

Ocena skuteczności leczenia i wtórnej profilaktyki zakrzepicy żył głębokich heparynami drobnocząsteczkowymi u pacjentów z chorobą nowotworową

Efficacy of therapy and secondary prophylaxis of deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin in cancer patients

Zbigniew Krasieński¹, Grzegorz Oszkinis¹, Ryszard Staniszewski¹, Krzysztof Lewandowski², Rodryg Ramlau³, Beata Krasieńska⁴, Marcin Gabriel¹, Mirosław Czyżak⁵, Wacław Majewski¹

¹Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Akademii Medycznej w Poznaniu (Department of General and Vascular Surgery, Medical University, Poznań, Poland)

²Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Akademii Medycznej w Poznaniu (Department of Hematology and Myeloproliferative Diseases, Poznań, Poland)

³Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy w Poznaniu (Center of Lung Diseases and Tuberculosis, Poznań, Poland)

⁴Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu (Department of Hypertension, Angiology and Internal Diseases, Medical University, Poznań, Poland)

⁵Oddział Chirurgii Szpitala w Nowej Soli (Department of Surgery, Public Hospital, Nowa Sól, Poland)

Streszczenie

Wstęp: Istnieje ścisły związek między wystąpieniem zakrzepicy żył głębokich (DVT) a niektórymi schorzeniami nowotworowymi. Do tej pory nie ustalono zasad postępowania z pacjentami, u których w przebiegu choroby nowotworowej wystąpi zakrzepica żył głębokich. Celem pracy była ocena wyników leczenia i wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) u pacjentów z chorobą nowotworową powikłaną zakrzepicą żylną.

Materiał i metody: Analizie poddano grupę 20 osób z proksymalną zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych (grupa badana), u których zakrzepica żylna współistniała z chorobą nowotworową, oraz 30 pacjentów z zakrzepicą proksymalną bez objawów jawnej choroby nowotworowej (grupa kontrolna). Protokół leczenia w obu grupach zakładał leczenie DVT przy użyciu heparyny drobnocząsteczkowej (nadroparyna) przez okres 6 miesięcy. Lek stosowano przez pierwsze 10 dni 2 razy dziennie w dawce 0,1 ml/10 kg mc. co 12 h podskórnie, a następnie przez okres 6 miesięcy w dawce 0,1 ml/10 kg mc./dziennie. Kontrolę wyników leczenia przeprowadzano na podstawie flebografii i badania USG-doppler. Analizie poddano częstość działań niepożądanych.

Wyniki: W efekcie leczenia uzyskane wyniki nie różniły się istotnie statystycznie między obydwoma grupami. Wykazano brak całkowitej drożności naczyń żylnych w obu grupach po 6-miesięcznym okresie leczenia. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych w obu analizowanych grupach.

Wnioski: Z badań przeprowadzonych przez autorów wynika, że LMWH stosowane w profilaktyce wtórnej w dawce równej połowie dawki leczniczej są bezpieczną i skuteczną alternatywą dla doustnych antykoagulantów u pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową.

Słowa kluczowe: zakrzepica żył głębokich, heparyna drobnocząsteczkowa, choroba nowotworowa

Abstract

Background: There is a strong correlation between deep vein thrombosis (DVT) occurrence and some malignant diseases. So far, no principles of management with patients who present DVT, during the course of cancer, have been established. The objective of this study was to evaluate the results of treatment and secondary prophylaxis with LMWH in patients with malignancy complicated by venous thrombosis.

Material and methods: A group of 20 patients with proximal deep vein thrombosis (studied group-SG), in whom DVT was accompanied by cancer, and one of 30 patients with proximal DVT without malignancy

symptoms (control group-CG) were studied. The treatment protocol assumed DVT treatment with LMWH (nadroparin) during a 6-month period in both groups. The drug was administered subcutaneously in a twice daily dose 0.1 ml per 10 kg every 12 hours for the first 10 days and subsequently 0.1 ml per 10 kg once daily for a 6-month period. The assessment of treatment results was based on venography and Doppler ultrasound scans. The incidence of complications was analyzed.

Results: The study results showed no statistically significant differences in the treatment results between both groups. The lack of complete venous vessel recanalization was indicated in both groups after a 6-month therapy. No serious complications in either group was observed.

Conclusions: Our current study suggests that LMWH in secondary prophylaxis, in a dose equal to half of the therapeutic dose, is a safe and effective alternative to oral anticoagulants in patients with coexisting malignant disease.

Key words: deep vein thrombosis, heparin, malignant diseases

Wstęp

Mimo postępu, jaki nastąpił w medycynie, zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) jest nadal problemem zarówno diagnostycznym, jak i leczniczym. Z badań klinicznych wynika, że istnieje ścisły związek między wystąpieniem DVT a niektórymi ze schorzeń nowotworowych. Wiadomo także, że zakrzepica idiopatyczna może być zwiastunem ukrytej choroby nowotworowej [1].

W rozwoju DVT u chorych z nowotworami złośliwymi uczestniczą wszystkie składowe klasycznej triady Virchowa, czyli zmiany w naczyniach krwionośnych, przepływie krwi i jej składzie [2]. Komórki nowotworowe wytwarzają wiele substancji mogących modyfikować przebieg procesów krzepnięcia i fibrynolizy, takich jak: czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*), prokoagulant nowotworowy (CP, *cancer procoagulant*), HLA-DR (antygen z grupy układu zgodności tkankowej), płytkowy czynnik proagregacyjny/prokoagulacyjny (PAA/PCA, *platelet aggregating activity/procoagulant activity*) — aktywator płytek krwi i czynnika X, glikoproteinę śluzu oraz czynniki nieprokoagulatoryjne, takie jak czynnik V i receptor czynnika V [3–7].

Wytwarzane przez komórki nowotworowe prokoagulanty, TF i CP, aktywują czynnik X do postaci aktywnego (Xa). Cytokiny uwalniane z komórek nowotworowych mogą uwalniać z makrofagów i komórek śródbłonna również czynnik tkankowy [8]. Fenomen ten może nasilać zależną od TF aktywację czynnika X.

W przypadku gruczolakoraków wywodzących się z przewodu pokarmowego lub jajników ryzyko wystąpienia choroby zatorowo-zakrzepowej jest szczególnie wysokie [9–11]. Przypuszcza się, że w rozwoju procesu zakrzepowego w tych przypadkach odgrywa rolę mucyna, produkowana przez komórki nowotworowe.

Zaburzenia hemostazy zajmują drugie miejsce wśród przyczyn zgonów chorych z nowotworami złośliwymi, natomiast u ponad 90% pacjentów z nowotworami stwierdza się zaburzenia krzepnięcia krwi o charakterze prozakrzepowym [2, 9].

Z danych statystycznych wynika, że w Stanach Zjednoczonych rocznie rozpoznaje się i leczy około 260 000 przypadków żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej [10]. Rzeczywista liczba przypadków zakrzepicy wydaje się jed-

Introduction

Despite the progress which has taken place in medicine, deep vein thrombosis (DVT) is still both a diagnostic and therapeutic problem. Clinical trials have reported the existence of a strong correlation between DVT occurrence and some malignant diseases. In addition, idiopathic thrombosis is known as a possible prodrome sign of an occult cancer [1].

During the DVT development in patients with malignancy, all components of the classic Virchow's triad participate, that is: blood vessel lesions, changes in blood flow and its composition [2]. Neoplastic cells produce many substances, such as: tissue factor (TF), cancer procoagulant (CP), HLA-DR (the main histocompatibility complex antigen), platelet aggregating activity/procoagulant activity factor (PAA/PCA) — platelet and factor X activator, mucus glycoprotein or non-procoagulant factors like factor V and factor V receptor, which may modify the course of coagulation and fibrynolysis processes [3–7].

TF and CP, procoagulants produced by the malignant cells, activate factor X to an activated factor X. Cytokines secreted by the neoplastic cells can also release TF from macrophages and endothelial cells [8]. This phenomenon may intensify TF-dependent factor X activation.

The risk of thrombo-embolism prevalence is particularly high in gastrointestinal tract-derived and ovary-derived adenocarcinomas [9–11]. It is thought that in these cases, a mucin produced by the malignant cells, participates in thrombotic process development. The haemostatic disorders take second place among the causes of mortality in patients with malignancies, and over 90% of cancer patients present prothrombotic coagulation abnormalities [2, 9].

Statistics show that about 260,000 venous thromboembolism cases are diagnosed and treated in the USA every year [10]. However the true number of thrombosis cases appears to be considerably higher and is estimated at about 600,000 per year [10]. The latter results from the diagnostic difficulties associated with the subclinical course of DVT.

The frequency of symptomatic thromboembolic complications in the cancer patient population is estimated at 15%. A considerably higher percentage of thrombosis presence is established in postmortem examinations

nak znacznie wyższa i ocenia się ją na około 600 000 rocznie [10]. Wynika to z trudności diagnostycznych związanych z rozpoznaniem DVT przebiegającej subklinicznie.

Częstość klinicznie jawnych powikłań zakrzepowozatorowych w populacji chorych z chorobą nowotworową ocenia się na 15%. W znacznie większym odsetku przypadków obecność zakrzepicy stwierdza się u chorych z nowotworami poddanych badaniom autopsyjnym [9, 11]. Na tej podstawie przypuszcza się, że na terenie Stanów Zjednoczonych rocznie u przynajmniej 90 000 pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej dochodzi do rozwoju powikłań zakrzepowych.

Wyniki dużych badań klinicznych, a także wcześniejsze obserwacje własne porównujące skuteczność leczenia i profilaktyki DVT za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low molecular weight heparin*) wykazały, że postępowanie to jest równie skuteczne, a nawet ma przewagę nad tak zwanym tradycyjnym schematem leczenia zakrzepicy, czyli stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej i doustnego antykoagulantu [12–15]. Do zalet LMWH należą między innymi przewidywalny efekt terapeutyczny po jednorazowym podaniu i większe bezpieczeństwo stosowania, brak konieczności monitorowania laboratoryjnego oraz mniejsza liczba dużych krwawień w porównaniu z rezultatem po doustnym podaniu antykoagulantów [14, 17–19]. Pojawiły się także doniesienia sugerujące redukcję śmiertelności u chorych z nowotworami, u których zakrzepicę żył głębokich leczono za pomocą LMWH [15, 20–22]. Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany. Współwystępowanie choroby nowotworowej u pacjentów z zakrzepicą żylną może wpływać na skuteczność terapii przeciwzakrzepowej, w tym na wyniki leczenia i profilaktyki przeciwzakrzepowej, oraz liczbę niepożądanych objawów ubocznych u pacjentów otrzymujących LMWH.

Celem pracy była ocena wyników leczenia i profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą LMWH u osób z chorobą nowotworową powikłaną zakrzepicą żylną.

W celu obiektywizacji oceny analizę wyników leczenia przeprowadzono na podstawie flebografii i badania USG-doppler.

Materiał i metody

Populacja badana

Ocenie poddano 231 chorych z objawami DVT (śr. wieku 53 lata, 125 mężczyzn, 106 kobiet) hospitalizowanych w latach 1999–2003 w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Akademii Medycznej w Poznaniu.

Spośród nich wyodrębniono 20 pacjentów z zakrzepicą proksymalną (grupa badana), u których DVT towarzyszyły objawy choroby nowotworowej (tab. I), i 30 chorych z DVT proksymalną bez objawów jawnej choroby nowotworowej (grupa kontrolna). Charakterystykę obu grup pacjentów przedstawiono w tabeli II.

Retrospektywnym kryterium ostatecznej kwalifikacji pacjentów do grupy kontrolnej było niewystąpienie procesu nowotworowego w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania DVT. W obu analizowanych grupach stosowano

of patients with malignant diseases [9, 11]. On this ground a supposition was put forward, that in the USA at least 90,000 patients with cancer have thrombotic complications every year.

The results of large clinical trials, as well as our previous observations on the efficacy of LMWH treatment and prophylaxis of DVT showed, that this management is equally effective, or even more favourably so, than the so-called traditional therapy, which is UFH and oral anticoagulant [12–15]. The advantages of LMWH are the predictable therapeutic effects, the lack of the necessity of laboratory monitoring and fewer major bleedings in comparison to oral anticoagulants [14–19]. In 1992, reports suggesting a decrease in mortality in cancer patients treated for DVT with LMWH appeared [15, 20–22].

The mechanism of this phenomenon has not been fully acknowledged yet. The coexistence of malignant diseases in patients with venous thrombosis may influence the efficacy of antithrombotic therapy, including treatment results and antithrombotic prophylaxis or the number of side effects in patients to which LMWH is being administered.

The objective of this study was to evaluate the results of the LMWH treatment and secondary prophylaxis in patients with malignancy complicated by the venous thrombosis.

For the purposes of achieving objectivity in this assessment, the analysis of therapy results was performed by means of venography and Doppler ultrasound scans.

Materials and methods

Studied population

231 patients with DVT symptoms (mean age 53 years, 125 male, 106 female), who attended the Department of General and Vascular Surgery at the Medical University in Poznań in 1999–2003, were evaluated.

Of this number 20 patients with proximal thrombosis (studied group-SG) coexisting with symptomatic malignancy (table I) and 30 patients with DVT and no clinical signs of manifest cancer (control group-CG) were distinguished. The characteristics of both groups are presented in table II.

The retrospective criteria for final inclusion in the SG was no cancer occurrence in a 6-month period from DVT diagnosis. In both analyzed groups LMWH (Nadroparin) was administered for 6 months. The drug was administered subcutaneously twice a day in a dose 0.1 ml per 10 kg every 12 hours for the first 10 days and subsequently 0.1 ml per 10 kg once daily for 6 months. A program of medical rehabilitation included early mobilization. Nevertheless, in every case individually assorted antivaricose stockings with a graduated compression were used. Additionally, during the therapy, a limb elevation in a horizontal position was recommended.

The course and localization of the thrombosis process were investigated by means of a venography. In the control examinations, venography and doppler ultrasound scans or only duplex-doppler scans were performed.

Tabela I. Wyjściowa charakterystyka chorych w grupie z zakrzepicą żył głębokich i chorobą nowotworową
Table I. Initial characteristics of patients with DVT and malignant disease

Lp.	Rodzaj nowotworu <i>Type of tumour</i>	Płeć <i>Sex</i>	Leczenie przeciwnowotworowe <i>Oncological treatment</i>	Obecność przerzutów <i>Presence of metastases</i>
1.	Rak prostaty <i>Prostate cancer</i>	M <i>M</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
2.	Rak prostaty <i>Prostate cancer</i>	K <i>F</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
3.	Rak jajnika <i>Ovarian cancer</i>	K <i>F</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
4.	Rak jajnika <i>Ovarian cancer</i>	K <i>F</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
5.	Rak jajnika <i>Ovarian cancer</i>	K <i>F</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
6.	Rak okrężnicy <i>Colon cancer</i>	K <i>F</i>	Nie <i>No</i>	Tak <i>Yes</i>
7.	Rak okrężnicy <i>Colon cancer</i>	K <i>F</i>	Tak <i>Yes</i>	Tak <i>Yes</i>
8.	Rak okrężnicy <i>Colon cancer</i>	M <i>M</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
9.	Rak okrężnicy <i>Colon cancer</i>	M <i>M</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
10.	Rak okrężnicy <i>Colon cancer</i>	M <i>M</i>	Tak <i>Yes</i>	Tak <i>Yes</i>
11.	Rak odbytnicy <i>Rectal cancer</i>	K <i>F</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
12.	Rak odbytnicy <i>Rectal cancer</i>	M <i>M</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
13.	Rak pęcherza <i>Urinary bladder cancer</i>	K <i>F</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
14.	Rak żołądka <i>Urinary bladder cancer</i>	K <i>F</i>	Nie <i>No</i>	Tak <i>Yes</i>
15.	Rak płuc <i>Lung cancer</i>	K <i>F</i>	Nie <i>No</i>	Tak <i>Yes</i>
16.	Rak płuc <i>Lung cancer</i>	M <i>M</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
17.	Rak płuc <i>Lung cancer</i>	M <i>M</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
18.	Rak płuc <i>Lung cancer</i>	M <i>M</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
19.	Rak płuc <i>Lung cancer</i>	M <i>M</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
20.	Rak płuc <i>Lung cancer</i>	M <i>M</i>	Nie <i>No</i>	Tak <i>Yes</i>

LMWH (nadroparyna) przez 6 miesięcy. Lek stosowano przez pierwsze 10 dni 2 razy dziennie w dawce 0,1 ml/10 kg mc. co 12 h podskórnie, a następnie przez okres 6 miesięcy w ilości 0,1 ml/10 kg mc./dziennie [19]. Program rehabilitacji leczniczej obejmował wczesną mobilizację. W każdym przypadku stosowano indywidualnie dobrane pończochy o stopniowanym ucisku. W okresie terapii zalecano także uniesienie kończyny.

Tabela II. Charakterystyka badanych grup pacjentów
Table II. Characteristic of the study population

	Osoby z zakrzepicą żył głębokich i chorobą nowotworową <i>DVT and cancer patients</i>	Osoby z zakrzepicą żył głębokich bez choroby nowotworowej <i>DVT group with no cancer</i>
Liczba chorych <i>Number of patients</i>	20	30
Średni wiek (lata ± SD) <i>Mean age (years) ± SD</i>	54,2 ± 5,3	55,6 ± 6,1
Płeć (mężczyźni/kobiety) <i>Sex (male/female)</i>	10/10	18/12
Waga [kg] (średnia ± SD) <i>Mean body weight [kg] ± SD</i>	75,6 ± 12,3	77,7 ± 15,1

A venography was performed in 6 patients in the SG and 10 patients in the CG on the 1st and 14th day of the therapy. On the 90th and 180th day it was replaced by duplex-doppler scans. In 14 patients in the SG and 20 in the CG, one venography on the 1st day and 3 duplex-doppler examinations on the 14th, 90th, 180th day were performed.

A quantitative venographic score (the Marder score) was used to assess the outcomes of the flow through deep veins. Independently, the times up to regression of thrombosis symptoms, as well as the rates of recurrency and progression of thrombotic alterations in patients with anticoagulant therapy were studied.

We excluded from the study patients with:

- 1) a previous diagnosis of DVT or post-thrombotic syndrome;
- 2) pulmonary embolism;
- 3) the administration of heparin for over 48 hours before enrolling into the study;
- 4) the administration of oral anticoagulants;
- 5) active or major bleeding within two weeks before or including the study;
- 6) a high risk of serious haemorrhage (neurosurgical operations, peptic ulcer);
- 7) a platelet count below 75,000;
- 8) a history of heparin induced thrombocytopenia (HIT);
- 9) a creatinine level increase of more than threefold;
- 10) pregnancy;
- 11) previously diagnosed congenital or acquired thrombophilia;
- 12) a bad clinical state (> 3 points of Eastern Cooperative Oncology Group);
- 13) body weight < 40 kg;
- 14) postoperative thrombosis;
- 15) administration of oral contraceptives or hormone replacement therapy;
- 16) symptomatic circulatory insufficiency (III and IV degree according to NYHA);
- 17) long-term immobilisation.

On the 1st, 14th, 90th, 180th day of observation, basic laboratory tests — blood cells count, platelet count, AspAT, AlAT activity and urea, creatinine, potassium, sodium levels in serum, were performed on the studied patients.

Umiejscowienie procesu zakrzepowego oceniano za pomocą badania flebograficznego oraz ultrasonografii dopplerowskiej. W badaniach kontrolnych wykorzystywano badanie flebograficzne i USG-duplex doppler lub samo badanie duplex-doppler. Badanie flebograficzne wykonano u 6 chorych w grupie badanej i u 10 w grupie kontrolnej w 1. i 14. dniu terapii. W 90. i 180. dniu leczenia zastąpiono je badaniem duplex-doppler. U pozostałych 14 chorych z grupy badanej i 20 z grupy kontrolnej wykonano badanie flebograficzne w 1. dobie oraz kolejne trzy kontrolne badania duplex-doppler w 14., 90., 180. dniu leczenia. Drożność układu żylnego oceniano według zaadaptowanej na potrzeby USG skali Mardera (ocena punktowa identyczna jak w wypadku flebografii).

Wyniki badań przepływu przez żyły układu głębokiego oceniano według punktowej skali Mardera [23]. Ocenie poddano także czas do ustąpienia klinicznych objawów zakrzepicy, takich jak obrzęk, objaw Homansa, zaczerwienienie czy ból kończyny, a także liczbę nawrotów oraz przypadków progresji zmian zakrzepowych u chorych leczonych antykoagulacyjnie.

Do badań nie kwalifikowano pacjentów:

- 1) z rozpoznaną wcześniej DVT lub zespołem pozakrzepowym;
- 2) z zatorowością płucną;
- 3) otrzymujących heparynę ponad 48 h przed włączeniem do badania;
- 4) leczonych doustnymi antykoagulantami;
- 5) z aktywnym krwawieniem lub poważnym krwawieniem w okresie do 2 tygodni przed włączeniem do badania;
- 6) z dużym ryzykiem poważnego krwawienia (zabiegi neurochirurgiczne, wrzód trawienny);
- 7) z liczbą płytek poniżej 75 000;
- 8) obciążonych wcześniej wystąpieniem małopłytkowości poheparynowej (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*);
- 9) z podwyższonym stężeniem kreatyniny $> 3 \times$ normę w ciąży;
- 10) z wrodzoną lub nabytą trombofilią rozpoznaną przed zdiagnozowaniem choroby nowotworowej;
- 11) w złym stanie ogólnym (> 3 punktów w *Eastern Cooperative Oncology Group*);
- 12) z masą ciała < 40 kg;
- 13) z zakrzepicą pooperacyjną;
- 14) stosujących doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą;
- 15) z objawami niewydolności układu sercowo-naczyniowego (III i IV stopień wg NYHA);
- 16) długotrwale unieruchomionych.

U ocenianych pacjentów w 1., 14., 90., 180. dniu obserwacji wykonano także podstawowe badania laboratoryjne — morfologię, liczbę płytek krwi, stężenie AspAT, ALAT, stężenie mocznika, kreatyniny, sodu i potasu.

Analiza statystyczna

Wyniki pomiarów przedstawiono jako średnią arytmetyczną \pm odchylenie standardowe. Do oceny wyników leczenia wykorzystano analizę wariancji dla pomiarów powtarzanych z testem wielokrotnych porównań

Statistical analysis

Quantitative data were expressed as an arithmetic mean \pm standard deviation. For the assessment of treatment results, the analysis of variances for the repeated measurements was performed using Scheffé's test. The rates of complications in both groups were compared by means of the Fisher exact test. The statistical significance of differences was evaluated with a P value less than 0.05.

Results

The mean LMWH dose during the treatment (twice daily subcutaneously) and prophylaxis (once daily subcutaneously) was in both groups similar and amounted to 0.7 ml (6650 IU anti-Xa). In both the evaluated groups, regression of clinical signs was achieved at up to 3 months of therapy. In both groups, no case of venous valve lesions, in venographic and ultrasonographic assessment, leading to early postthrombotic syndrome was observed (due to the relatively short follow up interval and the lack of the complete recanalization of the vein system, further valve incompetence occurrence has to be taken into account).

In the SG, two cases (10%) of thrombosis progression were noted. This complication was not observed in any patient in the CG. No studied patient exhibited serious haemorrhagic complications related to LMWH administration. Also, neither HIT symptoms nor any significant abnormality in laboratory tests were observed.

The results of the examinations estimating blood flow within deep veins are introduced in tables III and IV. Its comparison has shown no significant differences between groups, both in venography and duplex-doppler ultrasound scans. The treatment results are presented in a graphic form in figure 1.

Discussion

The standard treatment of DVT comprises of intravenous UFH for 5–10 days and subsequently oral anticoagulant administration. A few clinical trials have reported that UFH might be safely replaced by LMWH. A significant decrease in the risk of recurrence, mortality rate and haemorrhagic complications were additional reasons for the administration of LMWH. A metaanalysis carried out by Roche *et al.*, on the base of 21 clinical trials comparing the influence of heparin on DVT treatment, showed, in a venographic assessment, that thrombus recanalization is higher with LMWH, than with UFH.

Unfortunately, no comparative analysis of the treatment results according to the LMWH type was carried out. Nevertheless, three clinical trials proved unambiguously, that in DVT patients treated with nadroparin, thrombus recanalization (indicated by employing venography) was significantly bigger in comparison with the UFH group.

The standard method of secondary prophylaxis is the oral administration of vitamin K antagonists, yet it is related to a high risk of bleeding, drug interactions and the necessity of laboratory monitoring.

Tabela III. Wyniki badań według skali Mardera i skali Mardera zaadaptowanej na potrzeby badania metodą duplex-doppler w grupie chorych z wykonanymi dwoma badaniami flebograficznymi

Table III. Study results in Marder score and Marder score adapted to duplex-doppler needs in patients with 2 venographies

	Grupa badana (GB2) N = 6 SG (n = 6)		Grupa kontrolna (GK2) N = 10 CG (n = 10)		Wartość p P value
	Średnia ± SD Mean ± SD	Zmiana w % w stosunku do 1. dnia Change with reference to 1 day (%)	Średnia ± SD Mean ± SD	Zmiana w % w stosunku do 1. dnia Change with reference to 1 day (%)	
I flebografia/1. dzień I venography/1 day	12,2 ± 3,7		13,1 ± 2,9		NS
II flebografia/14. dzień II venography/14 day	11,3 ± 3,3	-13,7	11,7 ± 2,9	-8,2	NS
I USG-doppler/90. dzień I USG-doppler/90 day	7,1 ± 2,9	-56,5	5,7 ± 2,5	-40,2	NS
II USG-doppler/180. dzień II USG-doppler/180 day	3,6 ± 1,6	-77,9	2,9 ± 1,9	-69,7	NS

Tabela IV. Wyniki badań według skali Mardera i skali Mardera zaadaptowanej do potrzeb badania metodą duplex-doppler w grupie chorych z wykonanym jednym badaniem flebograficznym i dwoma badaniami dopplerowskimi

Table IV. Study results in Marder score and Marder score adapted to duplex-doppler needs in patients with 1 venography and 2 doppler scans

	Grupa badana (GB1) N = 14 SG (n = 6)		Grupa kontrolna (GK1) N = 20 CG (n = 10)		Wartość p P value
	Średnia ± SD Mean ± SD	Zmiana w % w stosunku do 1. dnia Change with reference to 1 day (%)	Średnia ± SD Mean ± SD	Zmiana w % w stosunku do 1. dnia Change with reference to 1 day (%)	
I flebografia/1. dzień I venography/1 day	14,6 ± 3,3		12,2 ± 3,8		NS
II USG-doppler/14. dzień II USG-doppler /14 day	10,2 ± 2,2	-23,6	11,7 ± 1,9	-20,8	NS
I USG-doppler/90. dzień I USG-doppler /90 day	6,9 ± 2,9	-57,6	5,7 ± 3,1	-57,5	NS
II USG-doppler/180. dzień II USG-doppler/180 day	3,5 ± 2,2	-77,1	3,9 ± 2,2	-78,4	NS

Scheffego. Porównanie liczby powikłań w badanych grupach przeprowadzono, stosując test dokładny Fishera. Istotność statystyczną różnic oceniano przy $p < 0,05$.

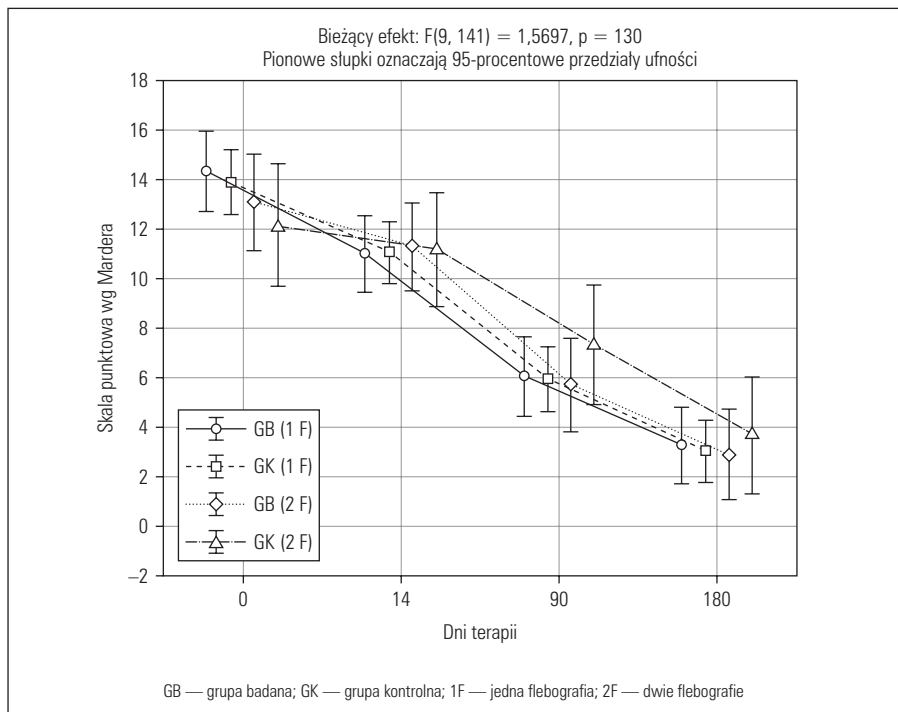
Wyniki

Średnia podana dawka LMWH, stosowana w okresie leczenia (2 razy dziennie *s.c.*) i profilaktyki (raz dziennie *s.c.*), w obydwu badanych grupach była podobna i wyniosła 0,7 ml (6650 j.m. anty-Xa).

W ocenianych grupach pacjentów ustąpienie objawów klinicznych związanych z zakrzepicą żył głębokich uzyskano w okresie do 3 miesięcy terapii. W ocenie flebograficznej i ultrasonograficznej w obu grupach nie udokumentowano przypadków uszkodzenia zastawek żylnych prowa-

In a few completed randomized clinical trials, LMWH was administered instead of an oral anticoagulant in the secondary prophylaxis. In a study by Pini *et al.* enoxaparin in a daily dose of 4000 IU, and by Das *et al.* dalteparin in a daily dose of 5000 IU was administered. In both trials, the patients who were administered warfarin (INR 2.0–3.0) were control groups. These trials displayed a statistically lower frequency of bleeding complications, but at the same time a higher frequency of DVT recurrence in the groups undergoing LMWH therapy.

Gonzales-Fojardo's *et al.* study with enoxaparin 4000 IU once daily and Lopez-Beret's study with nadroparin in a twice-daily dose adjusted to body weight in secondary prophylaxis, proved the efficacy and safety of this management, as well as fewer cases of deep veins valve incompetence in comparison with oral anticoagulants.



Rycina 1. Wyniki leczenia w poszczególnych grupach mierzone w skali Mardera z uwzględnieniem 95-procentowych przedziałów ufności

Figure 1. Treatment results in particular groups in Marder score with confidence intervals (CI) of 95%

dzających do wystąpienia wczesnych objawów zespołu pozakrzepowego (krótki okres obserwacji oraz niejednokrotnie brak całkowitej rekanalizacji nie pozwalają wykluczyć powyższego powikłania w okresie późniejszym).

Progresję zmian zakrzepowych odnotowano w 2 przypadkach w grupie badanej (10%). Powikłania tego nie obserwowano u żadnego z pacjentów z grupy kontrolnej (NS).

U żadnego z analizowanych chorych nie wystąpiły poważne powikłania krwotoczne związane z podawaniem LMWH. Nie zaobserwowano także objawów HIT oraz innych znaczących odchyśleń w badaniach laboratoryjnych krwi.

Wyniki badań oceniających przepływy krwi w obrębie zajętych żył głębokich przedstawia tabela III i IV. Ich porównanie nie wykazało istotnych różnic między badanymi grupami, zarówno w badaniach z użyciem flebografii, jak i w badaniach duplex-doppler. Wyniki leczenia w formie graficznej przedstawiono na rycinie 1.

Dyskusja

Standardowe leczenie zakrzepicy żył głębokich obejmuje wlew heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *infracioned heparin*) przez 5–10 dni i następnie podawanie doustnych antykoagulantów. W kilku badaniach klinicznych, wykazano, że UFH w sposób bezpieczny można zastąpić LMWH. Dodatkowym argumentem przemawiającym za stosowaniem LMWH, było znamienne obniżenie ryzyka nawrotu i śmiertelności oraz powikłań krwotocznych [24, 25]. Metaanaliza przeprowadzona przez Rocha i wsp., obejmująca 21 badań klinicznych porównujących wpływ użytej do leczenia DVT heparyny, wykazała większy sto-

A Polish trial by Łopaciuk *et al.*, with the administration of nadroparin in secondary prophylaxis in comparison with acenocoumarol for a 3-month period, showed that nadroparin in a once daily dose of 85 IU per kg was as effective and safe as an oral anticoagulant. In this trial, patients with malignant diseases were noticed, yet no conclusions, assessing efficacy and survival rates in these groups, were established. This was, among other reasons, due to the low number of patients with a neoplastic process which had agreed to be subjects in the trial.

Koopman's *et al.* study has not proved the advantage of nadroparin over UFH in DVT treatment with reference to thrombosis recurrence and survival rates in patients with malignancies.

In a CLOT trial, a comparison of dalteparin in a therapeutic dose of 200 IU per 1 kg for 1 month and subsequently 75–83% of a full dose for 5 months versus dalteparin in a dose of 200 IU with oral anticoagulants to INR 2.0–3.0 for 5–7 days and then coumarin derivative alone for six months. After a 6-month period of observation, a lower risk of DVT recurrence, with a similar risk of bleedings and deaths caused by cancer progression, was indicated. In a study conducted by Kakkar, the bemiparin treatment dose was 115 IU daily and subsequently body weight-independent 3500 IU anti-Xa [35].

None of the presented trials used ultrasound assessment, in the scale that we propose, to evaluate the outcomes of treatment and secondary prophylaxis.

Our study results of recurrence and progression of thrombus are similar to other authors' reports. In the CLOT trial, DVT recurrence was noted in 27 of 336 pa-

pień rekanalizacji w ocenie flebograficznej w wypadku leczenia LMWH w porównaniu z UFH [26]. Niestety do tej pory nie przeprowadzono analizy porównawczej wyników leczenia w zależności od rodzaju zastosowanej heparyny drobnocząsteczkowej. Z drugiej strony w trzech badaniach wykazano jednoznacznie, że nadroparyna wykorzystana w leczeniu DVT powoduje istotnie statystycznie większy stopień rekanalizacji w badaniu flebograficznym niż UFH [27–29].

Standardową metodą wtórnej profilaktyki DVT jest doustne leczenie antagonistami witaminy K. Ich stosowanie wiąże się jednak z dużym ryzykiem krwawienia, interakcji z innymi lekami oraz koniecznością monitorowania laboratoryjnego.

W kilku zakończonych randomizowanych badaniach klinicznych zamiast doustnego antykoagulantu w profilaktyce wtórnej zastosowano LMWH. W badaniu przeprowadzonym przez Pini i wsp. zastosowano enoksaparynę w dawce 4000 j.m. raz dziennie, natomiast w badaniu Dasa i wsp. dalteparinę w dawce 5000 j.m./24 h. W obu badaniach grupę kontrolną stanowili chorzy leczeni warfaryną (INR 2,0–3,0). W badaniach tych wykazano mniejszą statystycznie częstość powikłań krwotocznych w grupie leczonej LMWH, ale jednocześnie zwiększoną częstość nawrotów DVT w tej grupie chorych [30, 31].

Badania Gonzalesa-Fajardo i wsp. z użyciem w profilaktyce wtórnej enoksaparyny 4000 j.m. raz dziennie oraz Lopez-Beret z nadroparyną w dawce dostosowanej do masy ciała podawaną 2 razy dziennie wykazały skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania oraz zmniejszenie częstości niewydolności zastawek żył głębokich w odniesieniu do doustnych antykoagulantów [32, 33].

Polskie badanie przeprowadzone przez Łopaciuka i wsp. [19] z zastosowaniem nadroparyny w profilaktyce wtórnej w porównaniu z acenokumarelem w okresie 3 miesięcy wykazało, że nadroparyna w dawce 85 j.m./kg raz dziennie była równie skuteczna i bezpieczna jak doustny antykoagulant. W tym badaniu zwrócono również uwagę na chorych z nowotworami złośliwymi, jednak nie postawiono wniosków dotyczących oceny skuteczności ani przeżywalności między innymi z powodu małej liczby pacjentów w tej grupie uczestniczących w badaniu.

W badaniu przeprowadzonym przez Koopmana i wsp. [34] nie wykazano przewagi nadroparyny nad UFH stosowaną w leczeniu DVT w odniesieniu zarówno do nawrotów zakrzepicy, jak i przeżywalności chorych z nowotworami.

W badaniu *Clinical Leaders Of Thrombosis* (CLOT) porównano dalteparinę stosowaną w dawce leczniczej 200 j.m./kg mc. przez miesiąc, a następnie 75–83% pełnej dawki stosowane przez 5 miesięcy w odniesieniu do grupy, w której po 5–7 dniach stosowania daltepariny w dawce 200 j.m./kg łącznie z doustnym antykoagulantem profilaktykę wtórną prowadzono za pomocą doustnych antykoagulantów. Po 6 miesiącach obserwacji wykazano w nim mniejsze ryzyko nawrotu DVT, przy podobnym ryzyku krwawień oraz zgonów spowodowanych progresją nowotworu [15]. W badaniu przeprowadzonym przez Kakkara [35] dawka bemiparyny w leczeniu utrzy-

tiens (8%) in the group treated with LMWH, while in our present study this percentage was estimated at 10% [15]. In Łopaciuk's study, the recurrence rate in a 3-month observation period, in a population undergoing nadroparin treatment, leveled at 7.1%, without taking into consideration malignant diseases [19].

There is no study in the available literature which originally investigates venous flow disturbances in patients with cancer by means of venography or USG-doppler. In the majority, after the initial DVT confirmation, a sonographic or venographic check-up was carried out only in cases of symptomatic thrombosis [1, 15, 19, 34–37]. Currently, some new prospective trials are pending.

The fact of using variable doses of LMWH in a secondary prophylaxis is likely to draw attention. First reports assumed a fixed enoxaparin dose of 4000 IU once daily and that of dalteparin at 5000 IU once daily [30–31]. In recent studies, a fixed bodyweight-independent LMWH dose was also administered. In the trial in which bemiparin was administered it was 3500 IU daily [37]. There are also reports of the administration of much stronger and higher doses, *e.g.* 10,000 IU once daily [38]. In the Polish multicentered study, a bodyweight-dependent once daily dose of 85 IU per 1 kg of nadroparin, was administered [19]. Lee *et al.* in the CLOT study, which analyzed LMWH influence in secondary prophylaxis, administered dalteparin in a once daily dose of 10,000 IU for one month and then bodyweight-dependent dose of 10,000 IU to 18,000 IU once daily.

Our own data confirms Łopaciuk's *et al.* observation, that a prophylactic dose at a level of half of a therapeutic dose is safe with reference to patients without malignant disease.

In both groups, during a 6-month period of observation, complete venous system recanalization was not reached, which may prove too low a level of anticoagulation.

In Gonzales-Fajardo's study, the dynamics of thrombus reduction, thus the increase of vessel recanalization was 49.4% after 3 months [32]. In our study, the percentage change was at level of 40.2–57.6%. In another study, the recanalization ratio in a group undergoing bemiparin treatment was 81.5% after 3 months [35].

In the present study, no differences in blood flow between the SG and CG, during any period, were found. This means that the dynamics of venous system recanalization might be independent from coexisting neoplastic disease.

A retrospective analysis of different DVT treatment trials, which took cancer patients into consideration, showed that in LMWH groups survival rates were prolonged in comparison to UFH groups.

Reports of LMWH influence on survival rates in patients with malignancies were based mainly on statistical research. Interest in LMWH influence on tumours biology brought about the acknowledgement of a series of mechanisms which might affect the spread of cancer. One of the possible routes of getting results is associated with the anticoagulative effect and suppression of the building of thrombus and fibrin in the way activated

mywała się na poziomie 115 j.m./kg na 24 godziny następnie niezależnie od masy ciała 3500 j.m. anty-Xa.

Uzyskane przez autorów niniejszej pracy wyniki nawrotu/progresji zakrzepicy są zbliżone z doniesieniami innych autorów. W badaniu CLOT nawrót DVT stwierdzono u 27 spośród 336 chorych (8%) w grupie leczonej LMWH (w badaniu przeprowadzonym przez autorów odsetek ten wyniósł 10%) [15]. W badaniu Łopaciuka liczba nawrotów w 3-miesięcznej obserwacji w populacji leczonej nadroparyną bez uwzględnienia choroby nowotworowej utrzymywała się na poziomie 7,1% [19].

W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele badań, które z założenia analizują zmiany przepływu żylnego za pomocą flebografii lub USG-doppler w grupie chorych z chorobą nowotworową. Najczęściej po wstępnym potwierdzeniu DVT, kontrolę ultrasonograficzną lub flebograficzną przeprowadzano tylko w wypadku wystąpienia klinicznych objawów zakrzepicy [1, 15, 19, 34–37]. Obecnie prowadzone są kolejne prospektywne badania, w których ocenia się działanie heparyn drobnocząsteczkowych u osób z DVT i chorobą nowotworową.

Uwagę zwraca fakt stosowania bardzo różnych dawek we wtórnej profilaktyce z użyciem LMWH. Pierwsze doniesienia przyjmowały stałą dawkę dla enoksyparyny 4000 j.m. raz dziennie, dalteparyny 5000 j.m. raz dziennie [30–31]. Także w nowszych badaniach stosowano stałą dawkę LMWH niezależnie od masy ciała (w badaniu z użyciem bemiparyny było to 3500 j.m. raz dziennie) [37]. Istnieją doniesienia na temat stosowania zdecydowanie większych dawek, czyli 10 000 j.m. raz dziennie [38]. W polskim, wieloośrodkowym badaniu stosowano dawkę nadroparyny w zależności od masy ciała, czyli 85 j.m./kg raz dziennie [19]. Lee i wsp. [15] w badaniu CLOT analizującym wpływ LMWH wykorzystywanych we wtórnej profilaktyce stosował dawkę 10 000 j.m. dalteparyny raz dziennie przez miesiąc, a następnie dawkę zależną od masy ciała od 10 000 j.m. do 18 000 j.m. raz dziennie.

Wyniki własne potwierdzają spostrzeżenia Łopaciuka i wsp., że dawka profilaktyczna na poziomie połowy dawki leczniczej jest bezpieczna dla osób bez choroby nowotworowej.

W 6-miesięcznej obserwacji w obu badanych grupach nie doszło do całkowitego udrożnienia układu żylnego, co może świadczyć o zbyt niskim poziomie antykoagulacji lub wpływie współistnienia w tej grupie chorych innych czynników, takich jak chemioterapia, odwodnienie czy unieruchomienie. W badaniu przeprowadzonym przez Gonzales-Fajardo dynamika zmniejszania ilości skrzepliny, a więc zwiększania drożności naczynia, po 3 miesiącach była na poziomie 49,4% [32]. W badaniu przeprowadzonym przez autorów zmiana procentowa była na poziomie od 40,2 do 57,6%. Według innych autorów wskaźnik rekanalizacji po 3 miesiącach leczenia bemiparyną był na poziomie 81,5% [35].

W przeprowadzonym badaniu nie wykazano różnic w przepływie między grupą badaną a grupą kontrolną w żadnym z ocenianych okresów. Oznacza to, że dynamika procesu udrażniania układu żylnego (rekanalizacji) może być niezależna od współistnienia procesu nowotworowego.

by the neoplastic cells. The blocking of intravessel malignant cell deposition, and due to that the inhibition of metastases formation, is another potential mechanism. Moreover, the extracoagulable effect of heparin is based on hampering growth factors and extracellular matrix protein function, which in consequence affects neoplastic cell proliferation and migration, as well as tumour angiogenesis. Furthermore, inhibiting the effect of heparin on the expression of oncogenes and the influence on the enzymatic system were displayed. Yet out of such a wide possible LMWH effect, the final influence on cancer is unpredictable and needs further study.

In conclusion, LMWH used in secondary prophylaxis in half of the therapeutic dose is safe and an efficacious alternative to oral anticoagulants. The lack of complete venous vessel recanalization shows the necessity of further study on a heparin dosages, the duration of secondary prophylaxis and other procoagulation factor influences, as well as on the efficacy of other treatment methods *e.g.* venous thrombectomy.

Retrospektywna analiza badań dotyczących leczenia DVT, w których uwzględniono pacjentów z chorobą nowotworową, wykazała wydłużenie okresu przeżycia w grupach leczonych LMWH w porównaniu z chorymi leczonymi UFH [35]. Doniesienia o wpływie heparyn drobnocząsteczkowych na przeżywalność osób z chorobami nowotworowymi głównie opierały się na ocenie statystycznej średniego czasu przeżycia. Następnym zainteresowania wpływem LMWH na biologię nowotworów było poznanie wielu mechanizmów, w jaki mogą one wpływać na szerzenie się choroby nowotworowej. Jedną z możliwych dróg oddziaływania wiąże się z efektem antykoagulacyjnym i hamowaniem tworzenia trombin i fibryny na drodze indukowanej przez komórki nowotworowe. Innym potencjalnym mechanizmem jest hamowanie osadzania się wewnątrznaczyniowych komórek nowotworowych i dzięki temu hamowanie powstawania przerzutów. Ponadto pozakrzepiwe działanie heparyny polega na utrudnianiu działania czynników wzrostu i białek macierzy pozakomórkowej, czego konsekwencją jest wpływ na proliferację i migrację komórek nowotworowych, a także na angiogenezę w samym guzie. Ponadto wykazano działanie hamujące heparyn na ekspresję onkogenów i wpływ na system enzymatyczny. Jednak właśnie z powodu tak szerokiego spektrum możliwego oddziaływania LMWH ostateczny wpływ na nowotwór jest obecnie niemożliwy do przewidzenia i wymaga dalszych badań [39].

Podsumowując, można stwierdzić, że LMWH stosowane w profilaktyce wtórnej w dawce równej połowie dawki leczniczej są bezpieczną i skuteczną alternatywą dla doustnych antykoagulantów. Fakt braku pełnej rekanalizacji naczyń żylnych wskazuje na konieczność dalszych badań nad dawką heparyny stosowanej w profilaktyce wtórnej, nad okresem jej trwania, wpływem innych czynników działających prozakrzepowo, ale także nad alternatywnymi sposobami leczenia, jak na przykład trombektomia.

Piśmiennictwo (References)

1. Prandoni P. Deep vein thrombosis and occult cancer. *Ann Med.* 1993; 25: 447.
2. Luzzatto G, Schafer AI. The pretrombotic state in cancer. *Semin Oncol.* 1990; 17: 147–159.
3. Hu T, Bach RR, Horton R *et al.* Procoagulant activity in cancer cells is dependent on tissue factor expression. *Oncology Res.* 1994; 6: 321–327.
4. Gordon SG. Cancer procoagulant. *Eth Enzymol.* 1994; 244: 568–583.
5. Cavanaugh PG, Sloane BF, Bajkowski AS. Purifikation and charakterisation of platelet aggregating activity from tumor cells. *Throm Res.* 1985; 37: 306–309.
6. Pineo GF, Rogoeni E, Halton M. The activation of coagulation by extracts of mucus: a possible pathway of intravascular coagulation accompanying adenocarcinomas. *J Lab Clin Med.* 1973; 82: 255–264.
7. Zacharski L, Wojtukiewicz M, Constantini V *et al.* Anticoagulans as cancer therapy. *Seminar Throm Hemost.* 1992; 18: 104–116.
8. Constantini V, Zacharski L, Bemoli V *et al.* Fibrinogen deposition and macrophage-associated fibrin formation in malignant and non-malignant lymphoid tissue. *J Lab Clin Med.* 1992; 119: 124–131.
9. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost.* 1992; 18: 353–372.
10. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Chest* 1995; 16: 235–251.
11. Wojtukiewicz M, Rybałowski M. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej. *Medipress Onkologia — Leczenie wspomagające* 2003; 4: 3–10.
12. Krasinski Z, Oszkinis G, Gabriel M *et al.* Using LMWH in patients with DVT and undiagnosed malignant disease. *Phlebology* 99, Rabe E *et al.* *Viavital*, Koeln 1999; 87–88.
13. Krasinski Z, Oszkinis G, Gabriel M *et al.* Wyniki leczenia zakrzepicy żył głębokich heparyną drobnocząsteczkową. In: *Wybrane Zagadnienia z Chirurgii*, Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, 1999; T. II: 42–46.
14. Levine M, Gent M, Hirsh L. A comparison of low molecular weight heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 677.
15. 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.
16. Wojtukiewicz M, Rucińska M. Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory: implikacje kliniczne. *Nowotwory* 1999; 49: 381–391.
17. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J *et al.* 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, 15: 1729–1735.
18. Levin M. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Hemostat.* 1997; 78: 133–136.
19. Łopaciuk S *et al.* LMWH versus acenocumarol in the secondary prophylaxis of DVT. *Thromb. Haemost.* 1999; 81: 26–31.
20. Green D, Hull RD, Brant R *et al.* Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339: 1476.
21. Green D, Hirsh J, Heit J *et al.* Low molecular weight heparin: a critical analyses of clinical trials. *Pharmacol Rev.* 1994; 46: 89–109.
22. Lee A. The role of LMWH in the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2003; 9: 351–355.
23. Marder VJ, Soulen RL, Atcharkartarn V *et al.* Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med.* 1977; 89, 5: 1018–1029.
24. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H *et al.* Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 1541–1546.
25. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF *et al.* Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992; 326: 975–982.
26. Rocha E., Martinez-Gonzalez M., Montes R *et al.* Do low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep vein thrombosis? A metaanalysis. *Hematologica* 2000, 85: 935–942.
27. Duroux P. A Collaborative European Multicentre Study: a randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1991; 65: 251–256.
28. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR *et al.* Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441–445.
29. Łopaciuk S, Meissner AJ, Filipecki S *et al.* Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish multicenter trial. *Thromb Haemost.* 1992; 68: 14–18.
30. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattachini C *et al.* Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994; 72: 191–197.
31. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA *et al.* Low molecular weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent thromboembolism: a randomized trial. *World Journal of Surgery* 1996; 20: 521–526.
32. Gonzales-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J *et al.* Venographic comparison of subcutaneous LMWH with oral anticoagulant therapy in long term treatment of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1999; 30: 283–292.
33. Lopez-Beret *et al.* LMWH versus oral anticoagulants in the long term treatment of DVT. *J Vasc Surg.* 2001; 33: 77–90.
34. Koopman MMW, Prandoni P, Piovello F *et al.* Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med.* 1996; 334: 682–687.
35. Kakkar VV, Gebska M, Kądzioła Z *et al.* LMWH In acute and long term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Hemost.* 2003; 89: 674–680.
36. Chapman TM, Goa KL. Bemiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs* 2003; 63: 2357–2377.
37. Cosgrove R *et al.* Improved Cancer mortality with LMWH treatment: a Review of the Evidence. *Semin Thromb Hemost.* 2002; 1: 79–87.
38. Monrreal M, Lafoz E, Olive A *et al.* Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular-weight-heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contradictions to coumarin. *Thromb Haemost.* 1994; 71: 7–11.
39. Smorenburg S., Van Noorden C. The complex effect of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev.* 2001; 53: 93–105.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr. med. Zbigniew Krasinski
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń
ul. Długa 1/2, 60–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–41
e-mail: zbigniew.krasinski@onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.12.2004 r.