιφαίνης από αναστολέα αρω-

ματάσης και συνέχιση της εξάμηνης μακροχρόνιας φάσης αντιπηκτικής αγωγής με το 75–80% της αρχικής δόσης του αντιπηκτικού (δηλαδή 150 IU άπαξ ημερησίως).<sup>93</sup>

Παρόμοιες είναι και οι οδηγίες του FNCLCC, το οποίο ειδικά για τη θρόμβωση την επαγόμενη από χρήση ΚΦΚ προτείνει χορήγηση LMWH για ένα εξάμηνο και πιθανή συνέχιση της αγωγής με ABK εκτός από το αρχικό εξάμηνο, εφ' όσον ο καρκίνος είναι ενεργός ή εξακολουθεί να υπάρχει ο ΚΦΚ. Επί πλέον, συστήνεται αγωγή ακόμη 6 εβδομάδων μετά από την απομάκρυνση του ΚΦΚ.<sup>89</sup>

## 8. Η ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΩΣ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΩΝ

Η επίδραση της ΘΕΝ στην πρώιμη θνητότητα των καρκινοπαθών εύλογα εγείρει το ερώτημα αν η χρήση αντιπηκτικής αγωγής θα μπορούσε να βελτιώσει την επιβίωση των συγκεκριμένων ασθενών. Ήδη από τη δεκαετία του 1930 αναφέρονται οι πρώτες εκτιμήσεις, μετά από μελέτες σε πειραματόζωα, σύμφωνα με τις οποίες η ηπαρίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μέγεθος, στην κινητικότητα, στη μετανάστευση του καρκινικού κυττάρου, στη δημιουργία μετάστασης και, τελικά, στην επιβίωση του όγκου.

Οι ηπαρίνες, εκτός από την αναστολή σχηματισμού θρομβίνης και ινικής, έχουν και αντι-αγγειογενετική δράση. Σε *in vitro* μελέτες, οι LMWH φαίνεται να εμποδίζουν τη δράση του VEGF και του b-FGF, αλλά και την παραγωγή TF. Η δράση τους αυτή εξαρτάται από το μοριακό βάρος τους και δεν συναντάται στη φονταπαρινούξη.<sup>94</sup> Επί πλέον, φαίνεται να εμποδίζουν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυρίως των κυττάρων που αποτελούν το περιβάλλον του καρκινικού κυττάρου, δηλαδή των ινοβλαστών, των ενδοθηλιακών και των επιθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών, ενώ επάγουν τη διαφοροποίηση και την απόπτωσή τους.<sup>95</sup> Ενισχύουν την αντικαρκινική δράση των NK κυττάρων και παρεμβάλλονται σε διάφορα στάδια της μετάστασης του όγκου εμποδίζοντάς την, δεδομένου ότι παρεμποδίζουν τη δράση των ηπαρινασών αλλά και τη δράση των σελεκτινών, μέσω των οποίων επιτελείται η καίρια σημασίας αλληλεπίδραση του καρκινικού κυττάρου με το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα. Όσον αφορά στην αντικαρκινική δράση των ABK, αυτή φαίνεται ότι δεν είναι τόσο ισχυρή όσο εκείνη των ηπαρινών, αν και τα από του στόματος αντιπηκτικά ενδεχομένως εμποδίζουν τη μετάσταση μέσω ενεργοποίησης των μακροφάγων αλλά και μέσω αναστολής του b-FGF.<sup>96</sup>

Τα παραπάνω στοιχεία οδήγησαν στο σχεδιασμό πολλών

μελετών στις οποίες διερευνάται η δυνατότητα χρήσης αντιπηκτικών ως αντινεοπλασματικά φάρμακα. Σε μια μετα-ανάλυση 11 από αυτές τις μελέτες, από τους Kuderer et al, το 2007, καταδείχθηκε ότι καρκινοπαθείς που ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή είχαν σημαντικά μικρότερη θνησιμότητα από εκείνους που δεν ελάμβαναν. Ο σχετικός κίνδυνος για το σκέλος των LMWH ήταν 0,88 και για το σκέλος της βαρφαρίνης 0,94. Η μείωση της θνησιμότητας σε ένα έτος στο σκέλος των LMWH υπολογίστηκε σε 8%, ενώ οι αιμορραγικές επιπλοκές έφθαναν σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας μόνο στο σκέλος της βαρφαρίνης.<sup>97</sup> Από άλλες μελέτες φαίνεται ότι ασθενείς με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου (π.χ. μικροκυτταρικό πνεύμονα, πρώιμου σταδίου) ευνοούνται περισσότερο από την αντινεοπλασματική δράση των LMWH, ενώ ταυτόχρονα τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο σαφή όταν εξετάζονται περιπτώσεις ασθενών με μεταστατική νόσο.<sup>98</sup> Δεδομένων των παραπάνω, η χρήση των αντιπηκτικών ως αντινεοπλασματικά φάρμακα δεν συστήνεται μέχρι να προκύψουν αποτελέσματα από καλά σχεδιασμένες, μεγάλες, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

## 9. ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Η ΘΕΝ αποτελεί κοινή επιπλοκή στην πορεία των ασθενών με καρκίνο. Περίπου 10% των ασθενών με ιδιοπαθή ΘΕΝ διαγιγνώσκονται με καρκίνο τα επόμενα 1–2 έτη. Ο προβληματισμός που εύλογα προκύπτει είναι: «Μήπως οι ασθενείς που εμφανίζουν ιδιοπαθή ή αναίτια ΘΕΝ θα έπρεπε να ελέγχονται εκτενώς προς την κατεύθυνση ενός υποβόσκοντος καρκίνου;».

Το αν η πρώιμη ανακάλυψη ενός καρκίνου σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΘΕΝ βελτιώνει τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα, την ποιότητα ζωής και γενικά το τελικό αποτέλεσμα παραμένει ασαφές. Η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη που οργανώθηκε προς αυτή την κατεύθυνση δεν έδωσε ισχυρά αποτελέσματα.<sup>99</sup> Από την άλλη πλευρά, τόσο το οικονομικό κόστος ενός εκτεταμένου κλινικοεργαστηριακού ελέγχου όσο και η ψυχολογική επιβάρυνση των «υποψηφίων καρκινοπαθών» δεν μπορούν να μη λαμβάνονται υπ' όψη. Για τους λόγους αυτούς, χρειάζεται η εκπόνηση μεγάλων, καλά σχεδιασμένων, τυχαιοποιημένων μελετών κόστους-οφέλους.

Μέχρι τότε και λαμβάνοντας υπ' όψη τα έως τώρα δεδομένα, οι ιατροί πρέπει πάντα να υποπτεύονται την περίπτωση λανθάνοντος καρκίνου για κάθε ασθενή που τους επισκέπτεται πάσχοντας από μια «αναίτια» κατά τ' άλλα θρόμβωση. Σε τέτοιου είδους ασθενείς πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό και να υποβάλλονται σε εμπειριστατωμένη κλινική εξέταση, ακτινογραφία θώρακα, γενική αίματος και αδρό βιοχημικό έλεγχο (με LDH και

έλεγχου ηπατικής λειτουργίας), ενώ επί πλέον πρέπει να πραγματοποιούνται και πιο εξειδικευμένες εξετάσεις ανάλογα με το φύλο και την ηλικία του ασθενούς (PSA, μαστογραφία). Τα αποτελέσματά τους θα υπαγορεύσουν την περαιτέρω εξέλιξη του διαγνωστικού αλγόριθμου.<sup>100</sup>

Πάντως, σε κάθε περίπτωση πρώιμης διάγνωσης ενός καρκίνου, η ορθολογική χρήση αντιπηκτικής αγωγής και

ειδικά των χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινών μπορεί να συνδράμει στη θετική εξέλιξη των συγκεκριμένων ασθενών, μέσω της αντιπηκτικής δράσης και, κυρίως, μέσω της αντιαγγειογενετικής και ανοσορρυθμιστικής δράσης τους, της επαγωγής, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης. Η αντιπηκτική αγωγή στις εν λόγω περιπτώσεις έχει αντιπηκτικό αποτέλεσμα και συνεπικουρεί με ενεργητικό τρόπο στη βελτίωση της επιβίωσης των συγκεκριμένων ασθενών.

## ABSTRACT

### Thrombosis and cancer

A. ARGYROU,<sup>1</sup> A. GIALERAKI,<sup>2</sup> A. GAFOU,<sup>1</sup> E. MERKOURI,<sup>2</sup> A. TRAVLOU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Blood Bank, "Aghioi Anargyroi" General Anticancer Hospital, Athens,

<sup>2</sup>Hematology Laboratory and Blood Bank, "Attikon" University and General Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(3):298–315*

Cancer and hypercoagulability are two of the most common causes of morbidity and mortality worldwide. Their relationship was first reported in the mid 1800s, but it is only during the last 30 years that its mechanism has started to be elucidated. The risk of venous thromboembolism (VTE) among cancer patients is 4–6 times higher than among non-cancer patients and the likelihood of thrombosis is associated with parameters related to the patient and to the disease and its treatment. Malignancy affects all the parameters of the Virchow's triad: Blood-flow, coagulation procedure and endothelium. Cancer cells induce a hypercoagulant state by secreting procoagulant, antifibrinolytic and proaggregational factors and inflammatory mediators. Tissue factor production leads via coagulation-dependent and -independent pathways, to the creation of a vicious circle by which malignancy induces a thrombophilic state and thrombophilia, in turn, promotes tumor growth and metastasis. The spectrum of clinical and laboratory manifestations of cancer-related thrombosis is wide. In recent years efforts have been made to set up prognostic models to identify cancer patients at high risk for developing VTE, for whom the use of thromboprophylaxis would be beneficial. Meanwhile, guidelines on thromboprophylaxis and the treatment of cancer-related thrombosis are being drawn up, and the use of anticoagulants as antineoplastic agents is under investigation.

**Key words:** Anticoagulant treatment, Cancer, Prognosis, Thrombosis

## Βιβλιογραφία

1. MONREAL M, LENSING AW, PRINS MH, BONET M, FERNÁNDEZ-LLAMAZARES J, MUCHART J ET AL. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004, 2:876–881
2. NOBLE S, PASI J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010, 102(Suppl 1):S2–S9
3. WHITE RH, ZHOU H, MURIN S, HARVEY D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005, 93:298–305
4. RICKLES FR, LEVINE MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001, 106:6–12
5. WUN T, WHITE HR. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009, 22:9–23
6. BLOM JW, DOGGEN CJ, OSANTO S, ROSENDAAL FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005, 293:715–722
7. ZWICKER JI, FURIE BC, FURIE B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007, 62:126–136
8. BLOM JW, VANDERSCHOOT JP, OOSTINDIËR MJ, OSANTO S, VAN DER MEER FJ, ROSENDAAL FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: Results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006, 4:529–535
9. CHEW HK, WUN T, HARVEY DJ, ZHOU H, WHITE RH. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007, 25:70–76
10. LIMA LG, OLIVEIRA AS, CAMPOS LC, BONAMINO M, CHAMMAS R, WERNECK C ET AL. Malignant transformation in melanocytes is associated with increased production of procoagulant microvesicles. *Thromb Haemost* 2011, 106:712–723

11. FALANGA A, MARCHETTI M. Anticancer treatment and thrombosis. *Thromb Res* 2012, 129:353–359
12. RAK J, MILSOM C, MAGNUS N, YU J. Tissue factor in tumour progression. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009, 22:71–83
13. RAK J, YU JL, LUYENDYK J, MACKMAN N. Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res* 2006, 66:10643–10646
14. RONG Y, BELOZEROV VE, TUCKER-BURDEN C, CHEN G, DURDEN DL, OLSON JJ ET AL. Epidermal growth factor receptor and PTEN modulate tissue factor expression in glioblastoma through JunD/activator protein-1 transcriptional activity. *Cancer Res* 2009, 69:2540–2549
15. YAN J, WANG K, DONG L, LIU H, CHEN W, XI W ET AL. PML/RAR $\alpha$  fusion protein transactivates the tissue factor promoter through a GAGC-containing element without direct DNA association. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:3716–3721
16. GARNIER D, MILSOM C, MAGNUS N, MEEHAN B, WEITZ J, YU J ET AL. Role of the tissue factor pathway in the biology of tumor initiating cells. *Thromb Res* 2010, 125(Suppl 2):S44–S50
17. LANGER F, BOKEMEYER C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie* 2012, 32:95–104
18. SCHAFFNER F, RUF W. Tissue factor and protease-activated receptor signaling in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2008, 34:147–153
19. RYDÉN L, GRABAU D, SCHAFFNER F, JÖNSSON PE, RUF W, BELTING M. Evidence for tissue factor phosphorylation and its correlation with protease-activated receptor expression and the prognosis of primary breast cancer. *Int J Cancer* 2010, 126:2330–2340
20. IM JH, FU W, WANG H, BHATIA SK, HAMMER DA, KOWALSKA MA ET AL. Coagulation facilitates tumor cell spreading in the pulmonary vasculature during early metastatic colony formation. *Cancer Res* 2004, 64:8613–8619
21. KOOMÄGI R, VOLM M. Tissue-factor expression in human non-small-cell lung carcinoma measured by immunohistochemistry: Correlation between tissue factor and angiogenesis. *Int J Cancer* 1998, 79:19–22
22. RAN S, DOWNES A, THORPE PE. Increased exposure of anionic phospholipids on the surface of tumor blood vessels. *Cancer Res* 2002, 62:6132–6140
23. RAK J. Microparticles in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2010, 36:888–906
24. ZWICKER JI, LIEBMAN HA, NEUBERG D, LACROIX R, BAUER KA, FURIE BC ET AL. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res* 2009, 15:6830–6840
25. UENO T, TOI M, KOIKE M, NAKAMURA S, TOMINAGA T. Tissue factor expression in breast cancer tissues: Its correlation with prognosis and plasma concentration. *Br J Cancer* 2000, 83:164–170
26. GORDON SG, FRANKS JJ, LEWIS B. Cancer procoagulant A: A factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res* 1975, 6:127–137
27. FALANGA A, CONSONNI R, MARCHETTI M, LOCATELLI G, GARATTINI E, PASSERINI SG ET AL. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 1998, 92:143–151
28. BORSIG L, WONG R, FERAMISCO J, NADEAU DR, VARKI NM, VARKI A. Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:3352–3357
29. SRIRAJASKANTHAN R, WINTER M, MULLER AF. Venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17:697–700
30. YIN BW, LLOYD KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: Identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001, 276:27371–27375
31. WAHRENBROCK MG, VARKI A. Multiple hepatic receptors cooperate to eliminate secretory mucins aberrantly entering the bloodstream: Are circulating cancer mucins the “tip of the iceberg”? *Cancer Res* 2006, 66:2433–2441
32. SCIACCA FL, CIUSANI E, SILVANI A, CORSINI E, FRIGERIO S, POGLIANI S ET AL. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res* 2004, 10:1312–1317
33. FALANGA A, PANOVA-NOEVA M, RUSSO L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009, 22:49–60
34. BOCCACCIO C, SABATINO G, MEDICO E, GIROLAMI F, FOLLENZI A, REATO G ET AL. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature* 2005, 434:396–400
35. KAWASAKI T, DEWERCHIN M, LIJNEN HR, VERMYLEN J, HOYLAERTS MF. Vascular release of plasminogen activator inhibitor-1 impairs fibrinolysis during acute arterial thrombosis in mice. *Blood* 2000, 96:153–160
36. ANNECKE K, SCHMITT M, EULER U, ZERM M, PAEPKE D, PAEPKE S ET AL. uPA and PAI-1 in breast cancer: Review of their clinical utility and current validation in the prospective NNBC-3 trial. *Adv Clin Chem* 2008, 45:31–45
37. ANGELUCCI A, D’ASCENZO S, FESTUCCIA C, GRAVINA GL, BOLOGNA M, DOLOV ET AL. Vesicle-associated urokinase plasminogen activator promotes invasion in prostate cancer cell lines. *Clin Exp Metastasis* 2000, 18:163–170
38. ANDRÉN-SANDBERG A, LECANDER I, MARTINSSON G, ASTEDT B. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1992, 69:2884–2887
39. GRIGNANI G, MAIOLO A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000, 85:967–972
40. VAN DE WOUWER M, COLLEN D, CONWAY EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: Integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:1374–1383
41. HUSSAIN SP, HARRIS CC. Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials. *Int J Cancer* 2007, 121:2373–2380
42. GIAVAZZI R, FOPPOLO M, DOSSI R, REMUZZI A. Rolling and adhesion of human tumor cells on vascular endothelium under physiological flow conditions. *J Clin Invest* 1993, 92:3038–3044
43. CLOSSE C, SEIGNEUR M, RENARD M, PRUVOST A, DUMAIN P, BELLOC F ET AL. Influence of hypoxia and hypoxia-reoxygenation on endothelial P-selectin expression. *Thromb Res* 1997, 85:159–164
44. KARPATKIN S, PEARLSTEIN E, AMBROGIO C, COLLIER BS. Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction *in vitro* and metastasis formation *in vivo*. *J Clin Invest* 1988, 81:1012–1019
45. FRANCHINI M, MANNUCCI PM. Thrombin and cancer: From mo-



- lecular basis to therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 2012, 38:95–101
46. HU L, LEE M, CAMPBELL W, PEREZ-SOLER R, KARPATKIN S. Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding, and spontaneous metastasis. *Blood* 2004, 104:2746–2751
  47. KAUFMANN R, JUNKER U, JUNKER K, NUSKE K, RANKE C, ZIEGER M ET AL. The serine proteinase thrombin promotes migration of human renal carcinoma cells by a PKA-dependent mechanism. *Cancer Lett* 2002, 180:183–190
  48. LANGER F, AMIRKHOSRAVI A, INGERSOLL SB, WALKER JM, SPATH B, EIFRIG B ET AL. Experimental metastasis and primary tumor growth in mice with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2006, 4:1056–1062
  49. OH-ISHI S, UTSUNOMIYA I, YAMAMOTO T, KOMURO Y, HARA Y. Effects of prostaglandins and cyclic AMP on cytokine production in rat leukocytes. *Eur J Pharmacol* 1996, 300:255–259
  50. O'REILLY MS, PIRIE-SHEPHERD S, LANE WS, FOLKMAN J. Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the serpin antithrombin. *Science* 1999, 285:1926–1928
  51. ZHANG W, CHUANG YJ, JIN T, SWANSON R, XIONG Y, LEUNG L ET AL. Antiangiogenic antithrombin induces global changes in the gene expression profile of endothelial cells. *Cancer Res* 2006, 66:5047–5055
  52. NADIR Y, BRENNER B, GINGIS-VELITSKI S, LEVY-ADAM F, ILAN N, ZCHARIA E ET AL. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thromb Haemost* 2008, 99:133–141
  53. HEMBROUGHTA, RUIZ JF, SWERDLOW BM, SWARTZ GM, HAMMERS HJ, ZHANG L ET AL. Identification and characterization of a very low density lipoprotein receptor-binding peptide from tissue factor pathway inhibitor that has antitumor and antiangiogenic activity. *Blood* 2004, 103:3374–3380
  54. FEFFER SE, CARMOSINO LS, FOX RL. Acquired protein C deficiency in patients with breast cancer receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Cancer* 1989, 63:1303–1307
  55. HANLY AM, REDMOND M, WINTER DC, BROPHY S, DEASY JM, BOUCHIER-HAYES DJ ET AL. Thrombomodulin expression in colorectal carcinoma is protective and correlates with survival. *Br J Cancer* 2006, 94:1320–1325
  56. HANLY AM, WINTER DC. The role of thrombomodulin in malignancy. *Semin Thromb Hemost* 2007, 33:673–679
  57. NIJZIEL MR, VAN OERLE R, CHRISTELLA M, THOMASSEN LG, VAN PAMPUS EC, HAMULYÁK K ET AL. Acquired resistance to activated protein C in breast cancer patients. *Br J Haematol* 2003, 120:117–122
  58. FEISTRITZER C, RIEWALD M. Endothelial barrier protection by activated protein C through PAR1-dependent sphingosine 1-phosphate receptor-1 crossactivation. *Blood* 2005, 105:3178–3184
  59. NIESSEN F, FURLAN-FREGUIA C, FERNÁNDEZ JA, MOSNIER LO, CASTELLINO FJ, WEILER H ET AL. Endogenous EPCR/aPC-PAR1 signaling prevents inflammation-induced vascular leakage and lethality. *Blood* 2009, 113:2859–2866
  60. JOYCE DE, GELBERT L, CIACCIA A, DeHOFF B, GRINNELL BW. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001, 276:11199–11203
  61. CHENGT, LIU D, GRIFFIN JH, FERNÁNDEZ JA, CASTELLINO F, ROSEN ED ET AL. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med* 2003, 9:338–342
  62. VAN SLUIS GL, BÜLLER HR, SPEK CA. The role of activated protein C in cancer progression. *Thromb Res* 2010, 125(Suppl 2):S138–S142
  63. KARIO K, MATSUO T, KODAMA K, KATAYAMA S, KOBAYASHI H. Preferential consumption of heparin cofactor II in disseminated intravascular coagulation associated with acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 1992, 66:435–444
  64. HATAJI O, TAGUCHI O, GABAZZA EC, YUDA H, D'ALESSANDRO-GABAZZA CN, FUJIMOTO H ET AL. Increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. *Am J Hematol* 2004, 76:214–219
  65. MEIJERS JC, OUDIJK EJ, MOSNIER LO, BOS R, BOUMA BN, NIEUWENHUIS HK ET AL. Reduced activity of TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000, 108:518–523
  66. TAGUCHI O, GABAZZA EC, YOSHIDA M, YAMAKAMIT, KOBAYASHI H, SHIMA T. High plasma level of plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complex is predictor of poor prognosis in patients with lung cancer. *Clin Chim Acta* 1996, 244:69–81
  67. JAVID M, MAGEETR, GALLAND RB. Arterial thrombosis associated with malignant disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008, 35:84–87
  68. SACK GH Jr, LEVIN J, BELL WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977, 56:1–37
  69. LESENE JB, ROTHCHILD N, ERICKSON B, KOREC S, SISK R, KELLER J ET AL. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: Analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 1989, 7:781–789
  70. SUN NC, McAFEE WM, HUM GJ, WEINER JM. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part I. Coagulation studies. *Am J Clin Pathol* 1979, 71:10–16
  71. VORMITTAG R, SIMANEK R, AY C, DUNKLER D, QUEHENBERGER P, MAROSI C ET AL. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: The cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009, 29:2176–2181
  72. GOLDENBERG N, KAHN SR, SOLYMOSS S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2003, 21:4194–4199
  73. AY C, DUNKLER D, SIMANEK R, THALER J, KODER S, MAROSI C ET AL. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2011, 29:2099–2103
  74. AY C, PABINGER I. Predictive potential of haemostatic biomarkers for venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2012, 129(Suppl 1):S6–S9
  75. KHORANA AA, KUDERER NM, CULAKOVA E, LYMAN GH, FRANCIS CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008, 111:4902–4907
  76. AY C, SIMANEK R, VORMITTAG R, DUNKLER D, ALGUEL G, KODER S ET AL. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008,

- 112:2703–2708
77. KHORANA AA, AHRENDT SA, RYAN CK, FRANCIS CW, HRUBAN RH, HU YC ET AL. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007, 13:2870–2875
78. COSMI B, LEGNANI C, CINI M, GUAZZALOCA G, PALARETI G. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica* 2005, 90:713–715
79. AY C, VORMITTAG R, DUNKLER D, SIMANEK R, CHIRIAC AL, DRACH J ET AL. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009, 27:4124–4129
80. KRÖGER K, WEILAND D, OSE C, NEUMANN N, WEISS S, HIRSCH C ET AL. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006, 17:297–303
81. KANZ R, VUKOVICH T, VORMITTAG R, DUNKLER D, AY C, THALER J ET AL. Thrombosis risk and survival in cancer patients with elevated C-reactive protein. *J Thromb Haemost* 2011, 9:57–63
82. CONNOLLY GC, KHORANA AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009, 22:35–47
83. AY C, DUNKLER D, MAROSI C, CHIRIAC AL, VORMITTAG R, SIMANEK R ET AL. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010, 116:5377–5382
84. PALUMBO A, RAJKUMAR SV, DIMOPOULOS MA, RICHARDSON PG, SAN MIGUEL J, BARLOGIE B ET AL. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008, 22:414–423
85. STANLEY A, YOUNG A. Primary prevention of venous thromboembolism in medical and surgical oncology patients. *Br J Cancer* 2010, 102(Suppl 1):S10–S16
86. KHORANA AA, STREIFF MB, FARGE D, MANDALA M, DEBOURDEAU P, CAJFINGER F ET AL. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: A consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol* 2009, 27:4919–4926
87. COHEN AT, TAPSON VF, BERGMANN JF, GOLDBERGER SZ, KAKKAR AK, DESLANDES B ET AL. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): A multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008, 371:387–394
88. AGNELLI G, BOLIS G, CAPUSSOTTI L, SCARPA RM, TONELLI F, BONIZONI E ET AL. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RIS-TOS project. *Ann Surg* 2006, 243:89–95
89. DEBOURDEAU P, FARGE D, BECKERS M, BAGLIN C, BAUERSACHS RM, BRENNER B ET AL. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013, 11:71–80
90. LEE AY, LEVINE MN, BAKER RI, BOWDEN C, KAKKAR AK, PRINS M 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
91. LYMAN GH, KHORANA AA, FALANGA A, CLARKE-PEARSON D, FLOWERS C, JAHANZEB M ET AL. American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25:5490–5505
92. KHORANA AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: Strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist* 2007, 12:1361–1370
93. MANDALÀ M, FALANGA A, ROILA F; ESMO GUIDELINES WORKING GROUP. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011, 22(Suppl 6):vi85–vi92
94. KHORANA AA, SAHNI A, ALTLAND OD, FRANCIS CW. Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:2110–2115
95. STEVENSON JL, CHOI SH, VARKI A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins – correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin Cancer Res* 2005, 11:7003–7011
96. MAAT B. Selective macrophage inhibition abolishes warfarin-induced reduction of metastasis. *Br J Cancer* 1980, 41:313–316
97. KUDERER NM, KHORANA AA, LYMAN GH, FRANCIS CW. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: Impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 2007, 110:1149–1161
98. SIDERAS K, SCHAEFER PL, OKUNO SH, SLOAN JA, KUTTEH L, FITCH TR ET AL. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: A phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:758–767
99. PICCIOLI A, LENSING AW, PRINS MH, FALANGA A, SCANNAPIECO GL, IERAN M ET AL. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: A prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004, 2:884–889
100. ROISOVSKY R, LEE AY. Evidence-based mini-review: Should all patients with idiopathic venous thromboembolic events be screened extensively for occult malignancy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010, 2010:150–152

*Corresponding author:*

A. Argyrou, Kerkiras and Messinis street, GR-153 49 Anthoussa, Attika, Greece  
e-mail: aargziak@hotmail.com