

Profilaktyka i leczenie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową

Prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism

Krystyna Zawilska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań
 Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB, Poznań

Streszczenie

Zachorowalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE) wśród pacjentów z aktywną chorobą nowotworową jest 4–8-krotnie większa niż w ogólnej populacji. Profilaktyka przeciwzakrzepowa zmniejsza liczbę objawowych incydentów VTE, zwiększa jednak ryzyko powikłań krwotocznych. Niezbędne są dalsze badania, które umożliwią określenie indywidualnego ryzyka zakrzepowego u poszczególnych chorych na różne nowotwory zależnie od typu nowotworu, stopnia zaawansowania i rodzaju leczenia. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana u wszystkich hospitalizowanych z powodu nowotworu pacjentów, o ile nie zagrażają im ciężkie powikłania krwotoczne. Pacjenci leczeni ambulatoryjnie nie wymagają rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jest ona natomiast wskazana u wybranych osób ze znacznie zwiększonym zagrożeniem zakrzepowym. W chorobie nowotworowej ryzyko nawrotu VTE jest 2–3-krotnie zwiększone w porównaniu z osobami bez nowotworu. W leczeniu VTE u chorych na nowotwory przedłużone stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych jest preferowane w porównaniu z antagonistami witaminy K. W niniejszej pracy omówiono także rolę, jaką mogą obecnie odegrać nowe doustne leki przeciwkrzepliwe w leczeniu zakrzepicy związanej z nowotworami. Częstość występowania zakrzepicy żył powierzchownych i ewentualna rola tej choroby, jako znacznika ukrytej choroby nowotworowej, wymaga dalszych badań. W grupie pacjentów z samoistną VTE prawdopodobieństwo wykrycia utajonej choroby nowotworowej jest większe niż w przypadkach VTE związanej ze znanym czynnikiem ryzyka. Nie ustalono, czy istnieją istotne różnice w rokowaniu między grupą pacjentów poddanych podstawowej diagnostyce w kierunku ukrytej choroby nowotworowej a grupą intensywnie diagnozowaną. Wyjaśnienia wymaga problem, czy intensywne diagnozowanie zmniejsza u tych chorych śmiertelność z powodu nowotworu i czy jest ono uzasadnione kosztowo.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka przeciwzakrzepowa, heparyna drobnocząsteczkowa, nowe doustne leki przeciwkrzepliwe, ukryta choroba nowotworowa, zakrzepica żył powierzchownych

Hematologia 2014; 5, 3: 228–238

Abstract

Large studies suggest that patients with active cancer experience a 4- to 8-fold increase in venous thromboembolism (VTE) compared with the general population. Thromboprophylaxis was reported to significantly reduce the incidence of symptomatic venous thrombosis, however, this treatment was also associated with an increase in bleeding events. Therefore future studies need to be targeted at development and validation of prediction models to categorize cancer patients into high or low risk of venous thrombosis, depending on tumor site, histology, stage, and type of treatment. In accordance with current guidelines thromboprophylaxis should be routinely administered to all hospitalized cancer patients who do not present an increased risk of bleeding. It should be targeted only to ambulatory cancer patients receiving chemotherapy with a high risk of VTE, which outweighs the risk of bleeding events. The overall risk of recurrent venous thrombosis in patients who suffered once from VTE is approximately two- to threefold increased compared with non-cancer patients. In the treatment of VTE low-molecular-weight heparins have supplanted vitamin K antagonists as the preferred long-term treatment for VTE in cancer patients. An approach to the use of new oral anticoagulants in cancer-associated thrombosis, will be reviewed as well. The incidence of superficial vein thrombosis in cancer patients has not been studied. Whether superficial vein thrombosis should be seen as a marker of occult cancer is also controversial. Patients with an idiopathic VTE have a higher risk of detection of an occult cancer than patients with a venous thrombotic event secondary to a provoking risk factor. The effect of extensive screening in idiopathic VTE patients on prognosis remains elusive. Further studies are needed to investigate whether screening procedures affect cancer-related mortality and are cost-effective.

Key words: neoplastic disease, venous thromboembolism, thromboprophylaxis, low-molecular-weight heparin, new oral anticoagulants, occult cancer, superficial vein thrombosis

Hematologia 2014; 5, 3: 228–238

Wprowadzenie

Żyłne powikłania zakrzepowe — zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*), zakrzepica żył trzewnych, żył kończyn górnych i innych wspólnie określane mianem żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) — występują u 4–20% chorych na nowotwory i są drugą pod względem częstości przyczyną zgonu w tej grupie chorych (po samym nowotworze), znacznie pogarszając rokowanie [1–3]. W analizie obejmującej ponad 66 000 hospitalizowanych pacjentów z nowotworami roczna zachorowalność na VTE wynosiła 12,3/1000, natomiast w populacji ogólnej nie przekracza 2/1000. Największe zagrożenie zakrzepowe wiąże się z rakiem trzustki (17–57%), guzami mózgu (20–30%), rakiem jelita grubego (5–12%) i rakiem żołądka (10–15%) [4]. W przeprowadzonym niedawno w Wielkiej Brytanii badaniu populacyjnym wykazano, że w okresie obserwacji VTE wystąpiła u 6353/577 000 osób z grupy kontrolnej oraz u 3352/83 000 pacjentów z chorobą nowotworową, co stanowi 13,9 zachoro-

wań/1000 pacjentolat (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 13,4–14,4) i przekłada się na 4,7-krotne zwiększenie ryzyka względnego w porównaniu z populacją ogólną. Największe zagrożenie zakrzepowe w tym badaniu także wiązało się z rakiem trzustki — 98 (95% CI 80–119), a najmniejsze z rakiem tarczycy — 3,1 (95% CI 1,5–6,5). Zależało ono również od wieku pacjentów; u osób po 80. roku życia wynosiło 16,9, zaś u chorych poniżej 30. roku życia — 4,9. Ponadto zagrożenie to zależało od czasu, który upłynął od ustalenia rozpoznania nowotworu — wahało się od 75,0 w pierwszych 3 miesiącach do 8,4 w okresie dłuższym niż rok [5].

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa może też poprzedzać rozpoznanie nowotworu. Chorobę nowotworową wykryto u 39% spośród 5451 chorych na zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych, co potwierdzono ultrasonograficznie, przy czym najczęściej występującymi nowotworami w tej grupie były rak płuc (18,5%), jelita grubego (11,8%) i rak piersi (9,0%) [6]. Zagrożenie zwiększa się w postaci uogólnionej nowotworów. W przebiegu chemioterapii zagrożenie zakrzepowe wzrasta

6-krotnie w porównaniu z chorymi bez nowotworu [7]. Konieczność wdrożenia przewlekłego leczenia przeciwnowotworowego stwarza u tych chorych 12-procentowe ryzyko powikłań krwotocznych, a odsetek nawrotów zakrzepicy sięga 21%/rok mimo leczenia [8], często też dochodzi do opóźnienia lub przerwania chemioterapii oraz zwiększenia kosztów leczenia, a także do pogorszenia jakości życia pacjentów. Wykazano, że rozpoznanie nowotworu w tym samym czasie, co epizodu VTE lub w ciągu roku od niego, wiąże się z 3-krotnym wzrostem rocznej śmiertelności. Tylko 12% chorych, u których wystąpiła VTE, przeżywa więcej niż rok (36% pozostałych chorych) [9].

W ostatnich latach okazało się, że w chorobie nowotworowej stosunkowo często dochodzi do VTE, przebiegającej skąpoobjawowo w obrazie klinicznym, wykrywanej przypadkowo podczas wykonywania badań obrazowych mających na celu określenie stopnia zaawansowania nowotworu albo ocenę skutków terapii przeciwnowotworowej. Ten typ zakrzepicy określa się jako „incydentalną” [10]. Nie jest adekwatnym dawniej stosowane określenie „bezobjawowa VTE”, gdyż u 75% pacjentów z chorobą nowotworową przypadkowo wykryta PE powodowała objawy kliniczne — najczęściej zmęczenie i duszność, znacznie większe niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej [11]. Wykazano, że u chorych na raka trzustki incydentalna VTE stanowiła 21,4% przypadków DVT, 33,3% PE i 100% zakrzepicy żył trzewnych [12]. Incydentalną VTE wykrywa się u 4–8% hospitalizowanych pacjentów z nowotworami i w 1,5–3,4% badań obrazowych pacjentów ambulatoryjnych poddawanych diagnostyce z powodu choroby nowotworowej [13]. Skutki zachorowania na incydentalną i objawową VTE u chorych na nowotwory są podobne; obie postaci zakrzepicy są niezależnymi czynnikami ryzyka nawrotów VTE i skrócenia czasu życia pacjentów [14].

Czynniki ryzyka VTE w chorobie nowotworowej

Problemem niezwykle ważnym w praktyce klinicznej jest identyfikacja pacjentów z chorobą nowotworową, u których istnieje zwiększone zagrożenie zakrzepowe i byłaby wskazana odpowiednia profilaktyka przeciwzakrzepowa. W tym celu wprowadzono skale ocen ryzyka zakrzepowego i poszukuje się biomarkerów zagrożenia zakrzepicą. Uznane czynniki zagrożenia zakrzepowego to przebyta VTE, unieruchomienie, leczenie hormonalne (tamoksyfen, toramifen), stosowanie inhibitorów

angiogenezy — talidomidu, lenalidomidu, lub bewacyzumabu. Leczenie tamoksyfenem zwiększa w raku piersi zagrożenie zakrzepowe 2–5-krotnie, przy czym poważne powikłania tego rodzaju występują u około 1% leczonych. Ryzyko zakrzepicy żyłnej okazało się szczególnie duże u kobiet po menopauzie, u których stosowano chemioterapię skojarzoną z tamoksyfenem. Zagrożenie zakrzepowe jest natomiast o połowę mniejsze, jeśli zamiast tamoksyfenu stosuje się inhibitor aromatazy — anastrozol, letrozol lub egzemestan [15]. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 7,3% kobiet z rakiem piersi leczonych bewacyzumabem, niezależnie od dawki (2,5 mg/kg mc./tydz. lub 5 mg/kg mc./tydz.) [16]. Czynnikiem ryzyka zakrzepicy żyłnej u chorych na nowotwory jest stosowanie stymulatorów erytropoezy. Metaanaliza 35 badań obejmujących 6769 chorych dowiodła, że u leczonych erytropoetyną lub darbepoetyną ryzyko wystąpienia VTE zwiększyło się o 67% [17]. Zwiększoną częstość zakrzepicy żyłnej niedawno stwierdzono także u leczonych cisplatyną [18]. Do wystąpienia DVT kończyn górnych i związanych z nią powikłań — PE i sepsy — u chorych na nowotwory predysponuje obecność centralnego cewnika. Ryzyko objawowej zakrzepicy jest jednak stosunkowo niewielkie — dotyczy 2–4% chorych [19].

Dla chorych poddawanych chemioterapii Khorana i wsp. [20] opracowali skalę oceny ryzyka VTE w chorobie nowotworowej (tab. 1). Przydatność skali Khorana sprawdzono w badaniu prospektywnym w grupie 819 leczonych

Tabela 1. Skala ryzyka powikłań zakrzepowych u pacjentów rozpoczynających ambulatoryjną chemioterapię z powodu choroby nowotworowej według Khorana (źródło [19])

Table 1. The venous thromboembolism Khorana risk score model for ambulatory cancer patients initiating chemotherapy (source [19])

Charakterystyka pacjenta	Liczba punktów
Lokalizacja nowotworu:	
• żołądek, trzustka (bardzo duże ryzyko)	2
• płuca, chłoniaki, narządy rodne, pęcherz moczowy (duże ryzyko)	1
Liczba płytek krwi przed chemioterapią ≥ 350 G/l	1
Liczba leukocytów przed chemioterapią > 11 G/l	1
Stężenie hemoglobiny przed chemioterapią < 10 g/dl i/lub planowane stosowanie erytropoetyny	1
Wskaźnik masy ciała (BMI, <i>body mass index</i>) ≥ 35 kg/m ²	1

Ocena: 0 pkt. — małe ryzyko; 1–2 pkt. — średnie ryzyko; ≥ 3 pkt. — duże ryzyko

pacjentów z chorobą nowotworową, którzy byli poddani trwającej 6 miesięcy obserwacji. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 9,4% pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowym (≥ 3 pkt.), u 3,8% w grupie średniego ryzyka (1–2 pkt.) i u 1,5% pacjentów z grupy małego ryzyka (0 pkt.) [21]. W następnych latach w sumie skalę Khorany zvalidowano u 10 694 pacjentów z nowotworami, między innymi wśród uczestników badań SAVE-ONCO i PROTECHT [22, 23]. Skalę wzbogacono o dodatkowe biomarkery zagrożenia nowotworowego, do których należą stężenie dimeru D ($> 1,44$ mg/ml) i stężenie rozpuszczalnej P-selektyny ($> 53,1$ ng/ml). W prospektywnym badaniu grupy pacjentów z nowo rozpoznany nowotworem po 6 miesiącach obserwacji na VTE zachorowało 35% pacjentów obarczonych dużym ryzykiem zakrzepowym (> 5 pkt.), 10,3% cechujących się umiarkowanym ryzykiem (3 pkt.) i 1% pacjentów, u których ryzyko to było małe (0 pkt.) [21].

Zwiększone stężenie dimeru D ($> 0,3$ mg/l) stwierdzono u 20% (95% CI 12–31%) pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego, u których w ciągu trwającej rok obserwacji po zabiegu wystąpiła VTE oraz u tylko 5% (95% CI 12–31%) pozostałych pacjentów z tej grupy (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 6,53; 95% CI 1,58–27,0) [24]. W rejestrze CATS (*Vienna Cancer and Thrombosis Study*) stężenie dimeru D powyżej 75. percentyla ($> 1,44$ μ g/ml) wiązało się ze zwiększonym zagrożeniem zakrzepowym (HR 2,2; 95% CI 1,3–3,6; $p = 0,003$) [25]. Należy jednak podkreślić dużą częstość zwiększonego stężenia dimeru D w nowotworach i brak ustalonego punktu odcięcia dla zagrożenia zakrzepowego.

Zwiększoną zawartość czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*), fizjologicznego inicjatora kaskady krzepnięcia *in vivo*, wykrywano w wielu nowotworach. Do krążenia TF uwalnia się w ujemnie naładowanych mikrocząstkach, które są fragmentami błon różnych komórek. Zawartość TF oznacza się immunoelektroforetycznie, immunohistochemicznie, jako prokoagulacyjną aktywność mikrocząstek lub metodą immunocytochemii przepływową. Wykazano, że zwiększone stężenie TF u chorych na raka trzustki koreluje z czasem przeżycia — średnie przeżycie określone u 117 pacjentów wynosiło 98,5 dnia przy wysokim stężeniu TF, a 231 dni przy jego niskim stężeniu ($p < 0,0001$). Stwierdzono także korelację między stężeniem TF i dimeru D oraz liczbą leukocytów [26]. W niedawno opublikowanych wynikach badania obejmującego dużą grupę

chorych na różne rodzaje nowotworów (trzustki, mózgu, jelita grubego i żołądka) nie stwierdzono natomiast zależności między aktywnością TF zawartego w mikrocząstkach a zachorowalnością na VTE. Zwiększona aktywność TF w raku trzustki pozwalała natomiast przewidzieć agresywny przebieg tego nowotworu [27]. Jak dotąd, żadna z metod oznaczania TF nie jest wystandaryzowana, podobnie jak innych potencjalnych biomarkerów zagrożenia zakrzepowego w nowotworach — rozpuszczalnej P-selektyny lub fragmentu protrombiny F1+2. Konieczne są dalsze badania i ewentualne opracowanie przydatnych klinicznie metod ich oznaczania.

Profilaktyka VTE

Chorzy na nowotwory leczeni w szpitalu

Chorzy na nowotwory stanowili tylko niewielką część uczestników (5–15%) badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) (enoksaparyna 40 mg/d., dalteparyna 5000 j.m./d. podskórnie [s.c., *subcutaneous*] albo fondaparinuks 2,5 mg/d. s.c.) u chorych hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych, a zagrożenie powikłaniami krwotocznymi jest u nich większe. Do badań z zastosowaniem riwaroksabanu, dabigatranu lub apiksabanu włączano również chorych na nowotwory, ale ich odsetek wahał się tylko w granicach 4,7–6,8% całej badanej populacji. Dlatego dokładniejsza ocena relacji między skutecznością a bezpieczeństwem profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory leczonych zachowawczo w warunkach szpitalnych wymaga dalszych badań. Z aktualnych wytycznych Amerykańskiego Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej (ACCP, *American College of Chest Physicians*) i Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) wynika, że u chorych tych należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową metodami farmakologicznymi i/lub mechanicznymi jak u pacjentów z ostrymi chorobami o dużym ryzyku zakrzepowym leczonymi zachowawczo [28, 29]. Pacjenci nieobciążeni dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych powinni w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej otrzymywać jeden z następujących leków s.c.:

- dalteparyna 5000 j.m. co 24 godziny;
- enoksaparyna 40 mg co 24 godziny;
- nadroparyna 3800 j.m. co 24 godziny, u osób o masie ciała ponad 70 kg 5700 j.m. co 24 godziny;

- heparyna niefrakcjonowana 5000 j.m. co 8 godzin;
- fondaparinuks 2,5 mg co 24 godziny.

Wskazane jest jednoczesne stosowanie profilaktyki mechanicznej za pomocą pończoch o stopniowanym ucisku lub urządzenia do przerywanego ucisku pneumatycznego kończyn dolnych (IPC, *intermittent pneumatic compression*). Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych, związanych ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych, to: wiek powyżej 75 lat, przebyte krwawienie, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, małopłytkowość, przebyty udar mózgu, cukrzyca, niedokrwistość, leczenie przeciwplatek, zmniejszona sprawność fizyczna, niedawno przebyty zabieg operacyjny, częste upadki, nadużywanie alkoholu. Zwiększenie ryzyka krwawienia związanego z czynnikami ryzyka będzie zależało od: stopnia nasilenia czynnika ryzyka (np. umiejscowienie i liczba przerzutów nowotworowych, liczba płytek krwi), związku czasowego (np. czas od zabiegu operacyjnego lub przebytego krwawienia) i skuteczności leczenia przyczyny poprzedniego krwawienia (np. z górnego odcinka przewodu pokarmowego). U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zaleca się profilaktykę metodami mechanicznymi — przynajmniej początkowo, aż ryzyko krwawienia się zmniejszy. Profilaktykę farmakologiczną należy stosować przez 7–14 dni, a u chorych z utrzymującymi się czynnikami ryzyka zakrzepowego powinno się ją przedłużyć, a także zalecić noszenie prawidłowo dobranych pończoch uciskowych. Według niedawno opublikowanych zaleceń międzynarodowej grupy ekspertów pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą LMWH, heparyny niefrakcjonowanej lub fondaparinuksu jest też wskazana u niektórych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną leczonych L-asparaginazą (dzieci i dorosłych), zależnie od liczby płytek krwi, aktywności antytrombiny, stężenia fibrynogenu i czynności nerek [30].

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej z powodu nowotworu, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, powinno się — według zaleceń ACCP — stosować przedłużoną do 4 tygodni profilaktykę farmakologiczną za pomocą LMWH. Pacjenci obciążeni dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych lub u których przewiduje się, że skutki krwawienia mogą być szczególnie groźne, wymagają profilaktyki mechanicznej, najlepiej IPC, aż do zmniejszenia ryzyka krwawienia i rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej [28]. Według zaleceń międzynarodowej

grupy ekspertów profilaktyka u chorych z nowotworami powinna się rozpoczynać 12 lub 2 godziny przed zabiegiem i trwać co najmniej 7–10 dni, a u chorych cechujących się dużym ryzykiem zakrzepowym i małym ryzykiem krwotocznym po zabiegach wymagających laparotomii profilaktykę tę należy przedłużyć do 4 tygodni. Profilaktyka przeciwzakrzepowa jest również wskazana w związku z zabiegami przeprowadzanymi metodą laparoskopową [30]. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 80 000/ μ l można stosować profilaktykę farmakologiczną VTE bez ograniczeń. Jeśli jednak liczba płytek jest mniejsza niż 80 G/l, to decyzja w tej sprawie wymaga indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowego i ryzyka powikłań krwotocznych [30].

Chorzy na nowotwory leczeni ambulatoryjnie

Obecnie leczenie chorych na nowotwory coraz częściej odbywa się w warunkach ambulatoryjnych. W związku z tym coraz większy odsetek żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych dotyczy tych właśnie pacjentów. W 2011 roku w Stanach Zjednoczonych wśród 17 000 zachorowań na VTE związanych z chorobą nowotworową było 78,3% pacjentów ambulatoryjnych, a tylko 21,7% leczonych szpitalnie [10]. Niedawno opublikowano zestawienie zbiorcze 9 prób klinicznych obejmujących ponad 3500 pacjentów poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych [31]. Wykazano, że stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej przyczynia się do obniżenia częstości objawowej VTE (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,62; 95% CI 0,41–0,93), zwiększa jednak, nieznamienne w porównaniu z grupą kontrolną, częstość poważnych powikłań krwotocznych. Nie stwierdzono różnic w częstości PE, bezobjawowej VTE, „małych” krwawień i rocznej śmiertelności. Stosowanie doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K nie zmniejszyło częstości VTE, wiązało się natomiast z ciężkimi powikłaniami krwotocznymi. Zdaniem autorów konieczne są dalsze badania oceniające relację skuteczność-bezpieczeństwo LMWH w tej grupie chorych. Agnelli i wsp. z grupą SAVE-ONCO zastosowali semuloparynę (półsyntetyczna ultra-LMWH o masie cząsteczkowej 2000–3000 Da) w dawce 20 mg raz/dobę s.c. u ponad 1600 pacjentów z guzami litymi, poddawanych chemioterapii. Podczas leczenia trwającego średnio 3,5 miesiąca w grupie semuloparyny wystąpiło mniej incydentów VTE w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 1,2% v. 3,4%; HR, 0,36; p < 0,001). Częstość ciężkich powikłań krwotocznych w obu grupach

była porównywalna (1,2% v. 1,1%) [32]. Semuloparyna nie otrzymała jednak akceptacji FDA i została wycofana z rynku przez producenta. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ACCP i ASCO, chorzy na nowotwory leczeni ambulatoryjnie bez dodatkowych czynników ryzyka, nie wymagają rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej [28, 29]. Uznane czynniki zagrożenia zakrzepowego to: przebyta VTE, unieruchomienie, leczenie hormonalne (tamoksyfen, toramifen), stosowanie inhibitorów angiogenezy — talidomidu, lenalidomidu, lub bewacyzumabu. W myśl wytycznych ACCP 2012 — u leczonych ambulatoryjnie chorych z guzem litym i dodatkowymi czynnikami ryzyka VTE i obciążonych małym ryzykiem krwawienia powinno się stosować LMWH w dawce profilaktycznej lub heparynę niefrakcjonowaną w małej dawce. Autorzy wytycznych zwracają jednak uwagę na konieczność przeprowadzenia dalszych randomizowanych badań klinicznych w tej grupie chorych [28, 29]. Z opublikowanych w 2013 roku zaleceń grupy ekspertów wynika, że stosowanie profilaktycznych dawek LMWH może być wskazane u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu raka trzustki lub raka płuc, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest małe. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że profilaktyka małymi dawkami LMWH nie jest skuteczna w raku piersi z przerzutami, a w nowotworach mózgu zwiększa ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych. Profilaktyka VTE jest natomiast zalecana u pacjentów leczonych inhibitorami angiogenezy w skojarzeniu z kortykosteroidami albo chemioterapeutykami [30].

Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego

Profilaktyka VTE u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym jest następująca:

- ≤ 1 czynnik ryzyka zakrzepowego: kwas acetylosalicylowy w dawce 81–325 mg/dobę;
- ≥ 2 czynniki ryzyka zakrzepowego oraz leczenia talidomidem lub lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (≥ 400 mg/mies., doksorubicyną lub poddani polichemioterapii: LMWH w dawce profilaktycznej albo doustny antykoagulant z grupy antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol) z docelowym międzynarodowym wskaźnikiem znormalizowanym (INR, *international normalized ratio*) 2–3.

Obecność cewnika w żyłach centralnych nie jest wskazaniem do rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [28, 33]. Wykazano natomiast, że odsetek powikłań zakrzepowych zależy od lokalizacji cewnika. Najmniej powikłań

zakrzepowych stwierdzono wtedy, gdy cewnik był założony do prawej żyły szyjnej, a jego odcinek dystalny znajdował się na granicy między żyłą główną górną a prawym przedsionkiem [33].

Leczenie VTE u chorych na nowotwory

Metody początkowego leczenia farmakologicznego DVT kończyn dolnych i górnych, a także większości przypadków PE niewysokiego ryzyka, są podobne zarówno u pacjentów z chorobą nowotworową, jak i w pozostałej populacji. U chorych z incydentalną DVT kończyn dolnych lub PE zaleca się takie samo leczenie, jak u podobnych chorych z pełnoobjawową chorobą. Lekami z wyboru w początkowej terapii VTE u chorych na nowotwory są LMWH i fondaparinuks. Dawki leków przeciwkrzepliwych stosowane w leczeniu VTE zestawiono w tabeli 2. Heparyna niefrakcjonowana w dawce dostosowanej do masy ciała jest stosowana u chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); ze względu na krótki czas działania i możliwość łatwego zniesienia działania przeciwkrzepliwego jest też preferowana w niektórych sytuacjach klinicznych (np. zagrożenie powikłaniami krwotocznymi, rozważanie leczenia trombolitycznego).

U chorych na VTE w dobrym stanie ogólnym i z mało nasilonymi objawami klinicznymi, a także u pacjentów z PE bez dysfunkcji oraz bez obecności markerów uszkodzenia prawej komory ryzyko zgonu określa się jako niskie. Pacjenci tacy dobrze reagują na leczenie przeciwkrzepliwie, można ich dość szybko wypisać ze szpitala albo leczyć przeciwkrzepliwie w warunkach ambulatoryjnych z zaleceniem dalszego stosowania LMWH. Minimalne warunki to: stabilny stan kliniczny chorego i prawidłowe podstawowe parametry życiowe, małe ryzyko krwawienia, stężenie kreatyniny w surowicy poniżej $150 \mu\text{mol/l}$ lub klirens kreatyniny ponad 60 ml/min , zapewniony system podawania leków przeciwkrzepliwych i fachowa obserwacja przez dobrze wyszkoloną pielęgniarkę lub lekarza pod kątem powikłań krwotocznych i skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego oraz nawrotu VTE. Obecność balotującej skrzepliny w żyłach biodrowej jest przeciwwskazaniem do leczenia w warunkach ambulatoryjnych przez pierwsze 2–3 dni, ale nie wymaga unieruchomienia w łóżku.

U pacjenta z PE wysokiego ryzyka i u wybranych chorych z rozległą proksymalną zakrzepicą żył głębokich należy niezwłocznie zastosować leczenie trombolityczne albo embolektomię, o ile nie ma

Tabela 2. Dawki heparyn drobnocząsteczkowych i fondaparinuxu stosowane w leczeniu początkowym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka**Table 2.** Treatment of acute deep vein thrombosis and low-risk pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin or fondaparinux

Rodzaj leku	Dawki lecznicze
Dalteparyna	100 j.m./kg mc. co 12 h s.c. 200 j.m./ kg mc. co 24 h s.c. (pojedyncza dawka maks. 18 000 j.m.)
Enoksaparyna	1 mg/kg mc. co 12 h s.c. 1,5 mg/kg mc. co 24 h s.c. (pojedyncza dawka maks. 180 mg)
Nadroparyna	86 j.m./kg co 12 h s.c. 171 j.m./kg co 24 h s.c.
Heparyna niefrakcjonowana	Bolus 80 j.m./kg mc., następnie 18 j.m./kg mc./h i.v. (modyfikacja dawki zależnie od APTT: 1,5–2,5 wartości kontrolnej)
Fondaparinux	Dawka zależna od masy ciała: < 50 kg — 5,0 mg; 50–100 kg — 7,5 mg; > 100 kg — 10 mg s.c. co 24 h

s.c. (subcutaneous) — podskórnie; i.v. (intravenous) — dożylnie; APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

bezwzględnych przeciwwskazań związanych z ryzykiem powikłań krwotocznych. Natomiast wybrani chorzy z PE niewysokiego ryzyka (bez wstrząsu lub hipotensji), u których ryzyko krwawienia jest małe, kwalifikują się do leczenia trombolitycznego zależnie od obrazu klinicznego, zwłaszcza jeśli mimo kilkugodzinnego leczenia heparyną stan chorego się nie poprawia.

U chorych z PE poddanych leczeniu trombolitycznemu postępowaniem z wyboru jest podawanie leku przez żyłę obwodową, a nie przez cewnik umieszczony w tętnicy płucnej. Poleca się stosowanie schematów raczej z szybkim (np. 2 h) niż z długotrwałym (np. 24 h) wlewem leku. Odnosnie do leczenia trombolitycznego ustalono wytyczne stosowania alteplazy, streptokinazy i urokinazy (w Polsce niedostępna). Istnieją dane sugerujące również skuteczność w leczeniu PE tenekteplazy (TNK-t-PA), desmoteplazy (b-PA) i reteplazy (r-PA). Schematy podawania leków trombolitycznych stosowanych w Polsce zestawiono w tabeli 3.

U wybranych chorych z PE i niestabilnością hemodynamiczną, u których nie można zastosować leczenia trombolitycznego z powodu dużego ryzyka krwawienia lub ciężkości stanu klinicznego niepozwalającego czekać na efekt ogólnoustrojowego leczenia trombolitycznego, stosuje się mechaniczną fragmentację lub usunięcie zakrzepu przez cewnik albo chirurgiczną embolektomię płucną, jeżeli są zapewnione odpowiednie warunki techniczne i doświadczony zespół leczący. Embolektomię płucną można też rozważyć u chorych z PE i ruchomą skrzepliną w jamach prawego serca.

U chorych z PE i ostrą DVT w odcinku proksymalnym, u których stosowanie heparyny albo fondaparinuxu w dawce leczniczej jest niemożliwe

lub przeciwwskazane, albo jeśli wystąpi kolejny epizod zakrzepowo-zatorowy mimo prawidłowej antykoagulacji, a także u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym należy rozważyć umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej.

Choroba nowotworowa zwiększa ryzyko nawrotu VTE. Częstość takich nawrotów u chorych na nowotwory otrzymujących w ramach wtórnej profilaktyki doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K wynosi 27,1/100 osobolat i jest znamienne większa niż u pacjentów bez choroby nowotworowej, u których wynosi 9,0/100 osobolat. Częstość poważnych powikłań krwotocznych jest też większa w tej grupie chorych — odpowiednio 12,4% i 4,9% [34, 35].

W celu oceny ryzyka nawrotu VTE u pacjentów z chorobą nowotworową niedawno wprowadzono skalę punktową (tab. 4). Walidujące tę skalę retrospektywne badanie kohortowe objęło 353 pacjentów, którzy przebyli VTE w okresie od 2006 do 2011 roku. W badanej grupie 83% pacjentów otrzymywało LMWH, pozostali zaś warfarynę. Do nawrotu VTE w ciągu pierwszych 6 miesięcy od ostrego incydentu zakrzepowego doszło u 12,4% chorych, przy czym nie było istotnej różnicy zależnej od rodzaju stosowanego leku przeciwkrzepliwego [36]. Wynik walidacji proponowanej skali ryzyka nawrotu okazał się korzystny — nawrót VTE wystąpił u 5,8% pacjentów z grupy małego ryzyka i u 21,4% osób zakwalifikowanych do grupy dużego ryzyka nawrotu.

Ze względu na dużą częstość nawrotów VTE u chorych na nowotwory powszechnie przyjętym standardem terapii pozostaje leczenie przewlekłe trwające co najmniej 6 miesięcy. Stosowanie antagonistów witaminy K jest mało skuteczne w tej grupie chorych i stwarza dodatkowe trudności

Tabela 3. Dawkowanie leków fibrynolitycznych stosowanych w zatorowości płucnej wysokiego ryzyka i w wybranych przypadkach rozległej proksymalnej zakrzepicy żył głębokich**Table 3.** The fibrinolytic agents' dosage in the treatment of high-risk pulmonary embolism or selective cases of proximal deep vein thrombosis

Lek	Schemat przyspieszony (leki podawane <i>i.v.</i>)	Schemat standardowy (leki podawane <i>i.v.</i>)	Dalsze leczenie — UFH podawana <i>i.v.</i>
Alteplaza (rt-PA)	0,6 mg/kg mc./15 min (maks. 50 mg)	100 mg/2 h	UFH w bolusie 80 jm./ /kg mc., następnie 18 jm./ /kg mc./h* pod kontrolą APTT (1,5–2,5 wartości kontrolnej)
Streptokinaza	1,5 mln jm. <i>i.v.</i> /2 h	250 000 jm. <i>i.v.</i> /30 min, następnie 100 000 jm./h/12–24 h	UFH w bolusie 80 jm./ /kg mc., następnie 18 jm./ /kg mc./h** pod kontrolą APTT (1,5–2,5 wartości kontrolnej)

*Zdania ekspertów odnośnie do jednoczesnego podawania UFH i rt-PA są podzielone — w niektórych krajach wymaga się wstrzymania podawania UFH podczas wlewu rt-PA, natomiast w innych oba leki podaje się równocześnie; **podawanie UFH można rozpocząć przed rozpoczęciem leczenia streptokinazą lub urokinazą albo jednocześnie z nim; u chorych otrzymujących ciągły wlew UFH można go wstrzymać podczas wlewu leku trombolitycznego albo kontynuować wg dotychczasowego schematu; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana; rt-PA (*recombinant tissue plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

Tabela 4. Skala oceny ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory według Louzada (źródło [34])**Table 4.** The Louzada prognostic risk score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis (source [34])

Czynnik ryzyka	Liczba punktów
Płeć żeńska	1
Rak płuca	1
Rak piersi	-1
TNM, okres I (<i>tumour node metastasis classification</i>)	-2
Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	1

Ocena: ≤ 0 — małe ryzyko nawrotu; ≥ 1 — duże ryzyko nawrotu

z uwagi na konieczność wykonywania inwazyjnych zabiegów lub małopłytkowość po chemioterapii, które wymagają modyfikacji leczenia. Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego i łaknienia oraz interakcje z innymi lekami powodują, że nie jest łatwo utrzymać INR w granicach terapeutycznych. Ponadto laboratoryjne monitorowanie leczenia doustnym antykoagulantem może być trudne dla chorych po licznych kursach chemioterapii. Dlatego lekami z wyboru w przewlekłej terapii VTE u chorych na nowotwory są LMWH. W badaniu CLOT wykazano 52-procentowe obniżenie ryzyka nawrotu objawowej VTE (z 15% do 7,9%) u 676 chorych na nowotwory ($p = 0,002$) leczonych dalteparyną przez 6 miesięcy [35]. W badaniu tym pacjenci otrzymywali pełną terapeutyczną dawkę

dalteparyny, tj. 200 jm./kg mc./dobę przez pierwszy miesiąc, a następnie 75–80% dawki terapeutycznej przez kolejne 5 miesięcy. Nie stwierdzono różnic w zakresie częstości powikłań krwotocznych i śmiertelności. W celu zapobiegnięcia jednemu nawrotowi VTE należało leczyć dalteparyną 14 chorych. W badaniu *Main-LITE* chorzy na nowotwory otrzymywali terapeutyczne dawki innej LMWH — tinzaparyny przez 3 miesiące. W momencie zakończenia podawania leku nie zaobserwowano różnic pod względem liczby nawrotów VTE, natomiast w grupie leczonych tinzaparyną mniejsza była częstość nawrotów oceniana po 12 miesiącach [37]. W badaniu *CATHANOX* nie dowiedziono różnic w zakresie częstości nawrotów VTE między chorymi na nowotwory leczonymi enoksaparyną w dawce 1,5 mg/kg mc./dobę a warfaryną. W grupie przyjmujących enoksaparynę było jednak znamienne mniej klinicznie istotnych powikłań krwotocznych (odpowiednio 10,5% v. 21,1%; $p = 0,09$) [38]. W innym badaniu udowodniono, że długotrwałe leczenie ambulatoryjne enoksaparyną w dawce 1,0 mg/kg mc./dobę lub 1,5 mg/kg mc./dobę jest skuteczne i bezpieczne [39]. Z doniesień tych wynika, że chorzy na nowotwory odnoszą korzyść ze stosowania we wtórnej profilaktyce początkowo LMWH s.c. przez 3–6 miesięcy (np. dalteparyna s.c. 200 jm./kg mc. co 24 h przez miesiąc, następnie 150 jm./kg mc. co 24 h; enoksaparyna s.c. 1,5 mg/kg mc. co 24 h przez 3–6 miesięcy). W dalszym okresie — przewlekłe lub do wyleczenia nowotworu — można włączyć lek z grupy antagonistów witaminy K z docelowym INR 2,0–3,0. U pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 50 G/l w leczeniu VTE można stosować LMWH

w pełnych dawkach. Jeśli jednak liczba płytek jest niższa od 50 G/l, to decyzja terapeutyczna wymaga indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowego i ryzyka powikłań krwotocznych [30]. Opisy kazuistyczne wskazują na możliwość zmniejszenia w tej sytuacji dawki heparyn o 50%. Jeżeli liczba płytek wynosi mniej niż 25 G/l, a ryzyko zakrzepowe jest duże, to próbuje się kontynuować heparynoterapię w pełnych dawkach z jednoczesnym toceniem koncentratu płytek krwi w celu utrzymania ich liczby powyżej 50 G/l.

W leczeniu nawrotu DVT proponuje się zwiększenie dawki LMWH o 20–25%, a w przypadku nawrotu PE można ponadto rozważyć wszczęcie filtru do żyły głównej dolnej [30].

Nowe leki przeciwkrzepliwe rywaroksaban i apiksaban — bezpośrednie inhibitory czynnika Xa lub eteksylan dabigatranu — bezpośredni inhibitor trombiny mogą być podawane doustnie, nie wymagają kontroli laboratoryjnej, ich podawanie nie zależy od rodzaju stosowanej diety i wykazują mniej interakcji z innymi lekami w porównaniu z antagonistami witaminy K. Ich stosowanie byłoby znacznie łatwiejsze u chorych na nowotwory. Jednak, jak dotąd, leków tych nie przebadano w opisywanej grupie chorych. Do randomizowanych badań klinicznych terapii VTE nowymi lekami, które objęły 19 060 pacjentów, włączono tylko 973 (5,1%) chorych na nowotwory. Nawrót VTE stwierdzono u 4,1% (95% CI 2,6–6,0%) chorych na nowotwory i u 6,1% (95% CI 4,1–8,5%) pozostałych pacjentów. Podobny był również odsetek klinicznie istotnych powikłań krwotocznych — odpowiednio 15% i 16% [40–43]. W grupie kontrolnej stosowano warfarynę, co jest niezgodne z wynikami badań, w których wykazano znamienne mniejszy odsetek nawrotów VTE u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych przez pierwszych 6 miesięcy LMWH, w porównaniu z leczonymi warfaryną. Zdaniem Shorta i Connorsa [44] nowe doustne leki przeciwkrzepliwe można stosować u stosunkowo nielicznych wybranych pacjentów z chorobą nowotworową, u których:

- nie było krwawień w ciągu poprzedzających 2 miesięcy;
- nie stwierdza się guza wewnątrzczaszkowego albo guza w innej lokalizacji, zagrażającego krwawieniem;
- nie ma wykładników uszkodzenia wątroby, na przykład marskości wątroby Child-Pugh B lub C;
- wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) wynosi powyżej 30 ml/min (minimalna wartość w przypadku zastosowania dabigatranu); GFR przekracza

15 ml/min (minimalna wartość w przypadku zastosowania apiksabanu lub rywaroksabanu); nie planuje się stosowania leków nefrotoksycznych;

- liczba płytek krwi wynosi ponad 50 000/ μ l;
- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), czas protrombinowy i stężenie fibrynogenu pozostają w normie; a ponadto wybranym chorym nie zagraża małopłytkowość polekowa ani nie przyjmują oni leków silnie wpływających na CYP3A4 i P-glikoproteinę.

Ocena przydatności nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w leczeniu VTE u chorych na nowotwory wymaga jednak przeprowadzenia odpowiednio zaplanowanych badań klinicznych, między innymi porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa z wynikami stosowania LMWH.

Zakrzepica żył powierzchownych

Zachorowalność na zakrzepicę żył powierzchownych u chorych na nowotwory nie została zbadana. Nie ustalono również, czy stanowi ona znacznik ukrytej choroby nowotworowej. Prandoni i wsp. [45], na podstawie trwającej 26 miesięcy obserwacji 737 pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych, nie stwierdził częstszego wystąpienia u nich choroby nowotworowej w porównaniu z 1438 osobami z grupy kontrolnej. Odmienny wniosek wyniknął z analizy zachorowalności na nowotwory w grupie 7663 pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych, w której ryzyko w ciągu pierwszego roku obserwacji okazało się 2,5-krotnie wyższe (95% CI 2,1–2,9%) niż w pozostałej populacji [46]. Przyczyną tej rozbieżności może być brak wykluczenia współistniejącej DVT w tej grupie pacjentów, gdyż w przeciwieństwie do badania opisanego przez Pradoniego i wsp. nie wykonywano u nich w diagnostyce zakrzepicy ultrasonograficznego testu uciskowego.

Czy należy poszukiwać nowotworu u chorego z samoistną VTE?

Na podstawie analizy populacji ~60 000 pacjentów z DVT/PE zdiagnozowanych w Wielkiej Brytanii w latach 1981–2000 wykazano, że ryzyko wykrycia nowotworu w okresie 1–6 miesięcy od zachorowania jest zwiększone 4,2-krotnie (95% CI 3,9–4,5%), a u ~10% pacjentów z VTE choroba nowotworowa ujawnia się w ciągu 2 lat. Najczęściej diagnozowano raka jajnika oraz chłoniaki. Ryzyko było 2-krotnie wyższe u pacjentów w wieku poniżej

60 lat, w porównaniu z podgrupą osób starszych. Po 2 latach od zachorowania ryzyko wykrycia choroby nowotworowej jest takie samo, jak w populacji ogólnej [47].

Według metaanalizy 34 badań klinicznych w ciągu miesiąca od zachorowania na pierwszy epizod VTE/PE rozpoznanie choroby nowotworowej ustalono u 4,1% (95% CI 3,6–4,6%) pacjentów, a w ciągu roku — u 6,3% (95% CI 5,6–6,9%) [48]. Ryzyko wykrycia nowotworu było wyższe w samoistnej VTE i wynosiło 10,0% (95% CI 8,6–11,3%), w porównaniu z zakrzepicą związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka — 2,6% (95% CI 1,6–3,6%).

Przeprowadzono prospektywną obserwację 630 pacjentów z samoistną VTE, których diagnozowano w kierunku choroby nowotworowej. Zachorowało na nią 7 na 288 osób (2,4%) przebadanych w podstawowym zakresie (wywiad, badanie przedmiotowe, podstawowe badania laboratoryjne, radiogram klatki piersiowej) oraz 12 na 342 (3,5%) chorych poddanych dodatkowo tomografii komputerowej brzucha, klatki piersiowej i mammografii. Z powodu braku różnic pod względem czasu przeżycia chorych autorzy zalecają, by u osób po przebyciu VTE z podejrzeniem choroby nowotworowej ograniczyć przeprowadzaną diagnostykę do zakresu podstawowego [49]. Do podobnego wniosku doszli Piccioli i wsp. [50], którzy nie stwierdzili istotnej różnicy w zakresie śmiertelności po 2 latach między grupą pacjentów poddanych podstawowej diagnostyce a grupą intensywnie diagnozowaną. Problem ten wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

- Sørensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1846–1850.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. i wsp. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 632–634.
- Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb. Res.* 2010; 125: 490–493.
- Thaler J., Ay C., Mackman N. i wsp. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 1363–1370.
- Walker A.J., Card T.R., West J. i wsp. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer — a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 1404–1413.
- Blom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J. i wsp. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 529–535.
- Haddad T.C., Greeno E.W. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb. Res.* 2006; 118: 555–568.
- Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. i wsp. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
- Chew H.K., Wun T., Harvey D. i wsp. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 458–464.
- Khorana A.A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am. Soc. Hematol. Edu. Program* 2012; 2012: 626–630.
- O'Connell C.L., Boswell W.D., Duddalwar V. i wsp. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4928–4932.
- Gosselin M.V., Rubin G.D., Leung A.N. i wsp. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology* 1998; 208: 209–215.
- Storto M.L., Di Credico A., Guido F. i wsp. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 184: 264–267.
- O'Connell C., Razavi P., Ghalichi M. i wsp. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 305–311.
- The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in post-menopausal women with early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2747–2757.
- Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. i wsp. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2277–2285.
- Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. i wsp. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 708–714.
- Seng S., Liu Z., Chiu S.K. i wsp. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 4416–4426.
- Van Rooden C.J., Tesselaar M.E., Osanto S. i wsp. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters: a review. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 2409–2419.
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. i wsp. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
- Ay C., Dunkler D., Marosi C. i wsp. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–5382.
- George D.J., Agnelli G., Fisher W. i wsp. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. *Blood* 2011; 118: abstrakt 206.
- Verso M., Agnelli G., Barni S. i wsp. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern. Emerg. Med.* 2012; 7: 291–292.
- Stender M.T., Frokjaer J.B., Larsen T.B. i wsp. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Dis. Colon Rectum* 2009; 52: 446–451.
- Ay C., Vormittag R., Dunkler D. i wsp. D-dimer and prothrombin fragment 1+ 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4124–4129.

26. Khorana A.A., Francis C.W., Menzies K.E. i wsp. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1983–1895.
27. Thaler J., Ay C., Mackman N. i wsp. Microparticles-associated tissue factor activity and occurrence of venous thromboembolism in brain, gastrointestinal and pancreatic cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 1363–1370.
28. Kahn S.R., Lim W., Dunn A. i wsp. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 195–226.
29. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. i wsp. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2189–2204.
30. Farge D., Deboureaux B., Beckers M. i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 56–70.
31. Di Nisio M., Porreca E., Otten H.M., Rutjes A.W. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 8: CD008500.
32. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K. i wsp. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N. Eng. J. Med.* 2012; 366: 601–609.
33. Deboureaux B., Farge D., Beckers M. i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 71–80.
34. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. i wsp. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3078–3083.
35. Prandoni P., Lensing A.G., Piccioli A. i wsp. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
36. Louzada M.L. Predicting venous thromboembolism recurrence risk in patients with cancer. A validation study. *Blood* 2012; 120: abstrakt 394.
37. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. i wsp. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am. J. Med.* 2006; 119: 1062–1072.
38. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. i wsp. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch. Int. Med.* 2002; 162: 1729–1735.
39. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G. i wsp.; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2006; 12: 389–396.
40. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2342–2352.
41. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. i wsp.; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1287–1297.
42. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R. i wsp. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 513–523.
43. Van der Hulle T., den Exter P.L., Kooiman J. i wsp. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 1116–1120.
44. Short N.J., Connors J.M. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014; 19: 82–93.
45. Prandoni P., Casiglia E., Tikhonoff V. i wsp.; Calisto Investigators. The risk of subsequent cancer and arterial cardiovascular events in patients with superficial vein thrombosis in the legs. *Blood* 2011; 118: 4719–4722.
46. Sørensen H.T., Sværke C., Farkas D.K. i wsp. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur. J. Cancer* 2012; 48: 586–593.
47. Murchison J.T., Wylie L., Stockton D.L. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 92–95.
48. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S. i wsp. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 323–333.
49. Van Doormaal F.F., Terpstra W., Van Der Griend R. i wsp. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 79–84.
50. Piccioli A., Lensing A.W., Prins M.H. i wsp.; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 884–889.