

Marek Z. Wojtukiewicz<sup>1,2</sup>, Piotr Skaliński<sup>1,2</sup>, Piotr Tokajuk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup>Oddział Onkologii Klinicznej, Białostockie Centrum Onkologii

# Nadroparyna w profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory złośliwe

Nadroparin in the prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in cancer patients

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Wojtukiewicz MZ, Skaliński P, Tokajuk P. Nadroparin in the prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 119–127. DOI: 10.5603/OC.P.2016.0001.

Należy cytować wersję pierwotną.

#### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Marek Z. Wojtukiewicz  
Klinika Onkologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. Ogrodowa 12, 15–027 Białystok  
Tel.: +48 (85) 664 67 34  
e-mail: mzwojtukiewicz@gmail.com

#### STRESZCZENIE

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wśród chorych na nowotwory złośliwe są najczęstszym powikłaniem. Są one również drugą z kolei przyczyną zgonu tych chorych. Najczęstszymi postaciami klinicznymi są: zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych oraz zatorowość płucna. Ryzyko rozwoju zakrzepicy związane jest zarówno z rozwijającym się nowotworem złośliwym, jak i indywidualnymi cechami chorego wpływającymi na funkcjonowanie układu krzepnięcia krwi, a także z leczeniem przeciwnowotworowym. Udokumentowano zasadność stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz hospitalizowanych z różnych przyczyn. Kwalifikację chorych do takiego postępowania ułatwia zastosowanie odpowiednich skal kliniczno-laboratoryjnych (m.in. skala Capriniego, skala Padewska). Miejsce heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce zakrzepicy u chorych na nowotwory złośliwe zostało ustalone na podstawie wyników licznych randomizowanych badań klinicznych. Obecnie stosowanie leków z tej grupy zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory złośliwe jest elementem standardowego postępowania. Nadroparyna jest jedną z heparyn drobnocząsteczkowych o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania u pacjentów z chorobą nowotworową.

**Słowa kluczowe:** żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nowotwór złośliwy, nadroparyna, profilaktyka zakrzepicy, leczenie zakrzepicy, zatorowość płucna

#### ABSTRACT

Thromboembolic events are the most frequent complications and second leading cause of death among cancer patients. The most common forms include deep venous thrombosis of lower extremities and pulmonary embolism. The risk of thrombosis is correlated with developing cancer, patient's characteristic, influencing the functions of coagulation system as well as anticancer treatment. There is a well-established evidence for using of antithrombotic prophylaxis in cancer patients undergoing surgery and hospitalised due to different causes. There are some scores, including laboratory and clinical variables, which facilitate qualification to the prophylaxis (e.g. Caprini score, Padua Prediction Score). The role of low-molecular-weight heparins (LMWH) in prophylaxis of thrombosis in cancer patients was established based on the results of many randomised clinical trials. Currently using of this group of drugs both in the treatment and in prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) is a part of standard of care. Nadroparin is one of the LMWHs with well-documented efficacy and safety in cancer patients.

**Key words:** venous thromboembolism; cancer; nadroparin, thrombosis prophylaxis; thrombosis treatment; pulmonary embolism

## Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych na nowotwory

Wśród chorych na nowotwory złośliwe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe są najczęstszym powikłaniem, a także drugą z kolei przyczyną zgonu [1, 2]. U osób, u których rozpoznano nowotwór złośliwy, ryzyko zakrzepicy wzrasta 4–6-krotnie, przy czym na częstość jej wystąpienia wpływa m.in.: stopień klinicznego zaawansowania choroby nowotworowej (4–13-krotnie częściej u chorych z chorobą uogólnioną niż u chorych z chorobą zaawansowaną miejscowo), rodzaj nowotworu (występuje u około 1/3 chorych na raka trzustki i raka płuca w porównaniu z około 15% chorych z innym rozpoznaniem), jego typ histologiczny (przykładowo różna jest częstość występowania zakrzepicy u chorych na raka płuca w zależności od jego typu histologicznego) [3]. Ponadto epizody zakrzepowo-zatorowe wśród pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym nawracają po skutecznym leczeniu 3-krotnie częściej niż u chorych bez nowotworu, a ryzyko zgonu z powodu zakrzepicy wzrasta aż 8-krotnie [4]. Jednocześnie wystąpienie zakrzepicy lub zatorowości jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, a czas całkowitego przeżycia jest istotnie krótszy niż u chorych, u których takie powikłanie nie wystąpiło [1, 2].

Prof. Armand Trousseau w XIX wieku obserwował częstsze występowanie zakrzepowego zapalenia żył głębokich u chorych na nowotwory złośliwe. Obecnie wiadomo, że rozwój nowotworów złośliwych i zaburzenia krzepnięcia krwi są ze sobą nierozzerwalnie związane. Dochodzi do nich przede wszystkim w wyniku działania prokoagulantów i cytokin produkowanych i wydzielanych przez komórki nowotworowe. Wpływają one na monocyty/makrofagi, komórki śródbłonka naczyń krwionośnych oraz płytki krwi gospodarza, działając prozakrzepowo. Najważniejszy z prokoagulantów u chorych na nowotwory złośliwe jest czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*). Ekspresję TF udokumentowano w większości guzów nowotworowych, m.in. w rakach piersi, trzustki, płuca, żołądka, glejakach, czerniaku. Co więcej, udowodniono, że jego obecność na komórkach nowotworowych może się wiązać ze skróceniem całkowitego czasu przeżycia chorych (np. w raku piersi) czy też zwiększeniem częstości występowania przerzutów odległych (np. w raku jelita grubego) [5].

Patomechanizm powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu choroby nowotworowej opisuje nadal aktualna klasyczna triada Virchowa, która obejmuje zmiany w przepływie krwi, uszkodzenie śródbłonka naczyniowego oraz zmiany w składzie krwi. Przyczyny upośledzenia przepływu krwi u chorych na nowotwory mogą być wielorakie, m.in. może do niego dochodzić w wyniku unieruchomienia chorego, zewnętrznego ucisku guza nowotworowego na naczynie krwionośne, jak również w przebiegu zastoinowej niewydolności krążenia

spowodowanej np. kardiomiopatią wywołaną leczeniem onkologicznym. Także niedotlenienie wpływa na zmiany w przepływie krwi, dodatkowo często nasilane przez niedokrwistość będącą konsekwencją choroby nowotworowej lub też następstwem leczenia [6]. Co istotne, zależność pomiędzy zaburzeniami hemostazy a nowotworem jest wzajemna, ponieważ wyniki prowadzonych w ostatnich latach badań sugerują, że zależna od guza aktywacja układu krzepnięcia wpływa na wzrost nowotworu, tworzenie nowych naczyń krwionośnych w guzie (angiogeneza) i powstawanie przerzutów odległych [7, 8].

## Postacie epizodów zakrzepowo-zatorowych

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych oraz zatorowość płucna to najczęstsze postacie kliniczne żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u chorych na nowotwory złośliwe. Jednocześnie najbardziej charakterystyczną postacią zakrzepicy w tej grupie chorych pozostaje tzw. zespół Trousseau, czyli wędrujące zapalenie żył powierzchownych. Poniżej omówiono wybrane postacie kliniczne powikłań zakrzepowo-zatorowych, dokładny ich opis można znaleźć w literaturze [9].

Zakrzepica żył głębokich  
kończyn dolnych (ZŻGKD)

Zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych można podejrzewać w przypadku wystąpienia takich objawów w obrębie podudzia, jak: obrzęk, zaczerwienienie (bądź zasinienie) skóry, zmiana jej ucieplenia. Objawom tym może towarzyszyć ból podudzia lub całej kończyny dolnej. Diagnostyka opiera się na uciskowym badaniu ultrasonograficznym, rzadziej na angiografii rezonansu magnetycznego lub flebografii.

Zakrzepica żył głębokich  
kończyn górnych (ZŻGKG)

Do tej postaci zakrzepicy szczególnie predysponowani są chorzy z guzami śródpiersia lub chłoniakami przebiegającymi z zajęciem węzłów chłonnych okolicy pachowej, chorzy po implantacji centralnych cewników żylnych oraz pacjenci poddawani chemioterapii dożyłnej. Objawy ZŻGKG są niespecyficzne lub mogą nie występować wcale. Obserwuje się obrzęk kończyny, jej zaczerwienienie i nadmierne ucieplenie, dolegliwości bólowe, które poza kończyną mogą obejmować bark, okolice pachową, żuchwę, szyję lub głowę, jak również wystąpienie krążenia obocznego na klatce piersiowej oraz pojawienie się objawów zespołu żyły głównej górnej. Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych może być powikłana zatorowością płucną (8–35% chorych) oraz

przewlekłą niewydolnością żylną (20–50%) [9]. Rozpoznanie ustala się, podobnie jak w przypadku ŻŻGKD, na podstawie dopplerowskiego badania ultrasonograficznego, angiografii rezonansu magnetycznego i flebografii.

#### Zatorowość płucna

Objawy zatorowości płucnej pojawiają się nagle, najczęściej pod postacią bólu w klatce piersiowej, który nasila się w trakcie kaszlu lub przy próbie wykonania głębokiego wdechu, któremu mogą towarzyszyć zawroty głowy lub omdlenia. Nagłe pojawienie się trudności w oddychaniu (duszności) nasuwa podejrzenie wystąpienia zatorowości płucnej. Diagnostyka, poza wykonaniem tzw. angiografii tomografii komputerowej (angio-TK), powinna obejmować kontrolę morfologii krwi, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), ocenę funkcji nerek, gospodarki kwasowo-zasadowej oraz kontrolę funkcji serca i monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi.

#### Wędrujące zapalenie żył powierzchownych (zespół Trousseau)

Zespół Trousseau to nawracająca postać zakrzepicy, którą obserwuje się u chorych bez czynników predysponujących do jej wystąpienia. Lokalizacja tego typu zakrzepicy jest zmienna. Może ona obejmować różne żyły powierzchowne, najczęściej o nietypowym umiejscowieniu, typowe są samoistne regresje, jak również częsta oporność na klasyczne leczenie. Wędrujące zapalenie żył powierzchownych najczęściej występuje w przebiegu raka trzustki i innych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego.

#### Zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda i Chiariego)

Zespół ten, występujący najczęściej w przebiegu zespołów mieloproliferacyjnych, objawia się obecnością wolnego płynu w jamie brzusznej, powiększeniem wątroby oraz bólami brzucha.

#### Zakrzepica żyły wrotnej, żyły śledzionowej, żył trzewnych i żył nerkowych

Najczęściej obserwuje się tę postać zakrzepicy w przebiegu zespołów mieloproliferacyjnych, rzadziej u chorych na pierwotne nowotwory złośliwe wątroby, nerk i nadnercza. Objawami zakrzepicy w wymienionych lokalizacjach są: powiększenie śledziony, wystąpienie żylaków przełyku, bóle brzucha oraz obecność wolnego płynu w jamie brzusznej. Diagnostyka obrazowa obejmuje badanie ultrasonograficzne (USG), tomografię

komputerową (TK), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), scyntyografię i flebografię.

#### Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia (NZZW)

Tę postać zakrzepicy najczęściej rozpoznaje się w przebiegu gruczolakoraków przewodu pokarmowego produkujących śluz oraz w przypadku innych nowotworów złośliwych o znacznym zaawansowaniu klinicznym. Zmiany zakrzepowe pojawiają się zazwyczaj w obrębie pierwotnie zmienionych chorobowo zastawek: aortalnej i mitralnej. Najczęstszym objawem NZZW jest pojawienie się nowych szmerów nad sercem, niejednokrotnie jednak jedynym obserwowanym objawem jest stwierdzenie powikłań NZZW pod postacią rozsiaanej zatorowości tętnic: mózgowych, wieńcowych, śledzionowych, nerkowych i tętnic kończyn. Badanie echokardiograficzne umożliwia ustalenie właściwego rozpoznania.

### Ocena ryzyka wystąpienia zakrzepicy oraz profilaktyka pierwotna

Ryzyko rozwoju ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe skojarzone jest z czynnikami związanymi zarówno z samym pacjentem, jak i z rodzajem choroby nowotworowej, a także metodami jej leczenia. Ze strony pacjenta czynnikami ryzyka ŻChZZ są m.in.: wiek, płeć męska, rasa czarna, unieruchomienie, otyłość, choroby współistniejące, przebyta zakrzepica. Z kolei ze strony nowotworu istotny jest jego typ histologiczny, stopień zaawansowania klinicznego i umiejscowienie pierwotne (największe zagrożenie ŻChZZ występuje w przebiegu raka trzustki, płuca, jajnika, wątroby, żołądka i w niektórych nowotworach hematologicznych) [10], ucisk i uszkodzenie naczynia krwionośnego przez guz nowotworowy, jak również produkcja i wydzielanie przez komórki nowotworowe czynników prozakrzepowych i cytokin (np. wykazano, że silna ekspresja TF w komórkach nowotworowych z guzów poddanych radykalnej resekcji wiąże się ze wzrostem ryzyka występowania ŻChZZ w okresie pooperacyjnym) [5]. Stosowanie chemioterapii w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe może się wiązać z 6-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia ŻChZZ [11]. Patomechanizm tego zjawiska jest złożony, dochodzi m.in. do uszkodzenia komórek śródbłonna naczyniowego, zmniejszenia stężenia naturalnych inhibitorów krzepnięcia krwi (białka C, białka S, antytrombiny) oraz aktywacji płytek krwi. Lekami stosowanymi w terapii systemowej chorych na nowotwory złośliwe o największej korelacji z ryzykiem wystąpienia ŻChZZ są m.in. talidomid, inhibitor angiogenezy, leki hormonalne — przede wszystkim tamoksyfen, a także leki wykorzystywane w terapii wspomagającej — np. czynniki stymulujące erytropoezę,

czynniki wzrostu kolonii granulocytów, octan megestrolu [12–14]. Dodatkowo cewnikowanie żył centralnych może się wiązać ze wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [15]. Również leczenie operacyjne, które jest najważniejszą metodą leczenia radykalnego chorych na nowotwory złośliwe, w sposób istotny zwiększa ryzyko wystąpienia ŻChZZ. Szczególnie wysokie ryzyko dotyczy chorych z ŻChZZ w wywiadzie, pacjentów, u których czas trwania znieczulenia ogólnego przekracza 2 godziny, oraz chorych unieruchomionych w łóżku przez okres więcej niż 2 dni od zabiegu operacyjnego [1]. Ponadto stosowanie radioterapii może wpływać na zwiększenie ryzyka wystąpienia zakrzepicy [16].

W chwili obecnej dość dobrze udokumentowano skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych leczeniu chirurgicznemu oraz hospitalizowanych z przyczyn z nim związanych lub z przyczyn internistycznych. W tych grupach chorych stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej jest zalecane przez towarzystwa onkologiczne i ekspertów. Pomimo porównywalnej skuteczności heparyny niefrakcjonowanej (HNF), heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz), fondaparynuksu i warfaryny w profilaktyce ŻChZZ, dotychczas najwięcej badań klinicznych poświęcono ocenie aktywności i bezpieczeństwa stosowania HDCz. Wynika to z wielu zalet tej grupy leków, przede wszystkim w bezpośrednim porównaniu z HNF, takich jak: możliwość jednorazowego podania dawki terapeutycznej w ciągu całej doby, korzystny profil farmakokinetyczny czy też mniejsze ryzyko wystąpienia małopłytkowości indukowanej heparyną.

### Profilaktyka u chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu z powodu nowotworu

Leczenie chirurgiczne zwiększa od 3–5-krotnie ryzyko wystąpienia ŻChZZ u chorych poddawanych leczeniu operacyjnemu z powodu nowotworu złośliwego w porównaniu z chorymi operowanymi z innych przyczyn. Zalecenia w tej grupie chorych przewidują włączenie profilaktyki ŻChZZ z zastosowaniem HDCz przed zabiegiem, a następnie jej kontynuowanie 1 raz dziennie, w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego [17–19].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna dotyczyć wszystkich operowanych chorych z grupy dużego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, pod warunkiem braku przeciwwskazań związanych głównie z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. Z kolei w grupie chorych o średnim ryzyku wystąpienia ŻChZZ stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej jest sugerowane. Oceny stopnia zagrożenia wystąpienia ŻChZZ u chorych poddawanych leczeniu operacyjnemu można

dokonać przy wykorzystaniu jednej z dostępnych skal, np. skali Capriniego (tab. 1). Natomiast czas trwania profilaktyki uzależniony jest od rodzaju zabiegu. Według zaleceń *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [a także *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) itp.] w przypadku operacji laparoskopowych, laparotomii, torakoskopii trwających powyżej 30 minut stosowanie HDCz powinno trwać co najmniej 10 dni po zabiegu. Natomiast u chorych na nowotwory złośliwe, u których przeprowadzono operację w obrębie jamy brzusznej i miednicy małej, profilaktyka za pomocą HDCz powinna być kontynuowana do miesiąca po zabiegu operacyjnym [18].

Moc dowodów naukowych potwierdzających zasadność takiego postępowania różni się w przypadku poszczególnych HDCz, jednak stosowanie nadroparyny jest dobrze udokumentowane. Jednym z pierwszych badań klinicznych, w którym wyodrębniono podgrupę pacjentów z chorobą nowotworową, było prospektywne i randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone przez Encke i wsp. [20]. Badacze ci porównali skuteczność nadroparyny w stosunku do HNF w profilaktyce wystąpienia zakrzepicy żył głębokich u pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu w obrębie jamy brzusznej. W grupie 694 chorych na nowotwory złośliwe (spośród ogólnej liczby 1896 chorych włączonych do tego badania) częstość występowania zakrzepicy była niższa w grupie pacjentów otrzymujących nadroparynę w porównaniu z HNF, a jednocześnie nie obserwowano różnic w zakresie powikłań krwotocznych związanych z leczeniem [20]. Z kolei w innym badaniu klinicznym Pezzuoli i wsp. [21] porównali stosowanie nadroparyny do placebo w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie 4498 pacjentów poddawanych leczeniu operacyjnemu (1507 osób w tym badaniu operowano z powodu nowotworu złośliwego). W grupie chorych leczonych nadroparyną wykazano zmniejszenie ryzyka zgonu, zarówno w zakresie śmiertelności całkowitej, jak i zgonu spowodowanego powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi [21]. Simonneau i wsp. [22] przeprowadzili badanie kliniczne poświęcone ocenie wpływu profilaktyki przeciwzakrzepowej na częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych leczeniu operacyjnemu. W tym badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nadroparyny w dawce 0,3 ml (2850 IU), w porównaniu z enoksaparyną w dawce 0,4 ml (40 mg) w zapobieganiu wystąpieniu zakrzepicy w grupie niemal 1300 chorych na raka jelita grubego poddawanych leczeniu chirurgicznemu z założeniem radykalnym. Co ciekawe, w tym badaniu stosowanie nadroparyny wiązało się ze znamiennej mniejszą liczbą powikłań pod postacią krwawienia. Jednocześnie w grupie chorych otrzymujących nadroparynę rzadziej występowała objawowa ŻChZZ [22]. W metaanalizie 51 badań klinicznych porównujących HDCz (w tym 5 badań

Tabela 1. Skala Capriniego ryzyka zakrzepicy [32]

1 punkt	2 punkty	3 punkty	5 punktów
Wiek 41–60 lat	Wiek 61–74 lat	Wiek $\geq$ 75 lat	Udar mózgu (< 1 mies.)
Mały zabieg operacyjny	Zabieg artroskopowy	Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Planowa alloplastyka stawu
Wskaźnik masy ciała (BMI) > 25 kg/m <sup>2</sup>	Duży zabieg chirurgiczny otwarty (> 45 min)	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie rodzinnym	Złamanie kości miednicy, kości udowej lub kości podudzia
Obrzęk kończyn dolnych	Zabieg laparoskopowy (> 45 min)	Czynnik V Leiden	Ostre uszkodzenie rdzenia kręgowego (< 1 mies.)
Żylaki kończyn dolnych	Nowotwór złośliwy	Mutacja G20210A genu protrombiny	
Ciąża lub okres połogu	Pozostawanie w łóżku (> 72 h)	Antykoagulant toczniowy	
Przebyte niewyjaśnione lub nawykowe poronienia	Opatrunek gipsowy z unieruchomieniem	Przeciwciała antykardioli-pinowe	
Doustna antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza	Cewnik w żyłę centralnej	Przeciwciała anty- $\beta_2$ -GPI	
Posocznica (< 1 mies.)		Zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy	
Poważna choroba płuc, w tym zapalenie płuc (< 1 mies.)		Małopłytkowość poheparynowa (HIT)	
Zaburzenia czynności płuc		Inna wrodzona lub nabyta trombofilia	
Ostry zawał serca			
Zaostrzenie lub rozpoznanie niewydolności serca (< 1 mies.)			
Choroba zapalna jelit w wywiadach			
Chory leczony zachowawczo, pozostający w łóżku			

0 pkt — ryzyko bardzo małe; 1–2 pkt — ryzyko małe; 3–4 pkt — ryzyko średnie;  $\geq$  5 pkt — ryzyko duże

z udziałem nadroparyny) i HNF w profilaktyce ŻChZZ u pacjentów poddawanych leczeniu operacyjnemu udokumentowano, że HDCz jako grupa leków są co najmniej tak samo skuteczne jak HNF w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych. Natomiast nadroparyna jako jedyna HDCz okazała się skuteczniejsza od HNF w zapobieganiu zarówno bezobjawowej, jak i klinicznie jawnej ŻChZZ [23]. Dawkowanie nadroparyny w tym wskazaniu zostało precyzyjnie określone w badaniu Azorin i wsp. [24], w którym chorych operowanych z powodu raka płuca przydzielano do jednej z dwóch grup. W pierwszym ramieniu tego badania stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową nadroparyną w stałej dawce 0,3 ml (2850 IU), natomiast w drugim dawkę dostosowywano do masy ciała [u chorych ważących poniżej 70 kg — 0,4 ml (3800 IU), natomiast u chorych o masie powyżej 70 kg — 0,6 ml (5700 IU)]. Zgodnie

z uzyskanymi wynikami nadroparyna w dawce 0,3 ml charakteryzuje się najlepszym stosunkiem korzyści do ryzyka wystąpienia powikłań i jest w związku z tym dawką zalecaną w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych operowanych z powodu nowotworów złośliwych [24].

### Profilaktyka u chorych poddawanych leczeniu systemowemu choroby nowotworowej

W przypadku chorych na nowotwory złośliwe hospitalizowanych z przyczyn internistycznych, szczególnie z powodu nagłych zachorowań, jak również pacjentów w złym stanie ogólnym przebywających przez większą część czasu w łóżku według zaleceń ESMO (ale też innych wytycznych, np. ASCO, ACCP) należy zastosować pier-

**Tabela 2. Model oceny ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u chorych leczonych w warunkach szpitalnych (tzw. skala Padewska)**

Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	3 pkt
Przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchniowych)	3 pkt
Unieruchomienie [przewidywana konieczność przebywania w łóżku (z możliwością korzystania z łazienki/toalety)] z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez $\geq 3$ dni	3 pkt
Rozpoznana trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub S, czynnik V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)	3 pkt
Niedawny ( $\leq 1$ mies.) uraz lub zabieg operacyjny	2 pkt
Wiek $\geq 70$ lat	1 pkt
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1 pkt
Ostry zawał serca lub udar niedokrwieny mózgu	1 pkt
Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1 pkt
Otyłość (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	1 pkt
Leczenie hormonalne	1 pkt

Wynik sumaryczny  $\geq 4$  punktów — duże ryzyko ŻChZZ; wynik sumaryczny  $< 4$  punktów — małe ryzyko ŻChZZ

**Tabela 3. Skala oceny ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych**

Oceniane parametry:

- pierwotna lokalizacja nowotworu (rak żołądka, rak trzustki, pierwotny nowotwór mózgu — 2 pkt; płuco, chłoniak, narządy rodne, pęcherz moczowy, jądro, nerka — 1 pkt)
- płytki krwi (PLT)  $\geq 350 \times 10^9/L$  — 1 pkt
- hemoglobina  $< 100$  g/L i/lub stosowanie erytropoetyny (EPO) — 1 pkt
- leukocyty (LEU)  $> 11 \times 10^9/L$  — 1 pkt
- wskaźnik masy ciała (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> — 1 pkt

Kategoria niskiego ryzyka (0 czynników ryzyka) — ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych  $< 1\%$

Kategoria pośredniego ryzyka (1–2) — ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych ok. 2%

Kategoria wysokiego ryzyka ( $\geq 3$ ) — ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych ok. 7%

wotną profilaktykę ŻChZZ. W grupie chorych hospitalizowanych pomocne może się okazać zastosowanie Skali Padewskiej Oceny Ryzyka ŻChZZ (tab. 2) [25]. Warto podkreślić, że w przypadku pacjentów onkologicznych większość chorych ocenianych za pomocą tej skali będzie klasyfikowana do grupy wysokiego ryzyka, co powinno stanowić przesłankę do wdrożenia profilaktyki u większości chorych. Ponadto unieruchomienie chorego wzmacnia zasadność takiego postępowania, a u części pacjentów poddanych leczeniu systemowemu następuje drastyczny spadek aktywności fizycznej związany z osłabieniem po chemioterapii, zespołem zmęczenia nowotworowego, wymiotami itd. Dodatkowo należy pamiętać, że według zaleceń *International Society of Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) u chorych hospitalizowanych z powodu infuzji chemioterapii przez krótki czas stosowanie profilaktyki ŻChZZ nie jest zalecane [25, 26].

Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory złośliwe leczonych systemowo uzależnione jest od wielu czynników, w tym m.in. od typu histologicznego, stopnia klinicznego zaawansowania choroby, rodzaju i intencji leczenia. Rutynowa profilaktyka u chorych poddawanych chemioterapii paliatywnej w warunkach ambulatoryjnych nie jest zalecana. Można ją rozważyć u niektórych chorych z wysokim ryzykiem zakrzepicy, np. pacjentów leczonych z powodu raka trzustki lub niedrobnokomórkowego raka płuca. Do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u tych chorych można zastosować zwalidowany laboratoryjno-kliniczny model Khorany, który przedstawiono w tabeli 3 [27]. Wynik w skali punktowej w tym modelu odzwierciedla prawdopodobieństwo wystąpienia ŻChZZ. Powyższy model został uzupełniony przez badaczy austriackich o dwa dodatkowe parametry

laboratoryjne: stężenie D-dimerów oraz rozpuszczalny P-selektyny, co znacznie zwiększyło czułość i swoistość tej skali [28].

Danych na temat przydatności nadroparyny u chorych na nowotwory złośliwe leczonych zachowawczo dostarczyło badanie kliniczne Klerka i wsp. [29]. Oceniono w nim wpływ nadroparyny na czas całkowitego przeżycia chorych poddawanych leczeniu systemowemu (nieoperacyjnemu) z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej. W grupie 148 chorych, u których stosowano nadroparynę łącznie przez 6 tygodni, w porównaniu ze 154-osobową grupą kontrolną otrzymującą placebo, wykazano zmniejszenie śmiertelności w okresie 12 i 24 miesięcy o odpowiednio 12% i 10%, jak również wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia chorych o około 1,5 miesiąca (odpowiednio 6,6 vs. 8 miesięcy). Efekt działania nadroparyny był bardziej zauważalny w grupie pacjentów ze spodziewanym czasem przeżycia powyżej 6 miesięcy (15,4 vs. 9,4 miesiąca). Jednocześnie nie obserwowano różnic w zakresie częstości występowania istotnych krwawień [29].

Interesujących danych dostarczyło badanie PROTECHT [30]. Oceniano w nim wpływ profilaktycznego podawania nadroparyny w dawce 0,4 ml (3800 UI), w porównaniu z placebo, na występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych poddawanych chemioterapii. Do badania włączono 1166 chorych otrzymujących chemioterapię paliatywną z powodu raka: płuca, przewodu pokarmowego, piersi, jajnika lub raki okolicy głowy i szyi. W badaniu PROTECHT wykazano, że profilaktyczne stosowanie nadroparyny zmniejsza częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych w tej grupie chorych (2% vs. 3,9%), przy czym jednocześnie nie obserwowano wzrostu częstości powikłań krwotocznych [30]. Co więcej, wyniki tego badania poddano analizie w zależności od wyjściowej oceny ryzyka wystąpienia ŻChZZ za pomocą modelu Khorana [31]. W tej analizie wykazano, że wdrożenie pierwotnej profilaktyki nadroparyną w grupie chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia ŻChZZ pozwala na zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych o 62%. Co istotne, właściwy dobór chorych do włączenia profilaktyki nadroparyną za pomocą skali Khorana pozwala na zmniejszenie z 50 do 15 liczby chorych, których należy poddać profilaktyce przeciwzakrzepowej, aby uniknąć jednego epizodu zakrzepowo-zatorowego (tzw. NNT, *number needed to treat*) [31].

Obecność cewnika w żyłach centralnej lub portu naczyniowego u chorego na nowotwór złośliwy może budzić wątpliwości co do wskazań do zastosowania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Różnego rodzaju cewniki i porty naczyniowe są coraz częściej implantowane podczas leczenia systemowego. Mimo że obecność cewnika u tych chorych predysponuje do wystąpienia zakrzepicy w żyłach kończyn górnych, rutynowe stosowanie

profilaktyki ŻChZZ nie jest zalecane [32]. Postępowanie powinno być indywidualizowane, zależne od obecności dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ. Co ciekawe, częstość występowania ŻChZZ wiąże się z lokalizacją cewnika i jest najmniejsza w sytuacji, gdy cewnik znajduje się w prawej żyłach szyjnej.

## Leczenie początkowe, długoterminowe i przewlekłe żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory złośliwe

Leczenie ŻChZZ u chorych na nowotwór złośliwy istotnie różni się od leczenia chorych bez choroby nowotworowej. Przede wszystkim należy uwzględnić fakt, że częstość nawrotów zakrzepicy u chorych na nowotwory złośliwe jest 2–5-krotnie większa, a jednocześnie liczba powikłań krwotocznych występuje 2–6-krotnie częściej [4]. U chorych na nowotwory złośliwe bez zaburzeń funkcji nerek zastosowanie HDCz jest metodą z wyboru zarówno w początkowej fazie leczenia epizodu zakrzepicy, jak i w okresie leczenia podtrzymującego. Takie postępowanie jest zalecane przez ekspertów i różne towarzystwa naukowe. W analizie porównującej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania HNF i HDCz w leczeniu początkowym epizodu ŻChZZ nie wykazano co prawda istotnych różnic w zakresie nawrotów ŻChZZ oraz częstości występowania powikłań krwotocznych, jednak obserwowano trend na korzyść HDCz w zakresie zmniejszenia śmiertelności chorych [33]. Z kolei w leczeniu podtrzymującym porównano stosowanie HDCz z antagonistami witaminy K (AWK), wykazując mniejszą częstość nawrotów i powikłań krwotocznych w grupie chorych leczonych HDCz, nie obserwowano natomiast różnic w zakresie śmiertelności w obu grupach pacjentów [34–36]. Ponadto możliwość stosowania doustnych antykoagulantów u chorych na nowotwory złośliwe ograniczają liczne interakcje lekowe i pokarmowe tych leków. Terapia AWK wymaga inwazyjnego monitorowania poziomu INR (standardowo powinien się on mieścić w zakresie 2,0–3,0). Jednak u chorych na nowotwory złośliwe obserwuje się częste i znaczące wahania poziomu INR podczas terapii AWK. Zatem z jednej strony chorzy ci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych (INR > 3,0 — nadmierna antykoagulacja), zaś z drugiej strony — na zwiększone ryzyko nawrotu zakrzepicy (INR < 2,0 — niedostateczna antykoagulacja).

Prandoni i wsp. [37] porównali stosowanie nadroparyny i HNF pod kontrolą APTT w leczeniu potwierdzonej flebograficznie ZZG. W grupie chorych na nowotwory złośliwe, którzy stanowili blisko 20% pacjentów włączonych do tego badania, wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu w okresie 6 miesięcy (44% vs.

7%). Co ciekawe, takich różnic nie obserwowano u chorych bez nowotworu złośliwego [37]. Wyniki metaanalizy 13 badań porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z heparyną niefrakcjonowaną stosowane w leczeniu ŻChZZ (Dolovich i wsp. [38]) potwierdziły skuteczność HDCz jako grupy leków, a dodatkowo wykazały różnice w profilu bezpieczeństwa zarówno pomiędzy HDCz i HNF na korzyść tych pierwszych, jak i pomiędzy poszczególnymi HDCz — np. występowanie dużych krwawień obserwowano najrzadziej w grupie chorych leczonych nadroparyną [38].

Według wytycznych ESMO standardem postępowania w leczeniu epizodu zakrzepicy u chorych na nowotwory złośliwe jest stosowanie HDCz w pełnej dawce terapeutycznej przez 4 tygodnie, następnie w dawce podtrzymującej wynoszącej około 75–80% dawki wyjściowej [39]. W wytycznych ASCO i ACCP zaleca się natomiast leczenie przedłużone bez wskazywania konkretnej dawki leku.

Pierwsze 3 miesiące terapii to tzw. faza aktywna leczenia ŻChZZ, a jej kontynuację, mającą na celu

zmniejszenie ryzyka późnego nawrotu zakrzepicy, określa się mianem leczenia przedłużonego. Czas jego trwania jest zindywidualizowany, powinno się je prowadzić przez cały okres utrzymywania się czynników ryzyka nawrotu zakrzepicy. Może to w praktyce oznaczać potrzebę kontynuacji takiego postępowania do momentu wyleczenia z choroby nowotworowej, a nierzadko do terminalnego okresu życia chorego. Warto podkreślić, że nie wszystkie HDCz przynoszą korzyść terapeutyczną w tym wskazaniu. W badaniu oceniającym skuteczność enoksaparyny w leczeniu przedłużonym nie wykazano zmniejszenia ryzyka nawrotu zakrzepicy u chorych na nowotwory [40].

Lopez-Beret i wsp. [41] porównali stosowanie nadroparyny z doustnymi antykoagulantami (dawkowanie acenokumarolu pod kontrolą INR) w przedłużonym leczeniu ŻChZZ (chorzy na nowotwór złośliwy stanowili 22% włączonych do badania). Nie wykazano różnicy w zakresie częstości incydentów zakrzepowo-zatorowych, powikłań krwotocznych oraz zgonów. Zaobserwowano natomiast zwiększenie stopnia rekanalizacji naczyń objętych zakrzepicą, jak również mniejszą liczbę przypadków

**Tabela 4. Badania oceniające stosowanie nadroparyny w dawce 2850 IU 1 raz dziennie w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory złośliwe (zaadaptowano z [43])**

Badanie	Populacja badana	Odsetek chorych na nowotwór	Komparator
Azorin i wsp.	Operowani z powodu raka płuca (n = 150)	100%	Nadroparyna w dawce 3800 IU u chorych o masie ≤ 70 kg lub dawce 5700 IU u chorych o masie > 70 kg
Boncinelli i wsp.	Poddani operacjom urologicznym (n = 50)	100%	HNF 5000 U 3 × dziennie
Bounameaux i wsp.	Operowani w obrębie jamy brzusznej (n = 194)	47,4%	Dalteparyna 2500 IU 1 × dziennie
<i>European Fraxiparin Study</i>	Operowani w obrębie jamy brzusznej (n = 1896)	36,6%	HNF 5000 U 3 × dziennie
Harenberg i wsp.	Obłożnie chorzy (n = 1590)	7,5%	HNF 5000 U 3 × dziennie
Marassi i wsp.	Operowani w obrębie jamy brzusznej (n = 61)	100%	Brak leczenia
Mismetti i wsp.	Chorzy na nowotwór z wkluciem centralnym (n = 59)	100%	Warfaryna 1 mg 1 × dziennie
Niers i wsp.	Chorzy z nowotworami krwi i wkluciem centralnym (n = 113)	100%	Placebo
Nurmohamed i wsp.*	Poddani operacjom neurochirurgicznym (n = 485)	82,5%	Pończochy uciskowe
Pezzuoli i wsp.	Chorzy poddani zabiegom chirurgii ogólnej (n = 4498)	33,5%	Placebo
Simonneau i wsp.	Operowani z powodu raka jelita grubego (n = 1288)	100%	Enoksaparyna 40 mg 1 × dziennie
Weber i wsp.**	Chorzy na nowotwór poddawani opiece paliatywnej (n = 20)	100%	Brak leczenia

\*Oprócz nadroparyny stosowano również pończochy uciskowe; \*\*u chorych o masie powyżej 70 kg nadroparynę stosowano w dawce 3800 IU HNF — heparyna niefrakcjonowana



Tabela 5. Badania oceniające stosowanie nadroparyny w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory złośliwe (zaadaptowano z [43])

Badanie	Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe Liczba osób włączonych do badania	Odsetek chorych na nowotwór	Dawkowanie nadroparyny	Komparator
Charbonnier i wsp.	Proksymalna zakrzepica żył głębokich n = 651	14%	Podwójna dawka należna na masę ciała 1 × dziennie	Nadroparyna w dawce należnej na masę ciała 2 × dziennie
Koopman i wsp.	Proksymalna zakrzepica żył głębokich (leczenie ambulatoryjne) n = 400	17,5%	Dawka należna na masę ciała 2 × dziennie	HNF — dawka modyfi- kowana wartością APTT
Lopaciuk i wsp.	Proksymalna zakrzepica żył głębokich (leczenie przedłużone) n = 193	6,2%	Dawka należna na masę ciała 1 × dziennie	Acenokumarol — dawka modyfikowana wartością INR przez 6 miesięcy
Lopez-Beret i wsp.	Proksymalna zakrzepica żył głębokich (leczenie przedłużone) n = 158	22,2%	Dawka należna na masę ciała 2 × dziennie przez 3 miesiące ± dawka należna na masę ciała 1 × dziennie	Acenokumarol — dawka modyfikowana wartością INR przez 3–6 miesięcy
Prandoni i wsp.	Proksymalna zakrzepica żył głębokich n = 170	19,4%	Dawka należna na masę ciała 2 × dziennie przez kolejne 3 miesiące	Dożylna HNF — dawka modyfikowana wartością APTT
Prandoni i wsp.	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa n = 720	21,7%	Dawka należna na masę ciała 2 × dziennie	Podskórna HNF — dawka modyfikowana wartością APTT

HNF — heparyna niefrakcjonowana; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 6. Badania oceniające wpływ nadroparyny na wydłużenie całkowitego przeżycia (OS) i czasu do progresji choroby (TTP) u chorych na nowotwory złośliwe w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (zaadaptowano z [43])

Badanie	Rodzaj nowotworu Liczba chorych włączonych do badania	Dawkowanie nadroparyny
Icli i wsp. *, ##	Rak trzustki n = 69	0,3 ml (2850 IU) 1 × dziennie przez 8 dni co 3 tygodnie (średnio 6 cykli)
INPACT*, ##	Rak trzustki, płuca lub stercza n = 500	Dawki terapeutyczne przez 2 tygodnie, następnie 1/2 dawki przez 4 tygodnie  Po 4-tygodniowej przerwie 2 tygodnie dawek terapeutycznych, 6 cykli
Klerk i wsp. *, #	Różne n = 302	0,4 ml (3800 IU) < 50 kg 0,6 ml (5700 IU) 50–70 kg 0,8 ml (7600 IU) > 70 kg 2 × dziennie przez 2 tygodnie, następnie 1 × dziennie przez 4 tygodnie
NVALT-8b**, ##	Zresekowany niedrobnokomórkowy rak płuca o dużym ryzyku nawrotu n = 600	Rozpoczęcie 4–6 tygodni po operacji: dawka terapeutyczna przez 2 tygodnie, następnie połowa dawki terapeutycznej przez 14 tygodni

\*Oceniano OS; \*\*ocenił TTP

Komparator: #placebo; ##brak leczenia

późnej zastawkowej niewydolności żył przeszywających u pacjentów otrzymujących nadroparynę [41].

Konieczność codziennych iniekcji podskórnych i towarzyszący temu ból może zniechęcać chorych do stosowania heparyny zgodnie z zaleceniami lekarskimi. Billon i wsp. ocenili w grupie zdrowych ochotników bolesność miejscową wstrzyknięć podskórnych enoksaparyny i nadroparyny. Ból oceniany przez uczestników badania był znacznie mniejszy u osób otrzymujących nadroparynę [42].

Należy również pamiętać, że HDCz wydalane są przez nerki, dlatego w przypadku ich ciężkiej niewydolności (klirens kreatyniny < 30 ml/minutę) okres półtrwania HDCz zostaje wydłużony, co wymaga skorygowania dawek leku (na podstawie oceny aktywności anty-Xa) lub stosowania HNF.

## Podsumowanie

Wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych istotnie wpływa na pogorszenie rokowania pacjenta z chorobą nowotworową. Leczenie ŻChZZ w tej grupie chorych nierzadko stanowi duże wyzwanie kliniczne. Obecnie u znaczącej części chorych na nowotwory złośliwe stosuje się profilaktykę przeciwzakrzepową, której włączenie uzależnione jest m.in. od sposobu leczenia danego pacjenta (chirurgiczne vs. zachowawcze). Heparyny drobnocząsteczkowe pozostają grupą leków zalecaną do stosowania w grupie chorych na nowotwory złośliwe zarówno w profilaktyce ŻChZZ, jak i w leczeniu epizodów zakrzepicy. Nadroparyna jest lekiem o udokumentowanej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa u chorych na nowotwory złośliwe (tab. 4–6) [43]. W zaleceniach różnych towarzystw naukowych jest ona wymieniana jako jedna z heparyn drobnocząsteczkowych rekomendowanych do profilaktyki i leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory złośliwe.

## Piśmiennictwo

- Lee A.Y. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010; 2010: 144–149.
- Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. Zakrzepy a nowotwory. W: Windyga J., Pasierski T., Torbicki A. (red.) Zakrzepy i zatory. Wyd. III. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 85–106.
- Levitani N., Dowlati A., Remick S.C. 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: 285–291.
- 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.
- Khorana A.A. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1619–1630.
- Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M. (red.) Onkologia kliniczna. Wydanie II rozszerzone. Wydawnictwo Medyczne BORGIS, Warszawa 2006; I: 444–476.
- Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood* 2015; 126: 582–588.
- Lima L.G., Monteiro R.Q. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Bioscience Reports* 2013; 33.
- Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Jeziorski A., Szawłowski A.W., Towpik E. (red.) Chirurgia onkologiczna. Wydanie I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009: 185–204.
- Bloom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. i wsp. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809–815.
- 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.
- Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. i wsp. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914–924.
- Haddad T.C., Greeno E.W. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb. Res.* 2006; 118: 555–568.
- Lee A.Y., Kamphuisen P.W. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 1491–1499.
- Khorana A.A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology* 2012; 626–630.
- Windyga J. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2013; 1: 56–64.
- Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. i wsp. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 975–980.
- Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jørgensen P.W. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) after major abdominal surgery: the FAME study. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1 (supl. 1): abstrakt OC399.
- Encke A., Breddin K. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br. J. Surg.* 1988; 75: 1058–1063.
- Pezzuoli G., Neri Serneri G.G., Settembrini P. i wsp. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin Cy 216: a multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). STEP-Study Group. *Int. Surg.* 1989; 74: 205–210.
- Simonneau G., Laporte S., Mismetti P. i wsp. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1693–1700.
- Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 913–930.
- Azorin J.F., Regnard J.F., Dahan M. i wsp. Efficacy and safety of Fraxiparine in the prevention of thrombo-embolic events in lung cancer surgery. *Ann. Cardiol. Angiol.* 1997; 46: 341–347.
- Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Tomkowski W. i wsp. Wtyczkę dotyczącą profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddawanych leczeniu zachowawczemu. *Onkol. Prakt. Klin. Edu.* 2016; 2: 73–101.
- Farge D., Debourdeau P., Beckers M. i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 56–70.
- 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.
- 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. *JCO* 2013, 31: 2189–2204.

29. Klerk C.P., Smorenburg S.M., Otten H.M. i wsp. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2130–2135.
30. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C. i wsp. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 943–949.
31. 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.
32. Zawilska K., Bała M., Błędowski D.W. i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej — aktualizacja 2012. *Med. Prakt.* 2012; 5: 9–19.
33. Leizorovicz A., Siguret V., Mottier D. i wsp. Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: the Innohep in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb. Res.* 2011; 128: 27–34.
34. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. i wsp. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–153.
35. 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. Intern. Med.* 2002; 162: 1729–1735.
36. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. i wsp.; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am. J. Med.* 2006; 119: 1062–1072.
37. Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H.R. i wsp. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441–445.
38. Dolovich L.R., Ginsberg J.S., Douketis J.D. i wsp. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 181–188.
39. Mandala M., Falanga A., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (supl. 6): vi85–vi92.
40. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G. 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.
41. López-Beret P., Orgaz A., Fontcuberta J. i wsp. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2001; 33: 77–90.
42. Billon N., Gloaguen F., Func-Brentano C. i wsp. Clinical evaluation of pain during subcutaneous injections of low molecular weight heparins in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 395–399.
43. Piovella F., Barone M. Clinical Experience of Nadroparin in Patients with Cancer. *European Oncology* 2008; 4: 34–40.