

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Σύνδρομο Trousseau Σύγχρονοι προβληματισμοί και αμφιγνώμιες

Ο όρος «σύνδρομο Trousseau» περιγράφει τη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θρόμβωση, η οποία αποτελεί μείζονα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία περιλαμβάνει την παραγωγή προπηκτικών παραγόντων, την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών και την άμεση αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με το αγγειακό ενδοθήλιο και τα κύτταρα του αίματος. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων είναι ευρύ και εκτείνεται από τις παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις και την ασυμπτωματική θρόμβωση μέχρι την απειλητική για τη ζωή θρομβοεμβολική νόσο. Οι θρομβογόνες ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων επηρεάζουν την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά υποτροπής της θρόμβωσης, αλλά και αιμορραγικών επιπλοκών. Η δημιουργία προγνωστικών συστημάτων στηρίζεται στη συνδυαστική χρήση δεικτών υπερπηκτικότητας και θα μπορούσε να επιτρέψει τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και την εξατομίκευση της θρομβοπροφύλαξης. Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες αποτελούν την αντιπηκτική αγωγή εκλογής για την πρόφύλαξη και τη θεραπεία, ενώ οι ανοσοτροποποιητικές και αντιαγγειογενετικές ιδιότητές τους θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη βιολογική συμπεριφορά της νεοπλασματικής νόσου. Ο ρόλος των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στην Ογκολογία παραμένει υπό διερεύνηση. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν στην παθοφυσιολογία της νόσου, στη διερεύνηση των ασθενών με ιδιοπαθή θρόμβωση, στην εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου, στην αντιμετώπιση των τυχαίων ανευρισκόμενων θρομβώσεων, στις αντιπηκτικές και αντινεοπλασματικές ιδιότητες της ηπαρίνης και στον ρόλο των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στην Ογκολογία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχέση μεταξύ του καρκίνου και της θρομβοεμβολικής νόσου (ΘΕΝ) διατυπώθηκε το 1865 από τον Armand Trousseau, περιγράφοντας περιπτώσεις μεταναστευτικής επιφανειακής θρομβοφλεβίτιδας σε πάσχοντες από κακοήθειες.¹ Σήμερα, ο όρος «σύνδρομο Trousseau» αναφέρεται στη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θρόμβωση, η οποία δεν αποτελεί απλά μια επιπλοκή, αλλά μια μείζονα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η συχνότητα της ΘΕΝ κυμαίνεται από 4–20% στους καρκινοπαθείς, οι οποίοι έχουν 4–7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης έναντι του γενικού πληθυσμού.^{2,3} Στις νεότερες μελέτες η συχνότητα των θρομβώσεων στην Ογκολογία καταγράφεται αυξανόμενη, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη επαγρύπνηση, στην εξέλιξη των απεικονιστικών εξετάσεων και στις επιθετικό-

τερες θεραπευτικές παρεμβάσεις ακόμη και σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι μεγαλύτερος, έως και 54 φορές, το πρώτο τρίμηνο από τη διάγνωση του καρκίνου και βαίνει μειούμενος το πρώτο έτος, αν και εξακολουθεί να παραμένει αυξημένος μέχρι και 15 έτη από τη διάγνωση.⁴

Τα θρομβωτικά επεισόδια μπορεί να προηγούνται της διάγνωσης του καρκίνου μήνες ή χρόνια. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) των κάτω άκρων αποτελεί τη συνηθέστερη εκδήλωση. Το κλινικό φάσμα περιλαμβάνει επίσης την ΕΒΦΘ των άνω άκρων, την πνευμονική εμβολή, τη θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων, τη μεταναστευτική επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα, τη μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα, καθώς και τα σύνδρομα συστηματικής ενεργοποίησης της πήξης, όπως η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.⁵ Οι αρτηριακές θρομβώσεις είναι σπανιότερες και επιπλέκουν το 2–5%

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(2):163–174
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(2):163–174

B. Κυριαζή

Αιματολογικό Εργαστήριο, Αντικαρκινικό
Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

Trousseau's syndrome: Concerns
and controversies

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ηπαρίνη
Θνησιμότητα
Θρόμβωση
Καρκίνος
Σύνδρομο Trousseau

Υποβλήθηκε 26.4.2017

Εγκρίθηκε 3.5.2017

των καρκινοπαθών, συνιστώντας το 10–30% όλων των θρομβωτικών επεισοδίων.^{6,7}

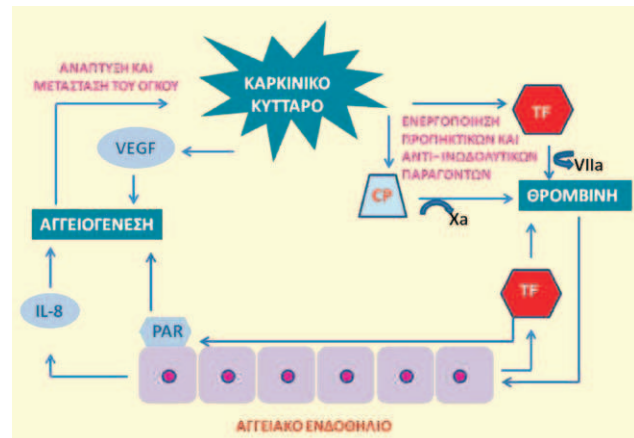
Η ΘΕΝ χαρακτηρίζεται από υψηλή συχνότητα υποτροπών και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θνησιμότητας στους καρκινοπαθείς. Η αντιπηκτική αγωγή είτε ως προφύλαξη είτε ως θεραπεία έχει στόχο τη μείωση της θνησιμότητας και νοσηρότητας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε ενδείξεις έχουν δημοσιευτεί από τις ομάδες εργασίας των American College of Chest Physicians (ACCP), American Society of Clinical Oncology (ASCO) και National Comprehensive Cancer Network (NCCN) για την προφύλαξη και την αντιμετώπιση της θρόμβωσης στους καρκινοπαθείς. Ωστόσο, η αναλυτική παρουσίαση των συστάσεων αυτών είναι πέρα από τον σκοπό της παρούσας εργασίας.^{8–10}

Παρά τον σημαντικό αριθμό δημοσιευμένων μελετών τα τελευταία έτη, διάφορα θέματα παραμένουν ανοικτά και αποτελούν πεδία συζητήσεων και περαιτέρω έρευνας. Η παρούσα ανασκόπηση αποτελεί προσπάθεια συγκέντρωσης πρακτικών ζητημάτων που αφορούν στον παθογενετικό ρόλο του καρκινικού κυττάρου και στην προσέγγιση των ασθενών με ιδιοπαθή θρόμβωση για τον εντοπισμό λανθάνουσας κακοήθειας. Θα συνοψιστούν τα δεδομένα που αφορούν στους κλινικούς και στους βιολογικούς παράγοντες κινδύνου και στους περιορισμούς των προγνωστικών μοντέλων. Τέλος, θα εξεταστεί ο ρόλος της ηπαρίνης και των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στην προφύλαξη και στη θεραπεία της ΘΕΝ.

2. Ο ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Η σύγχρονη παθοφυσιολογική προσέγγιση της θρόμβωσης στην Ογκολογία θέτει στο επίκεντρο το καρκινικό κύτταρο και χαρακτηρίζεται από έναν φαύλο κύκλο μεταξύ της ενεργοποίησης του αιμοστατικού μηχανισμού και της βιολογικής συμπεριφοράς της κακοήθειας. Περιλαμβάνει την παραγωγή προπηκτικών και αντι-ινωδολυτικών παραγόντων, την έκφραση μορίων προσκόλλησης και των υποδοχέων τους, την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αγγειογενετικών παραγόντων. Τα ανωτέρω οδηγούν είτε στην άμεση ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης είτε στην ενεργοποίηση κυττάρων του ξενιστή, όπως αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, προς παραγωγή προπηκτικών παραγόντων και μορίων προσκόλλησης που ενισχύουν τον προθρομβωτικό φαινότυπο (εικ. 1).¹¹

Ο ιστικός παράγοντας (tissue factor, TF) υπερεκφράζεται τόσο στα καρκινικά κύτταρα, λόγω της ενεργοποίησης ογκο-



Εικόνα 1. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του καρκινικού κυττάρου και του αγγειακού ενδοθηλίου μέσω ενεργοποίησης του αιμοστατικού μηχανισμού. TF: Tissue factor (ιστικός παράγοντας), VEGF: Vascular endothelial growth factor (αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου), CP: Cancer procoagulant (προπηκτικό του καρκίνου), PAR: Protease activated receptors (υποδοχείς που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες).

γονιδίων (*k-ras*, *MET*) ή της αναστολής ογκοκατασταλτικών γονιδίων (*p53*), όσο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, λόγω έκκρισης φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου άλφα (tumor necrosis factor- α , TNF- α) και η ιντερλευκίνη (IL)-1 β .^{12,13} Ο TF με την ενεργοποίηση του παράγοντα VII επάγει τον πήκτικό μηχανισμό, ενώ η φωσφορυλίωση του υποδοχέα του TF επάγει αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF) και η IL-8. Οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται από πρωτεάσες (protease activated receptors, PAR) του ενδοθηλίου ενεργοποιούνται από τον TF και την παραγόμενη θρομβίνη και μέσω μεταγραφικών μονοπατιών (MAP, PKC, c-AMP εξαρτώμενων κινασών, NF κ b, JAK-STAT) μεταφέρουν σήματα για τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων.^{14,15}

Το προπηκτικό του καρκίνου (cancer procoagulant, CP) είναι μια πρωτεάση της κυστεΐνης που απαντά σε κακοήθεις ιστούς. Το CP ενεργοποιεί άμεσα τον παράγοντα X και οδηγεί στην παραγωγή θρομβίνης και ινώδους.¹⁴ Η παραγόμενη ινική ευοδώνει τη νεοαγγειογένεση στον αναπτυσσόμενο όγκο. Η ινική και τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μέσω μορίων προσκόλλησης, όπως ο παράγοντας von Willebrand (vWF), η φιβρονεκτίνη, οι γλυκοπρωτεΐνες GPIIb/IIIa, επικαλύπτουν τα καρκινικά κύτταρα, παρέχοντας προστασία από τη δράση των κυττάρων φυσικών φονέων (natural killer cells, NK). Επί πλέον, η παραγόμενη θρομβίνη και το ινώδες ενισχύουν την έκφραση του TF, του VEGF, του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor, bFGF) και της IL-8 στα καρκινικά και

στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό, τη μετακίνηση και την αναστολή της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων.¹⁴

Παρά την έκφραση ινωδολυτικών πρωτεϊνών από το καρκινικό κύτταρο, όπως ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, tPA) και ο ενεργοποιητής τύπου ουροκινάσης (urokinase plasminogen activator, uPA), η δράση των αναστολέων των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου PAI-1 και PAI-2 είναι ισχυρότερη, μετατοπίζοντας τη φυσιολογική ισορροπία προς την πλευρά της πήξης.¹⁶ Επί πλέον, οι κυτταροκίνες TNF-α και IL-1β μειώνουν την έκφραση της θρομβομονουλίνης, ενός βασικού παράγοντα της οδού της πρωτεΐνης C, η οποία αποτελεί φυσικό αναστατή της πήξης.⁵

Τα καρκινικά κύτταρα φέρουν στην επιφάνειά τους μόρια προσκόλλησης που επιτρέπουν την άμεση αλληλεπίδραση με κύτταρα του ξενιστή, όπως αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα. Οι μουκίνες των βλενοπαραγωγών όγκων είναι γλυκοζυλιωμένα μόρια που δρουν ως προσδέτες μορίων προσκόλλησης, όπως οι σελεκτίνες. Τα κακοήγη κύτταρα που προσδέονται στο αγγειακό τοίχωμα ενδεχομένως να διαδραματίζουν ρόλο στην τοπική επαγωγή της πήξης και στον σχηματισμό του θρόμβου, ενώ με τις κυτταροκίνες που απελευθερώνουν προάγουν την προσκόλληση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων.⁵

3. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Περίπου το 20% των νέων περιπτώσεων θρόμβωσης οφείλεται σε υποκείμενη κακοήθεια, συνήθως του παγκρέατος, των ωθηκών, του ήπατος και του εγκεφάλου, καθώς και σε Hodgkin και non-Hodgkin λεμφώματα.¹⁷ Ο κίνδυνος διάγνωσης καρκίνου στους ασθενείς με θρόμβωση είναι τρεις φορές μεγαλύτερος έναντι εκείνων χωρίς θρόμβωση. Η πιθανότητα είναι μεγαλύτερη τους δύο πρώτους μήνες από τη διάγνωση της θρόμβωσης, σταδιακά μειώνεται και προσεγγίζει στο επίπεδο του γενικού πληθυσμού 1–2 έτη μετά.¹⁸

Οι μισές περίπου περιπτώσεις λανθάνουσας κακοήθειας μετά το επεισόδιο θρόμβωσης ανιχνεύονται με βασικό διαγνωστικό έλεγχο, που περιλαμβάνει το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τις βασικές εξετάσεις αίματος.¹⁹ Ασθενείς με αρνητικό για κακοήθεια βασικό εργαστηριακό έλεγχο τυχαιοποιήθηκαν σε αυτούς που υποβλήθηκαν και σε εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε περαιτέρω έλεγχο. Ο εκτενής έλεγχος περιλάμβανε αξονική τομογραφία και υπερηχογράφημα κοιλίας, ενδοσκοπικό έλεγχο ανώτερου

και κατώτερου πεπτικού, βαριούχο γεύμα, κυτταρολογική εξέταση πτυέλων, καρκινικούς δείκτες, υπερηχογράφημα προστάτη και ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) για τους άνδρες, έλεγχο τραχηλικού επιχρίσματος (δοκιμασία κατά Παπανικολάου) και μαστογραφία στις γυναίκες. Η ευαισθησία του εκτενούς ελέγχου ήταν 93% και αύξησε τις περιπτώσεις ανίχνευσης νεοπλασμάτων πρώιμου σταδίου (64% έναντι 20%, $p=0,047$). Επί πλέον, στην ομάδα του εκτενούς ελέγχου παρατηρήθηκε 1,9% μείωση της σχετιζόμενης με τον καρκίνο θνησιμότητας στη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης των ασθενών.²⁰

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του National Institute for Health Care Excellence (NICE) προτείνουν φυσική εξέταση, βασικό εργαστηριακό έλεγχο, ακτινογραφία θώρακα και εξέταση ούρων σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρόμβωση. Η αξονική τομογραφία κοιλίας/πυέλου συστήνεται για ασθενείς >40 ετών.²¹ Επί πλέον, προτείνεται ειδικός ως προς το φύλο και την ηλικία έλεγχος, όπως μαστογραφία, τραχηλικό επίχρισμα, PSA και ενδοσκοπικός έλεγχος πεπτικού επί απουσίας πρόσφατου αντίστοιχου ελέγχου.²²

Παραμένει υπό διερεύνηση το πλεονέκτημα ως προς τη συνολική έκβαση και την ποιότητα ζωής των ασθενών κατά τον εκτενέ έλεγχο και την πρώιμη διάγνωση της κακοήθειας. Επί πλέον, ο εκτενής έλεγχος είναι δαπανηρός, ενέχει τον κίνδυνο ιατρογενών επιπλοκών και επιβαρύνει ψυχολογικά τους ασθενείς, ζητήματα που γεννούν προβληματισμούς ως προς την αξία του στην κλινική πράξη.

4. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία, οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε αυτούς που σχετίζονται με τη νεοπλασματική νόσο και τη συμπεριφορά της, τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τη χορηγούμενη θεραπευτική και υποστηρικτική αγωγή.

Η πρωτοπαθής εστία, το στάδιο, ο ιστολογικός τύπος και ο χρόνος από τη διάγνωση της κακοήθειας συνιστούν τους σχετιζόμενους με τον καρκίνο παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς με καρκίνους παγκρέατος, στομάχου, μήτρας, νεφρού, πνεύμονα, εγκεφάλου και με αιματολογικές κακοήθειες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης. Στις σχετικές μελέτες η συχνότητα θρόμβωσης σε προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος και στομάχου ήταν 20% και 10,7%, αντίστοιχα, ενώ σε καρκίνους προστάτη και μαστού 0,9% και 2,8%, αντίστοιχα.^{23–25} Η προχωρημένη μεταστατική νόσος και η διήθηση ή η απόφραξη των μεγάλων αγγείων από τον όγκο αυξάνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Οι κακοήθειες που χαρακτηρίζονται από εκδήλωση πρώιμων μεταστάσεων

και πτωχό προσδόκιμο επιβίωσης συνδέονται με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Η ταχύτητα ανάπτυξης του όγκου και ο δείκτης πολλαπλασιασμού του καρκινικού κυττάρου ίσως είναι περισσότερο σημαντικοί παράγοντες σε σχέση με το στάδιο της νόσου στην εκτίμηση του κινδύνου, αφού σχετίζονται άμεσα με τη βιολογική συμπεριφορά της κακοήθειας.²⁶ Στη μελέτη MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment), ο θρομβωτικός κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος τους πρώτους 3 μήνες από τη διάγνωση της κακοήθειας (σχετικός κίνδυνος [ΣΚ]: 53,5) και μειωνόταν σταδιακά (ΣΚ: 14,3 και 3,6 τις περιόδους 3–12 μήνες και 1–3 έτη, αντίστοιχα) μετά την αρχική διάγνωση της νεοπλασίας.²³

Οι οδηγίες της ASCO υποδεικνύουν την προχωρημένη ηλικία, την αφρικό-αμερικανική εθνικότητα, τη συνυπάρχουσα παθολογία, την παχυσαρκία και την πτωχή κατάσταση λειτουργικής ικανότητας ως σχετιζόμενους με τον ασθενή παράγοντες κινδύνου.⁹ Ηλικία ≥ 65 ετών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης μεταξύ των νοσηλευόμενων (ΣΚ: 1,1) και των χειρουργημένων (ΣΚ: 2,6) καρκινοπαθών.^{27,28} Σε αναδρομική μελέτη ουδετεροπενικών ασθενών, η συχνότητα φλεβικής θρόμβωσης ήταν 6,18% στην ηλικία ≥ 65 ετών, ενώ στους νεότερους ασθενείς ο κίνδυνος ήταν 25% μικρότερος.²⁹ Αντίθετα, η ηλικία δεν φάνηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε κινητοποιημένους ασθενείς με καλή κατάσταση λειτουργικής ικανότητας.³⁰ Η σχέση μεταξύ της φυλετικής καταγωγής και της θρόμβωσης στους καρκινοπαθείς δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες.^{25,31} Η συχνότητα θρόμβωσης είναι υψηλότερη σε καρκινοπαθείς αφρικό-αμερικανικής καταγωγής (ΣΚ: 1,2) έναντι των Ασιατών και των κατοίκων του Ειρηνικού (ΣΚ: 0,7).³¹ Συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως λοιμώξεις, νεφρική και αναπνευστική νόσος και ιστορικό φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης, αυξάνουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο.^{9,31} Η παρουσία τριών ή περισσότερων νοσημάτων αποτέλεσε τον ισχυρότερο παράγοντα θρομβωτικού κινδύνου σε κακοήθειες με υψηλή πιθανότητα μετάστασης, όπως γλοίωμα ή καρκίνος των ωοθηκών.³² Θετικοί καρκινοπαθείς για τις μεταλλάξεις FV Leiden (ΣΚ: 2,2) και FIIIG20210A (ΣΚ: 1,2) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης έναντι των αρνητικών ασθενών.^{23,33} Ομοίως, σε σχετική μετα-ανάλυση ο κίνδυνος θρόμβωσης που σχετίζεται με καθετήρες ήταν 13,1% και 4,5% για τις μεταλλάξεις FV Leiden και FIIIG20210A, αντίστοιχα.³⁴ Σε μελέτη νοσηλευόμενων ογκολογικών ασθενών διαπιστώθηκε συνολική αύξηση του κινδύνου στις γυναίκες, αν και το εύρημα δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες.^{23,31}

Οι σχετιζόμενοι με την αγωγή παράγοντες περιλαμβάνουν ένα μεγάλο εύρος θεραπευτικών (συμβατική χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, χειρουργικές επεμβάσεις, ακτινοθεραπεία) και υποστηρικτικών παρεμβάσεων (κεντρι-

κοί φλεβικοί καθετήρες, μεταγγίσεις παραγώγων αίματος, αυξητικοί παράγοντες). Η χημειοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο 2–6 φορές. Φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η πλατίνα (8–18%), η ασπαραγινάση (4–14%) και η φλουορακίλη (15–17%), έχουν συσχετιστεί με υψηλή συχνότητα θρόμβωσης.³⁵ Η προσθήκη ταμοξιφένης στη χημειοθεραπεία αυξάνει μέχρι 2,5 φορές τον κίνδυνο θρόμβωσης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού.³⁶ Οι σύγχρονες στοχευμένες θεραπείες δεν μείωσαν τον κίνδυνο θρόμβωσης. Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες (μπεβασιζουμάμπη, σουντινιμίπη, σοραφενίμπη), ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη), αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (ποντινιμίπη) και αντισώματα έναντι του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (σετουξιμάμπη, πανιτουμουμάμπη) σχετίζονται με σημαντικό κίνδυνο θρόμβωσης.^{37–39} Οι υποβληθέντες σε χειρουργική επέμβαση καρκινοπαθείς έχουν 2–4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μετεγχειρητικής θρόμβωσης έναντι εκείνων χωρίς καρκίνο.⁴⁰

Η συχνότητα της συμπτωματικής ΕΒΦΘ που σχετίζεται με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες κυμαίνεται από 0,3–28%, ενώ η συχνότητα των επιβεβαιωμένων με φλεβογραφία περιστατικών ανέρχεται στο 27–66%. Το μεγάλο εύρος διακύμανσης αποδίδεται σε επί μέρους παράγοντες, όπως ο τύπος του καθετήρα, η θέση του, η διάρκεια τοποθέτησής του, ο τύπος της κακοήθειας και τα χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα.⁴ Η υποστηρικτική αγωγή με μεταγγίσεις παραγώγων αίματος και ερυθροποιητικούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης μέχρι δύο φορές και οι αυξητικοί παράγοντες των λευκών αιμοσφαιρίων τετραπλασιάζουν τον κίνδυνο.^{32,41,42}

5. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Το εύρος των αιμοστατικών διαταραχών στους ογκολογικούς ασθενείς ποικίλλει από παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, χωρίς θρόμβωση, έως την απειλητική για τη ζωή ΘΕΝ. Το 50% των καρκινοπαθών και το 90% των ασθενών με μεταστατική νόσο παρουσιάζει παθολογικές δοκιμασίες πήξης, όπως θρομβοκυττάρωση, βράχυνση των χρόνων προθρομβίνης και ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, αύξηση του ινωδογόνου, του ινώδους, των προϊόντων αποδομής του ινώδους, των δ-διμερών και των παραγόντων πήξης V, VII, VIII, IX, X.^{5,43}

Τα αιμοπετάλια παρέχουν την επιφάνεια όπου εξελίσσονται οι αιμοστατικές αντιδράσεις στον καρκίνο. Το 22% των καρκινοπαθών έχει αριθμό αιμοπεταλίων $>350.000/mm^3$ πριν από την έναρξη χημειοθεραπείας και παρουσιάζει τριπλάσιο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης έναντι εκείνων με

αριθμό $<200.000/\text{mm}^3$ (4% έναντι 1,25%, $p<0,001$). Επί πλέον, αριθμός λευκοκυττάρων $>11.000/\text{mm}^3$ και αιμοσφαιρίνη $<10 \text{ g/dL}$ συνδέονται με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο.⁴⁴

Ο TF αποτελεί φυσιολογικό εκκινητή της πήξης, εκφράζεται σε διάφορες κακοήθειες και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της θρόμβωσης στον καρκίνο. Σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και υψηλή έκφραση TF σε δείγματα εξαιρούμενου ιστού η συχνότητα της ΘΕΝ ήταν 26,3%, ενώ επί χαμηλής έκφρασης TF η επίπτωση ήταν 4,5% ($p=0,04$).⁴⁵ Η εκτίμηση του TF με ανοσοϊστοχημεία και η μέτρηση των αντιγονικών επιπέδων και της δραστηριότητας του TF αποτελούν τρόπους προσδιορισμού του παράγοντα.²⁷ Ο TF αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θρόμβωσης σε καρκίνο του παγκρέατος, αλλά όχι σε καρκίνους του εγκεφάλου και του πεπτικού συστήματος.^{27,46} Τα μικροσωμάτια αποτελούν θραύσματα κυτταρικών μεμβρανών λευκοκυτταρικής, αιμοπεταλιακής ή ενδοθηλιακής προέλευσης. Μικροσωμάτια φέροντα TF έχουν βρεθεί αυξημένα στους καρκινοπαθείς. Ωστόσο, ο προγνωστικός τους ρόλος στη θρόμβωση δεν τεκμηριώνεται σε όλες τις μελέτες.^{47,48}

Τα δ-διμερή, τα σύμπλοκα θρομβίνης-αντιθρομβίνης και τα κλάσματα F1+2 της προθρομβίνης αποτελούν παράγοντες ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης. Τα επίπεδα των εν λόγω παραγόντων είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα και είναι προγνωστικά της ανάπτυξης ή της υποτροπής της ΘΕΝ.⁴⁹ Διπλασιασμός των δ-διμερών και των κλασμάτων F1+F2 σχετίζεται αντίστοιχα με 1,3 και 1,8 φορές αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου στους καρκινοπαθείς.⁵⁰ Ασθενείς με αυξημένη ανώτατη τιμή θρομβίνης ($>611 \text{ nM}$) είχαν υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης έναντι εκείνων με χαμηλά επίπεδα (11% έναντι 4%, $p=0,002$).⁵¹

Στις σχετικές μελέτες έχει εξεταστεί ο προγνωστικός ρόλος της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της αιμοπεταλιακής σελεκτίνης (p-σελεκτίνη) και του παράγοντα VIII. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση προοπτικής μελέτης 507 καρκινοπαθών, τα αυξημένα επίπεδα CRP ($>400 \text{ mg/dL}$) σχετίζονταν με την ανάπτυξη θρόμβωσης.²⁷ Προοπτική μελέτη 687 ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ή και υποτροπή καρκίνου έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα διαλυτής p-σελεκτίνης πλάσματος ($>53,1 \text{ ng/mL}$) αποτελούν προγνωστικό παράγοντα θρόμβωσης (ΣΚ: 2,6).⁵² Σε μελέτη 840 καρκινοπαθών, αυτοί με υψηλή δραστηριότητα του παράγοντα VIII (232%) είχαν 14% πιθανότητα εμφάνισης ΘΕΝ έναντι 4% εκείνων με φυσιολογική δραστηριότητα ($p=0,001$).⁵³

Η χρήση των βιολογικών δεικτών είναι περιορισμένη στην κλινική πράξη, λόγω της απουσίας αναπαραγωγής της προγνωστικής αξίας τους στις σχετικές μελέτες, της απαίτησης εξειδικευμένων εργαστηρίων και της έλλειψης

προτυποποίησης τόσο της προαναλυτικής όσο και της αναλυτικής φάσης των δοκιμασιών. Επί πλέον, παράγοντες όπως τα δ-διμερή και η CRP είναι μη ειδικοί δείκτες ενεργοποίησης της πήξης, γεγονός που καθιστά δυσχερή την αξιολόγησή τους.

6. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ

Οι ομάδες εργασίας των ASCO, NCCN και European Society of Medical Oncology (ESMO) συστήνουν τη χρήση συστημάτων για την κατηγοριοποίηση των καρκινοπαθών σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού θρομβωτικού κινδύνου.²² Η χρήση μεμονωμένων παραγόντων για την αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου αντενδείκνυται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ASCO.⁹

Σε μελέτη 2.701 ασθενών που άρχιζαν χημειοθεραπεία αναγνωρίστηκαν πέντε μεταβλητές ως προγνωστικοί παράγοντες: (α) Εστία του καρκίνου, (β) αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 350.000/\text{mm}^3$, (γ) επίπεδα αιμοσφαιρίνης $<10 \text{ g/dL}$ ή και χρήση ερυθροποιητίνης, (δ) αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $>11.000/\text{mm}^3$ και (ε) δείκτης μάζας σώματος $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.⁴⁴ Ως υψηλού κινδύνου κακοήθειες χαρακτηρίστηκαν οι καρκίνοι εγκεφάλου, παγκρέατος, νεφρού, στομάχου, πνεύμονα, γυναικολογικοί, λέμφωμα και μυέλωμα. Στους 2,4 μήνες παρακολούθησης η επίπτωση φλεβικής ΘΕΝ ήταν 0,8% στην ομάδα χαμηλού κινδύνου (βαθμοί: 0), 1,8% στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου (βαθμοί: 1–2) και 7,1% στην ομάδα υψηλού κινδύνου (βαθμοί: ≥ 3). Το μοντέλο σε ανεξάρτητη ομάδα 1.365 ασθενών είχε αρνητική προγνωστική αξία 98,5%, θετική προγνωστική αξία 6,7%, ευαισθησία 35,7% και ειδικότητα 89,6%.⁴⁴ Η απουσία της ηλικίας και της λειτουργικής κατάστασης ικανότητας αποδόθηκε στην καλή κατάσταση των ασθενών και στον περιορισμένο αριθμό κακοηθειών του εγκεφάλου.

Η αθροιστική συχνότητα ΘΕΝ στους 6 μήνες παρακολούθησης με βάση το προαναφερθέν μοντέλο ήταν 1,5% (βαθμοί: 0), 3,8% (βαθμοί: 1), 9,4% (βαθμοί: 2) και 17,7% (βαθμοί: ≥ 3). Η προσθήκη των δ-διμερών και της p-σελεκτίνης στο αρχικό μοντέλο αύξησε τον αθροιστικό κίνδυνο στο 35%, 10,3% και 1% σε ασθενείς υψηλού (βαθμοί: ≥ 5), ενδιάμεσου (βαθμοί: 3) και χαμηλού (βαθμοί: 0) κινδύνου, αντίστοιχα.⁵⁴

Το προγνωστικό σύστημα από τη μελέτη κινέζικου πληθυσμού περιλάμβανε το ιστορικό θρόμβωσης, το θήλυ φύλο και την ηλικία των 40–80 ετών ως παράγοντες κινδύνου. Ως υψηλού κινδύνου χαρακτηρίστηκαν ο καρκίνος του πνεύμονα, οι γυναικολογικοί καρκίνοι, το σάρκωμα, το μυέλωμα, ο καρκίνος του προστάτη και οι μεταστατικές

κακοήθειες άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας. Η επίπτωση θρόμβωσης ήταν 0,5%, 0,9%, 1,5% και 8,7% στην ομάδα πολύ χαμηλού (βαθμοί: -4 έως -1), χαμηλού (βαθμοί: 0), ενδιάμεσου (βαθμοί: 1-2) και υψηλού (βαθμοί: ≥3) κινδύνου, αντίστοιχα.⁵⁵ Το εν λόγω μοντέλο, αν και στηρίχθηκε στη μελέτη μεγάλου πληθυσμού, δεν είναι σαφές αν μπορεί να γενικευτεί σε όλους τους Ασιάτες. Είναι ενδιαφέρον ότι παράγοντες όπως το είδος της θεραπείας, της υποστηρικτικής αγωγής και η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων δεν περιλαμβάνονται στα προαναφερθέντα προγνωστικά μοντέλα.^{48,56}

7. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΤΥΧΑΙΩΣ ΑΝΕΥΡΙΣΚΟΜΕΝΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Η πρόοδος στις απεικονιστικές μεθόδους αύξησε τον αριθμό των καρκινοπαθών με ασυμπτωματική θρόμβωση, οι οποίοι διαγιγνώσκονται σε απεικονιστικό έλεγχο που διενεργείται για άλλους διαγνωστικούς ή προγνωστικούς λόγους.

Οι αξονικές τομογραφίες της κοιλίας και της πυέλου κατά τη σταδιοποίηση της νεοπλασματικής νόσου μπορεί να ανιχνεύσουν θρόμβωση στην άνω κοίλη και στη λαγονομηριαία φλέβα. Σε αναδρομική μελέτη ενός κέντρου με 453 αξονικές τομογραφίες, η συνολική επίπτωση της ΘΕΝ ήταν 6,3% (λαγονομηριαία φλέβα: 6,8%, κοινή λαγόνιος φλέβα: 1,2%, άνω κοίλη φλέβα: 0,3%, πνευμονική εμβολή: 3,3%) χωρίς προηγούμενη υποψία θρόμβωσης.⁵⁷ Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής ποικίλλει στις διάφορες ομάδες από 1,2-11% και ποσοστό >75% των ασθενών παρουσιάζουν εγγύς ή πολλαπλά έμβολα.⁵⁸ Σε αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 75% των ασθενών χωρίς υποψία θρόμβωσης είχαν συμπτώματα πνευμονικής εμβολής τη στιγμή της απεικονιστικής διάγνωσης, που σημαίνει ότι συχνά τα συμπτώματα είτε παραβλέπονται είτε αποδίδονται στην υποκείμενη κακοήθεια.⁵⁹

Σε καρκίνους του πεπτικού, 100% των σπλαγχνικών θρομβώσεων και 35% των πνευμονικών εμβολών ανιχνεύονταν τυχαία.⁶⁰ Οι επιπλοκές των τυχαίων σπλαγχνικών θρόμβων δεν είναι επαρκώς μελετημένες, αν και φαίνεται να αυξάνουν τη θνησιμότητα (ΣΚ: 2,6) στον καρκίνο του παγκρέατος.⁶¹ Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN προτείνουν, επί απουσίας αντενδείξεων, αντιπηκτική αγωγή για την αντιμετώπιση οξείας θρόμβωσης της ηπατικής, της σπλαγχνικής, της πυλαίας και της μεσεντερίου φλέβας.¹⁰

Αν και η αντιμετώπιση των τυχαίως διαγιγνωσόμενων θρομβώσεων παραμένει αμφιλεγόμενη, αναδρομικές μελέτες δείχνουν ποσοστά θνησιμότητας και υποτροπής της πνευμονικής εμβολής όμοια με τα παρατηρούμενα σε

συμπτωματική θρόμβωση.⁶¹⁻⁶³ Για τον λόγο αυτόν, στην κλινική πράξη οι εν λόγω περιπτώσεις αντιμετωπίζονται με αντιπηκτική αγωγή και ειδικότερα με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ΧΜΒΗ) τουλάχιστον 6 μήνες, όπως και οι ασθενείς με συμπτωματικό επεισόδιο.²²

Ανοικτό παραμένει το θέμα της αντιμετώπισης των υποτμηματικών πνευμονικών εμβολών. Οι ασθενείς με μεμονωμένη υποτμηματική πνευμονική εμβολή πιθανόν να μη χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής.⁶⁴ Αυτό οφείλεται στην περιορισμένη έκταση των βλαβών, στο γεγονός ότι μπορεί να αποτελούν ψευδώς παθολογικό εύρημα, ενώ ο κίνδυνος εξέλιξης ή υποτροπής της θρόμβωσης είναι περιορισμένος, ακόμη και χωρίς αντιπηκτική αγωγή.⁶⁵ Οι αναθεωρημένες οδηγίες του ACCP προτείνουν αντιπηκτική αγωγή σε συνύπαρξη ΕΒΦΘ των κάτω άκρων και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ενεργός κακοήθεια, μεταστατική νόσος, λήψη χημειοθεραπείας), ακόμη και επί απουσίας εγγύς θρόμβωσης στα κάτω άκρα.⁹

8. Η ΠΛΕΟΝΕΚΤΙΚΗ ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΗΠΑΡΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Στην Ογκολογία, οι ΧΜΒΗ προτιμώνται της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης κατά την οξεία φάση (μέχρι 10 ημέρες) και των κουμαρινικών και νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στη μετέπειτα φάση. Η ελάχιστη διάρκεια αγωγής ορίζεται στους 3 μήνες από την αρχική φάση σύμφωνα με τις οδηγίες των περισσότερων επιστημονικών ομάδων (ASCO, ACCP, NCCN). Επί πλέον, οι ΧΜΒΗ αποτελούν την αγωγή εκλογής για την πρωτογενή προφύλαξη χειρουργικών και παθολογικών ογκολογικών ασθενών υψηλού κινδύνου.

Οι ΧΜΒΗ παρασκευάζονται από τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη με ενζυμικό ή χημικό αποπολυμερισμό. Η μικρότερου βαθμού σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, τα μακροφάγα, τα αιμοπετάλια και τους οστεοβλάστες έχει ως συνέπεια (α) την περισσότερο προβλέψιμη απάντηση, ώστε να μην απαιτείται εργαστηριακή ρύθμιση της δόσης, (β) την κάθαρση διά μέσου της νεφρικής οδού, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής που επιτρέπει την εφ' άπαξ υποδόρια χορήγηση, (γ) τη μειωμένη ενεργοποίηση των οστεοβλαστών, με συνέπεια τη χαμηλότερη συχνότητα πρόκλησης οστεοπενίας και (δ) τη χαμηλότερη συχνότητα ανάπτυξης αντιηπαρινικών αντισωμάτων και συνεπώς μικρότερη συχνότητα θρομβοπενίας επαγόμενης από την ηπαρίνη τύπου II (heparin-induced thrombocytopenia II, HITII). Τα συγκεκριμένα πλεονεκτήματα σε συνδυασμό με τη βράχυνση της νοσηλείας του ασθενούς εξισορροπούν το μεγαλύτερο οικονομικό κόστος έναντι αυτού της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και τις

καθιστούν θεραπεία εκλογής.^{65,66} Επί πλέον, η μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε μείωση της θνησιμότητας στην ομάδα της ΧΜΒΗ έναντι της ομάδας της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (ΣΚ: 0,71).⁶⁷

Η φονταπαρινούξη είναι εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα Χα και χορηγείται ως προφύλαξη υποδορίως μία φορά την ημέρα. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής της φονταπαρινούξης (17–21 ώρες έναντι 2–8 ώρες των ΧΜΒΗ) σε συνδυασμό με την απουσία αντιδότης περιορίζουν τη χρήση της στους καρκινοπαθείς.⁶⁶

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αποτελούν τη θεραπεία εκλογής της ΘΕΝ σε μακροχρόνια βάση στους μη καρκινοπαθείς. Αντίθετα, στην Ογκολογία οι ΧΜΒΗ υπερέχουν έναντι της βαρφαρίνης, αν και συστήνονται ως εναλλακτική αγωγή επί απουσίας ή επιπλοκών των ΧΜΒΗ.⁹ Η μελέτη CLOT αποτέλεσε τη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης της βαρφαρίνης με τη δαλτεπαρίνη (200 IU/kg/ημέρα) σε 672 καρκινοπαθείς με οξεία θρόμβωση. Στους 6 μήνες παρακολούθησης η πιθανότητα υποτροπής της θρόμβωσης στην ομάδα της βαρφαρίνης ήταν 17% έναντι 9% στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών και τη συνολική θνησιμότητα. Ωστόσο, στους ασθενείς με μεταστατική νόσο η θνησιμότητα στην ομάδα της δαλτεπαρίνης ήταν στατιστικά μικρότερη (20% έναντι 36%, ΣΚ: 0,50).⁶⁸ Η μελέτη CATCH έδειξε ότι η αθροιστική συχνότητα ΘΕΝ στους ασθενείς υπό τινζαπαρίνη ήταν 7,2% έναντι 10,5% σε εκείνους υπό βαρφαρίνη ($p=0,07$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας και συνολικής θνησιμότητας μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των λιγότερο σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων στην ομάδα της τινζαπαρίνης ($p=0,004$).⁶⁹

9. ΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ TROUSSEAU

Οι νεότεροι αντιπηκτικοί παράγοντες αναστέλλουν άμεσα τον παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) ή τη θρομβίνη (δαβιγατράνη). Η από του στόματος χορήγηση, σε σταθερές δόσεις, 1–2 φορές ημερησίως, οι περιορισμένες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τροφές και η ισοδύναμη της βαρφαρίνης αποτελεσματικότητά τους, τους καθιστούν δελεαστικές εναλλακτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της οξείας θρόμβωσης.

Ωστόσο, υπάρχουν κλινικοί ενδοιασμοί ως προς τη χρήση τους στην Ογκολογία. Αυτό οφείλεται στην πληθυσμιακή ανομοιογένεια των σχετικών μελετών, οι οποίες

αφορούν κυρίως σε παθολογικούς ασθενείς, μικρό ποσοστό των οποίων είναι καρκινοπαθείς. Επί πλέον, διαπιστώνεται διαφορετική χρήση του όρου «ενεργός καρκίνος» υπό τον οποίο δημιουργείται η υποομάδα των καρκινοπαθών στις σχετικές μελέτες (subgroup analysis), περιλαμβάνοντας και ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας για διαφορετικό κάθε φορά διάστημα. Τέλος, τα νεότερα αντιπηκτικά συγκρίνονται με τη βαρφαρίνη ή με εικονικό φάρμακο (placebo) και όχι με τις ΧΜΒΗ, που αποτελούν τη θεραπεία εκλογής στην Ογκολογία.^{70–75}

Είναι ενδιαφέρον ότι στις μελέτες σύγκρισης της βαρφαρίνης με τα νεότερα αντιπηκτικά, η συχνότητα υποτροπής της θρόμβωσης στους ασθενείς υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά (5,9%) είναι σημαντικά μικρότερη έναντι της διαπιστωθείσας στις μελέτες CLOT (11%)⁶⁸ και CATCH (10%)⁶⁹ στους 6 μήνες αντιπηκτικής αγωγής.^{76–78} Η διαφορά οφείλεται στον αποκλεισμό από τις σχετικές μελέτες ασθενών με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης και εκείνων υπό χρόνια αγωγή με ΧΜΒΗ. Επί πλέον, ο ετήσιος κίνδυνος θρομβοεμβολικής υποτροπής και αιμορραγίας είναι υψηλότερος στις μελέτες αξιολόγησης των ΧΜΒΗ έναντι των νεότερων αντιπηκτικών, γεγονός που αποδίδεται στο ότι υψηλότερου κινδύνου ασθενείς περιλαμβάνονται στις μελέτες των ΧΜΒΗ.⁷⁹

Σε μετα-ανάλυση εννέα τυχαιοποιημένων μελετών, που περιλάμβανε 2.310 καρκινοπαθείς με θρόμβωση, οι ΧΜΒΗ οδήγησαν σε σημαντική μείωση των θρομβωτικών επιπλοκών (ΣΚ: 0,52), ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα των νεότερων αντιπηκτικών (ΣΚ: 0,66). Οι συγκρίσεις έγιναν σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Ο αιμορραγικός κίνδυνος ήταν μη σημαντικά αυξημένος στην ομάδα των ΧΜΒΗ (ΣΚ: 1,06), αλλά και μη σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα των νεότερων αντιπηκτικών (ΣΚ: 0,78) σε σχέση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά.⁷⁹

Αλληλεπιδράσεις με αντινεοπλασματικούς παράγοντες πιθανόν να περιορίζουν τη χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στην κλινική πράξη. Η κυκλοσπορίνη, η τακρόλιμους, η ταμοξιφένη, η λαπατινίμη, η νιλοτινίμη και η σουντινίμη αυξάνουν τα επίπεδά τους, ενώ η δεξαμεθαζόνη, η δοξορουμπικίνη και η βιμπλαστίνη τα μειώνουν.⁸⁰ Επί πλέον, προβλήματα του πεπτικού, όπως έμετοι, διάρροια και βλενογονίτιδα, που συχνά επιπλέκουν τους καρκινοπαθείς, μπορεί να επηρεάσουν τη χορήγηση και την απορρόφηση των από του στόματος λαμβανόμενων αντιπηκτικών.

Από την άλλη πλευρά, σε μελέτη υποομάδας 1.500 καρκινοπαθών διαπιστώθηκε ότι οι νεότεροι παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά των ΧΜΒΗ σε ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν τις υποδόριες εγχύσεις. Στους εν λόγω ασθενείς παρατηρήθηκε μεγαλύ-

τερη αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιπηκτικών έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, χωρίς αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου.⁸¹ Στη μελέτη AMPLIFY, ασθενείς με ενεργό κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας είχαν μικρότερη πιθανότητα υποτροπών και μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων κατά την αγωγή με απιξαμπάνη έναντι εκείνων που έλαβαν ενοξαπαρίνη κατά την οξεία φάση και βαρφαρίνη ακολούθως.⁸²

10. Η ΗΠΑΡΙΝΗ ΩΣ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Αν και η χρήση πρωτογενούς θρομβοπροφύλαξης δεν συστήνεται σε όλους τους καρκινοπαθείς, θεωρητικά η προσθήκη ηπαρίνης στη φαρμακευτική αγωγή θα μπορούσε να βελτιώσει την επιβίωση με την αποφυγή των θρομβωτικών επιπλοκών, ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επί πλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και τα παράγωγά της έχουν αντιαγγειογενετικές και συνεπώς αντιμεταστατικές ιδιότητες.

Οι ηπαρίνες διαθέτουν βλεννοπολυσακχαριδικές αλυσίδες, όμοιες με αυτές της επιφάνειας των κυττάρων και της εξωκυττάριας ουσίας και μπορεί να μεταβάλλουν τον τρόπο αλληλεπίδρασης των κυττάρων με το περιβάλλον, τα ενζυμικά μόρια, τις σηματοδοτικές οδούς και, τελικά, την ανάπτυξη του όγκου.⁸³ Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη έχει άμεσο αντικαρκινικό αποτέλεσμα μέσω αναστολής της αγγειογένεσης και της προσκόλλησης που μεσολαβείται από την p-σελεκτίνη, καθώς και με την επαγωγή της απόπτωσης και την τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης.⁸⁴ Ομοίως, οι ΧΜΒΗ έχουν αντιαγγειογενετικό αποτέλεσμα, μέσω της κυτταρικής απελευθέρωσης του αναστολέα του ΤF (tissue factor pathway inhibitor, TFPI).⁸⁵ Επί πλέον, οι ηπαρίνες εμποδίζουν την εξαγγείωση των λευκοκυττάρων και των παραγόντων του συμπληρώματος και ενισχύουν την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στην ανοσολογική επίθεση του οργανισμού.⁸⁶ Συνεπώς, η δράση των ηπαρινών στον καρκίνο οφείλεται στον συνδυασμό των άμεσων αντινεοπλασματικών, αντιαγγειογενετικών και ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων τους.

Παρά την αντινεοπλασματική συμπεριφορά των ηπαρινών, η κλινική αποτελεσματικότητά τους στην επιβίωση των ασθενών δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις μελέτες. Η μετα-ανάλυση εννέα μελετών δεν έδειξε σημαντική βελτίωση της θνησιμότητας στους ασθενείς υπό ΧΜΒΗ.⁸⁷ Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με εκείνο προηγούμενης μελέτης, όπου η χορήγηση ηπαρίνης φαινόταν να βελτιώνει τη συνολική επιβίωση των καρκινοπαθών.⁸⁸ Στη μελέτη FRAGMENTIC, όπου εκτιμήθηκε η επίδραση της θρομβοπροφύλαξης

με 5.000 IU δαλτεπαρίνης ημερησίως για 24 εβδομάδες στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, δεν διαπιστώθηκε βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Η σημαντική μείωση των θρομβώσεων συνοδεύτηκε από αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών, χωρίς μείωση των μεταστάσεων στην ομάδα της ΧΜΒΗ.⁸⁹

Υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί κατά την αξιολόγηση του ρόλου των ηπαρινών στην επιβίωση των καρκινοπαθών. Είναι πιθανόν οι αντικαρκινικές ιδιότητες να διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων. Η τινζαπαρίνη και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη έχουν υψηλότερο αρνητικό φορτίο και μεγαλύτερη αλυσίδα γλυκοζαμινογλυκανών, γεγονός που τις καθιστά ισχυρότερους αναστολείς των καρκινικών μεταστάσεων μέσω της πρόσδεσης της p-σελεκτίνης με τις μουκίνες των καρκινικών κυττάρων.⁹⁰ Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες αξιολόγησης του ρόλου της τινζαπαρίνης σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (tinzaparin in lung cancer, TILT) και σε εκείνους με χειρουργήσιμο ορθοκολικό καρκίνο (extended perioperative tinzaparin to improve disease-free survival in patients with resectable colorectal cancer, PERIOP-01). Παραμένει ασαφές αν υψηλότερες δόσεις ηπαρίνης θα παρείχαν ισχυρότερη αντινεοπλασματική δραστηριότητα. Η χορήγηση δόσεων βάσει του σωματικού βάρους συνοδεύτηκε από βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, χωρίς σημαντική αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών.^{91,92} Τέλος, είναι πιθανό οι αντινεοπλασματικές ιδιότητες των ηπαρινών να διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων τύπων και σταδίων του καρκίνου. Οι ασθενείς με πιο πρώιμο στάδιο νόσου φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο έναντι εκείνων με προχωρημένη νόσο.⁹³

Απαιτούνται μελέτες που να εστιάζουν σε συγκεκριμένο τύπο καρκίνου και να περιλαμβάνουν ασθενείς με τοπική νόσο, ώστε η αποτελεσματικότητα των ηπαρινών να είναι περισσότερο κατανοητή και αξιολογήσιμη. Οι οδηγίες της ASCO συστήνουν ενθάρρυνση της συμμετοχής των ασθενών σε μελέτες αξιολόγησης της ηπαρίνης ως θεραπείας συνοδεύουσας την κλασική αντινεοπλασματική αγωγή.

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το σύνδρομο Trousseau περιγράφει τη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θρόμβωση, η οποία επιπλέκει το 20% των νοσηλεύομενων καρκινοπαθών. Η παθογένεια σχετίζεται με την άμεση προθρομβωτική δράση του καρκινικού κυττάρου, τη στιγμή που οι φυσιολογικοί ιστοί εμφανίζουν μια δευτερογενή προθρομβωτική απόκριση σε αυτό.

Την τελευταία δεκαετία έχουν καταβληθεί προσπάθειες μελέτης του προγνωστικού ρόλου κλινικών και βιολογι-

κών παραγόντων, ο συνδυασμός των οποίων οδήγησε σε μοντέλα πρόγνωσης του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Ωστόσο, η ανομοιογένεια στον σχεδιασμό των μελετών δεν επιτρέπει την καθολική κλινική εφαρμογή των σχετικών μοντέλων, με αποτέλεσμα η εκτίμηση του κινδύνου και η θρομβοπροφύλαξη να στηρίζονται κυρίως στην κρίση και στην εμπειρία του θεράποντα ιατρού.

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή θρόμβωση χρήζουν διερεύνησης προς αποκλεισμό λανθάνουσας κακοήθειας και σε αυτό συγκλίνουν οι σχετικές οδηγίες. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την έκταση του εργαστηριακού ελέγχου. Οι τυχαία διαγνωσθείσες θρομβώσεις αντιμετωπίζονται με τρόπο όμοιο με τις συμπτωματικές θρομβώσεις, ενώ εξατομικευμένη απόφαση λαμβάνεται για τις σπλαγχνικές θρομβώσεις και τις υποπηγματικές πνευμονικές εμβολές.

Οι ΧΜΒΗ αποτελούν την αντιπηκτική αγωγή εκλογής τόσο για την προφύλαξη όσο και για τη θεραπεία της θρόμβωσης στον καρκίνο λόγω της μείωσης της συχνότη-

τας των θρομβωτικών υποτροπών και της ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων. Παρά τις αντιεοπλασματικές ιδιότητες των ηπαρινών, προς το παρόν, η χρήση τους δεν συστήνεται για τη βελτίωση της επιβίωσης των καρκινοπαθών επί απουσίας θρόμβωσης ή παραγόντων κινδύνου.

Η παρούσα εργασία επιχειρήσε να δώσει απαντήσεις σε πρακτικά ερωτήματα που αφορούν στη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θρόμβωση. Ωστόσο, διάφορα θέματα μένει να διευθετηθούν, όπως η διερεύνηση των ασθενών με ιδιοπαθή θρόμβωση προς αποκλεισμό λανθάνουσας κακοήθειας, ο ρόλος των νεότερων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών και η αντιεοπλασματική αποτελεσματικότητα των ηπαρινών. Η αυξημένη επαγρύπνηση και το συνεχώς αυξανόμενο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον μπορεί στο μέλλον να οδηγήσουν στην εξατομικευμένη εφαρμογή διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων και κατ'επέκταση στη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των καρκινοπαθών.

ABSTRACT

Trousseau's syndrome: Concerns and controversies

V. KYRIAZI

Laboratory of Hematology, "Aghios Savvas" Anticancer and Oncology Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(2):163–174

The term "Trousseau's syndrome" describes cancer associated thrombosis, which is a major cause of morbidity and mortality in malignant disease. The underlying pathophysiology includes the production of procoagulant factors, release of inflammatory cytokines and direct interaction of cancer cells with the vascular endothelium and blood cells through adhesion molecules. The clinical spectrum is broad, ranging from pathological findings on laboratory tests and asymptomatic thrombosis to life threatening thromboembolic disease. The thrombogenic properties of tumor cells affect the prognosis and quality of life of patients, due to the high relapse rates of thrombosis and bleeding complications. The prognostic models of Trousseau's syndrome are based on the combined use of hypercoagulation indicators, and permit risk stratification and individualization of thromboprophylaxis. The low molecular weight heparins constitute the anticoagulant treatment of choice for both prophylaxis and treatment, and their immunomodulatory and antiangiogenic properties may affect the biological behavior of neoplastic disease. The role of novel oral anticoagulants in oncology is at present under investigation. This review summarizes current data on the pathophysiology of the disease, investigation of patients with idiopathic thrombosis, assessment of thromboembolic risk, therapeutic approach to incidental clotting events, the anticoagulant and antitumor properties of heparin and the role of novel oral anticoagulants in oncology.

Key words: Cancer, Heparin, Mortality, Thrombosis, Trousseau's syndrome

Βιβλιογραφία

1. TROUSSEAU A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel Dieu Paris* 1865, 3:654–712
2. KHORANA AA, FRANCIS CW, CULAKOVA E, KUDERER NM, LYMAN GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007, 5:632–634
3. STEIN PD, BEEMATH A, MEYERS FA, SKAF E, SANCHEZ J, OLSON RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006, 119:60–68
4. NOBLE S, PASI J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-

- associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010, 102(Suppl 1):S2–S9
5. FALANGA A. Thrombophilia in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2005, 31:104–110
 6. SANON S, LENIHAN DJ, MOUHAYARE. Peripheral arterial ischemic events in cancer patients. *Vasc Med* 2011, 16:119–130
 7. DI NISIO M, FERRANTE N, FERAGALLI B, DE TURSI M, IACOBELLI S, CUCCURULLO F ET AL. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thromb Res* 2011, 127:382–383
 8. KEARON C, AKL EA, ORNELAS J, BLAIVAS A, JIMENEZ D, BOUNAMEAUX H ET AL. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016, 149:315–352
 9. LYMAN GH, BOHLKE K, KHORANA AA, KUDERER NM, LEE AY, ARCELUS JI ET AL. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015, 33:654–656
 10. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Cancer-associated venous thromboembolic disease. NCCN guidelines version 1.2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
 11. NACHMAN RL, SILVERSTEIN R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993, 119:819–827
 12. BOCCACCIO C, COMOGLIO PM. Oncogenes, cancer, and hemostasis. In: Khorana AA, Francis CW (eds) *Cancer-associated thrombosis: New findings in translational science, prevention, and treatment*. Informa Healthcare, New York, 2008:1–13
 13. O'CONNELL CL, BOSWELL WD, DUDDALWAR V, CATON A, MARK LS, VIGEN C ET AL. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: Clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006, 24:4928–4932
 14. BLANN AD, DUNMORE S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract* 2011, 2011:394740
 15. KUBOTA S, KAWATA K, YANAGITA T, DOI H, KITO H, TAKIGAWA M. Abundant retention and release of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) by platelets. *J Biochem* 2004, 136:279–282
 16. LOOK MP, VAN PUTTEN WL, DUFFY MJ, HARBECK N, CHRISTENSEN IJ, THOMSEN C ET AL. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:116–128
 17. IODICE S, GANDINI S, LÖHR M, LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: A review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008, 6:781–788
 18. MURCHISON JT, WYLIE L, STOCKTON DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: A national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004, 91:92–95
 19. CARRIER M, LE GAL G, WELLS PS, FERGUSSON D, RAMSAY T, RODGER MA. Systematic review: The Trousseau syndrome revisited: Should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008, 149:323–333
 20. 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
 21. LANGFORD N, STANSBY G, AVITAL L. The management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: Summary of NICE guideline CG144. *Acute Med* 2012, 11:138–142
 22. KHORANA AA, CARRIER M, GARCIA DA, LEE AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016, 41:81–91
 23. BLOM JW, DOGGEN CJ, OSANTO S, ROSENDAAL FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005, 293:715–722
 24. LEVITAN N, DOWLATI A, REMICK SC, TAHSILDAR HI, SIVINSKI LD, BEYTH R ET AL. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999, 78:285–291
 25. CHEW HK, WUN T, HARVEY D, ZHOU H, WHITE RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006, 166:458–464
 26. ALCALAY A, WUN T, KHATRI V, CHEW HK, HARVEY D, ZHOU H ET AL. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 2006, 24:1112–1118
 27. KHORANA AA, CONNOLLY GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27:4839–4847
 28. AGNELLI G, BOLIS G, CAPUSSOTTI L, SCARPA RM, TONELLI F, BONNIZONI E ET AL. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project. *Ann Surg* 2006, 243:89–95
 29. KHORANA AA, FRANCIS CW, CULAKOVA E, FISHER RI, KUDERER NM, LYMAN GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006, 24:484–490
 30. KHORANA AA, FRANCIS CW, CULAKOVA E, LYMAN GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005, 104:2822–2829
 31. KHORANA AA, FRANCIS CW, CULAKOVA E, KUDERER NM, LYMAN GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007, 110:2339–2346
 32. WUN T, WHITE RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009, 22:9–23
 33. KENNEDY M, ANDREESCU AC, GREENBLATT MS, JIANG H, THOMAS CA, CHASSEREAU L ET AL. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *Br J Haematol* 2005, 128:386–388
 34. DENTALI F, GIANNI M, AGNELLI G, AGENO W. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: A meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008, 6:70–75
 35. 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

36. McDONALD CC, ALEXANDER FE, WHYTE B, FORREST AP, STEWART HJ. Cardiac and vascular morbidity in woman receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br Med J* 1995, 311:977–980
37. CHOUËIRI TK, SCHUTZ FA, JEY, ROSENBERG JE, BELLMUNT J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010, 28:2280–2285
38. CAVO M, ZAMAGNI E, CELLINI C, TOSI P, CANGINI D, CINI M ET AL. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002, 100:2272–2273
39. PETRELLI F, CABIDDU M, BORGONOVO K, BARNI S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012, 23:1672–1679
40. WHITE RH, ZHOU H, ROMANO PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003, 90:446–455
41. BOHLIUS J, WILSON J, SEIDENFELD J, PIPER M, SCHWARZER G, SANDERCOCK J ET AL. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98:708–714
42. KHORANA AA, FRANCIS CW, BLUMBERG N, CULAKOVA E, REFFAAI MA, LYMAN GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008, 168:2377–2381
43. EDWARDS RL, RICKLES FR, MORITZ TE, HENDERSON WG, ZACHARSKI LR, FORMAN WB ET AL. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* 1987, 88:596–602
44. 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
45. 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
46. THALER J, AY C, MACKMAN N, BERTINA RM, KAIDER A, MAROSI C ET AL. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost* 2012, 10:1363–1370
47. OWENS AP 3rd, MACKMAN N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res* 2011, 108:1284–1297
48. 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
49. SALLAH S, HUSAIN A, SIGOUNAS V, WAN J, TURTURRO F, SIGOUNAS G ET AL. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. *Clin Cancer Res* 2004, 10:7238–7243
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. YU YB, GAU JP, LIU CY, YANG MH, CHIANG SC, HSU HC ET AL. A nation-wide analysis of venous thromboembolism in 497,180 cancer patients with the development and validation of a risk-stratification scoring system. *Thromb Haemost* 2012, 108:225–235
56. IKUSHIMA S, ONO R, FUKUDA K, SAKAYORI M, AWANO N, KONDO K. Trousseau's syndrome: Cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol* 2016, 46:204–208
57. CRONIN CG, LOHAN DG, KEANE M, ROCHE C, MURPHY JM. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 189:162–170
58. SATOH T, OKI A, UNO K, SAKURAI M, OCHI H, OKADA S ET AL. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2007, 97:1053–1057
59. LEE AY. Thrombosis in cancer: An update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010, 2010:144–149
60. SINGH R, SOUSOU T, MOHILE S, KHORANA AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost* 2010, 8:1879–1881
61. MENAPACE LA, PETERSON DR, BERRY A, SOUSOU T, KHORANA AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011, 106:371–378
62. CHATURVEDI S, SIDANA S, ELSON P, KHORANA AA, McCRAE KR. Symptomatic and incidental venous thromboembolic disease are both associated with mortality in patients with prostate cancer. *PLoS One* 2014, 9:e94048
63. DEN EXTER PL, HOOIJER J, DEKKERS OM, HUISMAN MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: A comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011, 29:2405–2409
64. CARRIER M, RIGHINI M, LE GAL G. Symptomatic subsegmental pulmonary embolism: What is the next step? *J Thromb Hae-*

- most 2012, 10:1486–1490
65. MORRIS TA. Heparin and low molecular weight heparin: Background and pharmacology. *Clin Chest Med* 2003, 24:39–47
 66. HYERS TM, AGNELLI G, HULL RD, MORRIS TA, SAMAMA M, TAPSON V ET AL. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001, 119(Suppl 1):176S–193S
 67. AKL EA, VASIREDDI SR, GUNUKULA S, BARBA M, SPERATI F, TERRENATO I ET AL. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 6:CD006649
 68. 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
 69. LEE AY, KAMPHUISEN PW, MEYER G, BAUERSACHS R, JANAS MS, JARNER MF ET AL. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 314:677–686
 70. EINSTEIN INVESTIGATORS, BAUERSACHS R, BERKOWITZ SD, BRENNER B, BÜLLER HR, DÉCOUSUS H ET AL. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010, 363:2499–2510
 71. EINSTEIN-PE INVESTIGATORS, BULLER HR, PRINS MH, LENSIN AW, DÉCOUSUS H, JACOBSON BF ET AL. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012, 366:1287–1297
 72. AGNELLI G, BÜLLER HR, COHEN A, CURTO M, GALLUS AS, JOHNSON M ET AL. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013, 369:799–808
 73. HOKUSAI-VTE INVESTIGATORS, BÜLLER HR, DÉCOUSUS H, GROSSO MA, MERCURI M, MIDDELDORP S ET AL. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013, 369:1406–1415
 74. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, MISMETTI P, SCHELLONG S, ERIKSSON H ET AL. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009, 361:2342–2352
 75. SCHULMAN S, KAKKAR AK, GOLDBERGER SZ, SCHELLONG S, ERIKSSON H, MISMETTI P ET AL. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014, 129:764–772
 76. VAN ES N, BÜLLER HR. Using direct oral anticoagulants (DOACs) in cancer and other high-risk populations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015, 2015:125–131
 77. ROSENDAAL FR, CANNegiETER SC, VAN DER MEER FJ, BRIËT E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993, 69:236–239
 78. PARPIA S, JULIAN JA, THABANE L, LEE AY, RICKLES FR, LEVINE MN. Competing events in patients with malignant disease who are at risk for recurrent venous thromboembolism. *Contemp Clin Trials* 2011, 32:829–833
 79. CARRIER M, CAMERON C, DELLUC A, CASTELLUCCI L, KHORANA AA, LEE AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014, 134:1214–1219
 80. LEE AY, PETERSON EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013, 122:2310–2317
 81. VAN ES N, COPPENS M, SCHULMAN S, MIDDELDORP S, BÜLLER HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014, 124:1968–1975
 82. AGNELLI G, BÜLLER HR, COHEN A, GALLUS AS, LEE TC, PAK R ET AL. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015, 13:2187–2191
 83. FRANCISCO R. The potential benefits of low-molecular-weight heparins in cancer patients. *J Hematol Oncol* 2010, 3:3
 84. NORRBY K. 2.5 kDa and 5.0 kDa heparin fragments specifically inhibit microvessel sprouting and network formation in VEGF165-mediated mammalian angiogenesis. *Int J Exp Pathol* 2000, 81:191–198
 85. MOUSA SA, MOHAMED S. Anti-angiogenic mechanisms and efficacy of the low molecular weight heparin, tinzaparin: Anti-cancer efficacy. *Oncol Rep* 2004, 12:683–688
 86. SMORENBURG SM, VAN NOORDEN CJ. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev* 2001, 53:93–105
 87. SANFORD D, NAIDU A, ALIZADEH N, LAZO-LANGNER A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2014, 12:1076–1085
 88. LAZO-LANGNER A, GOSS GD, SPAANS JN, RODGER MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2007, 5:729–737
 89. MACBETH F, NOBLE S, EVANS J, AHMED S, COHEN D, HOOD K ET AL. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMENTIC trial. *J Clin Oncol* 2016, 34:488–494
 90. LÄUBLI H, VARKI A, BORSIG L. Antimetastatic properties of low molecular weight heparin. *J Clin Oncol* 2016, 34:2560–2561
 91. VAN DOORMAAL FF, DI NISIO M, OTTEN HM, RICHEL DJ, PRINS M, BÜLLER HR. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29:2071–2076
 92. MARAVEYAS A, WATERS J, ROY R, FYFE D, PROPPER D, LOFTS F ET AL. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012, 48:1283–1292
 93. PULCINELLI FM, MANZARI G, FAGGIONI A, LA MANCUSA R, MARTINICO E, TORRISI MR ET AL. Differential platelet proaggregating activity of three Burkitt's lymphoma-derived human cell lines. *Thromb Res* 1991, 62:9–22
- Corresponding author:*
- V. Kyriazi, Laboratory of Hematology, “Aghios Savvas” Anticancer and Oncology Hospital, 171 Leoforos Alexandras Ave., 115 22 Athens, Greece
e-mail: kyriazivasiliki@yahoo.com