Πρωτογενής και Δευτερογενής Πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου σε Ασθενείς με Καρκίνο

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΙΠΙΛΗΣ, ΑΣΗΜΙΝΑ ΛΟΥΚΙΝΑ, ΜΑΡΙΟΣ ΜΑΤΙΑΚΗΣ
Α' Καρδιολογική Κλινική, ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»

Λέξεις ευρετηρίου
Θρομβοεμβολική νόσος, καρκίνος, πρωτογενής πρόληψη, δευτερογενής πρόληψη

Επικοινωνία
Αθανάσιος Πιπιλής FESC FACC
Α' Καρδιολογική Κλινική, ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»
E-mail: a.pipilis@hygeia.gr

Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) σε ασθενείς με καρκίνο θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια ειδική υποκατηγορία της ευρύτερης θρομβοεμβολικής νόσου στον γενικό πληθυσμό. Πράγματι, οι κατευθυντήριες συστάσεις για την φλεβοθρόμβωση και την πνευμονική εμβολή αφιερώνουν ειδικό κεφάλαιο για τους ασθενείς με καρκίνο.[1,2] Αυτό γίνεται διότι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα υψηλού κινδύνου με υψηλά ποσοστά υποτροπής και αιμορραγικών επιπλοκών, αλλά και με συνύπαρξη ειδικών θεμάτων που σχετίζονται με την αντιπηκτική αγωγή. Ως επακόλουθο, έχουν πλέον δημοσιευθεί συστάσεις εστιασμένες αποκλειστικά στο συγκεκριμένο θέμα.[3-5]

Επίπτωση και επιδημιολογία

Η κύρια αιτία θανάτου στον καρκίνο είναι, ως αναμένεται, αυτή καθαυτή η νόσος (72%) ακολουθούμενη από την θρόμβωση, αρτηριακή ή φλεβική (9%), και τις λοιμώξεις (9%).[6] Περί το 10% των ασθενών με καρκίνο θα υποστούν κάποιο επεισόδιο ΦΘΕ κατά την διάρκεια της πορείας της νόσου, ενώ το 20-30% από όλες τις ΦΘΕ που συναντάμε στην καθημερινή κλινική πράξη καταγράφεται σε καρκινοπαθείς. Η επίπτωση της ΦΘΕ στον καρκίνο μεταβάλλεται διαχρονικά καθώς οι ασθενείς ζουν περισσότερο λαμβάνοντας θεραπείες που δυνητικά προάγουν την θρόμβωση, ενώ παράλληλα οι απεικονιστικές τεχνικές κάνουν την διάγνωση ευκολότερη. Σε μια εθνική πληθυσμιακή καταγραφή στην Δανία η επίπτωση ΦΘΕ στους 12 μήνες από την διάγνωση του καρκίνου αυξήθηκε από 1% το 1997 σε 3,4% το 2017. Στην μελέτη αυτή για την περίοδο 12 μηνών από την διάγνωση, ο καρκίνος κατέγραψε αθροιστική επίπτωση ΦΘΕ 2,3% έναντι 0,34% εκείνης του γενικού πληθυσμού (HR 8,5: CI 8,2-8,8). Οι κύ-

ριοι παράγοντες κινδύνου ήταν η μεταστατική νόσος, η χημειοθεραπεία, η αναστολή πρωτεϊνικής κινάσης και η ανοσοθεραπεία.[7] Επιπλέον, οι καρκινοπαθείς ασθενείς με ΦΘΕ έχουν κακή πρόγνωση, καθώς οι υποτροπές είναι τριπλάσιες και οι μείζονες αιμορραγίες διπλάσιες σε σύγκριση με τους μη καρκινοπαθείς.[8] Η θνητότητα της ΦΘΕ ή της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) είναι τριπλάσια σε καρκινοπαθείς συγκρινόμενη με εκείνη των ασθενών χωρίς καρκίνο.[7]

Παθοφυσιολογία

Ο καρκίνος αντιπροσωπεύει μια υπερπηκτική κατάσταση. Η συσχέτιση καρκίνου και θρόμβωσης είχε περιγραφεί από το 1865 από τον Trousseau. Η τριάδα του Virchow ισχύει σε ασθενείς με καρκίνο, καθώς στάση ροής, υπερπηκτικότητα και ενδοθηλιακή βλάβη συνυπάρχουν. [9] Επιγραμματικά, ο καρκίνος σχετίζεται με υπερπηκτικότητα μέσω της έκφρασης και παραγωγής προθρομβωτικών μορίων και της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, λευκών αιμοσφαιρίων και ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι μηχανισμοί ενισχύονται από ορισμένες αντινεοπλασματικές θεραπείες. Υπάρχει συνεχιζόμενη έρευνα για τον ρόλο και την αλληλεπίδραση πολλαπλών παραγόντων που οδηγούν είτε άμεσα (ιστικός παράγων, CP-cancer procoagulant, ADP, PAI-1) είτε έμμεσα (προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, TNF-a, IL-1b, NETs-Neutrophil extracellular traps) σε θρόμβωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο.[10]

Παράγοντες κινδύνου

Ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο δεν είναι ενιαίος, αλλά διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου, το προφίλ του ασθενούς και το είδος της αντινεοπλασματικής αγωγής.[4]

Α. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον καρκίνο

- Είδος καρκίνου: οι πλέον θρομβογόνοι καρκίνοι είναι οι εντοπιζόμενοι στο πάγκρεας, τον εγκέφαλο, τις ωοθήκες, τον στόμαχο, τον πνεύμονα και τον νεφρό, τα λεμφώματα και το πολλαπλούν μυέλωμα. Βέβαια, στην κλινική πράξη η ΦΘΕ συναντάται και σε μικρότερου θρομβωτικού κινδύνου καρκίνους, όπως του μαστού, του προστάτη ή του παχέος εντέρου
- Γενετικοί δείκτες: μετάλλαξη JAK-2, K-RAS
- Ιστολογικός τύπος: αδενοκαρκινώματα
- Στάδιο νόσου: προχωρημένο ή μεταστατικό
- Χρονική περίοδος: πρώτοι 6 μήνες από την διάγνωση

Β. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή

- Ηλικία
- Θήλυ φύλο
- Συννοσηρότητες (οξεία λοίμωξη, παχυσαρκία με BMI ≥ 30 kg/m2, νεφροπάθεια με CrCl <45 mL/min, αθηρωμάτωση, πνευμονοπάθεια)
- Ιστορικό θρομβοεμβολής
- Κληρονομική θρομβοφιλία: μεταλλάξεις γονιδίου προθρομβίνης, παράγων V Leiden
- Γενική λειτουργική κατάσταση: περιορισμένη κινητικότητα, καταβολή

Γ. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την θεραπεία

- Νοσηλεία: κλινοστατισμός
- Χειρουργικές πράξεις
- Μεταγγίσεις αίματος
- Χημειοθεραπεία: ανθρακυκλίνες, πλατίνα, κυκλοφωσφαμίδη, αντιμεταβολίτες (gemcitabine), anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib) αναστολείς πρωτεασώματος (carfilzomib) ανοσοτροποποιητικά (thalidomide, lenalidomide)
- Ορμονοθεραπεία
- Ερυθροποιητίνη
- Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

Δεδομένου ότι η θρομβογόνος προδιάθεση στους ασθενείς με κακοήθεια είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα εκτίμησης του θρομβωτικού κινδύνου με στόχο την αντικειμενική αξιολόγησή του και την καθοδήγηση της λήψης αποφάσεων σχετικά με την εφαρμογή προφυλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής στην κλινική πράξη. Το Khorana score έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην επιλογή ασθενών για συμμετοχή σε μελέτες αντιθρομβωτικών, αλλά το Ευρωπαϊκό COMPASS-CAT θεωρείται ακριβέστερο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο στην αρχική εκτίμηση, αλλά και κατά την παρακολούθηση των ασθενών.[11,12,13] Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται οι κλινικές και

Πίνακας 1.
Μοντέλα υπολογισμού θρομβωτικού κινδύνου σε ασθενείς με καρκίνο

KHORANA	SCORE
Εντόπιση πολύ υψηλού κινδύνου (πάγκρεας, στόμαχος)	2
Εντόπιση υψηλού κινδύνου (πνεύμονας, λέμφωμα, γυναικολογικός, ουρολογικός πλην προστάτη)	1
Αιμοπετάλια >350.000/mm3	1
Λευκά >11.000/mm3 Hb <10g/dl ή ερυθροποιητίνη	1
BMI >35 Kg/m2	

COMPASS-CAT	SCORE
Αντι-ορμονική αγωγή μαστού ή ανθρακυκλίνη	6
Χρόνος από διάγνωση κακοήθειας <6 μήνες	4
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας	3
Προχωρημένο στάδιο	2
Καρδιακοί παράγοντες (>2 από: ΣΝ, ισχαιμικό ΑΕΕ, ΣΔ, ΠΑΝ, παχυσαρκία, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία)	5
Πρόσφατη νοσηλεία για οξεία νόσο	5
Ιστορικό θρομβοεμβολής	1
Αιμοπετάλια >350.000/mm^3	2

Khorana Score ≥2 και COMPASS-CAT ≥7 υποδηλώνουν ασθενή υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολή
Συντομογραφίες: ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ: περιφερική αγγειακή νόσος, ΣΝ: στεφανιαία νόσος

εργαστηριακές παράμετροι των δύο μοντέλων με την αντίστοιχη βαθμολογία. Score ≥2 στο Khorana και ≥7 στο COMPASS-CAT υποδηλώνουν ασθενή υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολή.

Για τους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα υπάρχει ξεχωριστό score από την International Myeloma Working Group, καθώς και το IMPEDE VTE score.[14,15]

Οι κύριοι παράγοντες είναι η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, ερυθροποιητίνης, δοξορουβικίνης ή δεξαμεθαζόνης, η ύπαρξη κεντρικού καθετήρα, καθώς και κλινικά χαρακτηριστικά, όπως παχυσαρκία και ιστορικό ΦΘΕ. Ασθενείς με score >4 χαρακτηρίζονται υψηλού κινδύνου και συστήνεται αντιθρομβωτική προφύλαξη πλην ασπιρίνης.

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της ΦΘΕ σε ασθενείς με καρκίνο είναι μια δύσκολη άσκηση ισορροπίας ανάμεσα στην θρόμβωση και την αιμορραγία. Οι περισσότερες αποφάσεις εξατομικεύονται και πάντα απαιτείται διεπιστημονική συνεργασία και ενημέρωση του ίδιου του ασθενούς. Παρακάτω παρατίθενται οι στρατηγικές αντιμετώπισης της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης (νοσηλευόμενοι, χειρουργικοί, περιπατητικοί υπό χημειοθεραπεία, φέροντες κεντρικό φλεβικό καθετήρα) και δευτερογενούς πρόληψης (επιβεβαιωμένη ή και τυχαία διαγνωσθείσα ΦΘΕ).

Πρωτογενής πρόληψη. Καθώς δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες ειδικά σε καρκινοπαθείς, για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο ισχύουν οι γενικοί κανόνες θρομβοπροφύλαξης μετά από εκτίμηση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου (IMPROVE scores) **(Πίνακας 2)**.[16] Score ≥2 επιβάλλει φαρμακευτική ή μηχανική θρομβοπροφύλαξη, ενώ score ≥7 στον αιμορραγικό κίνδυνο επιβάλλει εξαιρετική προσοχή ή/και αποφυγή αντιπηκτικών, χρήση μη φαρμακευτικών τεχνικών και συχνή παρακολούθηση. Η ύπαρξη καρκίνου αντιστοιχεί σε 2 βαθμούς και κατατάσσει τον ασθενή αυτόματα σε ομάδα υψηλού κινδύνου θρόμβωσης. Από την άλλη μεριά ο καρκίνος και οι συχνά συνυπάρχοντες παράγοντες, όπως η θρομβοπενία και η ύπαρξη κε-

Πίνακας 2.

Μοντέλο υπολογισμού κινδύνου θρόμβωσης και αιμορραγίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς

IMPROVE VTE	SCORE	IMPROVE BLEED	SCORE
Ιστορικό θρομβοεμβολής	3	Πεπτικό έλκος	4,5
Γνωστή θρομβοφιλία	2	Ιστορικό αιμορραγίας <3μηνών	4
Πάρεση κάτω άκρων	2	Θρομβοπενία < 50x109 /l	4
Ενεργός καρκίνος	2	Ηλικία >85 ετών	3,5
Ακινησία >7 ημερών	1	Ηπατική ανεπάρκεια, INR >1,5	2,5
Παραμονή σε ΜΕΘ	1	Νεφρική ανεπάρκεια, eGFR <30 ml/min/m2	2,5
Ηλικία >60 ετών	1	Νοσηλεία σε ΜΕΘ	2,5
		Κεντρικός φλεβικός καθετήρας	2
		Ενεργός καρκίνος	2
		Ρευματολογική νόσος	2
		Ηλικία 40-84 ετών	1
		Νεφρική δυσλειτουργία, eGFR <30-50 ml/min/m2	1
		Άρρεν φύλο	1

Συντομογραφία: ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ντρικού καθετήρα, προσθέτουν βαθμούς στον αιμορραγικό κίνδυνο. Όπου αποφασισθεί θρομβοπροφύλαξη οι επιλογές είναι κλασική ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), fondaparinux ή απλή μηχανική προφύλαξη **(Πίνακας 3)**.

Στους χειρουργικούς ασθενείς με καρκίνο για θρομβοπροφύλαξη συστήνεται κλασική ηπαρίνη, ΗΧΜΒ, fondaparinux (σε χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο) ή μέτρα μηχανικής προφύλαξης (σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο) κατά τη νοσηλεία τους (συνήθως 7-10 ημέρες). Όμως συστήνεται παράταση (για 28 ημέρες) εάν υπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου, όπως χειρουργείο στην πύελο, παχυσαρκία ή ιστορικό θρομβοεμβολής.

Οι περιπατητικοί ασθενείς υπό αντικαρκινική θεραπεία αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία. Οι μελέτες PROTECHT και SAVE-ONCO σε συμπαγείς καρκίνους με Khorana ≥2 κατέγραψαν μια μείωση θρομβοεμβολών με αποδεκτό (χαμηλό) κίνδυνο αιμορραγίας με ΗΧΜΒ έναντι placebo.[17,18] Συγκεκριμένα, στην μελέτη PROTECHT, ασθενείς με μεταστατικό ή προχωρημένο στάδιο καρκίνου πνεύμονα, μαστού, γαστρεντερικού, παγκρέατος, ωοθηκών ή κεφαλής/τραχήλου έλαβαν υποδόρια nadroparin σε δόση 3,800 anti-Xa IU ημερησίως ή placebo. Στις 90 ημέρες, η εμφάνιση συνολικών θρομβώσεων στην ομάδα ΗΧΜΒ ήταν 2,1% έναντι 3,9% στην ομάδα placebo (p=0,033), ενώ οι ΦΘΕ ήταν αριθμητικά ίδιες στις δύο ομάδες. Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν λίγες (0,7% στην ομάδα θρομβοπροφύλαξης). Στη μελέτη SAVE-ONCO, αντίστοιχοι ασθενείς έλαβαν υποδόρια semuloparin 20 mg την ημέρα ή placebo. Σε διάστημα 3,5

Πίνακας 3.
Συνιστώμενες δόσεις προφυλακτικής αγωγής

	Συνήθης	Νεφρική δυσλειτουργία
Enoxaparin (Clexane)	40 mg x1	30 mg x1 σε CrCl <30ml/min
Dalteparin (Fragmin)	5000 u x1	Οχι σε CrCl <30ml/min
Tinzaparin (Innohep)	4500 u x1	Προσοχή σε CrCl <30ml/min
Nadroparin (Fraxiparin)	3800 u x1 <70 Kg 5700 u x1 >70 Kg	1/4 -1/3 δόσης σε CrCl 30 – 50 ml/min
Fondaparinux (Arixtra)	2,5 mg x1	1,5 mg x1 σε CrCl 30-50 ml/min 7,5 mg x1 σε CrCl 30-50 ml/min
Rivaroxaban (Xarelto και γενόσημα)	10 mg x1	Αποφυγή σε CrCl GFR <30 ml/min
Apixaban (Eliquis)	2,5 mg x2	Προσοχή σε CrCl GFR <30 ml/min

μηνών, ΦΘΕ καταγράφηκε σε 1,2% με την ΗΧΜΒ έναντι 3,4% με placebo (p<0,001). Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν 1,2% και 1,1%, ενώ οι κλινικά σχετικές αλλά όχι μείζονες αιμορραγίες 2,8% και 2%, αντίστοιχα. Στις ανωτέρω μελέτες το NNT (number needed to treat) για την αποφυγή μιας θρομβοεμβολής κυμαινόταν ευρύτατα από 15-25 σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (μόλις 6 σε καρκίνο παγκρέατος) έως 77-333 σε ενδιαμέσου ή χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου καρκινοπαθείς.

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, η επιλογή ασθενών με καρκίνο πνεύμονα ή παχέος εντέρου για χορήγηση θρομβοπροφύλαξης στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης έγινε με βάση τις τιμές ινωδογόνου και D-Dimers (ινωδογόνο >400 mg/dL και D-Dimer 0,5 μg/mL ή D-Dimer >1,5 μg/mL). Βρέθηκε ότι στην ομάδα υψηλού κινδύνου για θρόμβωση, η ενοξαπαρίνη μείωσε τον κίνδυνο κατά 69% (8% έναντι 23% με placebo) με NNT.[6,7] Οι αιμορραγίες ήταν λίγες.[19]

Όσον αφορά τα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) υπάρχουν δεδομένα από δύο μελέτες με αντίστοιχα κριτήρια εισόδου με τις μελέτες των ΗΧΜΒ. Στην μελέτη CASSINI η τυχαιοποίηση ήταν μεταξύ rivaroxaban 10 mg και placebo, χωρίς να βρεθεί διαφορά στις ΦΘΕ στο 6μηνο (6% έναντι 8,8%) με όφελος μόνο στην προκαθορισμένη περίοδο παρέμβασης και με χαμηλό ποσοστό αιμορραγιών (2%).[20] Στην μελέτη AVERT με 563 ασθενείς (apixaban 2,5 mg x2 ή placebo) υπήρξαν μεν λιγότερες ΦΘΕ (4,2% έναντι 10,2%), αλλά περισσότερες αιμορραγίες (3,5% έναντι 1,8%) με την ενεργό αγωγή.[21]

Σύμφωνα με τα παραπάνω η θέση των συστάσεων είναι ότι δεν συνιστάται θρομβοπροφύλαξη ως ρουτίνα. Όμως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. Khorana ≥2, COMPASS-CAT ≥7) μπορεί να χορηγηθεί ΗΧΜΒ, fondaparinux, apixaban ή rivaroxaban. Οι συνιστώμενες δόσεις προφυλακτικής αγωγής συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**. Σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα δεν συνιστάται προληπτική αγωγή ως ρουτίνα. Υπάρχουν ασθενή δεδομένα υπέρ της χρήσης ΗΧΜΒ.

Δευτερογενής πρόληψη. Πρόκειται για την αντιμετώπιση ασθενών με κλινικά έκδηλο επεισόδιο ΦΘΕ ή ΠΕ, αλλά και τυχαία διαγνωσθείσα θρόμβωση που σύμφωνα με τις συστάσεις αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο (ένδειξη IIa).[1]

Οι παλαιότερες μελέτες CLOT και CATCH έδειξαν ότι η αγωγή με ΗΧΜΒ υπερτερεί της αγωγής με κουμαρινικά, καθώς συγκριτικά σχετίζονταν με λιγότερες υποτροπές και ίδιες (ή ελαφρώς λιγότερες) αιμορραγίες. Στην μελέτη CLOT, 676 ασθενείς με διάγνωση καρκίνου το τελευταίο 6μηνο και επιβεβαιωμένη ΦΘΕ ή ΠΕ

Πίνακας 4.

Μελέτες σύγκρισης DOAC και HXMB αποκλειστικά σε ασθενείς με καρκίνο και ΦΘΕ/ΠΕ

	HOCUSAI-VTE cancer	SELECT-D	ADAM	CARAVAGGIO
N	1046	406	287	1155
Σχεδιασμός	Ανοικτή Μη-κατωτερότητος	Ανοικτή	Ανοικτή	Ανοικτή Μη- κατωτερότητος
Πειραματικό σκέλος (DOAC έναντι HXMB) 6 μήνες	Edoxaban (μετά 5 μέρες HXMB) 60 mg x1 έναντι dalteparin	Rivaroxaban (21 μέρες 15mg x2, μετά 20 mg x1) έναντι dalteparin	Apixaban (7 μέρες 10mg x2, μετά 5 mg x2) έναντι dalteparin	Apixaban (7 μέρες 10 mg x2, μετά 5 mg x2) έναντι dalteparin
Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	ΦΘΕ και μείζονες αιμορραγίες	ΦΘΕ	Μείζονες αιμορραγίες	ΦΘΕ
Κύριο αποτέλεσμα ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο	Μη-κατωτερότητα p<0,001	NS	NS	Μη-κατωτερότητα p<0,001
Υποτροπές ΦΘΕ DOAC έναντι HXMB	7,9% έναντι 11,3% p=0,09	4% έναντι11% p=0,99	0,7% έναντι 6,3% p=0,028	5,6% έναντι 7,9% p=0,09
Μείζονες αιμορραγίες DOAC έναντι HXMB	6,9% έναντι 4% p=0,04	6% έναντι 4% NS	0 έναντι 1.4% p=0,138	3,8% έναντι 4% NS
Άλλες αιμορραγίες	Πεπτικού περισσότερες με DOAC	Κλινικά σημαντικές περισσότερες με DOAC	Μείζονες και κλινικά σημαντικές ίδιες (6%)	Πεπτικού ίδιες

τυχαιοποιήθηκαν σε υποδόρια dalteparin 200 IU/Kg x1 για 5-7 ημέρες και στη συνέχεια με κουμαρινικά (στόχος INR 2,5) για 6 μήνες ή dalteparin 200 IU/Kg x1 για ένα μήνα και στη συνέχεια 150 IU/Kg x1 για 5 μήνες. Η μονοθεραπεία με HXMB υπερτερούσε σε μείωση υποτροπών ΦΘΕ (9% έναντι 17%) χωρίς διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες (4% έναντι 6%) στο διάστημα 180 ημερών παρακολούθησης.[22] Στην μελέτη CATCH, 900 καρκινοπαθείς με ίδια κριτήρια εισόδου με την CLOT, έλαβαν υποδόρια tinzaparin 175 IU/kg x1 ή συμβατική αγωγή με tinzaparin για 5-10 ημέρες και εν συνεχεία warfarin (στόχος INR 2-3) για 6 μήνες. Οι υποτροπές ΦΘΕ ήταν αριθμητικά λιγότερες με τη μονοθεραπεία HXMB (7,2% έναντι 10,5%, p=0,07). Επίσης οι κλινικά σημαντικές αλλά όχι μείζονες αιμορραγίες ήταν λιγότερες, ενώ οι μείζονες όχι. [23]

Συγκεντρωτικά, υπολογίζεται ότι για 1000 θεραπευόμενους ασθενείς με καρκίνο υψηλού κινδύνου για θρόμβωση με HXMB αντί με κουμαρινικά θα έχουμε 57 λιγότερες υποτροπές και 3 περισσότερες μείζονες αιμορραγίες. Σε κλινικό επίπεδο η θεραπεία με HXMB θεωρείται η συνήθης αγωγή που άλλωστε εφαρμόζεται κατά κανόνα από τους Ογκολόγους.

Στις αρχικές μελέτες σύγκρισης DOAC και κουμαρινικών σε ασθενείς με ΦΘΕ και ΠΕ, δεν περιλήφθηκαν ασθενείς με καρκίνο και υπήρξαν μόνο post hoc αναλύσεις για μικρό αριθμό ασθενών που είτε είχαν ήδη καρκίνο ή διαγνώσθηκαν με καρκίνο κατά την παρακολούθηση. Πρόσφατα όμως υπήρξαν μελέτες σύγκρισης DOAC και HXMB σε ασθενείς με συμπαγείς καρκίνους και φλεβοθρόμβωση (Hokusai cancer, SELECT-D, ADAM VTE, CARAVAGGIO).[24–27]

Πίνακας 5.
Πρακτική και δοσολογικά σχήματα θεραπευτικής αγωγής δευτερογενούς πρόληψης

Θρομβοεμβολή	Προτεινόμενη Αγωγή
Πρώτοι 6 μήνες	• HXMB: Enoxaparin 1 mg/kg x2 ή 1,5 mg/kg x1, Tinzaparin 175 u/kg x1, Dalteparin 200 u/kg x1για 1 μήνα και μετά 150 u/kg x1 • DOAC: Rivaroxaban 15 mg x2 για 21 ημέρες και μετά 20 mg x1, Apixaban 10 mg x2 για 7 ημέρες και μετά 5 mg x2 • Dabigataran 150 mg x2 μετά από αρχική χορήγηση HXMB • Fondaparinux 5-10mg x1 (ανάλογα με σωματικό βάρος), ιδίως σε ιστορικό HIT • Κουμαρινικά σε ΧΝΑ
Μετά το 6μηνο	• Σε ενεργό νόσο, συνεχιζόμενη χημειοθεραπεία, μεταστατική νόσο. Συζήτηση με τον ασθενή για τον αιμορραγικό κίνδυνο για συνέχιση αγωγής • Διακοπή σε ύφεση/ίαση ή σε τελική φάση νόσου
Ασυμπτωματική τυχαία διαγνωσθείσα πνευμονική εμβολή	Ιδια αντιμετώπιση με την συμπτωματική εφόσον αφορά τμηματικό κλάδο, πολλαπλά υποτμηματικά αγγεία ή μονήρες υποτμηματικό αγγείο με συνοδό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
Σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα	• Αγωγή για 3 μήνες με HXMB (κουμαρινικά και DOAC μη τεκμηριωμένη εναλλακτική) • Αφαίρεση καθετήρα σε λοίμωξη, σε αντένδειξη για αντιπηκτικό ή σε επέκταση θρόμβωσης παρά την αγωγή

Μια σύνοψη των μελετών και των κυρίων αποτελεσμάτων τους παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η μετα-ανάλυση αυτών των μελετών που περιλαμβάνει 2907 ασθενείς, υπολογίζει ότι η dalteparin σε σύγκριση με τα DOAC έχει σχετικό κίνδυνο 1,55 (CI 1,19-2,03, p<0,001) για υποτροπή ΦΘΕ και σχετικό κίνδυνο 0,68 (CI 0,54-0,86, p<0,001) για αιμορραγία που χαρακτηρίζεται ως κλινικά σημαντική (αλλά όχι ως μείζων). Καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα DOAC δεν είναι κατώτερα της HXMB στην πρόληψη υποτροπών ΦΘΕ σε ασθενείς με καρκίνο χωρίς σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών. Όμως αυξάνουν τις κλινικά σημαντικές αιμορραγίες κυρίως σε ασθενείς με κακοήθεια γαστρεντερικού. Το apixaban φαίνεται να μην αυξάνει αυτόν τον κίνδυνο.[28]

Με βάση τα παραπάνω η συνιστώμενη αντιμετώπιση συνοψίζεται στον **Πίνακα 5**. Μετά το διάστημα αγωγής 6 μηνών, η προφύλαξη συνεχίζεται (εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος δεν είναι απαγορευτικός) καθώς ο καρκίνος θεωρείται, όσο παραμένει ενεργός, μόνιμος παράγων κινδύνου.[29] Υπάρχει και η επιλογή μετάβασης σε μικρή δόση (apixaban 2,5 mg x2) που αποδείχθηκε μη-κατώτερη της πλήρους δόσης όσον αφορά τις υποτροπές ΦΘΕ με λιγότερες κλινικά εμφανείς αιμορραγίες σε ασθενείς με επέκταση της αγωγής πέραν των 6 μηνών.[30]

Ειδικές Καταστάσεις

Οι ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες. Η θρομβοπενία, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, η νεφρική δυσλειτουργία, ο υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος ιδίως σε κακοήθεια πεπτικού, η ενδοκράνια εντόπιση, η αδυναμία λήψης τροφής και per os αγωγής αποτελούν παραδείγματα καταστάσεων που τροποποιούν τις στρατηγικές αντιθρομβωτικής αγωγής. Η προφυλακτική αγωγή αντενδείκνυται σε θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων <50.000/μL. Η θεραπευτική αγωγή δευτερογενούς πρόληψης διακόπτεται σε αριθμό αιμοπεταλίων <25.000/μL. Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων 25-50.000/μL προκρίνεται μισή δόση

ΗΧΜΒ, ενώ σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων >50-70.000/μL μπορούν να χορηγηθούν DOAC ή ΗΧΜΒ σε πλήρη δόση. Η νεφρική δυσλειτουργία απαιτεί τροποποίηση δόσεων των ΗΧΜΒ. Το fondaparinux και τα DOAC (με πιθανή εξαίρεση το apixaban) αντενδείκνυνται σε CrCL <30 ml/min.

Σε ηπατική ανεπάρκεια σταδίου Child-Pugh B και C τα DOAC αντενδείκνυνται. Σε κακοήθειες πεπτικού (και ουροποιητικού) με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας προτιμώνται οι ΗΧΜΒ έναντι των DOAC. Η χημειοθεραπεία αλληλοεπιδρά με την αντιπηκτική αγωγή. Η doxorubicin, για παράδειγμα, είναι ισχυρός επαγωγέας της P-Gp και ήπιος αναστολέας του CYP3A4 μειώνοντας την αντιπηκτική δράση των DOAC. Αντίθετα, οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης ως αναστολείς της P-Gp αυξάνουν τα επίπεδα DOAC με κίνδυνο αιμορραγίας. Οι ΗΧΜΒ δεν έχουν ισχυρές αλληλεπιδράσεις και προτιμώνται όταν αναμένονται τέτοιου είδους φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.[31]

Επομένως οι θεραπευτικές αποφάσεις εξατομικεύονται και αναθεωρούνται κατά την διάρκεια της θεραπείας. Μια αδρή αλγοριθμική προσέγγιση θα μπορούσε να αποτελείται από 4 διαδοχικά βήματα:

Βήμα 1: Είναι τα αιμοπετάλια <50.000/μL; ΝΑΙ: Εξατομίκευση, προσοχή, αντένδειξη για πλήρη αντιπηκτική αγωγή. ΟΧΙ: επόμενο βήμα

Βήμα 2: Χημειοθεραπεία με δυνητικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις; ΝΑΙ: Προτίμηση για αγωγή με ΗΧΜΒ. ΟΧΙ: επόμενο βήμα

Βήμα 3: Κακοήθεια γαστρεντερικού (ή ουροποιητικού) με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας; ΝΑΙ: Προτίμηση για αγωγή με ΗΧΜΒ. ΟΧΙ: ΗΧΜΒ ή DOAC (επιθυμία ασθενή, δυνατότητα per os λήψης, νεφρική λειτουργία)

Βήμα 4: Μετά 6 μήνες; Υπάρχει πλήρης ύφεση καρκίνου χωρίς μεταστατική νόσο; ΝΑΙ: Διακοπή αντιπηκτικής. ΟΧΙ: Συνέχιση με δυνατότητα επιλογής μικρής δόσης DOAC.

Συμπεράσματα

Η θρομβοεμβολή είναι συχνή σε ασθενείς με καρκίνο και έχει υψηλή πιθανότητα υποτροπών και αιμορραγιών. Οι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με το είδος του καρκίνου, τα χαρακτηριστικά του ασθενή και το είδος της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Δεν απαιτείται πάντα ως ρουτίνα προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή στους περιπατητικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Σε εγκαταστημένη θρομβεμβολή οι ΗΧΜΒ, αλλά και τα DOAC, είναι η συνήθης θεραπεία η οποία προσαρμόζεται σε συνθήκες νεφρικής δυσλειτουργίας, θρομβοπενίας και αλληλεπιδράσεων με την αντικαρκινική αγωγή.

Βιβλιογραφία

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41:543-603.
2. Creager MA, Barnes GD, Giri J, et al. 2026 AHA/ACC/ACCP/ACEP/CHEST/SCAI/SHM/SIR/SVM/SVN guideline for the evaluation and management of acute pulmonary embolism in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2026;153:e977-e1051.
3. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023;34:452-467.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association, the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the International Cardio-Oncology Society. Eur Heart J. 2022;43:4229-4361.
5. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol. 2022;23:e334-e347.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007;5:632-634.
7. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood. 2021;137:1959-1969.
8. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complica-

tions during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100: 3484-3488.
9. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1: mechanisms of thrombosis in cancer patients. Cancer Treat Res. 2019;179:11-36.
10. Alshehri FS, Alloghbi A, Alshalani A, et al. Cancer-associated thrombosis (CAT): mechanisms and treatment options. Thromb J. 2025;23:116.
11. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111:4902-4907.
12. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. Oncologist. 2017;22:1222-1231.
13. Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LN, et al. External validation of a venous thromboembolic risk score for cancer outpatients with solid tumors: the COMPASS-CAT venous thromboembolism risk assessment model. Oncologist. 2020;25:e1083-e1090.
14. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Approach to contemporary risk assessment, prevention and management of thrombotic complications in multiple myeloma. Cancers (Basel). 2022;14:6216.
15. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. Am J Hematol. 2019;94:1176-1184.
16. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. Chest. 2011;140:706-714.
17. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009;10:943-949.
18. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med. 2012;366: 601-609.
19. Alexander M, Harris S, Underhill C, et al. Risk-directed ambulatory thromboprophylaxis in lung and gastrointestinal cancers: the TARGET-TP randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2023;9:1536-1545.
20. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380:720-728.
21. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380:711-719.
22. Lee AYY, 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.
23. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:677-686.
24. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378:615-624.
25. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36:2017-2023.
26. McBane RD II, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020;18:411-421.
27. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med. 2020;382:1599-1607.
28. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. JACC CardioOncol. 2020;2:428-440.
29. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). J Thromb Haemost. 2020;18:905-915.
30. Mahé I, Carrier M, Mayeur D, et al. Extended reduced-dose apixaban for cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med. 2025;392:1363-1373.
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 3.2025 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025 [cited 2026 Jul 30]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf