

Καρκίνος και θρόμβωση

Άννα Χριστοφορίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν μια σειρά από ανωμαλίες της αιμόστασης οι οποίες προδιαθέτουν σε θρόμβωση. Η θρόμβωση είναι μια συχνή επιπλοκή του καρκίνου, η οποία μάλιστα συνδέεται με ελάττωση της ολικής επιβίωσης των ασθενών. Οι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, με τη νόσο, όπως το είδος της νεοπλασίας και το στάδιο, καθώς και με τη θεραπευτική αντιμετώπιση, δηλαδή τη χημειοθεραπεία και τις χειρουργικές επεμβάσεις. Πρόσφατα δεδομένα από τη βασική έρευνα δείχνουν ότι η αιμόσταση και η βιολογία του καρκίνου είναι διασυνδεδεμένες σε πολλαπλά επίπεδα. Φαίνεται πως η αιμόσταση και ο καρκίνος δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο στον οποίο η υπερπηκτικότητα επιτείνει την επιθετικότητα του καρκίνου και αντιστρόφως. Η αντιμετώπιση της θρόμβωσης στον καρκινοπαθή διαφέρει σε σχέση με τον ασθενή χωρίς καρκίνο. Για τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών έχουν δημοσιευτεί κατευθυντήριες οδηγίες από εξέχουσες επιστημονικές εταιρείες και οργανισμούς με σκοπό την ενσωμάτωση των αποτελεσμάτων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών στην κλινική πράξη. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζεται στην επιδημιολογία και τους παράγοντες κινδύνου των θρομβωτικών επιπλοκών του καρκίνου και την παθογένεσή τους σε συνδυασμό με τις νέες γνώσεις για την αλληλεπίδραση μεταξύ της αιμόστασης και της βιολογίας του καρκίνου. Επίσης, γίνεται συγκριτική παρουσίαση των κατευθυντήριων οδηγιών για την προφύλαξη και τη θεραπεία της φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς με κακοήθειες.

Haema 2014; 5(1): 68-77 Copyright EAE

Η αρχή

Η στενή σχέση ανάμεσα στον καρκίνο και τη θρόμβωση είναι γνωστή από το 1865, μετά την περιγραφή της από τον καθηγητή Armand Trousseau.

“I have always been struck with the frequency with which cancerous patients are affected with painful oedema of the superior or inferior extremities...”. Professor Armand Trousseau, *Lectures in Clinical Medicine, New Sydenham Society, 1865*

“I am lost . . . the phlebitis that has just appeared tonight leaves me no doubt as to the nature of my illness...”

Ειρωνικά, ο καθηγητής Trousseau πέθανε από γαστρικό καρκίνωμα 6 μήνες μετά το παραπάνω γράμμα το 1867.

Το σύνδρομο που πήρε το όνομα του αναφέρεται στην αφανή νεοπλασία σε ασθενείς με ιδιοπαθή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ) ή στη θρομβοφλεβίτιδα που παρουσιάζεται σε ασθενείς με καρκίνο, το οποίο στην πραγματικότητα αποτελεί εκδήλωση υποξείας δι-

άχυτης ενδαγγειακής πήξης. Στον ορισμό του συνδρόμου Trousseau συμπεριλαμβάνεται σήμερα οποιαδήποτε θρομβωτική εκδήλωση του καρκίνου, όπως είναι και η αρτηριακή θρόμβωση, η μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα, η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και η φλεβο-αποφρακτική νόσος (VOD).

Επιδημιολογία

Η θρόμβωση αποτελεί μια από τις πιο κοινές επιπλοκές που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με καρκίνο, η οποία σχετίζεται τόσο με την ίδια τη νόσο, όσο και με τη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Παρόλο που οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν και αρτηριακές θρομβώσεις, οι φλεβικές θρομβώσεις είναι οι πιο εκτενώς μελετημένες. Εκτός από ΕΦΘ κάτω άκρων οι ασθενείς παρουσιάζουν κατά σειρά συχνότητας ΕΦΘ άνω άκρων, πνευμονική εμβολή (ΠΕ), θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου και μεταναστευτική επιπολής θρομβοφλεβίτιδα.

Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση παρουσιάζει το 4 έως 20% των ασθενών με καρκίνο και αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου.¹ Το 20% όλων των νέων επεισοδίων

Άννα Χριστοφορίδου, Αιματολόγος, Επιμελήτρια, Αιματολογική Κλινική ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, 68100 Δραγάνα, Αλεξανδρούπολη, Τηλ.: 2551 351511, e-mail: annachristof@yahoo.gr

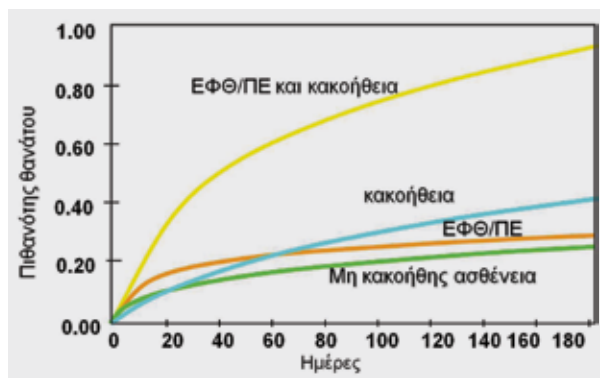
ων ΕΦΘ σχετίζονται με ενεργό κακοήθεια.² Σε μια πληθυσμιακή μελέτη ο καρκίνος σχετίστηκε με 4,1 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης, ενώ η χρήση χημειοθεραπείας αύξησε τον κίνδυνο κατά 6,5 φορές.³ Ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση έχουν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο ΕΦΘ και τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής σε σχέση με άτομα χωρίς καρκίνο.⁴ Η συχνότητα φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο φαίνεται να έχει διπλασιαστεί τα τελευταία χρόνια για διάφορους λόγους συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της επιβίωσης, της μεγαλύτερης ηλικίας στη διάγνωση και της αυξημένης θεραπευτικής χρήσης αντι-αγγειογενετικών παραγόντων.⁵

Ακόμα πιο σημαντικό είναι το γεγονός ότι η οι ασθενείς με καρκίνο και ΕΦΘ έχουν ελαττωμένη ολική επιβίωση έως και τρεις φορές σε σχέση με καρκινοπαθείς που δεν παρουσίασαν ΕΦΘ,⁶ η θρόμβωση δηλαδή αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης (Εικόνα 1).

Ανάλογα με το είδος της νεοπλασίας η συχνότητα της ΕΦΘ ποικίλει^{7,8} όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Τα μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα (ΜΥΝ) όπως η αληθής πολυκυτταραιμία και η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ) σχετίζονται επίσης με αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης, 10 έως 40% και μάλιστα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο σπλαγγικής θρόμβωσης, ιδίως σε γυναίκες νεαρής ηλικίας (θρόμβωση πυλαίας φλέβας και σύνδρομο Budd-Chiari), θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου καθώς και αρτηριακών θρομβώσεων. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί εκδηλώνουν διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, όπως η ερυθρομελαλγία. Παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία >60 ετών, η λευκοκυττάρωση, το ιστορικό θρόμβωσης και ενδεχομένως η ύπαρξη και το φορτίο της μετάλλαξης JAK2-V617F στην ΙΘ.⁹

Ένα σπάνιο σύνδρομο που εμφανίζεται σε προχωρημένο, μεταστατικό καρκίνο, καθώς και μετά από χημειοθεραπεία με ορισμένα φάρμακα όπως η μιτομυκίνη



Εικόνα 1. Πιθανότητα θανάτου συγκριτικά σε ασθενείς με ΕΦΘ/ΠΕ και κακοήθεια, κακοήθεια, ΕΦΘ/ΠΕ ή μη κακοήθη ασθένεια.

Πίνακας 1. Συχνότητα ΕΦΘ ανάλογα με το είδος της νεοπλασίας

Είδος καρκίνου	Συχνότητα ΕΦΘ
Μαστού (Stage I & II) χωρίς θεραπεία	0.2%
Μαστού (Stage I & II) με χημειοθεραπεία	2%
Μαστού (Stage IV) με χημειοθεραπεία	8%
Non-Hodgkin's λέμφωμα με χημειοθεραπεία	3%
Hodgkin's disease με χημειοθεραπεία	6%
Μεταστατικός καρκίνος (ετήσια επιβίωση 12%)	9%
Υψηλής κακοήθειας γλοίωμα	26%
Πολλαπλού Μυέλωμα (θαλιδομίδη+χημειοθεραπεία)	28%
Νεφρός	43%
Συμπαγείς όγκοι (anti-VEGF +χημειοθεραπεία)	47%
Όγκος Wilms	4%

και η γεμισαβίνης, είναι η Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ), η οποία έχει παρόμοια κλινική εικόνα με τη Θρομβωτική Θρομβοκυττοπενική Πορφύρα (μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση, θρομβοπενία βλάβες τελικών οργάνων), δε σχετίζεται ωστόσο με ανεπάρκεια της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13, αλλά με άλλους μηχανισμούς.¹⁰

Παράγοντες κινδύνου

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ΕΦΘ/ΠΕ υπάρχει στην πρώιμη φάση της διάγνωσης. Ορισμένα είδη καρκίνου συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά ΕΦΘ, ιδίως όταν είναι μεταστατικοί. Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έχουν επίσης μεγαλύτερο κίνδυνο. Ορισμένα φάρμακα ήδη αναφέρθηκε ότι προκαλούν ιδιαίτερα αυξημένη προδιάθεση, όπως οι αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες.

Αυξημένος είναι επίσης ο κίνδυνος μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, σε ασθενείς που νοσηλεύονται και σε ασθενείς με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων >350 Κ/μλ. Ολοκληρωμένη η λίστα των παραγόντων κινδύνου φαίνεται στον Πίνακα 2.

Παθογένεση θρόμβωσης στον καρκίνο

Η τριάδα του Virchow, ισχύει και στον καρκίνο σαν γενικός μηχανισμός προδιάθεσης για θρόμβωση, Πίνακας 3.

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου ΕΦΘ σε ασθενείς με κακοήθειες

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή

- Μεγάλη ηλικία
- Φυλή (υψηλότερη σε Αφρο-Αμερικανούς, χαμηλότερη σε κατοίκους Ασίας-Ειρηνικού Islanders)
- Συν-νοσηρότητες (παχυσαρκία, λοίμωξη, νεφρική νόσος, πνευμονική νόσος, αρτηριακή θρομβοεμβολή)
- Προηγούμενο ιστορικό ΕΦΘ
- Αυξημένα αιμοπετάλια προ χημειοθεραπείας
- Κληρονομική θρομβοφιλία

Παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο

- Πρωτοπαθής εντόπιση (ΓΑΣ, εγκεφάλου, πνευμόνων, γυναικολογικός, νεφροί, αιματολογικές κακοήθειες)
- Αρχική φάση διάγνωσης (3-6 μήνες)
- Μεταστατική νόσος

Παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία

- Πρόσφατη μείζων χειρουργική επέμβαση
- Νοσηλεία σε Νοσοκομείο
- Ενεργός χημειοθεραπεία
- Ενεργός ορμονοθεραπεία
- Τρέχουσα ή πρόσφατη θεραπεία με αναστολείς αγγειογένεσης (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, bevacizumab)
- Τρέχουσα χρήση ESAs
- Παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα

ESAs: Erythropoiesis-stimulating agents

Πίνακας 3. Η τριάδα του Virchow στη νεοπλασία

Στάση

- Κατάκλιση
- Πίεση από μάζα

Αγγειακή βλάβη

- Κεντρικοί καθετήρες
- Διήθηση αγγείων
- Κυτταροκίνες όγκου → επίδραση σε ενδοθήλιο
- Χημειοθεραπεία

Υπερπηκτικότητα

- Εκφραζόμενοι/εκκρινόμενοι προθρομβωτικοί παράγοντες και κυτταροκίνες (TF, CP, TNFα, IL-1b, VEGF κ.λπ.)
- Αλλοιώσεις φυσικής άμυνας ενδοθηλίου (επίκτητη APCR, ανεπάρκεια συστημάτων AT, PC, PS)
- Έκφραση μορίων προσκόλλησης (integrins) από καρκινικά κύτταρα, που προάγουν αλληλεπιδράσεις με ενδοθηλιακά κύτταρα, αιμοπετάλια και μακροφάγα

TF: ιστικός παράγοντας, CP: cancer procoagulant, προπηκτικός παράγοντας του καρκίνου, APCR, αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, AT: αντιθρομβίνη, PC: πρωτεΐνη C, PS: πρωτεΐνη S.

Στάση-Αγγειακή βλάβη

Οι ασθενείς με ενεργό κακοήθεια μπορεί να είναι κατακεκλιμένοι, παράλυτοι, ή να έχουν μειωμένη κατάσταση ικανότητας και να απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο. Όλοι αυτοί οι παράγοντες επιτείνουν τη φλεβική στάση και έτσι προδιαθέτουν για ΕΦΘ. Πολλοί έχουν συνοδά νοσήματα, όπως πνευμονική ανεπάρκεια ή λοίμωξη, που αυξάνουν ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο.

Φλεβοθρόμβωση μπορεί να συμβεί λόγω ενδοαυλικής ή εξωαυλικής απόφραξης φλέβας. Η εκ των έξω πίεση φλέβας από νεοπλασματική μάζα, μπορεί να οδηγήσει σε κυκλοφορική στάση και θρόμβωση. Η ενδοαυλική απόφραξη μπορεί να οφείλεται σε μεταστατικά κύτταρα ή σε απευθείας διήθηση από τον όγκο, καθώς και σε ανάπτυξη θρόμβων στην περιοχή κεντρικών καθετήρων. Η παρουσία κεντρικού καθετήρα σχετίζεται με 6 φορές αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης άνω άκρου.

Το ενδοθήλιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη βιολογία της θρόμβωσης στον καρκίνο. Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν πολλές φλεγμονώδεις

κυτταροκίνες και χημειοκίνες ορισμένες από τις οποίες επιδρούν στην αιμόσταση και το ενδοθήλιο. Για παράδειγμα εκκρίνουν TNFα και IL-1β που μπορούν να επάγουν την έκφραση ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Παράγουν επίσης VEGF ο οποίος επάγει τη νέο-αγγειογένεση.¹¹ Το ενδοθήλιο έχει μηχανισμούς άμυνας έναντι της καταστρεπτικής επίδρασης φλεγμονωδών κυτταροκινών, οι μηχανισμοί αυτοί όμως παραβιάζονται από τη χημειοθεραπεία ή ως παρανεοπλασματικό φαινόμενο για παράδειγμα από τη βλεννίνη (mucin) που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα.¹²

Υπερπηκτικότητα

Ο καρκίνος αποτελεί κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η κλινική εκδήλωση μπορεί να περιλαμβάνει από απλές ανωμαλίες στον εργαστηριακό έλεγχο της πήξης, έως θρομβοεμβολική νόσο που συνδέεται περισσότερο με συμπαγή νεοπλάσματα, καθώς και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) που είναι συχνότερη σε μεταστατικό καρκίνο και αιματολογικές νεοπλασίες και παίρνει συνήθως τη μορφή χρόνιας ή υποξείας ΔΕΠ. Τα εργαστηριακά ευρήματα καταδεικνύουν ότι η διαδικασία δημιουργίας θρομβίνης και ινωδολύσης συμβαίνει παράλληλα με την πρόοδο της νεοπλασίας, ιδιαίτερος σε μεταστατική νόσο. Συχνά ανευρίσκονται αυξημένα κλάσματα προθρομβίνης F1+2, ινωδοπεπτιδια A [FPA], σύμπλεγμα θρομβίνης-

αντιθρομβίνης (thrombin–antithrombin complex, TAT) και D-dimers ή επίκτητη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, όπως επίσης και υψηλά επίπεδα από κυκλοφορούντα “μικροσωματίδια” (microparticles, MP) προερχόμενα από καρκινικά κύτταρα και αιμοπετάλια.

Η επίδραση του καρκίνου στο μηχανισμό της αιμόστασης είναι πολυπαραγοντική, ωστόσο οι κύριες αλληλεπιδράσεις ανήκουν σε δύο κατηγορίες: α) στην ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να παράγουν και να εκφράζουν/απελευθερώνουν προπηκτικούς και ινωδολυτικούς παράγοντες και β) στην απευθείας, φυσική αλληλεπίδραση με κύτταρα του αίματος όπως τα αιμοπετάλια και τα μονοκύτταρα, καθώς και με τα ενδοθηλιακά κύτταρα,¹³ Πίνακας 4.

Τα καρκινικά κύτταρα συχνά εκφράζουν ιστικό παράγοντα (TF) και “προπηκτικό παράγοντα του καρκίνου” (cancer procoagulant, CP). Ο TF εκφράζεται από πολλά καρκινικά κύτταρα, από μακροφάγα που σχετίζονται με κακοήθεις όγκους και από ενδοθηλιακά κύτταρα. Η έκφρασή του ρυθμίζεται θετικά από διάφορες κυτταροκίνες όπως οι TNFα και IL-1β που παράγονται από καρκινικά κύτταρα. Επίσης η έκφραση του αυξάνεται λόγω της έκκρισης ηπαρίνης από το καρκινικό κύτταρο, η οποία προκαλεί αποσύνδεση του TFP1 από τη μεμβράνη των καρκινικών και των ενδοθηλιακών κυττάρων.¹⁴ Ο TF, εκτός από την ενεργοποίηση του εξωγενούς συστήματος της πήξης έχει και άλλες ιδιότητες, π.χ. προάγει τον πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων, την αγγειογένεση και τη μετάσταση.^{15,16} Η έκφραση TF έχει συνδεθεί με πτωχή πρόγνωση της κακοήθειας.

Το CP παράγεται μόνο από καρκινικά κύτταρα. Πα-

ρόλο που η πρωτεϊνική του σύνθεση και το κωδικοποιό cDNA δεν είναι τελείως ξεκάθαρα, φαίνεται πως είναι μια πρωτεάση κυστεΐνης που ενεργοποιεί απευθείας τον FX ανεξάρτητα από τον FVII και έχει βρεθεί σε ποσοστό 85% σε υπερκείμενα καρκινικών σειρών αλλά και στον ορό ασθενών με διάφορα είδη καρκίνου. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα φαίνεται πως μπορεί να ενεργοποιεί και τα αιμοπετάλια με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, παρόμοιο με αυτόν της θρομβίνης. Οι βλάστες της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας εκφράζουν σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με άλλους τύπους λευχαιμίας, τόσο TF όσο και CP. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι η θεραπεία με ATRA μειώνει την έκφρασή τους και ειδικά για το CP αυτό συμβαίνει μόνο στα κύτταρα που ανταποκρίνονται με διαφοροποίηση.¹⁷ Η αναστολή αυτή φαίνεται πως γίνεται σε επίπεδο μεταγραφής.

Ο TF μπορεί να απελευθερώνεται από τα καρκινικά κύτταρα σε μορφή TF-εμπλουτισμένων μικροσωματιδίων (TF-MP). Αυξημένα επίπεδα MP έχουν βρεθεί σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους ή αιματολογικές κακοήθειες. MP αιμοπεταλιακής προέλευσης βρέθηκαν σε γαστρικό καρκίνο σταδίου IV και μάλιστα προβλέπουν τη μετάσταση. Ο παθογενετικός ρόλος των MP στη θρόμβωση του καρκίνου έχει αποδειχθεί από την ανάπτυξη διάχυτης ενδαγγειακής πήξης σε ποντικούς μετά από ενδοφλέβια ένεση MP με υψηλή περιεκτικότητα σε TF, καρκινικής προέλευσης.¹⁸

Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εκφράσουν όλες τις πρωτεΐνες του ινωδολυτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιητών u-PA και t-PA και των αναστολέων τους PAI-1 και PAI-2. Η μειωμένη ινωδόλυση έχει περιγραφεί επανειλημμένα σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και αντιπροσωπεύει ένα θρομβογόνο μηχανισμό. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι ινωδολυτικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην επέκταση του όγκου, τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και τη μετάσταση.¹⁹

Παράλληλα έχει καταδειχθεί ανεπάρκεια PS, PC, AT και επίκτητη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC resistance). Η τελευταία φαίνεται πως οφείλεται στην ελαττωμένη έκφραση θρομβομοντουλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπό την επίδραση του TNFα ή της IL-1β. Φαίνεται πως η αιμόσταση και ο καρκίνος δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο στον οποίο η υπερπηκτικότητα επιτείνει την επιθετικότητα του καρκίνου και αντιστρόφως.

Ο καρκίνος μπορεί να εκδηλωθεί με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί σε αδενοκαρκινώματα που παράγουν μουκίνη, μια επιθηλιακή γλυκοπρωτεΐνη που μπορεί να ενεργοποιεί απευθείας τα αιμοπετάλια και να προάγει τη συσσώρευσή τους.²⁰ Η μουκίνη εισερχόμενη στην κυκλοφορία μπορεί επίσης να ενεργοποιεί απευθείας τον FX και συμμετέχει

Πίνακας 4. Προθρομβωτικές ιδιότητες καρκινικών κυττάρων

Προπηκτική δραστηριότητα	Παραγωγή TF CP
Ινωδολυτική δραστηριότητα	Έκφραση u-PA t-PA PAI - 1 PAI - 2
Απελευθέρωση κυτοκινών	IL - 1b TNF-a VEGF
Δια-κυτταρικές επιδράσεις	Αλληλεπίδραση με ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα-μακροφάγα, αιμοπετάλια

στην εκδήλωση ΔΕΠ και θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η υπερέκφραση μουκίνης είτε στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων είτε διαλυτής στην κυκλοφορία ιδίως μετά από χημειοθεραπεία ή ακόμα και στην επιφάνεια των ΜΡ που προέρχονται από τα καρκινικά κύτταρα πιθανώς συμβάλλει στην ανάπτυξη ΘΜΑ. Σοβαρή οξεία διάχυτη ενδαγγειακή πήξη σχετίζεται συχνότερα με οξείες λευχαιμίες και ιδίως την οξεία προμυελοκυτταρική και εκδηλώνεται με αιμορραγίες λόγω της θρομβοπενίας και της κατανάλωσης παραγόντων πήξης.

Τα περισσότερα ήδη καρκίνου και λευχαιμίας συνοδεύονται από μια χρόνια αντιρροπούμενη ΔΕΠ, χωρίς να υπάρχουν θρομβωτικές εκδηλώσεις. Στις περιπτώσεις αυτές οι παρατάσεις των χρόνων και η ελάττωση του ινωδογόνου μπορεί να είναι ασήμαντες, παρά τις ενδείξεις αυξημένης κατανάλωσης ινωδογόνου, πιθανόν λόγω ελαττωμένης ινωδόλυσης.^{21,22}

Χημειοθεραπεία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με κυταροστατικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν 6,5 φορές αυξημένο κίνδυνο για VTE. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής ποικίλουν. Τα καρκινικά κύτταρα που καταστρέφονται απελευθερώνουν προθρομβωτικές κυτταροκίνες, TF και άλλους προπηκτικούς παράγοντες. Πολλά από τα κλασικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα προκαλούν αγγειακή βλάβη, με αποτέλεσμα ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και φλεβοθρόμβωση ή γενικευμένη υπερπηκτικότητα με ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, απόφραξη μικρών αγγείων και πρόκληση συνδρόμου που ομοιάζει με το αιμολυτικο-ουραιμικό σύνδρομο. Το τελευταίο ονομάζεται Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ) σχετιζόμενη με καρκίνο, εκδηλώνεται με θρομβοπενία, μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση και νεφρική ανεπάρκεια και είναι συχνά δόσοεξαρτώμενο. Μπορεί να εκδηλωθεί ακόμα και μήνες μετά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και η πρόγνωση είναι πτωχή. Φάρμακα που έχουν συσχετισθεί με ΘΜΑ είναι η μιτομυκίνη, η γεμισταβίνη,²³⁻²⁵ η μπλεομυκίνη, η σισπλατίνη, η καρμουστίνη, η οξαλιπλατίνη και η πεντοστατίνη. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις για τους αναστολείς της καλσινευρίνης, κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους μετά από μεταμόσχευση. Τελευταία έχουν αναφερθεί παρόμοια περιστατικά με φάρμακα της στοχευμένης θεραπείας όπως μονοκλωνικά αντισώματα και ανοσοτοξίνες,²⁶ καθώς και με αναστολείς της αγγειογένεσης τύπου αντι-VEGF²⁷ (bevacizumab, bosunitinib, aflibercept). Τέλος, ΘΜΑ έχει αναφερθεί και σε σχέση με τους αναστολείς τυροσινικής κινάσης, imatinib και dasatinib.

Η L-ασπαραγινάση επάγει αγγειακή θρόμβωση λόγω της μειωμένης ηπατικής σύνθεσης του φυσικών ανασταλτών της πήξης (π.χ., αντιθρομβίνη) και συνδέεται ειδικώς

με θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου. Οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με ταμοξιφένη για καρκίνο του μαστού έχουν 2 - 5 φορές αυξημένο κίνδυνο VTE. Ο κίνδυνος γίνεται ακόμη μεγαλύτερος μετά την εμμηνόπαυση και όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπεία.²⁸

Μια πρόσθετη επιβάρυνση υπάρχει σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι λαμβάνουν ερυθροποιητίνη. Σε μια κλινική μελέτη, ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία και εροετίν αλφα (ερυθροποιητίνη α) είχαν 10 φορές αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΕΦΘ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν εροετίν αλφα.²⁹ Ομοίως, η συχνότητα εμφάνισης ΕΦΘ σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και darbepoietin (δαρβοποιητίνη) ήταν 6,2% έναντι 4,1% σε ασθενείς με χημειοθεραπεία και εικονικό φάρμακο. Πιστεύεται ότι υπάρχει συνέργεια μεταξύ χημειοθεραπευτικών, ακτινοβολίας και ερυθροποιητίνης σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνων. Η ερυθροποιητίνη οδηγεί σε δικτυοερυθροκυττάρωση και αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του ενδοθηλίου. Μέχρι την πλήρη αξιολόγηση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής από τη θεραπεία με ερυθροποιητίνη απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου που αντιμετωπίζονται με διάφορα σχήματα. Η σχέση της ΕΦΘ με τη χρήση αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων δεν έχει τεκμηριωθεί.³⁰

Αλλά και οι νεότεροι παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη στοχευμένη θεραπεία έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής. Φάρμακα όπως η thalidomide, η lenalidomide ή το bevacizumab που αναστέλλουν την αγγειογένεση σχετίζονται με πολύ υψηλά ποσοστά θρόμβωσης, κυρίως φλεβικής αλλά και αρτηριακής. Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θαλιδομίδη χωρίς θρομβοπροφύλαξη, σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, αλκυλιωτικούς παράγοντες και ανθρακυκλίνες εμφάνισαν ΕΦΘ σε ποσοστό από 6 έως 30% κυρίως στους πρώτους μήνες από τη διάγνωση.³¹ Ο ακριβής μηχανισμός θρομβογένεσης δεν είναι γνωστός. Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (IMiDs) επάγουν την έκφραση ιστικού παράγοντα, αναστέλλουν τον VEGF, ελαττώνουν την έκφραση της θρομβοσπονδίνης και προκαλούν επίκτητη ανεπάρκεια ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Η θαλιδομίδη αυξάνει τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand και του παράγοντα VIII και ρυθμίζει τα επίπεδα του προθρομβωτικού παράγοντα κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2).³¹

Βιολογική σημασία θρόμβωσης στον καρκίνο - Επιβίωση

Ερωτήματα:

- Η θρόμβωση είναι επιφαινόμενο στο προθρομβωτικό σύνδρομο του καρκίνου ή έχει σχέση με την ίδια την καρκινογένεση;

- Γιατί οι καρκινοπαθείς με θρόμβωση έχουν χαμηλότερη ολική επιβίωση;
- Ποιος ο ρόλος των αντιπηκτικών και ιδιαίτερος της ηπαρίνης στη διαδικασία της μετάστασης και στην ολική επιβίωση;

Την τελευταία δεκαετία οι γνώσεις μας αυξήθηκαν μετά την ανακάλυψη ενός πολύπλοκου σεναρίου στο οποίο ογκογενετικοί παράγοντες οδηγούν στην προπνηκτική μεταμόρφωση των καρκινικών κυττάρων. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη του όγκου και την πρόοδο της νόσου, ιδίως τα MP που είναι εμπλουτισμένα με προθρομβωτικούς και προαγγειογενετικούς παράγοντες.³²

Μελέτες ολικού γονιδιώματος (Genome-wide) σε ηπατοκυττάρια ποντικών που εκφράζουν το ογκογονίδιο MET έδειξαν υπερέκφραση του PAI-1 και της COX-2. Αναστολή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN συνδέεται με επαγωγή του γονιδίου του TF σε ανθρώπινα κύτταρα αστροκυττώματος. Σε μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η έκφραση TFmRNA είναι αυξημένη σε κύτταρα με μεταλλάξεις του p53 ή του PTEN μεταλλάξεις. Τέλος, σε μοντέλο καρκίνου του παχέος εντέρου η ενεργοποίηση του K-ras και η αναστολή του p53 οδήγησε σε αυξημένη έκφραση TF και αυξημένη απελευθέρωση MP από τα καρκινικά κύτταρα.³²

Η ενεργοποίηση της αιμόστασης μπορεί να συμβάλει με διάφορους τρόπους στη νεοαγγειογένεση και στη μετάσταση. Η εναπόθεση ινικής όντος των αγγείων του όγκου διευκολύνει τη νεοαγγειογένεση αλλά και τη μετάσταση σταθεροποιώντας τα προσκολλημένα καρκινικά κύτταρα ή τα καρκινικά μικροέμβολα στο ενδοθήλιο. Τα καρκινικά κύτταρα αλληλεπιδρούν και ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια με απευθείας επίδραση χωρίς τη μεσολάβηση της θρομβίνης. Έχει βρεθεί ότι η δημιουργία συσσωματωμάτων νεοπλασματικών κυττάρων/αιμοπεταλίων προστατεύει τα πρώτα από τη δράση των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων. Επιπλέον, η θρομβίνη αλλά και ο TF αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς PAR (protease-activated receptors) στην επιφάνεια καρκινικών κυττάρων, ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων και μακροφάγων. Οι ενεργοποίηση των PAR οδηγεί στην ενεργοποίηση ποικίλων ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης, που τελικά καταλήγουν σε διευκόλυνση της ανάπτυξης του όγκου, της αγγειογένεσης και της μετάστασης. Τέλος, τα αιμοπεταλιακά μικροσωματίδια, εμπεριέχουν αγγειογενετικούς παράγοντες, ενώ έχει βρεθεί η δυνατότητα ενδοκυττάριας απορρόφησης αυτών από καρκινικά κύτταρα, η οποία μπορεί να συμβάλει σε οριζόντια μετάδοση ογκογονιδίου μεταξύ των καρκινικών κυττάρων.³²

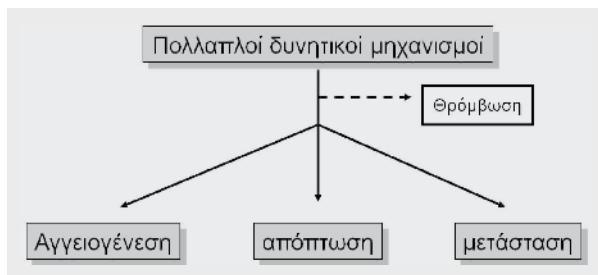
Ηπαρίνη και επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο

Η επιβίωση μετά από ΕΦΘ είναι χαμηλότερη του

αναμενόμενου σε ασθενείς με καρκίνο. Για το ένα τέταρτο του συνόλου των ασθενών με ΠΕ η αρχική εκδήλωση είναι ο ξαφνικός θάνατος. Έτσι, συχνά δεν υπάρχει αρκετός χρόνος για την αναγνώριση, τη διάγνωση, και τη θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν ΠΕ. Γενικά, ο κίνδυνος θανάτου μετά ΕΦΘ είναι αυξημένος κατά 2 έως 8 φορές ανάλογα με το φύλο και τη χρήση ή όχι χημειοθεραπείας.³³ Εκτός όμως από τον κίνδυνο πρόιμου θανάτου, η θρόμβωση, όπως αναφέρθηκε, συνδέεται με ελαττωμένη ολική επιβίωση των καρκινοπαθών από αιτία ανεξάρτητα της θνητότητας της ΠΕ. Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο μετά από οξεία ΕΦΘ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση.³⁴ Με βάση την παρατήρηση αυτή η μακροχρόνια θρομβοπροφύλαξη με αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσε θεωρητικά να αυξήσει την επιβίωση των καρκινοπαθών.

Πολλές μελέτες, ιδίως με ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) που χρησιμοποιήθηκαν σε καρκινοπαθείς με θρόμβωση έχουν προσπαθήσει να επιδείξουν όφελος στην ολική επιβίωση των ασθενών, με ποικίλα αποτελέσματα. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ευνοϊκή επίδραση στην επιβίωση των ασθενών.³⁵ Υπάρχουν πλέον ενεργές τυχαίοποιημένες μελέτες που έχουν σαν πρωτογενή ή δευτερογενή στόχο τη μελέτη της ολικής επιβίωσης τα αποτελέσματα των οποίων αναμένονται σύντομα.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η ηπαρίνη εξασκεί αντινεοπλασματική δράση συμπεριλαμβάνει την αναστολή της κυτταροκινεξαρτώμενης αγγειογένεσης, την απευθείας επαγωγή απόπτωσης σε κάποια καρκινικά κύτταρα και κυρίως την αναστολή της μετάστασης, που είναι ένα αρκετά μελετημένο φαινόμενο (Εικόνα 2). Η αντιμεταστατική δράση εξασκείται μέσω: α) της σύνδεσης της ηπαρίνης με τη selectin-E στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την αναστολή της «κύλισης» των καρκινικών κυττάρων πάνω στο ενδοθήλιο, β) της αναστολής της selektino-εξαρτώμενης δημιουργίας συσσωματωμάτων καρκινικών κυττάρων και αιμοπεταλίων, γ) της αναστολής των χημειοκινών CXCL-12 CXCR-4, δ) της αναστολής των ηπαρινασών που πέπτουν τη βασική μεμβράνη, και ε) της αναστολής



Εικόνα 2. Η δυναμική αντινεοπλασματική δράση της ηπαρίνης.

της νεοαγγειογένεσης.³⁶ Αρκετές από τις υπάρχουσες μελέτες έδειξαν μεγαλύτερο όφελος από τη χρήση της ηπαρίνης σε καρκίνους πρώιμου σταδίου, πριν δηλαδή αναπτυχθούν οι μεταστάσεις.

Η χρήση της ηπαρίνης ή και τροποποιημένων μορίων χωρίς αντιπηκτική δράση ως αντινεοπλασματικών παραγόντων αποτελεί ένα ελκυστικό πεδίο μελέτης. Τα ερωτήματα όμως που θα πρέπει να απαντηθούν από τις μελέτες είναι:

- Ποια είναι η αποτελεσματικότερη LMWH;
- Ποια είναι η ιδανική δόση;
- Σε ποιους καρκίνους;
- Σε ποιο στάδιο;
- Για πόσο χρόνο;
- Ποιος ο ρόλος των τροποποιημένων μορίων;

Διάγνωση

Αν και μια λεπτομερής συζήτηση της διαγνωστικής διαδικασίας σε ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης υπερβαίνει το σκοπό της παρούσας ανασκόπησης, ως γενική κατευθυντήρια γραμμή οι συμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται εγκαίρως. Τα συμπτώματα που υποδηλώνουν ΕΦΘ περιλαμβάνουν ετερόπλευρο οίδημα ή άλγος στη γαστροκνημία ή στο μηρό, ενώ η διάγνωση γενικά βασίζεται σε Doppler ή Triplex υπερηχογράφημα κάτω άκρου. Τα συμπτώματα που υποδηλώνουν ΠΕ περιλαμβάνουν δύσπνοια, ταχύπνοια, πλευριτικό άλγος, τριβή υπεζωκότα, υποξία, αιμόπτυση, ταχυκαρδία, συγκοπή, μαζί με τα σημεία της ΕΦΘ ή της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Η διάγνωση της ΠΕ γίνεται με σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης ή με αξονική τομογραφία θώρακος με πρωτόκολλο πνευμονικής εμβολής (spiral CT).

Η αρνητική προγνωστική σημασία των D-dimers για τη διάγνωση της ΕΦΘ/ΠΕ είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο λόγω του υψηλού κινδύνου θρομβοεμβολής και μπορεί να είναι ανεπαρκής για να αποκλείσει μια διάγνωση με επαρκή βεβαιότητα. Ωστόσο, τα D-dimers είναι δυναμικά χρήσιμο τεστ για τους ασθενείς αυτούς, λαμβάνοντας υπόψη τις επιφυλάξεις αυτές.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη χρησιμότητα μιας εκτεταμένης διαγνωστικής διερεύνησης -ιδιαίτερα με απεικονιστικές μεθόδους- των ασθενών με ιδιοπαθή ή υποτροπιάζουσα ΕΦΘ προς αναζήτηση υποκείμενης κακοήθειας. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν 4 έως 7 φορές υψηλότερη πιθανότητα να διαγνωστούν με καρκίνο εντός του πρώτου έτους από τη θρόμβωση, παρόλα αυτά η γρήγορη διάγνωση δεν είχε καμία επίδραση στην επιβίωση, πιθανώς επειδή η θεραπεία για αυτούς τους καρκίνους ήταν τέτοια ώστε η επιβίωση δεν βελτιώθηκε.^{32,33} Επειδή η ιδιοπαθής ΕΦΘ μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση μιας κακοήθειας, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση καρκίνου κα-

τά τους πρώτους 6-12 μήνες από το επεισόδιο.

Σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς σπλαγγχνικής θρόμβωσης συνιστάται η αναζήτηση της μετάλλαξης JAK2-V617F, ακόμα και επί απουσίας ενδείξεων MYN.

Αντιμετώπιση

Η αναγνώριση της αυξημένης επίπτωσης της φλεβοθρόμβωσης στον καρκίνο, της μεγάλης συχνότητας υποτροπών, αλλά και της αυξημένης θνητότητας από ΕΦΘ/ΠΕ, οδήγησε στην έκδοση κατευθυντηρίων οδηγιών από διαφορές επιστημονικές εταιρείες και οργανισμούς. Οι σημαντικότερες εξ αυτών είναι οι οδηγίες του American College of Chest Physicians (ACCP 2012),^{37,38} της American Society of Clinical Oncology (ASCO 2013),³⁹ του National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) και της Italian Medical Oncology Society (AIOM 2006).⁴⁰ Τόσο στο σκέλος της προφύλαξης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο ή περιεγχειρητικά, όσο και στο σκέλος της θεραπείας και μακροχρόνιας δευτερογενούς προφύλαξης μετά από ΕΦΘ/ΠΕ οι οδηγίες αυτές συμφωνούν σε μεγάλο βαθμό. Η έμφαση δίδεται στην εφαρμογή θρομβοπροφύλαξης σε όλους τους νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς, στους περιεγχειρητικούς, στους ασθενείς που λαμβάνουν θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη και στη μακροχρόνια δευτερογενή προφύλαξη με LMWH για 3-6 μήνες ή επ' αόριστον μέχρι την ύφεση του καρκίνου, Πίνακας 5.

Δύο πρωτοποριακές μελέτες, η CLOT το 2003⁴¹ και η Main-LITE το 2006⁴² απέδειξαν την υπεροχή των LMWH έναντι της βαρφαρίνης στη μακροχρόνια δευτερογενή προφύλαξη μετά από ΕΦΘ/ΠΕ σε ασθενείς με καρκίνο, αφού μειώνουν στο μισό την πιθανότητα υποτροπής υπό θεραπεία. Το γεγονός αυτό αντανακλά την αστοχία της βαρφαρίνης στην έντονη υπερπηκτικότητα της νεοπλασματικής νόσου, αλλά και την αδυναμία καλής ρύθμισης του INR στους καρκινοπαθείς.

Αντίσταση στην ηπαρίνη

Οι καρκινοπαθείς, όπως και άλλοι ασθενείς με οξεία νόσο ή φλεγμονώδη διεργασία, έχουν μια αυξημένη τάση αντίστασης στην ηπαρίνη. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στη μη ειδική σύνδεση της ηπαρίνης σε μονοπύρρηνα λευκοκύτταρα, σε ενδοθηλιακά κύτταρα και σε πρωτεΐνες οξείας φάσης και πιθανώς και στην ελάττωση της αντιθρομβίνης στους καρκινοπαθείς λόγω της αντιπροσώπησης ΔΕΠ. Αυτό δεν πρέπει να συγχέεται με τη φαινομενική αντίσταση στην ηπαρίνη που οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII. Στην περίπτωση αυτή ενώ το aPTT δεν παρατείνεται ικανοποιητικά, η μέτρηση της αντι-Χα δραστηριότητας αποκαλύπτει επαρκή δράση της ηπαρίνης.¹⁹

Πίνακας 5. Σύγκριση κατευθυντηρίων οδηγιών για την πρόληψη και θεραπεία ΕΦΘ/ΠΕ σε ασθενείς με καρκίνο

Guideline	ACCP	ASCO	NCCN	AIOM
Έτος δημοσίευσης	2012	2013	2013	2006
Προφύλαξη				
Νοσηλεύομενοι ασθενείς με καρκίνο	Ναι αν δεν υπάρχει αντένδειξη	Ναι αν δεν υπάρχει αντένδειξη	Ναι αν δεν υπάρχει αντένδειξη	Ναι αν δεν υπάρχει αντένδειξη
Περιπατητικοί ασθενείς υπό ΧΘ	Δεν αναφέρεται	Όχι αδιακρίτως εκτός από τους υψηλού κινδύνου ασθενείς με π. μυέλωμα που λαμβάνουν θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη	ΟΧΙ αδιακρίτως, εκτός από τους υψηλού κινδύνου ασθενείς με π. μυέλωμα που λαμβάνουν θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη	ΟΧΙ αδιακρίτως
Περιεγχειρητικοί ασθενείς με καρκίνο	Παρατεταμένη αν όχι κίνδυνος αιμορραγίας	Ναι για μείζονα χειρουργική επέμβαση χωρίς κίνδυνο αιμορραγίας	Ναι	Ναι για μείζονα επέμβαση ή νευροχειρουργική
Διάρκεια	4 εβδ	Έως 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά σε υψηλού κινδύνου	Έως 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά σε υψηλού κινδύνου	Μείζων επέμβαση κοιλιάς-πυέλου έως 28-35 ημέρες
Θεραπεία ΕΦΘ/ΠΕ				
Αρχική	LMWH	LMWH	LMWH, Fondaparinux, UFH	LMWH
Δευτερογενής προφύλαξη	LMWH	LMWH ή VKA αν μη διαθέσιμη LMWH	LMWH ή VKA αν μη διαθέσιμη ή προβληματική η χορήγηση	LMWH
Διάρκεια δευτερογενούς προφύλαξης	Τουλάχιστον 3 μήνες	Τουλάχιστον 6 μήνες ή επ' αόριστον σε ασθενείς με μεταστατική νόσο ή που λαμβάνουν ΧΘ	Τουλάχιστον 3 μήνες ή έως την ύφεση καρκίνου ή επ' αόριστον αν υπάρχουν επιβαρυντικοί παράγοντες	3-6 μήνες ή έως την ύφεση καρκίνου

Cancer and thrombosis

by Anna Christoforidou

Haematology Clinic, University General Hospital of Alexandroupolis, Greece

SUMMARY: Cancer patients have a range of hemostatic abnormalities that predispose to thrombosis. Thromboembolic disease is a frequent complication of cancer which is also associated with decreased overall survival of patients. Risk factors are patient-associated, disease-associated such as the tumor type, stage, and treatment-associated, i.e., chemotherapy and surgery. Recent data from basic research suggests that hemostasis and cancer biology are interconnected at multiple levels. It seems that hemo-

stasis and cancer create a vicious circle in which the hypercoagulability increases the aggressiveness of the cancer and vice versa. The treatment of thrombosis in a cancer patient varies in relation to the patient without cancer. Leading scientific societies and organizations have published guidelines in order to incorporate the results of large randomized trials to clinical practice. This review focuses on the epidemiology and risk factors of thrombotic complications of cancer and their pathogenesis together with new insights into the interaction between hemostasis and cancer biology. Finally, a comparative presentation of guidelines for the prophylaxis and treatment of thrombosis in patients with malignancies is outlined.

Βιβλιογραφία

1. 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.
2. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1245-1248.
3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:809-815.
4. Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 1997; 78:126-132.
5. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, 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.
6. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, 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.
7. Otten HM, Prins MH, Smorenburg SM, Hutten BA. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients: cancer as a risk factor. *Haemostasis.* 2000; 30:72-76.
8. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003; 107:17-21.
9. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:571-581.
10. George JN, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammler B. Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Med.* 2012; 41:e177-e188.
11. Belting M, Dorrell MI, Sandgren S, et al. Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling. *NatMed.* 2004; 10:502-509.
12. Kim YJ, Borsig L, Han HL, Varki NM, Varki A. Distinct selectin ligands on colon carcinoma mucins can mediate pathological interactions among platelets, leukocytes, and endothelium. *Am J Pathol.* 1999; 155:461-472.
13. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia.* 2002; 4:465-473.
14. Nadir Y, Brenner B, Gingis-Velitski S, et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thromb Haemost.* 2008; 99:133-141.
15. Fernandez PM, Rickles FR. Tissue factor and angiogenesis in cancer. *Curr Opin Hematol.* 2002; 9:401-406.
16. Hejna M, Raderer M, Zielinski CC. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:22-36.
17. Falanga A, Consonni R, Marchetti M, 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.
18. Falanga A, Tartari CJ, Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res.* 2012; 129:S132-136.
19. Gupta PK, Charan VD, Kumar H. Cancer related thrombophilia: clinical importance and management strategies. *J Assoc Physicians India.* 2005; 53:877-882.
20. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest.* 2003; 112:853-862.
21. Brain MC, Azzopardi JG, Baker LR, Pineo GF, Roberts PD, Dacie JV. Microangiopathic haemolytic anaemia and mucin-forming adenocarcinoma. *Br J Haematol.* 1970; 18:183-193.
22. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore).* 2012; 91:195-205.
23. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer.* 2004; 100:2664-2670.
24. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:3038-3045.
25. Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol.* 2007; 8:634-641.
26. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res.* 2011; 17:5858-5866.
27. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008; 358:1129-1136.
28. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater

- J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol*. 1996; 14:2731-2737.
29. Wun T, Law L, Harvey D, Sieracki B, Scudder SA, Ryu JK. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer*. 2003; 98:1514-1520.
30. Barbui T, Finazzi G, Grassi A, Marchioli R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors--a meta-analysis. On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1996; 75:368-371.
31. Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:437-444.
32. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013; 11:223-233.
33. Heit JA. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem. *Cancer Control*. 2005; 12:5-10.
34. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998; 338:1169-1173.
35. Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4902-4911.
36. Falanga A, Vignoli A, Diani E, Marchetti M. Comparative assessment of low-molecular-weight heparins in cancer from the perspective of patient outcomes and survival. *Patient Relat Outcome Meas*. 2011; 2:175-188.
37. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141:e227S-277S.
38. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141:e195S-226S.
39. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31:2189-2204.
40. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 59:194-204.
41. Lee AY, Levine MN, Baker RI, 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.
42. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006; 119:1062-1072.