

## Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych operacjom z powodu nowotworów

David Bergqvist

*Niniejszy przegląd dotyczy występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacjach z powodu nowotworów. Omówiono istotne czynniki patogenetyczne; częstość występowania zakrzepicy żylnej u pacjentów z nowotworami, u których nie stosowano profilaktyki, umieszcza ich w podobnej grupie wysokiego ryzyka, do jakiej należą pacjenci poddawani dużym zabiegom ortopedycznym. Przedstawiono pokrótce badania profilaktyki – najczęściej stosuje się heparyny niskocząsteczkowe, co może też mieć korzystny wpływ na przeżywalność. Nowy inhibitor czynnika Xa – fondaparinux może być co najmniej tak samo skuteczny jak heparyna. Nowe badania wskazują na to, że taka przedłużona profilaktyka może mieć korzystny wpływ na redukcję ryzyka związanego z zakrzepicą. Przedstawiono także najnowsze wytyczne dotyczące profilaktyki u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu nowotworów.*

### Prevention of venous thromboembolism in surgical cancer patients

*This review has the focus on postoperative venous thromboembolism after cancer surgery. After discussing pathogenetic factors of importance the frequency of postoperative venous thrombosis in cancer patients without prophylaxis is given, placing the patients in the similar high risk group as patients undergoing major orthopaedic surgery. Studies on prophylaxis are summarized and the dominating method is to use one of the low molecular weight heparins, which also may give a survival benefit. The new Xa inhibitor fondaparinux may be at least as effective as heparins. Studies are emerging which indicate that extended prophylaxis may be beneficial to reduce the thrombotic risk. The review summarizes recent guidelines on prophylaxis in cancer surgical patients.*

**Słowa kluczowe:** zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zabiegi chirurgiczne w nowotworach, heparyny niskocząsteczkowe

**Key words:** deep vein thrombosis, pulmonary embolism, cancer surgery, low molecular weight heparins

Związek pomiędzy zakrzepicą i nowotworami określa się jako zespół Trousseau [1]. Armand Trousseau uważał, że zależność ta jest tak istotna, że u pacjentki z zakrzepicą, która nie jest w ciąży i nie ma gruźlicy, na pierwszym miejscu należy podejrzewać nowotwór. Zakrzepica może zatem stanowić zjawisko towarzyszące nowotworom złośliwym.

U pacjentów z nowotworami występuje wiele czynników, które mogą mieć znaczenie patogenetyczne dla powstawania zakrzepicy (Tab. I). Proces patogenetyczny zakrzepicy u pacjentów z nowotworami jest złożony, a wykonywane zabiegi chirurgiczne są często bardziej rozległe niż u pacjentów bez nowotworów. Podczas zabiegów w obrębie podbrzusza i miednicy może dojść do uszkodzenia dużych żył. Czas trwania operacji jest często dłuższy niż w przypadku zabiegów wykonywanych w choro-

bach, które nie mają charakteru nowotworów złośliwych. W jednym badaniu raka jelita grubego zaobserwowano większą częstość oporności na aktywowane białko C niż w grupie kontrolnej [2]. W niedawno przeprowadzonej analizie wielu zmiennych zidentyfikowano pięć czyn-

Tab. I. Czynniki mające wpływ na patogenezę zakrzepicy u pacjentów z nowotworami

aktywacja krzepnięcia	ekspresja czynnika tkankowego trombofilia
uszkodzenie śródbłonna	naciek nowotworu chemioterapia napromienianie zabiegi chirurgiczne cewniki
zaburzenia czynności płytek	aktywacja trombocytoza
zastój żylny	zablokowanie żyły unieruchomienie zwiększona lepkość krwi zabiegi chirurgiczne

ników zwiększających ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach chirurgicznych wykonywanych u pacjentów z nowotworami: wiek powyżej 60 roku życia, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie, zaawansowany nowotwór, znieczulenie trwające dłużej niż dwie godziny oraz pozostawanie w łóżku przez ponad trzy dni [3].

Obserwacja Trousseau dotycząca potencjalnego związku pomiędzy nowotworem złośliwym i zakrzepicą została obecnie zweryfikowana w badaniach opartych na dużej populacji [4-7]. U pacjentów z zakrzepicą żylną najczęściej występujące nowotwory złośliwe są zlokalizowane w prostaty, płucach, jelicie grubym, trzustce, żołądku i jajnikach [5, 6]. I *vice versa* – u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego obserwuje się także podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy w ciągu kolejnych kilku lat, przy czym nowotwory te są najczęściej zlokalizowane w płucach, układzie krwiotwórczym, układzie pokarmowym, gruczołach piersiowych i mózgu [8]. Co więcej, u pacjentów ze złożonym rozpoznaniem nowotworu złośliwego i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przeżywalność jest znacznie niższa niż w grupach pacjentów, u których rozpoznano tylko jedną z tych chorób [9]. Rokowanie w nowotworach po incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest mniej korzystne niż w przypadku nowotworów bez żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [10]. U pacjentów z nowotworami i mutacją czynnika V Leiden ryzyko zakrzepicy żyłnej jest 12-krotnie wyższe niż u pacjentów z tą samą mutacją, lecz bez nowotworu [8]. W badaniu autopsyjnym opartym na dużej populacji niemal 24 000 pacjentów ryzyko zatorowości płucnej było znacznie wyższe u pacjentów z gruczolakorakiem w obrębie przewodu pokarmowego lub gruczolakorakiem płuc, przy czym najbardziej agresywny pod tym względem był rak trzustki.

### Zakrzepica po operacji związanej z nowotworem

Obecnie rzadko zdarza się, aby pacjenci byli operowani z powodu nowotworów bez otrzymania profilaktyki zakrzepicy, gdyż nowotwór stanowi czynnik ryzyka podobny, jak duży zabieg ortopedyczny (na przykład wytyczna ACCP – American College of Chest Physicians, 2004,

Geerts i wsp.). Zabiegi chirurgiczne wykonywane u pacjentów z nowotworami są związane z niemal dwukrotnie większą częstością występowania zakrzepicy żył głębokich po operacji niż zabiegi chirurgiczne wykonywane w chorobach, które nie mają charakteru nowotworów złośliwych [7-51]. Badania te zostały przeprowadzone dość dawno, lecz obecnie nie jest możliwe przeprowadzenie badań bez stosowania profilaktyki (Tab. II). Zabiegi chirurgiczne w nowotworach stanowią także niezależny czynnik ryzyka wystąpienia poważnego incydentu zakrzepowo-zatorowego po operacji pomimo „odpowiedniej” profilaktyki [11-13]. U pacjentów po zabiegach w obrębie jelita grubego zakażenia pooperacyjne zwiększają ryzyko zakrzepicy żył głębokich [14-16]. Zabiegi chirurgiczne w obrębie jelita grubego stanowią swoisty czynnik wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych po operacji w porównaniu z innymi zabiegami chirurgicznymi [11, 17], gdyż operacje te są zazwyczaj rozległe, wymagają szerokiego dostępu do miednicy, a często także pooperacyjnego odciążenia kończyny z naciskiem na odpływ żylny. Duży odsetek incydentów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej występuje ponad miesiąc po zabiegu chirurgicznym usunięcia nowotworu [3, 11]. Największą częstość występowania zatorowości płucnej obserwuje się po zabiegach chirurgicznych wykonywanych w nowotworach jelit i trzustki [13]. Co więcej, wydaje się, że incydenty zakrzepowo-zatorowe są częściej klinicznie jawne u pacjentów operowanych z powodu nowotworów [18].

### Profilaktyka farmakologiczna

Wiele badań profilaktycznych w tak zwanej chirurgii ogólnej obejmuje różne odsetki pacjentów z nowotworami. Nowotwory złośliwe były zlokalizowane najczęściej w jamie brzusznej lub miednicy. Wielokrotnie wykazano skuteczność niskich dawek heparyny niefrakcjonowanej w profilaktyce przeciwzakrzepowej [18-20]. Duże, randomizowane badanie ENOXACAN dotyczące operacji wykonywanych w nowotworach, w którym zakrzepicę żył głębokich rozpoznawano na podstawie flebografii, wykazało że heparyna niskocząsteczkowa – enoksaparyna jest tak samo skuteczna jak heparyna niefrakcjonowana [21]. Jednak wyniki wykazały, że u pacjentów z nowotworami

Tab. II. Ryzyko zakrzepicy żył głębokich (DVT) po operacji u pacjentów poddawanych ogólnym zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej (rozpoznanie na podstawie testu wychwytu fibrynogenu). Wpływ nowotworów

		n	Liczba i częstość DVT	
			Z nowotworem n (%)	Bez nowotworu n (%)
Kakkar i wsp. [47]	1970	24/59	(41)	38/144 (26)
Walsh i wsp. [48]	1974	16/45	(35)	212/217 (10)
Rosenberg i wsp. [49]	1975	28/66	(42)	291/128 (23)
Allan i wsp. [50]	1983	31/100	(31)	21/100 (21)
Sue-Ling i wsp. [51]	1986	12/23	(52)	16/62 (26)
Razem			38	19

**Tabela III. Zależne od dawki działanie i bezpieczeństwo w planowych zabiegach w obrębie jamy brzusznej (częstość w %, 2070 pacjentów)**

	Dalteparyna przez około jeden tydzień	
	2500 jednostek Xa I	5000 jednostek Xa I
DVT, zabieg związany z nowotworem	14,9	8,5*
DVT, choroba łagodna	8,2	3,0*
Krwawienie, zabieg związany z nowotworem	3,6	4,6
Krwawienie, choroba łagodna	0,9	5,0*

P<0,001

Za Bergqvist i wsp. 1995 [22]

w obrębie jamy brzusznej/miednicy konieczna jest wyższa dawka heparyny niskocząsteczkowej niż u pacjentów operowanych z powodu chorób, które nie mają charakteru nowotworów złośliwych, a działanie profilaktyczne można uzyskać bez zwiększania ryzyka powikłań krwotocznych [22] (Tab. III). Ten zależny od dawki efekt jest jedną z przyczyn, dla których pacjenci z nowotworami należą do grupy najwyższego ryzyka, podobnie jak pacjenci po dużych operacjach ortopedycznych, którzy także wymagają wyższych dawek [23]. W tabeli IV przedstawiono zestawienie badań dotyczących heparyn niskocząsteczkowych w zabiegach operacyjnych wykonywanych w nowotworach jamy brzusznej, przy czym wyniki są znacznie korzystniejsze niż w przypadku niestosowania profilaktyki i takie same, jak w przypadku stosowania heparyny niefrakcjonowanej. Jednak heparyny niskocząsteczkowe posiadają szereg zalet w stosunku do heparyny niefrakcjonowanej; do zalet tych należy bardziej przewidywalny profil farmakokinetyczny, większa biodostępność po wstrzyknięciu podskórnym oraz dłuższy okres półtrwania w osoczu po wstrzyknięciu podskórnym, co umożliwia podawanie leku raz na dobę [24]. Heparyny niskocząsteczkowe są także związane z niższym niż w przypadku heparyny nie-

frakcjonowanej ryzykiem małopłytkowości indukowanej heparyną i osteoporozy.

Istnieją obawy dotyczące potencjalnego ryzyka powstawania krwiaków kręgosłupa w przypadku łączenia profilaktyki farmakologicznej i stosowania cewników dordzeniowych/zewnątrzoponowych [23, 25, 26]. Metody postępowania mającego na celu zmniejszenie tego ryzyka są przedstawione w Tabeli V.

#### Czas trwania profilaktyki

W połowie lat 90. wykazano, że klinicznie istotne powikłania zakrzepowo-zatorowe można w znacznym stopniu zredukować, wydłużając profilaktykę z jednego do czterech tygodni po planowym zabiegu alloplastyki stawu biodrowego (Bergqvist i wsp. 1996, Planes i wsp. 1996), co zostało później zweryfikowane w metaanalizie obejmującej pięć badań [27]. Jednak już w 1988 r. Scurr i wsp. [28] wykazali, że u około 25% pacjentów po dużych zabiegach operacyjnych zakrzepica występowała po opuszczeniu szpitala, co zostało niedawno potwierdzone we włoskim projekcie@RISTOS [3]. Levine [29] wykazał, że warfaryna podawana przez 15 miesięcy (w porównaniu

**Tabela IV. Profilaktyka z zastosowaniem heparyny niskocząsteczkowej (LMWH) w zabiegach związanych z nowotworami w obrębie jamy brzusznej**

Autor	Projekt badania	Liczba	LMWH vs substancja porównawcza	Wyniki	Uwagi
Bergqvist 1995 [22]	DB, MCT	2070	Dalteparin 5000 vs 2500 U	5000 korzystniejsze	67% flebografia w nowotworze
Enoxacan 1997 [21]	DB, MCT	631	Enox vs UFH	Bez różnic	Flebografia
Fricker 1988 [52]	Otwarte	80	Dalte vs UFH	Bez różnic	FUT
Ho 1999 [53]	Otwarte	320	Enox vs niestosowanie profilaktyki	Enox korzystniejszy	Operacja jelita grubego Obiektywna weryfikacja
Baykal 2001 [54]	DB	102	Enox vs UFH	Bez różnic	Podwyższone ryzyko gin. Rozp. klin.
Boncinelli 2001 [55]	Otwarte	50	Nadro vs UFH	Bez różnic	Prostatektomia. Rozp. klin.
McLeod 2001 [56]	DB, MCT	936	Enox vs UFH	Bez różnic	Operacja jelita grubego Flebografia

DB Podwójnie zaślepione

MCT Badanie wieloośrodkowe

UFH Heparyna niefrakcjonowana

FUT Test wychwyty fibrynogenu

**Tabela V. Sugestie dotyczące poprawy bezpieczeństwa znieczulenia rdzeniowego/zewntrzoaponowego u pacjentów otrzymujących farmakologiczną profilaktykę zakrzepicy (zmodyfikowano wg wytycznych ACCP Geerts i wsp. 2004)<sup>23</sup>**

1. Nalezy unikać znieczulenia rdzeniowego/zewntrzoaponowego u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami krzepnięcia.
2. Nalezy unikać znieczulenia rdzeniowego/zewntrzoaponowego w przypadku zaburzeń krzepliwosci na skutek stosowania substancji farmakologicznych.
3. U pacjentów z plynem mózgowo-rdzeniowym podbarwionym krwią profilaktykę farmakologiczną nalezy odlozyć w czasie.
4. Cewniki zewntrzoaponowe nalezy usuwac w chwili minimalnego dzialania przeciwwzakrzepowego.
5. Nie nalezy stosowac profilaktyki przeciwwzakrzepowej przez co najmniej 2 godziny po usunięciu igly dordzeniowej lub cewnika zewntrzoaponowego.
6. W przypadku stosowania profilaktyki z zastosowaniem antagonistów witaminy K nie nalezy podawac znieczulenia zewntrzoaponowego dluzej niz przez 1-2 dni. W chwili usuwania cewnika wskaźnik INR powinien wynosic <1,5.
7. Ze wzgledu na dlugi okres poltrwania fondaparinuksu nie nalezy podawac tego leku rownoczesnie z ciaglym znieczuleniem zewntrzoaponowym.

z placebo) znacznie zmniejszala ogólne ryzyko powikla zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. W tym kontekście logiczne bylo przeprowadzenie oceny czasu trwania profilaktyki takze po zabiegach chirurgicznych wykonywanych w nowotworach jamy brzusznej. W pierwszym badaniu z udzialem pacjentów, u ktorch wykonywano zabiegi związane z nowotworami zlośliwymi zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, wszyscy pacjenci otrzymywali enoksaparyne przez około jeden tydzień, a następnie byli randomizowani do grup otrzymujących placebo lub nadal otrzymujących enoksaparyne (badanie ENOXACAN II) [30]. Po około 4 tygodniach w grupie przedluzonej profilaktyki zaobserwowano istotną redukcj zakrzepicy zyl glbokich wykrywanej we flebografii (4,8% w porównaniu z 12%). Efekt ten byl podobny (5,5 w porównaniu z 13,8%) po trzech miesiącach, z tym ze po odstawieniu profilaktyki zaobserwowano zjawisko reakcyjnego zwiększenia ryzyka („rebound”). Niedawno przeprowadzone otwarte badanie z zastosowaniem dalteparyny potwierdzilo korzystny wplyw przedluzonej profilaktyki u pacjentów poddawanych operacjom z powodu nowotworów [31]. Konieczne są dalsze badania mające na celu okrešlenie optymalnego czasu trwania i optymalnej metody profilaktyki zakrzepicy u pacjentów z nowotworami. Inny wymagający rozwiązania problem dotyczy gospodarki zdrowotnej w przypadku przedluzonej profilaktyki.

### **Heparyny niskocząsteczkowe i przeżywalnošć u pacjentów z nowotworami**

Wciz trwają dyskusje, czy leczenie przeciwwzakrzepowe ma korzystny wplyw na chorobowošć i umieralnošć związane z nowotworami [32]. Dyskusje te staly się jeszcze bardziej skonkretyzowane po opracowaniu heparyn niskocząsteczkowych. Zarówno badania dotyczące leczenia, jak i badania dotyczące profilaktyki wskazują na to, ze heparyny niskocząsteczkowe mogą wydlużac przeżywalnošć [33-38]. Oprócz dzialania przeciwwzakrzepowego istnieje szereg innych mechanizmów, które mogą pomoc w wyjasnieniu takiego dzialania – nalezy do nich przeciwdzialanie angiogenezie, modulowanie układu odpor-

nošciowego, hamowanie ekspresji czynnika tkankowego, dzialanie przeciwnowotworowe przez wplyw na macierz zewnątrzkomórkową, na czynniki wzrostu, na adhezj krażcych komórek nowotworowych do powierzchni komórek oraz na proliferacj komórek mięšni gldkich [32, 39-41].

### **Nowe substancje stosowane w profilaktyce**

Kad nową substancj profilaktyczną nalezy porwnac z heparynami niskocząsteczkowymi, przy czym powinna ona być skuteczniejsza, bezpiecniejsza lub charakteryzowac się prostszym sposobem podawania przy co najmniej takiej samej opłacalnošci. W fazie badań klinicznych są obecnie dwa nowe mechanizmy: hamowanie czynnika Xa i hamowanie czynnika IIa. W badaniach substancji mogących potencjalnie znaleźć zastosowanie w profilaktyce zakrzepicy jako model często wykorzystuje się rozległe zabiegi ortopedyczne. Oznacza to, ze wskazania w tak zwanej chirurgii ogólnej są opznione – być moze o wiele lat. Moze to stwarzac problemy logistyczne podczas planowania wprowadzenia klinicznego nowych substancji. Jednym z problemów moze być niecheć do rozpoczynania nowej profilaktyki, gdy wskazanie jest stosunkowo ograniczone.

Inhibitor czynnika Xa – fondaparinuks jest skuteczny w rozleglych zabiegach ortopedycznych [42] i prawdopodobnie takze w obarczonych wysokim ryzykiem zabiegach w obrębie jamy brzusznej [43], choć potrzebne są dodatkowe badania. W analizie podgrup pacjentów z nowotworami (1408 z 2048 zrandomizowanych pacjentów) fondaparinuks byl znacznie skuteczniejszy niz dalteparyna (4,7 w porównaniu z 7,7% zakrzepicy zyl glbokich wykrytej we flebografii).

Inhibitor czynnika IIa – ksimelagatran, takze skuteczny w rozleglych zabiegach ortopedycznych [36], zostal wycofany z dalszych badań i z rynku ze wzgledu na możliwe dzialania hepatotoksyczne, występujące nawet po odstawieniu tej substancji [44-46]. Jednak przeprowadzone do tej pory badania wykazaly, ze mechanizm hamowania czynnika IIa wykazuje dzialanie przeciwdzia-



łające zakrzepicy. Inne tego typu substancje znajdują się na różnych stadiach rozwoju klinicznego [44-46].

## Wytyczne

Siódme wytyczne ACCP na rok 2004 [23] zawierają następujące zalecenia dotyczące pacjentów z nowotworami:

- 7.0.1. Zaleca się, aby pacjenci z nowotworami, u których wykonuje się zabiegi chirurgiczne, otrzymywali profilaktykę odpowiednią dla ich aktualnego stanu ryzyka (stopień 1A).
- 7.0.2. Zaleca się, aby hospitalizowani pacjenci z nowotworami, którzy muszą pozostawać w łóżku z powodu ostrej choroby, otrzymywali profilaktykę odpowiednią dla ich aktualnego stanu ryzyka (stopień 1A).

Podsumowując, wytyczne ACCP zalecają „agresywne” stosowanie profilaktyki zakrzepicy u pacjentów z nowotworami, u których wykonuje się zabiegi chirurgiczne.

Zgodnie z Międzynarodową Deklaracją Konsensusu 2006: „W przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie po wypisaniu ze szpitala (tj. u osób ze znacznie nasilonym resztkowym nowotworem lub z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie) należy rozważyć przedłużoną profilaktykę z zastosowaniem enoksaparyny w dawce 40 mg raz na dobę przez okres do 4 tygodni po operacji (stopień B)”.

Podobne zalecenia można znaleźć w wytycznych szwedzkich władz ds. zdrowia (Szwedzka Społeczna Komisja Zdrowia i Opieki Społecznej 2004). W odniesieniu do pacjentów z nowotworami zaleca się co następuje: Pierwszą opcję stanowią heparyny niskocząsteczkowe przez jeden tydzień. Profilaktyka przedłużona o kolejne 3 tygodnie może być wskazana po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, szczególnie w przypadku występowania innych czynników ryzyka.

## Wnioski

- Zabiegi związane z nowotworami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej/miednicy stanowią sytuację podwyższonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE).
- Wskazana jest profilaktyka farmakologiczna.
- Heparyny niskocząsteczkowe są skuteczne.
- Należy rozważyć rozszerzoną profilaktykę pooperacyjną, lecz potrzebne są dodatkowe badania.
- Inhibitory trombiny i inhibitory czynnika Xa są obiecujące, lecz potrzebne są dodatkowe badania.
- Heparyny niskocząsteczkowe mogą mieć korzystny wpływ na przeżywalność u pacjentów z nowotworami.

**David Bergqvist, MD, PhD, FRCS**  
Professor of Vascular Surgery  
Uppsala University Hospital  
Department of Surgical Sciences  
SE-751 85 Uppsala, Sweden  
e-mail: david.bergqvist@surgsoci.uu.se

## Piśmiennictwo

1. Trousseau A. Phlegmasia dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris* 1865; 3: 490-515.
2. Paspatis GA, Sfyridaki A, Papanikolaou N i wsp. Resistance to activated protein C, factor V leiden and the prothrombin G20210A variant in patients with colorectal cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 2-7.
3. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L i wsp. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the@RISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243: 89-95.
4. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D i wsp. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308: 891-4.
5. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E i wsp. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
6. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH i wsp. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.
7. Ögren M, Bergqvist D, Wahlander K i wsp. Trousseau's syndrome – what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 541-5.
8. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S i wsp. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22.
9. Levitan N, Dowlati A, Remick SC i wsp. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285-91.
10. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH i wsp. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
11. Huber O, Bounameaux H, Borst F i wsp. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127: 310-3.
12. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US i wsp. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur J Surg* 1996; 162: 783-9.
13. Kakkar AK, Haas S, Wolf H i wsp. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost* 2005; 94: 867-71.
14. Torngren S, Hagglund G, Molin K i wsp. Postoperative deep venous thrombosis and infectious complications. A clinical study of patients undergoing colo-rectal surgery. *Scand J Infect Dis* 1980; 12: 123-7.
15. Torngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 563-6.
16. Kum CK, Sim EK, Ngoi SS. Deep vein thrombosis complicating colorectal surgery in the Chinese in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1993; 22: 895-7.
17. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR i wsp. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001217.
18. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY i wsp. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30.
19. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2: 45-51.
20. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S i wsp. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
21. 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.
22. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA i wsp. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients (see comments). *Br J Surg* 1995; 82: 496-501.
23. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D i wsp. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
24. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 188S-203S.
25. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H i wsp. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus

- Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172-97.
26. Bergqvist D, Wu CL, Neal JM. Anticoagulation and neuraxial regional anesthesia: perspectives. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 163-6.
  27. Hull RD, Pineo GF, Stein PD i wsp. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135: 858-69.
  28. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ* 1988; 297: 28.
  29. Levine M, Hirsh J, Gent M i wsp. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer [see comments]. *Lancet* 1994; 343: 886-9.
  30. Bergqvist D, Agnelli 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.
  31. 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.
  32. Falanga A, Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 403-7.
  33. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J i wsp. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-52.
  34. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z i wsp. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-8.
  35. Altinbas M, Coskun HS, Er O i wsp. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1266-71.
  36. Bergqvist D. New ways to prevent venous thromboembolism – the pentasaccharide fondaparinux and the thrombin inhibitor ximelagatran – a review. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 35-9.
  37. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM i wsp. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-5.
  38. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A i wsp. Prolonged prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin inpatients undergoing cancer surgery. Long-term survival analysis. *Phlebology* 2006; 195-198.
  39. Zacharski LR, Ornstein DL. Heparin and cancer. *Thromb Haemost* 1998; 80: 10-23.
  40. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-10.
  41. Schulman S. Hypercoagulability preceding cancer. Are anticoagulants also antineoplastic? *J Thromb Haemost* 2005; 3: 581-3.
  42. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI i wsp. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833-40.
  43. 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.
  44. Bergqvist D, Solhaug JH, Holmdahl L i wsp. Pharmacokinetics, preliminary efficacy and safety of subcutaneous melagatran and oral ximelagatran. A multicentrestudy on on thromboprophylaxis in elective abdominal surgery. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 127-36.
  45. Lee WM, Larrey D, Olsson R i wsp. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf* 2005; 28: 351-70.
  46. Is that it, then, for blockbuster drugs? *Lancet* 2004; 364: 1100.
  47. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaidis AN i wsp. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg* 1970; 120: 527-30.
  48. Walsh JJ, Bonnar J, Wright FW. A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using labelled fibrinogen-phlebography and lung scanning. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81: 311-6.
  49. Rosenberg IL, Evans M, Pollock AV. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle stimulation: a controlled clinical trial. *Br Med J* 1975; 1: 649-51.
  50. Allan A, Williams JT, Bolton JP i wsp. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983; 70: 172-4.
  51. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ i wsp. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986; 1: 1173-6.
  52. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R i wsp. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 561-7.
  53. Ho YH, Seow-Choen F, Leong A i wsp. Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 196-202; discussion 202-3.
  54. Baykal C, Al A, Demirtas E, Ayhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 127-30.
  55. Boncinelli S, Marsili M, Lorenzi P i wsp. Haemostatic molecular markers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for prostate cancer and submitted to prophylaxis with unfractionated or low molecular weight heparin. *Minerva Anestesiol* 2001; 67: 693-703.
  56. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW i wsp. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001; 233: 438-44.

Otrzymano i przyjęto do druku: 24 stycznia 2007 r.