

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*

Profilaktyka i przeciwzakrzepowe leczenie u pacjentów z nowotworami złośliwymi*

Anna Fijałkowska¹, Andrzej Szawłowski², Marek Wojtukiewicz³,
Krystyna Zawilska^{4**}

Recommendations of the Polish Society of Oncological Surgery
Thromboprophylaxis and antithrombotic treatment in cancer surgery

Wstęp

Problem zakrzepowo-zatorowych powikłań u pacjentów z nowotworami złośliwymi został szczególnie zaznaczony w najnowszych zaleceniach VII Konferencji Konsensusu Amerykańskiego Kolegium Chorób Klatki Piersiowej (*American College of Chest Physicians – ACCP*) opublikowanych w 2004 r. [1] i polskich „Wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej” z czerwca 2005 r. [2] oraz Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z 2007 r. [3]. Zakwalifikowano w nich nowotwory złośliwe jako czynniki dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wynika to z faktu, że:

- powikłania zakrzepowo-zatorowe towarzyszą naturalnemu przebiegowi nowotworów,
- zakrzepica jest najczęstszym powikłaniem i drugą z kolei przyczyną śmierci chorych na nowotwory,

- leczenie onkologiczne (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) nasila tendencje zakrzepowo-zatorowe, związane z naturalnym przebiegiem choroby nowotworowej,
- zaburzenia hemostazy sprzyjają rozwojowi nowotworów (progresja) i tworzeniu przerzutów (rozszew),
- powikłania zakrzepowo-zatorowe (np. samoistna zakrzepica żylna) mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu na miesiące lub lata (np. rak trzustki) [4].

Zasady pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii onkologicznej

Heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz) w dawkach jak w Tabeli I.

- wobec dużego zagrożenia zakrzepowego należy dołączyć pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku i/ lub przerywany ucisk pneumatyczny (PUP) kończyn dolnych

lub

- heparyna niefrakcjonowana (HNF) w indywidualnie dobranej dawce 80 j.m./kg m.c. co 8 godz.; pierwsza dawka 2 godz. przed operacją.

Heparyna niefrakcjonowana podawana w dawce 80 j.m./kg s.c. co 12 godzin albo heparyna drobnocząsteczkowa w małej profilaktycznej dawce wykazują niewystarczającą skuteczność.

Określenie dawek HDCz wynika z dwóch prospektywnych badań. W pierwszym wykazano lepszą skuteczność dalteparyny w dawce 5000 j.m. niż 2500 j.m. u chorych na nowotwory po operacjach brzusznych (redukcja częstości zakrzepicy z 14,9% do 8,5%) przy małej porównywalnej w obu grupach częstości powikłań krwotocznych (3,4 vs 4,6%) [8]. W drugim (ENOXACAN) również u pacjentów nowotworowych po operacjach na jamie brzusznej wykazano większą skuteczność enoksaparyny

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Klatki Piersiowej
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

² Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej
Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego
Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

³ Klinika Chemioterapii
Regionalne Centrum Onkologii w Białymstoku

⁴ Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu
Krwiotwórczego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

* opracowano na podstawie zaleceń Amerykańskiego Kolegium Chorób Klatki Piersiowej (*American College of Chest Physicians – ACCP*) z 2004 r. i Polskiej Konferencji Konsensusu, Kraków 2005 r., Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z 2007 r.

** autorzy wymienieni w kolejności alfabetycznej

Tab. I. Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych dostępnych w Polsce w pierwotnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych operowanych z nowotworem złośliwym

Postępowanie	Lek	Dawka	Czas
Przedoperacyjne	Dalteparyna (Fragmin®)	5000 j.m.	12 godz. przed operacją
	Enoksaparyna (Clexane®)	40 mg s.c.	12 godz. przed operacją
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	2850-5700 j.m. s.c. (0,3 – 0,6 ml)	12 godz. przed operacją
Pooperacyjne	Dalteparyna (Fragmin®)	5000 j.m.	1x24 godz./czas hospitalizacji
	Enoksaparyna (Clexane®)	40 mg s.c.	1x24 godz./czas hospitalizacji
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	2850-5700 j.m.s.c. (0,3-0,6 ml)	1x24godz./czas hospitalizacji
Po wypisie	Dalteparyna (Fragmin®)	5000 j.m.	1x24 godz./do 4 tygodni*
	Enoksaparyna (Clexane®)	40 mg s.c.	1x24 godz./do 4 tygodni**

s.c. – podskórnice

j.m. – jednostka międzynarodowa

* FAME (2006 r., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*) otwarte, prospektywne zaślepione dla oceniającego i randomizowane badanie kliniczne z dalteparyną potwierdziło skuteczność przedłużonej profilaktyki i redukcję ryzyka proksymalnej zakrzepicy żył głębokich o 77% [7]

** badanie ENOXACAN II (2002 r., *NEJM*) wykazało, że przedłużona profilaktyka może przyczynić się do zmniejszenia o 60% ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych onkologicznych [6]

w dawce 40 mg w stosunku do HNF (częstość zakrzepicy: 14,75% vs 18,2%) przy podobnej częstości powikłań krwotocznych [9]. Dawkowanie nadroparyny jest zgodne z zaleceniami polskich ekspertów ustalonymi w czasie Konferencji Konsensusu, Kraków, 2005 r. [2]. Dawka 0,3 ml (2850 j.m.) jest zalecana dla chorych z nowotworem o mniejszej masie ciała (<70 kg).

W świetle cytowanych powyżej badań (Tab. I) u chorych z nowotworem złośliwym po operacjach w obrębie jamy brzusznej zaleca się wydłużenie stosowania HDCz nawet do 28 dni po zabiegu, co ma istotnie zmniejszyć ryzyko zakrzepicy bez zwiększenia ryzyka dużych krwawień [2, 3, 10]. Z danych farmakokinetycznych wynika, że każda HDCz wykazuje inne właściwości, stąd ich zamiennne stosowanie nie jest zalecane, tzn. HDCz zastosowaną w postępowaniu przedoperacyjnym należy kontynuować w postępowaniu pooperacyjnym i po wypisie.

Nowym lekiem stosowanym w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest zarejestrowany już w Polsce do tego wskazania fondaparynuks.

W próbie klinicznej PEGASUS, u chorych z dużym ryzykiem zakrzepowym, poddawanych zabiegom operacyjnym w obrębie jamy brzusznej, lek ten był stosowany w dawce 2,5 mg s.c. w 6 godzin po zabiegu operacyjnym, a następnie co 24 godziny.

Grupa kontrolna otrzymywała dalteparynę w dawce 5000 j. s.c. co 24 godziny, przy czym pierwsza dawka była podawana przed zabiegiem operacyjnym. Skuteczność i bezpieczeństwo obu porównywanych leków było podobne, natomiast w podgrupie chorych nowotworowych fondaparynuks okazał się lekiem bardziej skutecznym [11].

Pacjenci onkologiczni leczeni zachowawczo

Część pacjentów z nowotworami złośliwymi, hospitalizowanych w oddziałach chirurgicznych, nie jest kwa-

lifikowana do operacji. Chociaż zakrzepowo-zatorowe powikłania kojarzone są przede wszystkim z niedawno przebytą operacją lub urazem to 50-70% objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i 70-80% powikłań śmiertelnych zatoru tętnicy płucnej (ZTP) dotyczy pacjentów niezabiegowych [3, 12]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, opartymi na wynikach prospektywnych badań, jeśli pacjent z nowotworem złośliwym jest unieruchomiony i ma inną ostrą chorobę internistyczną, to powinien otrzymywać przeciwzakrzepową profilaktykę HDCz w większej profilaktycznej dawce (Tab. II) lub HNF. 80 j.m./kg co 8-12 godz. [1,2].

Tab. II. Dawkowanie drobnocząsteczkowych heparyn dostępnych w Polsce w pierwotnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z nowotworem złośliwym leczonych zachowawczo

Lek	Dawka	Czas
Dalteparyna	5000 j.m. s.c.	co 24h
Enoksaparyna	40 mg s.c.	co 24h
Nadroparyna	2850-5700 j.m. s.c. (0,3 – 0,6 ml)	co 24h

j.m. – jednostka międzynarodowa

s.c. – podskórnice

Leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych

Zasady leczenia ŻChZZ w ostrym okresie u pacjentów z nowotworami złośliwymi nie różnią się od leczenia pacjentów bez nowotworów. Nie włącza się natomiast w początkowym okresie leczenia heparynami doustnego antykoagulantu, gdyż wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być prowadzona przez przynajmniej trzy miesiące za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych.

Tab. III. Dawkowanie dostępnych w Polsce heparyn drobnocząsteczkowych i doustnego antykoagulantu w leczeniu powikłań zakrzepowozatorowych towarzyszących nowotworom złośliwym

Postępowanie	Lek	Dawka	Czas
Leczenie	Dalteparyna (Fragmin®)	100 j.m./kg s.c. lub	1x co 12 godz. przez 7-10 dni
		200 j.m./kg s.c.	1x co 24 godz. przez 7-10 dni
	Enoksaparyna (Clexane®) (Clexane Forte®)	1 mg/kg s.c.	1x co 12 godz. przez 7-10 dni
		1,5 mg/kg s.c.	1x co 24 godz. przez 7-10 dni
Nadroparyna (Fraxiparine®) (Fraxodi®)	85 j.m./kg s.c. (0,1 ml/10 kg m.c.)	1x co 12 godz. przez 7-10 dni	
	170 j.m./kg s.c. (0,1 ml/10 kg m.c.)	1x co 24 godz. przez 7-10 dni	
Profilaktyka wtórna	Dalteparyna (Fragmin®) potem	200 j.m./kg s.c.	1x co 24 godz. przez 1 miesiąc
		150 j.m./kg s.c.	1x co 24 godz. przez dalsze 5 miesięcy
	Enoksaparyna (Clexane®)	1 mg/kg s.c.	1x co 24 godz. przez >3-6 miesięcy
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	85 j.m./kg s.c. (0,1 ml/10 kg m.c.)	1x co 24 godz. przez >3-6 miesięcy
Następnie :	Acenokumarol	4-6 mg/24 godz.	przez 3-4 dni
	Warfaryna (Warfin®)	10 mg/24 godz.	przez 3 dni (łącznie z HDCZ do czasu uzyskania INR >2,0), następnie wg INR (zakres: 2,0-3,0) przewlekłe do czasu wyleczenia nowotworu

m.c. – masa ciała

s.c. – podskórnie

INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*International Normalized Ratio*) – sposób wyrażenia wyników czasu protrombinowego (wartość prawidłowa: 0,94-1,1)

Wszyscy pacjenci z masywnym zatorem tętnicy płucnej powinni być leczeni trombolitycznie. Przy bezwzględnych przeciwwskazaniach do trombolizy alternatywą jest embolektomia płucna [14]. Natomiast pacjenci z niemasywnym ZTP lub zakrzepicą żylną wymagają wstępnego, kilkudniowego leczenia pełnymi terapeutycznymi dawkami HDCz podskórnie lub HNF w stałym wlewie dożylnym [1, 2]. Jeśli chory z ŻChZZ, która towarzyszy nowotworowej chorobie, mimo prawidłowego wstępnego, przeciwzakrzepowego leczenia, nie będzie miał odpowiednio prowadzonej wtórnej profilaktyki czyli przedłużonego, przeciwzakrzepowego leczenia to choroba nawróci u około połowy pacjentów [15, 16]. Należy zaznaczyć, że właśnie złośliwe nowotwory są niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotów ŻChZZ [17].

Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa

W chorobie nowotworowej częstość nawrotu ŻChZZ jest 3-krotnie większa w porównaniu z pacjentami bez nowotworu, a jeszcze bardziej wzrasta w obecności przerzutów [15-17]. Z badania CLOT wynika, że po 6 miesiącach profilaktyki nawrót wystąpił u 15,8% chorych, pomimo stosowania doustnego antykoagulantu (warfaryny albo acenokumarolu z docelowym INR: 2,0-3,0) i u 8% chorych leczonych przez 6 miesięcy HDCz (dalteparyną). Względne ryzyko nawrotu ŻChZZ zmniejszyło się u leczonych dalteparyną o około 50% [15]. Częstość klinicznie istotnych powikłań krwotocznych wyniosła 5,6% w grupie dalteparyny i 3,6% w grupie warfaryny (różnica

nieistotna statystycznie). Dane dotyczące skuteczności dalteparyny można prawdopodobnie przenieść na inne HDCz. Dlatego też zaleca się stosowanie HDCz we wtórnej profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorego z nowotworem złośliwym przez okres 3-6 miesięcy. Dawkowanie innych HDCz we wczesnym okresie wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory złośliwe nie zostało jednak dotąd na podstawie badań klinicznych ustalone. W dalszym okresie stosuje się u tych chorych acenokumarol i warfarynę (INR: 2,0-3,0) do czasu wyleczenia nowotworu lub w przypadku braku wyleczenia do końca życia.

Prof. dr hab. med. Andrzej Szawłowski

Klinika Nowotworów Górnego Odcinka

Układu Pokarmowego

Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

ul. W. K. Roentgena 5

02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Geerts WH, Heit JA i wsp. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl. 3): 338S-400S.
2. Zawilska K, Brożek J, Jaeschke R i wsp. Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowozatorowej – aktualizacja 2005. *Medycyna Praktyczna* 2005; suppl. 6: 9-56.

3. Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtukiewicz i wsp. Profilaktyka i przeciwzakrzepowe leczenie u chirurgicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi – Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57 (supl.2): 53-9.
4. Szawłowski AW. Kliniczny problem powikłań zakrzepowo-zatorowych w onkologii. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 457-62.
5. Torbicki A, Fijałkowska A, Łopaciuk S i wsp. Zasady profilaktyki zakrzepowo-zatorowej w chirurgii onkologicznej. W: Szawłowski AW, Szmidt J. (red.) *Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce*. Wyd. I, Warszawa: Fundacja *Polski Przegląd Chirurgiczny*; 2003, 23-8.
6. Bergqvist D, Angeli G, Cohen AT i wsp. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
7. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P i wsp. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384-90.
8. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA i wsp. LowMolecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 xai units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496-501.
9. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997; 84: 1099-103.
10. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA i wsp. Prevention of venous thromboembolism: the seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 125 (suppl. 3): 338S-400S.
11. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT i wsp. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212-20.
12. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 200; 118: 1680-4.
13. Bouthier J. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs* 1996; suppl. 7: 16-28.
14. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
15. Lee AY, Levine MN, Baker RI I wsp. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
16. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risk and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117-121.
17. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD i wsp. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.