

Zatorowość płucna jako pierwszy objaw synchronicznego zachorowania na dwa nowotwory

Pulmonary embolism as a first manifestation of synchronous occurrence of two neoplasms

Waldemar Elikowski¹, Maria Lewandowska², Małgorzata Matek¹, Piotr Krokowicz³,
Grażyna Piotrowska-Stelmaszyk⁴, Krystyna Zawilska⁵

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, Poznań

² Poradnia Hematologiczna, Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny, Poznań

³ Klinika Chirurgii Ogólnej i Kłórektalnej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁴ Oddział Neurologii, Szpital im. J. Strusia, Poznań

⁵ Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Szpital im. J. Strusia, Poznań

Abstract

A case of 67-year-old man with a first episode of acute, unprovoked venous thromboembolism (VTE). Screening for cancer revealed coexistence of two neoplasms: colon sigmoid cancer (operated on 6 weeks after pulmonary embolism onset), and multiple myeloma (treated successfully with thalidomide and dexamethasone). Low molecular weight heparin use as VTE treatment was followed by thromboprophylaxis for myeloma therapy. During a 30-month follow-up period, neither new thromboembolic complications nor cancer recurrence were observed. Overlapping different prothrombotic mechanisms of double malignancy might result in detection of both neoplasms at early stage.

Key words: venous thromboembolism, screening for cancer, colon cancer, multiple myeloma, thalidomide

Kardiologia Polska 2009; 67: 1262-1266

Wstęp

Związek między chorobą nowotworową a zwiększoną zapadalnością na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE) jest szeroko udokumentowany [1, 2]. W badaniach kohortowych chorzy z rozpoznaniem wcześniej nowotworem stanowili 10–20% wszystkich przypadków VTE. W kilku procentach przypadków obie choroby diagnozowane są równocześnie. Ponadto w co najmniej kilku procentach idiopatycznej VTE bywa ona pierwszym objawem nierozpoznanego dotąd nowotworu [1–3]. Wytyczne postępowania w zatorowości płucnej (PE) nie rekomendują rutynowego wykonywania szerokich badań skринingowych w kierunku nowotworu po pierwszym epizodzie PE bez uchwytnej przyczyny [4].

Uważa się, że wystąpienie VTE obciąża dodatkowo rokowanie chorego z nowotworem [2, 3, 5], brakuje jednak danych na temat klinicznych konsekwencji nakładania się mechanizmów prozakrzepowych współistniejących (synchronicznych) nowotworów. Współistnienie szpiczaka z guzami litymi obserwowano częściej w małych seriach cho-

rych niż w opracowaniach obejmujących większą ich liczbę (8 vs 2%) [6, 7]. Głównym ogniwem łączącym biologiczne cechy nowotworu ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym jest w raku jelita grubego, tak jak w innych guzach litych, czynnik tkankowy (TF) [1, 3]. Podobne znaczenie w szpiczaku mnogim (MM) przypisuje się interleukinie 6, jakkolwiek mechanizmy prozakrzepowe w MM są gorzej poznane [8, 9]. Szczególne ryzyko VTE zaobserwowano podczas leczenia MM talidomidem i jego pochodnymi; leki te stwarzają jednocześnie szansę osiągnięcia remisji choroby podstawowej [10].

Celem niniejszego doniesienia jest omówienie, na bazie przypadku, problemu badań skринingowych w kierunku choroby nowotworowej po epizodzie idiopatycznej VTE oraz ryzyka zakrzepowo-zatorowego związanego z rakiem jelita grubego i szpiczakiem oraz z ich leczeniem.

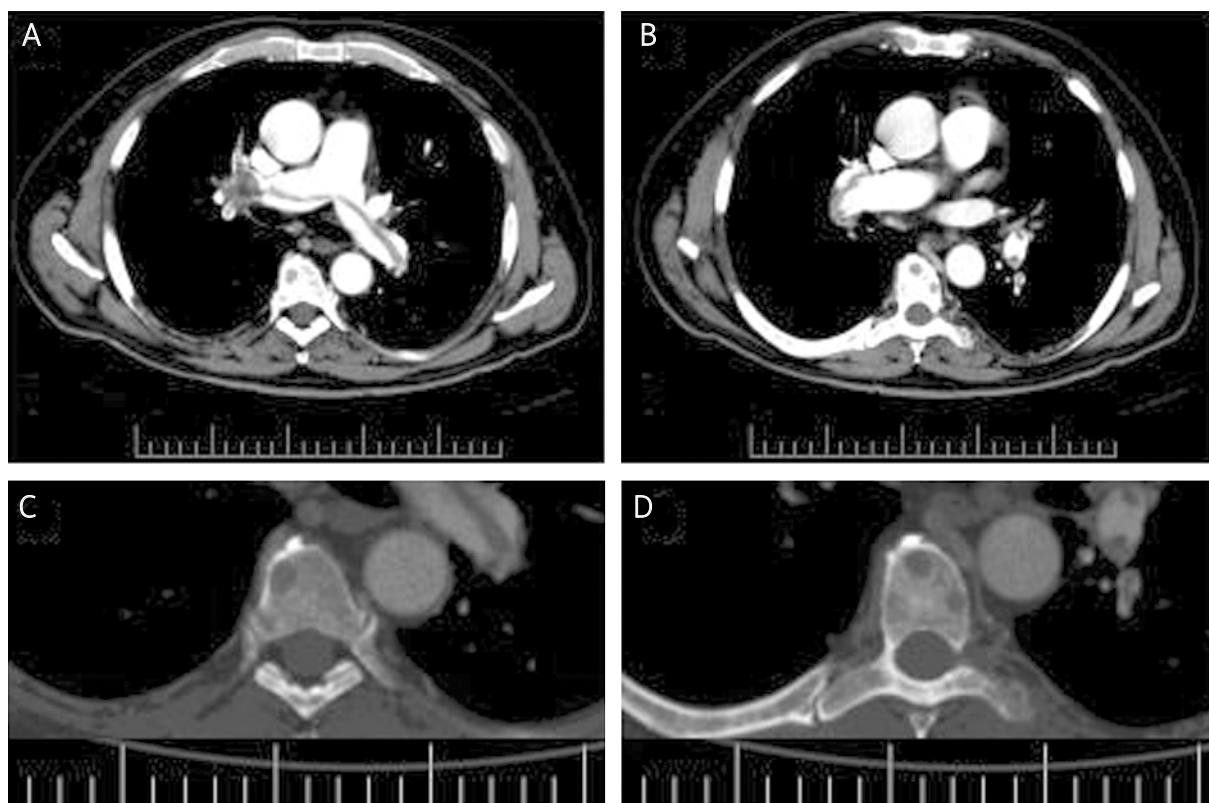
Opis przypadku

U 67-letniego mężczyzny, bez jawnych czynników predisponujących do VTE i bez obciążeń rodzinnych, wystąpi-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań,
tel.: + 48 61 873 91 58, e-mail: welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 06.02.2009. Zaakceptowana do druku: 03.03.2009.



Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej: materiał zatorowy w gałęziach tętnicy płucnej (A–B), ogniska hipodensyjne widoczne w trzonach kręgów piersiowych – okno kostne; powiększenie (C–D)

ty nagle, w okresie pełnej aktywności, kliniczne objawy ostrej PE – duszność przy niewielkich wysiłkach i tachykardia. Po wykazaniu cech przeciążenia prawej komory serca w echokardiografii oraz zakrzepicy żyły podkolanowej prawej w ultrasonografii żył kończyn dolnych wykonano tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej, w której stwierdzono rozległe masy skrzepliny w gałęziach tętnicy płucnej, w tym zator jeździec (Rycina 1. A, B). Uwzględniając stabilny stan hemodynamiczny chorego, włączono leczenie heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) i uzyskano w kolejnych dniach stopniową poprawę kliniczną i echokardiograficzną. Leczenia tego nie zastąpiono doustną antykoagulacją w związku z wynikami dalszego procesu diagnostycznego. W szczegółowo zebranych wywiadach chory podawał okresowe zaparcia stolca. Wstępne badania laboratoryjne (D-dimer 20 mg/dl, stężenie kreatyniny i hemoglobiny oraz liczba płytek krwi w normie, OB 70) poszerzono o panel markerów nowotworowych i stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie antygenu karcynoembrionalnego. W CT jamy brzusznej zwrócono uwagę na obecność kilku ognisk hipodensyjnych w kręgach lędźwiowych, które wymagały różnicowania m.in. ze zmianami przerzutowymi. Zmiany o podobnym charakterze znaleziono w kręgach piersiowych i żebrach podczas ponownej analizy RTG i CT klatki piersiowej (Rycina 1. C, D). W ww. badaniach obrazowych, podobnie jak w ultrasonografii jamy brzusznej,

nie stwierdzono innych odchyśleń. W 4. tygodniu od początku epizodu VTE wykonano badanie endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego, w którym stwierdzono guz esicy (w ocenie histopatologicznej – *adenocarcinoma tubulare*). Badanie scyntygraficzne kości, a następnie rezonans magnetyczny przy zastosowaniu techniki *whole-body* oraz badania laboratoryjne (mielogram, elektroforeza białek, immunoelektroforeza) sugerowały obecność drugiej choroby nowotworowej – MM. Dalszą diagnostykę w tym kierunku zaplanowano po operacji guza jelita, którą przeprowadzono bez powikłań po 6 tygodniach od rozpoznania PE. Wykonano resekcję przednią esicy i części odbytnicy; badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie gruczolaka (stadium G1). Ze względu na krótki czas od ostrego epizodu PE (z dużym ładunkiem skrzepin w gałęziach tętnicy płucnej widocznym w badaniu CT) w okresie okołoperacyjnym nie zmniejszono intensywności leczenia przeciwzakrzepowego – stosowano przejściowo heparynę niefrakcjonowaną we wlewie dożylnym (z 4-godzinną przerwą przed zabiegiem i po nim). Po 2 dniach włączono ponownie LMWH w dawkach stosownych dla VTE towarzyszącej chorobie nowotworowej.

Po operacji uzupełniono diagnostykę hematologiczną (trepanobiopsja, celowana biopsja żebra, kontrolna immunoelektroforeza, badanie populacji limfocytów, stężenie beta-2 mikroglobuliny), na podstawie której potwierdzo-

no rozpoznanie MM (IgG lambda; stadium II wg Durie i Solomana, stadium I wg *International Staging System*). Chory został zakwalifikowany do skojarzonej terapii talidomidem i deksametazonem (stosowanym w cyklach) w warunkach ambulatoryjnych. Dawki lecznicze LMWH po upływie 6 miesięcy od początku choroby zastąpiono dawkami profilaktycznymi. Po uzyskaniu remisji MM odstawiono deksametazon i pozostawiono podtrzymującą dawkę talidomidu. Po 30-miesięcznej obserwacji stan chorego jest dobry, mężczyzna jest nadal czynny zawodowo i podlega okresowej kontroli hematologicznej, onkologicznej i kardiologiczno-internistycznej. Nie stwierdzono nawrotu raka esicy, utrzymuje się całkowita remisja białkowa szpiczaka, nie obserwowano nowych epizodów VTE. Powikłaniem kortykosteroidoterapii jest cukrzyca wymagająca stosowania insuliny.

Omówienie

Z najnowszej metaanalizy opracowanej przez Carrier'a i wsp. wynika, że w grupie chorych z samoistną, niewywołaną przez uchwytnie przyczyny VTE wykrywalność utajonego nowotworu w okresie 12 miesięcy wynosiła 10% [11]. Pomimo istotnie większej wykrywalności ukrytego nowotworu przy tzw. poszerzonej (o markery nowotworowe i badania obrazowe) diagnostyce, problem zakresu takich badań pozostaje kontrowersyjny [4]. Najczęściej cytowanymi argumentami przeciw rutynowemu przeprowadzaniu szerokiej diagnostyki są koszty i ewentualne skutki uboczne badań oraz fakt, że nie udowodniono dotąd wpływu takiego postępowania na przeżycie [1]. Przypadki wykrywanej po VTE choroby nowotworowej znajdują się na bardzo różnym etapie zaawansowania, nie budzi jednak wątpliwości, że rozpoznanie mało zaawansowanego nowotworu sprzyja jego skuteczniejszemu leczeniu i zwiększa prawdopodobieństwo definitywnego wyleczenia. Należy podkreślić, że już ograniczony panel badań (RTG klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej, wybrane markery nowotworowe), możliwych do wykonania w warunkach ambulatoryjnych, pozwalał wykryć połowę utajonych nowotworów, z których większość (ok. 60%) znajdowała się we wczesnym stadium [12]. W grupie chorych, u których odstąpiono od badań przesiewowych, rozpoznawane w późniejszym okresie nowotwory były bardziej zaawansowane. Wielu autorów zwraca uwagę na znaczenie ukierunkowanych badań, bowiem po zebraniu szczegółowych wywiadów i po przeprowadzeniu dokładnego badania przedmiotowego częściej stwierdza się jednak obecność dyskretnych objawów klinicznych niż ich całkowity brak. Tak było również w prezentowanym przez nas przypadku. Istotnych wskazań diagnostycznych dostarczyła też wykonana w związku z podejrzeniem PE tomografia komputerowa klatki piersiowej. Porównanie częstości występowania VTE w poszczególnych typach nowotworów jest przedmiotem licznych doniesień [13–15]. W retrospektywnej ocenie pochodzącej z dużych rejestrów odsetek VTE w raku jelita

grubego był istotnie mniejszy niż w pracach klinicznych, w których chorych poddano rutynowej ocenie ultrasonograficznej żył kończyn dolnych (1,5–4 vs 8%) [14–16]. Częstość występowania VTE w nieleczonym MM jest prawdopodobnie mniejsza niż w raku jelita grubego [15, 17, 18].

Nadkrzepliwość w chorobie nowotworowej jest wyrazem aktywności biologicznej nowotworu – dużej dynamiki jego wzrostu, pobudzenia procesów angiogenezy i gotowości do powstawania przerzutów [1, 2]. Wystąpieniu VTE w prezentowanym przypadku synchronicznego zachorowania na raka jelita grubego i MM sprzyjało zapewne nałożenie się różnych mechanizmów prozakrzepowych, co mogło się przyczynić do zdiagnozowania obu nowotworów we wczesnym stadium zaawansowania. Zwiększona ekspresja TF w rakach pochodzenia nabłonkowego prowadzi do aktywacji zewnątrzpo pochodnego układu krzepnięcia. Złożone mechanizmy sprzyjające VTE – stymulowane przez TF – wiążą się z interakcjami między komórkami nowotworowymi, monocytami, płytkami krwi i komórkami śródbłonna naczyniowego, w których pośredniczą cytokiny i inne czynniki humoralne (np. czynniki wzrostu) [1, 3]. Również biologia MM predysponuje do zaburzeń hemostazy, jakkolwiek tradycyjnie bardziej podkreślano problemy krwotoczne w MM niż powikłania zakrzepowo-zatorowe [18, 19]. Mechanizmy prowadzące do VTE w MM nie są do końca poznane, a dane co do zwiększonej ekspresji TF są sprzeczne [20]. Przyczyn nadmiernej gotowości zakrzepowej w MM upatruje się m.in. w zwiększonym wytwarzaniu przez plazmocyty interleukiny 6, czego konsekwencją jest wysoka aktywność czynników VIII oraz von Willebranda w osoczu. U niektórych chorych (częściej niż w guzach litych) obserwuje się przeciwciała o aktywności prokoagulacyjnej, upośledzenie syntezy białka S, oporność na aktywowane białko C niezwiązaną z mutacją Leiden czynnika V [18, 21]. Ponadto znaczna paraproteinemia sprzyja upośledzeniu endogennej fibrynolizy (m.in. poprzez zmiany struktury fibryny) oraz zwiększonej agregacji płytek krwi [22]. Wzrost zainteresowania problemem VTE w MM nastąpił po wprowadzeniu do terapii leków immunomodulujących – talidomidu, a później jego analogu – lenalidomidu [10]. Ich działanie przeciwnowotworowe wynika z wpływu na apoptozę komórek nowotworowych, hamowania angiogenezy i uwalniania cytokin. Jednocześnie leki te nasilają, zwłaszcza w skojarzeniu z kortykosteroidami i chemioterapią, ww. zaburzenia hemostazy. Według niektórych autorów, VTE obserwuje się szczególnie u chorych z towarzyszącą opornością na aktywowane białko C [23]. Częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych, wynosząca kilka procent podczas monoterapii talidomidem lub deksametazonem, wzrasta do kilkunastu procent w trakcie leczenia skojarzonego tymi lekami i do 20–30% po dołączeniu doksorubicyny. Prawdopodobnie ryzyko zakrzepowo-zatorowe leczenia talidomidem zmniejsza się po osiągnięciu remisji MM. Trzeba też podkreślić, że powikłania zakrzepowe indukowane przez talidomid nie są spe-

cyficzne dla MM i mogą wystąpić podczas terapii innych nowotworów [10, 18]. Pomimo wpływu leków immunomodulujących na zwiększenie zapadalności na VTE pozostają one ważną metodą terapii MM ze względu na duży odsetek osiąganych remisji i skuteczność w leczeniu opornych postaci MM. Przebyty epizod VTE nie wyklucza zastosowania u chorego leczenia talidomidem.

Istotny wpływ na rokowanie u pacjentów z VTE w przebiegu choroby nowotworowej ma sposób leczenia antykoagulacyjnego i związane z nim powikłania krwotoczne [2, 3]. Heparyny drobnocząsteczkowe w porównaniu z doustnymi antagonistami witaminy K charakteryzują się mniejszym ryzykiem powikłań krwotocznych i większą skutecznością w zapobieganiu nawrotom VTE w tej grupie chorych [24, 25]. Wytyczne postępowania w PE [4] i w VTE [25, 26] zalecają, by leczenie antykoagulacyjne stosować przynajmniej przez okres 3–6 miesięcy lub do pełnego wyleczenia nowotworu; sugeruje się aby po miesiącu stosowania pełnej dawki leczniczej LMWH kontynuować dawkę równoważną 75% dawki początkowej [25, 26]. W późniejszym okresie należy rozważyć przewlekłe, długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe, zwłaszcza w przypadku aktywnej choroby nowotworowej (progresja, obecność przerzutów, konieczność chemioterapii) [4, 5]. U chorego z nowotworem bez VTE obowiązują ogólne zasady pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej uwzględniające np. obłożny stan chorego lub konieczność leczenia operacyjnego. Należy podkreślić, że rutynowa ambulatoryjna profilaktyka przeciwzakrzepowa mająca na celu poprawę przeżycia nie znajduje wg ww. wytycznych uzasadnienia (mimo szeroko postulowanego działania przeciwnowotworowego leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza LMWH). Pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej nie zaleca się też rutynowo podczas chemioterapii [5, 25, 26].

Wytyczne profilaktyki i leczenia VTE wskazują na znaczne ryzyko zakrzepowo-zatorowe dużego zabiegu chirurgicznego u chorego z nowotworem, wykonywanego w okresie do 3 miesięcy od ostrego epizodu VTE i na konieczność podtrzymania aktywnego leczenia przeciwzakrzepowego [26, 27]. Sama obecność choroby nowotworowej wiąże się z 3-krotnym wzrostem ryzyka okołoperacyjnej PE o niepomyślnym przebiegu [25]. Stosowaną w związku z VTE leczniczą dawkę LMWH można interpretować jako ekwiwalent doustnej antykoagulacji. W przedstawianym przypadku uznaliśmy, że stan kliniczny chorego umożliwił zabieg po 6 tygodniach od rozpoznania PE; pilny tryb operacji guza jelita nie budził wątpliwości. Uwzględniając duże ryzyko nawrotu PE (złożony stan prozakrzepowy, rozległy materiał zatorowy w tętnicach płucnych), a z drugiej strony umiarkowane ryzyko krwawienia (brak niedokrwistości, małopłytkowości, niewydolności nerek lub krwawień w wywiadach), w okresie okołoperacyjnym stosowano przejściowo heparynę niefrakcjonowaną we wlewie dożylnym (z 4-godzinnyimi przerwami przed zabiegiem i po nim). Schematy podawania LMWH w takich okolicznościach sugerują powrót do dawki leczniczej w ciągu 24–48 godz. po zabiegu [27].

Podczas stosowania talidomidu lub lenalidomidu w leczeniu skojarzonym wymagana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa [4, 5, 25]. Wytyczne wskazują na LMWH (w dawkach profilaktycznych), sprawdzoną także w grupie najtrudniejszych chorych, gdy terapię immunomodulującą włączano z powodu nawrotu MM po stosowaniu innych schematów leczenia [28]. Jeśli u chorego rozpoznano wcześniej VTE, to przez okres co najmniej 3–6 miesięcy od początku epizodu LMWH powinna być stosowana w wyżej opisanych dawkach leczniczych. Zwiększona lepkość krwi i nadmierna agregacja płytek krwi u większości chorych z MM sugerują zasadność profilaktycznego podawania kwasu acetylosalicylowego, jednak postępowanie takie nie jest rekomendowane w standardach [4, 29]. Otwarty pozostaje problem profilaktyki przeciwzakrzepowej podczas leczenia podtrzymującego małą dawką talidomidu.

Chociaż zależności między chorobą nowotworową a VTE są znane od prawie 150 lat, wiele problemów wymaga dokładniejszego wyjaśnienia. Konieczne jest bardziej szczegółowe poznanie mechanizmów nadkrzepliwości oraz ich związku z procesami angiogenezy, poszukiwanie możliwości indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowego oraz optymalnego sposobu i intensywności antykoagulacji w zależności od typu nowotworu i jego zaawansowania.

Wnioski

U chorego po epizodzie idiopatycznej VTE należy wnikliwie rozważyć indywidualne wskazania do badań w kierunku choroby nowotworowej. W prezentowanym przypadku złożony mechanizm nadkrzepliwości, wskutek obecności dwóch nowotworów, mógł przyczynić się do ich wykrycia we wczesnym okresie zaawansowania, stwarzając szanse ich skutecznego leczenia. Postępowaniem z wyboru w VTE u chorego z nowotworem jest leczenie stosowanymi dawkami LMWH przez okres przynajmniej 3–6 miesięcy. Jeśli chory wymaga leczenia operacyjnego w okresie do 3 miesięcy od ostrego epizodu VTE, konieczne jest optymalne okołozabiegowe zabezpieczenie przeciwzakrzepowe. Leczenie talidomidem w skojarzeniu z deksametazonem lub chemioterapią wymaga odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Piśmiennictwo

1. Lugassy G, Falanga A, Kakkar AK, Rickles FR (eds.). *Thrombosis and Cancer*. Taylor & Francis Group, London and New York 2004.
2. Khorana AA, Liebman HA, White RH, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2008; 2008: 240-8.
3. Lee AY. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanism. *Hematology, American Society of Hematology Education Program Book* 2006; 2006: 438-43.

4. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-351.
5. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-505.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
7. Ji SH, Park JO, Lee J, et al. Three cases of synchronous solid tumors and multiple myeloma. *Cancer Res Treat* 2004; 36: 338-40.
8. O Tricot G, Fassas A. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. (eds.). Hematology. Basic principles and practice. Elsevier, Churchill Livingstone 2005; 1501-35.
9. Auwerda JJ, Sonneveld P, de Mast MP, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with paraprotein-producing B-cell disorders. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7: 462-6.
10. Bennet CL, Schumock GT, Desai AA, et al. Thalidomide-associated deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med* 2002; 113: 6003-6.
11. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann of Intern Med* 2008; 149: 323-33.
12. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 876-81.
13. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
14. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1112-8.
15. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529-35.
16. Stender MT, Nielsen TS, Frøkjær JB, et al. High preoperative prevalence of deep venous thrombosis in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1100-3.
17. Püschel W, Kunath K. Autopsy-statistical analysis of multiple myeloma. *Zentralbl Allg Pathol* 1977; 121: 381-8.
18. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. Hematology, American Society of Hematology Education Program Book 2007; 2007: 158-64.
19. Glaspy JA. Hemostatic abnormalities in multiple myeloma and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1301-14.
20. Negaard HF, Iversen PO, Østenstad B, et al. Hypercoagulability in patients with haematological neoplasia: no apparent initiation by tissue factor. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1040-8.
21. Zangari M, Saghaifir F, Anaissie E, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thromboembolic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 187-92.
22. Yağci M, Sucak GT, Haznedar R. Fibrinolytic activity in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2003; 74: 231-7.
23. Gieseler F. Pathophysiological considerations to thrombophilia in the treatment of multiple myeloma with thalidomide and derivatives. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1001-7.
24. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and cumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-9.
25. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133 (Suppl. 6): 381S-453S.
26. Zawilska K, Jaeschke R, Tomkowski W, et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2009. *Med Prakt* 2009; (Supl. 4).
27. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133 (Suppl. 6): 299S-339S.
28. Klein U, Kosely F, Hillengass J, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2009; 88: 67-71.
29. Hirsch J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest* 2007; 131: 275-7.