

Θρομβοεμβολική Νόσος σε Ασθενείς με Καρκίνο

Αικατερίνη Μπασδέκη,¹ Δημήτριος Παπαγεωργίου²

Thromboembolic Disease in Cancer Patients

Abstract at the end of the article

¹RN, MSc, Ογκολογική Κλινική,
Ευρωκλινική Αθηνών,
²RN, MSc, PhD, Προϊστάμενος,
Ογκολογικής Κλινικής,
Ευρωκλινική Αθηνών, Αθήνα

Εισαγωγή: Η θρομβοεμβολική νόσος (ΘΦΝ), εκδηλώσεις της οποίας αποτελούν η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΘΦ), είναι μια σοβαρή νοσολογική οντότητα, η οποία εμφανίζεται σε αυξημένα επίπεδα μεταξύ των ασθενών με καρκίνο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Περίπου το 20% όλων των νέων επεισοδίων φλεβοθρόμβωσης σχετίζονται με υποκείμενο καρκίνο, ενώ περίπου το 26% των περιπτώσεων καρκίνου παρουσιάζουν ιδιοπαθή ΘΕΝ. Δυστυχώς πολλές φορές η διάγνωση της ΘΕΝ γίνεται μετά την εμφάνιση της πνευμονικής εμβολής, με δύσκολη και όχι πάντοτε θετική εξέλιξη. Είναι σημαντικό να αναπτυχθούν και να εφαρμοσθούν πρωτόκολλα εκτίμησης κινδύνου, για πιθανή εμφάνιση ΘΕΝ, καθώς και διαδικασίες ηλεκτρονικής καταγραφής. Η πρόκληση για τους επιστήμονες υγείας τα επόμενα χρόνια θα είναι να πρωτοστατήσουν στο κομμάτι της αξιολόγησης και της εκπαίδευσης των ασθενών ως προς την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση της ΘΕΝ.

Λέξεις-ευρητηρίου: Θρομβοεμβολική νόσος, πνευμονική εμβολή, ασθενείς με καρκίνο.

Εισαγωγή

Η πήξη του αίματος είναι μία φυσιολογική και απαραίτητη λειτουργία η οποία επιτελείται στο εσωτερικό τοίχωμα των αγγείων το λεγόμενο ενδοθήλιο, ένα πολύ βασικό εργοστάσιο του οργανισμού, με την επίδραση διαφόρων πηκτικών παραγόντων και επί των αιμοπεταλίων. Το ενδοθήλιο έχει πηκτικές και συγχρόνως αντιπηκτικές και ινωδολυτικές ιδιότητες σε ισορροπία. Η υπεροχή του ενός ή του άλλου μετά την επίδραση των παραγόντων κινδύνου προκαλεί θρόμβωση και το αντίθετο τη λύση.

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, είναι ο σχηματισμός θρόμβου αίματος σε μία εσωτερική φλέβα.

Υποβλήθηκε: 15/01/2019
Επανυποβλήθηκε: 21/02/2019
Εγκρίθηκε: 05/03/2019

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημήτριος Παπαγεωργίου
Σκουφά 2, 122 43 Αιγάλεω, Αθήνα
Τηλ: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242
e-mail: dimpara75@yahoo.gr

Τρεις βασικοί άξονες διαταραχών προκαλούν τη θρόμβωση όπως τους περιέγραψε πρώτος ο Virchow (1821–1902) το 1864.¹

1. Η βλάβη του ενδοθηλίου (τραυματισμός, επέμβαση, καθετήρες στην φλέβα, φλεβικές παθήσεις όπως οι κίρσοι, βλάβη των φλεβικών βαλβίδων)
2. Η υπερπηκτικότητα (κακοήθεια, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, κύηση και λοχεία, σήψις, αντισυλληπτικά, θρομβοφιλία)
3. Η κυκλοφορική στάση (Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, ακινησία λόγω νόσου – επεμβάσεως εγκεφαλικού, κίρσοι του κάτω άκρου, απόφραξη φλεβών λόγω όγκου – παχυσαρκίας – εγκυμοσύνης)

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση τα συμπτώματα της οποίας είναι πολλές φορές ανύπαρκτα ή βωβά και κυρίως μη ειδικά, συχνά εκδηλώνεται με την κύρια επιπλοκή της, την πνευμονική εμβολή. Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ), είναι μία δυνητικά απειλητική κατάσταση για τη ζωή του ασθενούς, η οποία περιλαμβάνεται στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή, με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Παρά τις αλματώδεις γνώσεις και την έρευνα επί της θρόμβωσης η συχνότητα της νόσου αυξάνεται, διότι αυξάνεται ο επιρρεπής πληθυσμός (ηλικία) και οι επιβαρυντικοί παράγοντες. Παράλληλα υπάρχει δυστυχώς ανεπαρκής ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας για τη σοβαρότητα του προβλήματος και έλλειψη πολιτικής βούλησης για τη θεσμοθέτηση ηλεκτρονικών πρωτοκόλλων πρόληψης.

Θρομβοεμβολική νόσος και καρκίνος

Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου είναι σημαντικά αυξημένος μεταξύ των ασθενών με καρκίνο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.^{2,3}

Περίπου το 20% όλων των νέων επεισοδίων φλεβοθρόμβωσης σχετίζονται με υποκείμενο καρκίνο, ενώ περίπου το 26% των περιπτώσεων καρκίνου παρουσιάζουν ιδιοπαθή ΘΕΝ.^{4,5} Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΘΕΝ είναι τετραπλάσιος μεταξύ των ασθενών με ενεργό κακοήθεια, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ενώ καθίσταται έως και εξαπλάσιος μεταξύ όσων λαμβάνουν χημειοθεραπεία.

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει της συσχέτισής τους με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, της νόσου και της θεραπείας.²

Παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς

Μολοντί η ηλικία και η εθνικότητα δεν αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου, ωστόσο έχει παρατηρηθεί τάση για αυξημένη εμφάνιση ΘΕΝ σε άτομα Καυκάσιας φυλής και ηλικίας >65 ετών. Επί πλέον, οι γυναίκες τείνουν να εκδηλώνουν φλεβικές θρομβώσεις περισσότερο από τους άνδρες, οι οποίοι εμφανίζουν περισσότερες αρτηριακές θρομβώσεις συγκριτικά με τις γυναίκες. Το ιστορικό προηγηθείσας θρόμβωσης αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ένα δεύτερο επεισόδιο ακόμη κι αν ο ασθενής τελεί υπό προφυλακτική αγωγή με αντιπηκτικά. Η παχυσαρκία, η ελαττωμένη κινητοποίηση και η ύπαρξη συνοδών παθολογικών καταστάσεων (καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση, ψυχιατρικές νόσοι) αυξάνουν ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο ΘΕΝ στους καρκινοπαθείς.⁶

Σχετικά με την επίδραση της θρομβοφιλικής προδιάθεσης του ασθενούς, αν και αναφέρεται ύπαρξη συσχέτισης της μετάλλαξης G20210A, καθώς και της μετάλλαξης G1691A (FV Leiden) με αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης στους καρκινοπαθείς, ωστόσο τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών που ασχολούνται με το συγκεκριμένο θέμα είναι αντικρουόμενα.⁷

Παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο

Η εντόπιση της κακοήθειας αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΘΕΝ. Αν και οι υπάρχουσες μελέτες δεν έχουν απολύτως συγκρίσιμα αποτελέσματα λόγω του γεγονότος ότι οι περισσότερες παρακολουθούν ασθενείς με επιθετικότερους τύπους καρκίνου που έχουν μεν υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ΘΕΝ, αλλά έχουν και μικρότερη επιβίωση, άρα και λιγότερο διάστημα παρακολούθησης», είναι σαφές ότι η ΘΕΝ εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα που πάσχουν από καρκίνο του παγκρέατος, του εγκεφάλου, του στομάχου και των ωοθηκών. Αντίθετα, η συχνότητα ΘΕΝ είναι χαμηλότερη μεταξύ των πασχόντων από καρκίνο του προστάτη, του μαστού και μελάνωμα. Το στάδιο της νόσου διαδραματίζει και αυτό σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση θρομβωτικών επιπλοκών: Ασθενείς με εντοπισμένη νόσο παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ΘΕΝ συγκριτικά με εκείνους που πάσχουν από νόσο με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι τελευταίοι εμφανίζουν έως και 20πλάσιο κίνδυνο ΘΕΝ σε σχέση με τους μη καρκινοπαθείς.⁸

Κατ' αντίστοιχο τρόπο, ο κίνδυνος εμφάνισης ΘΕΝ αυξάνει στις περιπτώσεις βιολογικά επιθετικών όγκων, οι οποίοι εμφανίζουν πρώιμες μεταστάσεις ήδη κατά την πρωτοδιάγνωση ή ταχύτατα μετά από αυτή, είτε υποτροπιάζουν μετά από περίοδο ύφεσης, είτε μεταπίπτουν σε μια πιο επιθετική μορφή. Ρόλο στην πιθανότητα εμφάνισης ΘΕΝ διαδραματίζει και το διάστημα μετά από την πρωτοδιάγνωση της κακοήθειας. Συγκεκριμένα, η επίπτωση ΘΕΝ είναι υψηλότερη κατά τους 3 πρώτους μήνες μετά από τη διάγνωση του καρκίνου και βαίνει μειούμενη κατά το επόμενο διάστημα, κυρίως μεταξύ των ασθενών με μεταστατική νόσο.⁹

Παράγοντες που σχετίζονται με την αντιμετώπιση του καρκίνου

Οι σχετιζόμενες με την αντιμετώπιση του καρκίνου παράμετροι αφορούν σε ένα ευρύ φάσμα παρεμβάσεων, το οποίο περιλαμβάνει τις χειρουργικές επεμβάσεις, τη χρήση αντινεοπλασματικής αγωγής (συμβατική χημειοθεραπεία, αντιαγγειογενετικοί παράγοντες, ορμονοθεραπεία), την ευρύτερη υποστηρικτική αγωγή (χρήση αυξητικών παραγόντων, μεταγγίσεις παραγώγων αίματος), αλλά και τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Χαρακτηριστική είναι η αύξηση του κινδύνου για ΘΕΝ έως και κατά 6 φορές κατά τη θεραπεία με παράγωγα σισπλατίνης, L-ασπαραγινάση, φθοριοουρακίλη, ανθρακυκλίνες, αλκαλοειδή της Vinca, αλλά και κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με άλλα χημει-

οθεραπευτικά. Εξ ίσου χαρακτηριστική είναι η επίδραση αντιαγγειογενετικών παραγόντων, όπως η θαλιδομίδη, η λεναλιδομίδη και η μπερβασιζουμάμπη, αλλά και ορμονικών παραγόντων όπως οι αναστολείς αρωματάσης και τα αντι-οιστρογόνα με κύριο αντιπρόσωπο την ταμοξιφαίνη, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ΘΕΝ σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο του μαστού έως και 7 φορές.^{10,11}

Συμπερασματικά

Η θρομβεμβολική νόσος αποτελεί μια σημαντική κλινική οντότητα που εμφανίζεται σε αυξημένα ποσοστά στους ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο. Πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί και σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, το είδος και τη βαρύτητα του καρκίνου αλλά και τη θεραπεία του. Η ενημέρωση όλων των επαγγελματιών υγείας πάνω στο θέμα αυτό είναι επιβεβλημένη και επιτακτική. Δυστυχώς πολλές φορές η διάγνωση της ΘΕΝ γίνεται μετά την εμφάνιση της πνευμονικής εμβολής, με δύσκολη και όχι πάντοτε θετική εξέλιξη. Το σημαντικότερο όμως είναι να αναπτυχθούν και να εφαρμοσθούν πρωτόκολλα εκτίμησης κινδύνου, για πιθανή εμφάνιση ΘΕΝ, καθώς και διαδικασίες ηλεκτρονικής καταγραφής. Η πρόκληση για τους εξειδικευμένους νοσηλευτές ογκολογίας θα είναι τα επόμενα χρόνια να πρωτοστατήσουν στο κομμάτι της αξιολόγησης και της εκπαίδευσης των ασθενών ως προς την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση της ΘΕΝ.

ABSTRACT

Thromboembolic Disease in Cancer Patients

Aekaterini Mpasdeki,¹ Dimitrios Papageorgiou²

¹RN, MSc, Euroclinic Athens,

²RN, MSc, PhD, Head Nurse Oncology Department, Euroclinic Athens, Greece

Thromboembolic disease whose manifestations include pulmonary embolism and deep vein thrombosis, is a serious disease entity that appears at elevated levels among cancer patients compared to the general population. Approximately 20% of all new episodes of venous thrombosis are associated with underlying cancer, while about 26% of cancers have idiopathic thromboembolic disease. Unfortunately, the diagnosis is often made after the onset of pulmonary embolism, with a difficult and not always positive progression. It is important to develop and implement risk assessment protocols, for the possible occurrence, as well as procedures for electronic recording. The challenge for health care professionals in the coming years will be to focus on patient assessment and education in the prevention and early diagnosis of thromboembolic disease

Key-words: *Thromboembolic disease, pulmonary embolism, cancer patient.*

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios Papageorgiou, 2 Skoufa street, GR-122 43 Egaleo, Athens, Greece, Tel: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242, e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Di Nisio M, Ferrante N, Feragalli B et al. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thromb Res* 2011,127:382–383
2. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol* 2014, 21:423–429
3. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013, 122:1712–1723
4. White RH, Chew HK, Zhou H et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005, 165:1782–1787
5. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005, 6:401–410
6. Ghaleb Elyamany, Ali Mattar Alzahrani, and Eman Bukhary. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clin Med Insights Oncol* 2014, 8:129–137
7. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2013,131(Suppl 1):S59–S62
8. Khorana AA, McCrae KR. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb Res* 2014, 133(Suppl 2):S35–S38
9. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK et al. 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
10. Patel A, Anraku M, Darling GE, Shepherd FA, Pierre A F, Waddell TK et al. Venous thromboembolism in patients receiving multimodality therapy for thoracic malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009,138:843–848
11. Sanon S, Lenihan DJ, Mouhayar E. Peripheral arterial ischemic events in cancer patients. *Vasc Med* 2011, 16: 119–130