

Ανασκόπηση**Θρόμβωση και θρομβοπροφύλαξη
στο γυναικολογικό καρκίνο
και στον καρκίνο του μαστού**

**Μ. Ζαφράκας
Θ. Αγοραστός
Ι. Μπόντης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θρομβοεμβολή αποτελεί μία συχνή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο και καρκίνο του μαστού. Η συχνότερη σοβαρή κλινική εκδήλωση θρομβοεμβολής σε χειρουργικές ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο και ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, η οποία ενέχει τον κίνδυνο της πνευμονικής εμβολής, που πολύ συχνά αποβαίνει μοιραία για την ασθενή. Στις ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έχουν υποβληθεί σε λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης, συχνές είναι επίσης και οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές από τα άνω άκρα, τα κεντρικά φλεβικά στελέχη και τα συστήματα χορήγησης της χημειοθεραπείας. Η πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον κίνδυνο της κάθε ασθενούς. Για τη δευτερογενή πρόληψη της θρομβοεμβολής, διάφορες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματική με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, δεδομένης της δυσάρεστης, για την ασθενή, οδού χορήγησης της, διχογνωμία εξακολουθεί να υπάρχει για το αν η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτικά σε ογκολογικές ασθενείς αντί της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.

Όροι ευρετηρίου: θρομβοεμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΔΕΠ, Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
Α.Π.Θ., Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Αλληλογραφία:
Μ. Ζαφράκας
Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική
Κλινική Α.Π.Θ.
Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου
Περιφερειακή Οδός Θεσσαλονίκης,
Ν. Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310-693131
E-mail: mzafrakas@gmail.com
Κατατέθηκε: 30/6/08
Εγκρίθηκε: 14/9/08

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όχι σπάνια, ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν φλεβικές και αρτηριακές θρομβοεμβολικές επιπλοκές¹. Παρά τις προόδους που έχουν επιτελεστεί τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση του καρκίνου, η θρομβοεμβολή συνεχίζει να αποτελεί σημαντική επιπλοκή σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και γυναικολογικό καρκίνο και συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι ασθενείς αυτές μπορεί να βρίσκονται ήδη σε πολύ βαριά γενική κατάσταση με αποτέλεσμα οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές να περιπλέξουν ακόμη περισσότερο την κλινική εικόνα και να οδηγήσουν σε παράταση της παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο².

Η σχέση μεταξύ καρκίνου και θρομβοεμβολής περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Trousseau το 1865 και ο συνδυασμός αυτών των δύο καταστάσεων αναφέρεται συχνά ως «σύνδρομο Trousseau»^{2,3}. Γενικά,

η συχνότητα θρομβοεμβολής σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο και καρκίνο του μαστού φαίνεται ότι είναι αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^{2,4,5}. Η συχνότητα της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο είναι αντίστοιχη με τη συχνότητα των διαφόρων τύπων καρκίνου. Έτσι, στις γυναίκες τη μεγαλύτερη συχνότητα θρομβοεμβολικών επιπλοκών παρουσιάζουν, με φθίνουσα σειρά, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, καρκίνο των πνευμόνων και καρκίνο των ωοθηκών².

Εάν δε ληφθούν προληπτικά μέτρα, υπολογίζεται ότι περίπου το 14% των γυναικών μπορεί να αναπτύξει θρομβοεμβολή μετά από επεμβάσεις στην πύελο για καρκίνο⁶. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και αρνητικούς λεμφαδένες, η συχνότητα της φλεβικής θρόμβωσης στην πενταετία ήταν στις αντίστοιχες ομάδες 0,2% για το placebo, 0,9% για την ταμοξιφαίνη και 4% για το συνδυασμό χημειοθεραπείας με ταμοξιφαίνη^{7,8}, ενώ αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα και σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες⁹. Τόσο στον καρκίνο του μαστού όσο και στο γυναικολογικό καρκίνο, ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι μεγαλύτερος σε προχωρημένα στάδια και φαίνεται ότι αυξάνεται ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς αυτές λαμβάνουν χημειοθεραπεία^{10,11,12}. Θρομβώσεις είναι επίσης συχνές σε ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες^{13,14}.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο ή καρκίνο του μαστού, η παθογένεια της υπερπηκτικότητας του αίματος είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στο σχηματισμό θρόμβων σε ασθενείς με καρκίνο μπορούν να εξηγηθούν από την τριάδα του Virchow.

Η κλασική τριάδα του Virchow περιλαμβάνει τους εξής τρεις παράγοντες:

- 1) ανώμαλη ροή του αίματος,
- 2) ανώμαλη σύσταση του αίματος και
- 3) ανωμαλία του αγγειακού τοιχώματος.

Στις ασθενείς με καρκίνο, ο πρώτος παράγοντας του Virchow, η ανώμαλη ροή, εμφανίζεται κυρίως λόγω της αναγκαστικής ακινησίας της ασθενούς με αποτέλεσμα τη στάση του αίματος. Αυτό κυρίως συμβαίνει μετά από πολύωρες και εργώδεις επεμβάσεις στην πύελο, σε γυναίκες με καρκίνο του γεννητικού συστήματος που αργούν να κινητοποιηθούν, καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και γυναικολογικό καρκίνο σε προχωρημένα στάδια, οι οποίες λόγω βεβαρυμένης γενικής κατάστασης παραμένουν επί μακρόν κλινήρεις.

Ο δεύτερος παράγοντας του Virchow, η ανώμαλη σύσταση του αίματος, επηρεάζει και τον πρώτο, αφού η αυξημένη γλοιότητα οδηγεί και σε ανώμαλη ροή του αίματος¹⁵. Η ανώμαλη σύσταση του αίματος στις ογκο-

λογικές ασθενείς μπορεί, από τη μία να οφείλεται στην παραγωγή παρανεοπλασματικών ουσιών στο πλαίσιο της κακοήθους νόσου, και από την άλλη να εμφανίζεται ως ανεπιθύμητη δράση κυρίως της χορηγούμενης ενδοκρινικής, αλλά και της συστηματικής κυτταροτοξικής και/ή υποστηρικτικής θεραπείας. Η ανώμαλη σύσταση του αίματος οδηγεί τελικά σε θρόμβωση, μέσω της αυξημένης ενεργοποίησης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, της αύξησης παραγόντων που ευνοούν την πήξη και της ελάττωσης διάφορων αντιπηκτικών και ινοδωλυτικών παραγόντων¹⁶.

Ο τρίτος παράγοντας του Virchow, η ανωμαλία του αγγειακού τοιχώματος, μπορεί να προκληθεί με μία σειρά μηχανισμών:

- α) την τοπική μηχανική καταστροφή του τοιχώματος αγγείων σε άμεση γειτνίαση με τον όγκο, είτε από διάβρωση του αγγειακού τοιχώματος από τον ίδιο τον όγκο, είτε ιατρογενώς κατά τη χειρουργική εξαίρεσή του, ιδιαίτερα όταν πραγματοποιείται λεμφαδενικός καθαρισμός,
- β) από ουσίες που παράγονται από τον όγκο και έχουν τοπική και συστηματική τοξική δράση στο ενδοθηλίο¹⁷,
- γ) βλάβες του ενδοθηλίου από ιονίζουσα ακτινοβολία στο πλαίσιο της ακτινοθεραπείας,
- δ) βλάβες του ενδοθηλίου, είτε από τη χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων, είτε από φλεβικούς καθετήρες που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών,
- ε) επίσης, ενοχοποιείται και ο μηχανισμός της αγγειογένεσης².

Γενικά, η παρουσία διάφορων προδιαθεσικών παραγόντων, όπως η μεγάλη ηλικία, το ιστορικό προηγούμενης θρομβοεμβολής, η παχυσαρκία, η υπέρταση και οι διακοιλιακές, παρά οι διακοιλιακές, επεμβάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο. Εκτός από τους παραπάνω παράγοντες, η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο μπορεί να δράσει ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θρομβοεμβολής². Όπως και ο γενικός πληθυσμός, έτσι και οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού και γυναικολογικό καρκίνο, μπορεί να φέρουν κληρονομούμενες θρομβοφιλίες, οι οποίες μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Οι πιο συχνές αιτίες θρομβοφιλίας είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης. Ωστόσο, μόνο λίγα δεδομένα υπάρχουν ως προς τη συσχέτιση θρομβοφιλίας και καρκίνου. Σε μία αναδρομική μελέτη, βρέθηκε ότι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden έπαιξε μικρό μόνο ρόλο σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με καρκίνο¹⁸, ενώ μία άλλη μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ασθενείς που λάμβαναν ταμοξιφαίνη ήταν αυξημένος σε ασθενείς

νείς με μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden¹⁹.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο κυμαίνονται από την ασυμπτωματική εικόνα με παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις του πηκτικού μηχανισμού έως τη μαζική θρομβοεμβολή και τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Κλινικά, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο και η πνευμονική εμβολή η κυριότερη αιτία μετεγχειρητικής θνησιμότητας σε γυναικολογικές κακοήθειες²⁰. Στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές περιλαμβάνονται επίσης, η φλεβική και η αρτηριακή θρόμβωση, η μεταναστευτική επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, η θρομβωτική μη-βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια²¹⁻³².

Πάνω από 50% των ασθενών με καρκίνο και ως και 90% των ασθενών με μεταστατική νόσο, έχουν διαταραχές της πήξης. Οι πιο συχνές διαταραχές πήξης σε ασθενείς με καρκίνο είναι μία ήπια παράταση ή συντόμευση του χρόνου προθρομβίνης ή του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης, καθώς και τα αυξημένα επίπεδα προϊόντων αποδόμησης του ινωδογόνου και των δ-διμερών (d-dimers)²¹.

Η ιδιοπαθής φλεβική θρόμβωση μπορεί να αποτελεί μέρος της κλινικής εικόνας κατά την πρώτη εκδήλωση καρκίνου του παγκρέατος και του προστάτη στον άνδρα. Εμφανίζεται ωστόσο, και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και της μήτρας, αλλά συνήθως αργότερα και όχι ως πρώτη εκδήλωση²². Γενικά, ασθενείς με ιδιοπαθή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση έχουν τρεις έως έξι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο μέσα στους επόμενους έξι μήνες^{23,24}.

Η μεταναστευτική επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, που συχνά αναφέρεται και ως σύνδρομο Trousseau, περιλαμβάνει κυρίως τις επιπολής φλέβες των άνω άκρων και του θώρακα και έχει περιγραφεί σε ασθενείς με καρκίνο της μήτρας και καρκίνο των ωοθηκών^{26,27}.

Η αρτηριακή θρόμβωση στον καρκίνο είναι πολύ σπανιότερη από τη φλεβική και μπορεί να είναι δευτεροπαθής, μετά από μη-βακτηριδιακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα²⁸. Η μη-βακτηριδιακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα είναι σχετικά σπάνια. Η βαρύτητά της κυμαίνεται από μικροσκοπικές συσσωρεύσεις αιμοπεταλίων έως μεγάλες προσεκβολές αιμοπεταλίων και ινικής στις βαλβίδες της καρδιάς. Αυτή η μορφή ενδοκαρδίτιδας ονομάστηκε το 1923 «τελικού τύπου» ή «μαραντική» ενδοκαρδίτιδα και νεκροτομικές μελέτες έδειξαν ότι στο 75% των περιπτώσεων υποκρύπτεται καρκίνος²⁸. Η μη-βακτηριδιακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα παρουσιάζεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, με συστηματικά έμβολα παρά με δυσλειτουργία των βαλβίδων, επειδή

οι προσεκβολές είναι εύθραυστες και αποκολλούνται εύκολα²⁸. Οι πιο συχνές κακοήθειες, που σχετίζονται με την κατάσταση αυτή, είναι ο καρκίνος του μαστού, των πνευμόνων, του προστάτη στον άνδρα και του παχέος εντέρου²⁹, ενώ έχει αναφερθεί και σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο³⁰. Η κακοήθης νόσος είναι συνήθως αρκετά προχωρημένη κατά το χρόνο της διάγνωσης.

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια είναι γενικά σπάνιες σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, ενώ είναι πιο συχνές σε αιματολογικές κακοήθειες³¹. Έχουν πάντως περιγραφεί και σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, ενώ μπορεί επίσης να σχετίζονται και με τη χημειοθεραπεία^{32,33}.

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Φλεβοθρόμβωση και θρομβοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της χειρουργικής θεραπείας

Όπως σε όλες τις χειρουργικές ασθενείς, έτσι και σε ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο και καρκίνο του μαστού, υπάρχουν δύο κύριες μορφές περιεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης: η «μηχανική», που περιλαμβάνει τη χρήση ειδικού ασκού διαλείπουσας συμπίεσης (intermittent pneumatic calf compression-IPC) ή πιεστικών καλτσών, και η «φαρμακολογική», στην οποία περιλαμβάνονται η μη-κλασματοποιημένη και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, καθώς και τα από του στόματος αντιπηκτικά. Εκτός από την πρόωμη κινητοποίηση της ασθενούς, η χρήση πιεστικών καλτσών δε θα πρέπει να παραλείπεται, ακόμα και σε χειρουργικές επεμβάσεις χαμηλού κινδύνου, και να συνεχίζεται καθόλη την περίοδο παραμονής στο νοσοκομείο. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους τείνει να αντικαταστήσει την κλασική μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη στην περιεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη, αφού φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική και να ενέχει μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας^{12,24,34,35,36}.

Σε ό,τι αφορά ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη, συνιστάται πριν από οποιαδήποτε εγχείρηση-αλλά και σε γυναίκες που για οποιοδήποτε λόγο δεν είναι κινητοποιημένες-η διακοπή του φαρμάκου μέχρι την πλήρη κινητοποίηση της ασθενούς³⁷.

Φλεβοθρόμβωση και θρομβοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια χημειο-, ακτινο- και ορμονικής θεραπείας

Γυναίκες με καρκίνο του μαστού, ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια, που λαμβάνουν συστηματική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης^{10,38,39}. Γενικά, σαφής ένδειξη θρομβοπροφύλαξης, κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, υπάρχει όταν συνυπάρχουν οι ακόλουθοι τέσσερις παράγοντες κινδύνου: αυξημένος δείκτης μάζας σώμα-

τος (Body Mass Index-BMI), ιστορικό θρομβοεμβολής, παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα και θρομβοφιλία^{1,2}.

Ελάχιστα στοιχεία υπάρχουν για τη συχνότητα θρομβοεμβολής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, καθώς με τις σύγχρονες μεθόδους έχει ελαττωθεί κατά πολύ η διάρκεια της θεραπείας⁴⁰. Γεγονός πάντως παραμένει ότι η ακτινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες του ενδοθηλίου, που με τη σειρά τους μπορεί να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια και το μηχανισμό πήξης. Έτσι, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να συζητηθεί η χρήση θρομβοπροφύλαξης^{1,41}.

Όπως αναφέρθηκε, η ταμοξιφαίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης^{11,37,42,43,44}. Σε ασθενείς, στις οποίες αντενδείκνυται η χορήγηση ταμοξιφαίνης, μπορεί να χορηγηθούν αναστολείς αρωματάσης τρίτης γενιάς, όπως η αναστροζόλη, η οποία στη γνωστή μελέτη ATAC (Anastrozole, Tamoxifene Alone or in Combination-Αναστροζόλη, Ταμοξιφαίνη μόνες τους ή σε συνδυασμό) οδήγησε σε σημαντική μείωση της φλεβικής θρόμβωσης⁴⁵. Ωστόσο, όλοι οι φαρμακευτικοί παράγοντες που, επί του παρόντος, χρησιμοποιούνται στην ενδοκρινική θεραπεία ή στη χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων αρωματάσης, αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων⁴⁶.

Δευτερογενής προφύλαξη στον καρκίνο

Σε δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για τη δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο. Η μελέτη CANTHANOX (Comparison of Low-molecular-weight Heparin and Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer-Σύγκριση Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους και Ουαρφαρίνης για τη Δευτερογενή Πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε Ασθενείς με Καρκίνο)⁴⁷ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συχνότητα θρομβοεμβολής μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία, είτε με ουαρφαρίνη είτε με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Ωστόσο, η θεραπεία με ουαρφαρίνη σχετιζόταν με μεγαλύτερη συχνότητα αιμορραγιών από ό,τι η θεραπεία με ηπαρίνη. Η μελέτη CLOT (Comparison of Low-molecular-weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer-Σύγκριση Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους με από του στόματος Αντιπηκτική Αγωγή για την Πρόληψη Υποτροπών Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε Ασθενείς με Καρκίνο)⁴⁸ συνέκρινε μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (dalteparin) με

την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για τη δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με καρκίνο, που είχαν εμφανίσει οξεία, συμπτωματική, εγγύς εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή ή και τα δύο. Στη μελέτη αυτή, βρέθηκε πολύ χαμηλότερη συχνότητα υποτροπών θρομβοεμβολής μετά από παρακολούθηση έξι μηνών στην ομάδα της ηπαρίνης. Επίσης, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συχνότητα μείζονος αιμορραγίας μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόλο που η CLOT κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, για τη δευτερογενή προφύλαξη ασθενών με καρκίνο θα πρέπει να χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, το 1/3 περίπου των ασθενών θεώρησε αρνητικό το ότι θα έπρεπε να κάνουν μία ένεση από μόνοι τους⁴⁹. Στη μελέτη LITE (Long-term Low-molecular Weight Heparin Therapy for Three Months Versus Intravenous Heparin followed by Warfarin Sodium in Patients with Current Cancer-Μακροχρόνια Θεραπεία με Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους για Τρεις Μήνες έναντι Ενδοφλέβιας Ηπαρίνης ακολουθούμενης από Ουαρφαρίνη σε Ασθενείς με Καρκίνο)⁵⁰, συμμετείχαν 167 ασθενείς με κακοήθεια και κεντρική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση που έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (tinzaparin) για 12 εβδομάδες ή μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη μαζί με ουαρφαρίνη. Στη μελέτη αυτή, βρέθηκε ότι υποτροπή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης διαγνώστηκε μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης σε 7,5% στην ομάδα της τινζαπαρίνης έναντι 18,4% στην ομάδα της ηπαρίνης/ουαρφαρίνης ($p=0,034$), χωρίς να υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Από τις μέχρι σήμερα μελέτες, υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να συμβάλλει σε παράταση της επιβίωσης ασθενών με καρκίνο. Οι σχετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν: τη μείωση της συχνότητας κλινικά εμφανών και σιωπηλών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, την παρεμβολή της ηπαρίνης στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης, την επαγωγή της παραγωγής πρωτεασών σερίνης, οι οποίες αλλάζουν το φαινότυπο του όγκου και την απευθείας δράση της ηπαρίνης, τόσο στα επιθηλιακά όσο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του όγκου^{51,52}. Ωστόσο, η σχετικά πρόσφατη μελέτη FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study-Μελέτη του Fragmin σε Προχωρημένη Κακοήθεια ως προς την Έκβαση)⁵³ δεν έδειξε σημαντική διαφορά στην επιβίωση, μετά από ένα έτος, σε ασθενείς με προχωρημένη κακοήθεια που έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Παρόλα αυτά, μία υποομάδα ασθενών με καλύτερη πρόγνωση είχε βελτιωμένη επιβίωση, μετά από χορήγηση δαλτεπαρίνης, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν placebo. Έτσι, περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για

να εκτιμηθεί ο πιθανός ρόλος της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους στη βιολογία του όγκου^{51,52}. Μία άλλη διαφαινόμενη προοπτική για το μέλλον είναι και η χρήση νεότερων φαρμακευτικών παραγόντων για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών επιπλοκών, όπως είναι ο πεντασακχαρίτης φονταπαρίνουξ (fondaparinux) και οι αναστολείς θρομβίνης, όπως το ξιμελαγατράν (ximelagatran)^{54,55}.

Summary

Zafrakas M, Agorastos T, Bontis I.

Thrombosis and thromboprophylaxis in gynecologic and breast cancer

Helen Obstet Gynecol 20(4):312-318, 2008

Thromboembolism is a common cause of morbidity and mortality in patients with gynecologic and breast cancer. The most common serious clinical manifestation of thromboembolism in surgical patients with gynecologic malignancy and breast cancer, in advanced stages, is deep venous thrombosis of the lower extremities, which carries the risk of pulmonary embolism, commonly fatal for the patient. In patients undergoing systemic chemotherapy, particularly in breast cancer patients with previous axillary lymph node dissection, thromboembolic complications in the upper extremities, central veins and devices used for application of chemotherapeutic agents are also common. Primary thromboprophylaxis in patients with cancer should be individualized according to the risk of each patient. For secondary thromboprophylaxis, several trials have shown that low molecular weight heparin is at least as effective as oral anticoagulation. However, given that the route of administration is inconvenient for the patient, controversy still exists concerning whether low molecular weight heparin should be given to oncologic patients instead of oral anticoagulation for thromboembolism prevention.

Key words: *thromboembolism, deep vein thrombosis, DIC: Disseminated Intravascular Coagulation, low molecular weight heparin.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Linenberger ML, Wittkowsky AK. Thromboembolic complications of malignancy. Part 1: Risks. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19: 853-861.
2. Goyal D, Choudhury A, Lip GY. Thrombotic complications and thromboprophylaxis in breast and gynaecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 13-20.
3. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-579.
4. Jacobson GM, Kamath RS, Smith BJ, Goodheart MJ. Thromboembolic events in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 470-474.
5. Oberhoff C, Rollwagen C, Tauchert AM, Hoffmann O, Winkler UH, Schindler AE. Perioperative development of a thrombogenic risk profile in patients with carcinomas of the breast: a cause of increased thrombosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 560-568.
6. Crandon AJ, Koutts J. Incidence of post-operative deep vein thrombosis in gynaecological oncology. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1983; 23: 216-219.
7. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-484.
8. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, Bryant J, Dimitrov NV, Abramson N, Atkins JN, Shibata H, Deschenes L, Margolese RG. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673-1682.
9. Lee AY, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 137-145.
10. Goodnough LT, Saito H, Manni A, Jones PK, Pearson OH. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer* 1984; 54: 1264-1268.
11. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, Samosh M, Bramwell V, Pritchard KI, Stewart D, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-889.
12. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, Schneider D, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 456-461.
13. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 147-155.
14. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3276-3281.

15. von Tempelhoff GF, Nieman F, Heilmann L, Hommel G. Association between blood rheology, thrombosis and cancer survival in patients with gynecologic malignancy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22: 107-130.
16. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 187-196.
17. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 109-111.
18. Otterson GA, Monahan BP, Harold N, Steinberg SM, Frame JN, Kaye FJ. Clinical significance of the FV: Q506 mutation in unselected oncology patients. *Am J Med* 1996; 101: 406-412.
19. Weitz IC, Israel VK, Liebman HA. Tamoxifen-associated venous thrombosis and activated protein C resistance due to factor V Leiden. *Cancer* 1997; 79: 2024-2027.
20. Clarke-Pearson DL, Jelovsek FR, Creasman WT. Thromboembolism complicating surgery for cervical and uterine malignancy: incidence, risk factors, and prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 87-94.
21. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14-31.
22. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1316-1318.
23. Prandoni P, Lensing AW, Boller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, ten Cate JW. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133.
24. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-410.
25. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002; 3: 27-34.
26. Lin JT. Thromboembolic events in the cancer patient. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 541-551.
27. Evans TR, Mansi JL, Bevan DH. Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2544-2549.
28. Deppisch LM, Fayemi AO. Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations. *Am Heart J* 1976; 92: 723-729.
29. Fanale MA, Zeldenrust SR, Moynihan TJ. Some unusual complications of malignancies: case 2. Marantic endocarditis in advanced cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4111-4114.
30. Green ST. Two unusual cardiac complications of gynaecological malignancy: myocardial metastases and non-infective thrombotic endocarditis. *Br J Clin Pract* 1990; 44: 74-75.
31. Colman RW, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol* 1990; 17: 172-186.
32. Fisher DC, Sherrill GB, Hussein A, Rubin P, Vredenburgh JJ, Elkordy M, Ross M, Petros W, Peters WP. Thrombotic microangiopathy as a complication of high-dose chemotherapy for breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 193-198.
33. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, Jacobs JB, Schwartz JH, Strauss GM, Yang JP, Rudnick MR, Elfenbein IB, Narins RG. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 41-44.
34. Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 99-103.
35. Cyrkowiec A. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of low molecular weight heparin. *Gynecological ward retrospective analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 223-226.
36. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 392-397.
37. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, Hamed A, Howell A, Powles T; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817-824.
38. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1266-1271.
39. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, De Pauw S. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988; 318: 404-407.
40. von Tempelhoff GF, Heilmann L. Antithrombotic therapy in gynecologic surgery and gynecologic oncology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 1151-1169.
41. Graf AH, Graf B, Brandis MG, Kogelnik HD, Staudach A, Traun H. Oral Anticoagulation in patients with gynecological cancer and radiotherapy:

- a retrospective analysis of 132 patients. *Anticancer Res* 1998; 18: 2047-2051.
42. McDonald CC, Alexander FE, Whyte BW, Forrest AP, Stewart HJ. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *BMJ* 1995; 311: 977-980.
 43. 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.
 44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
 45. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.
 46. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004; 101: 439-449.
 47. Meyer G, Marjanovic Z, Valeke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-1735.
 48. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anti-coagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anti-coagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. 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.
 49. Harrison L, McGinnis J, Crowther M, Ginsberg J, Hirsh J. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2001-2003.
 50. Hull R, Pineo GF, Mah AF, Brant RF. For the LITE investigators. A randomized trial evaluating long-term low-molecular weight heparin therapy for three months vs. intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (Suppl 1): Abstract P1373a.
 51. Petralia GA, Lemoine NR, Kakkar AK. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 356-363.
 52. Castelli R, Porro F, Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med* 2004; 9: 205-213.
 53. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-1948.
 54. Colwell C, Mouret P. Ximelagatran for the prevention of venous thromboembolism following elective hip or knee replacement surgery. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 266-275.
 56. Bergqvist D. New ways to prevent venous thromboembolism-the pentasaccharide fondaparinux and the thrombin inhibitor ximelagatran-a review. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 35-39.