

Zbigniew Krasieński<sup>1</sup>, Radosław Lisiecki<sup>2</sup>, Aleksandra Krasieńska<sup>3</sup>

## Wskazania do niestandardowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z rakiem jajnika – opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa

Indications for a non-standard use of thromboprophylaxis in patients with ovarian cancer – two case reports and a literature review

Показания для нестандартного применения профилактики тромбозов у больных с раком яичников – описание двух случаев и обзор литературы

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie Sp. z o.o., Pleszew, Polska

<sup>3</sup> Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasieński, Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 60-848 Poznań, tel.: +48 603 126 484, e-mail: zbigniew.krasinski@gmail.com

<sup>1</sup> Department of General and Vascular Surgery, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>2</sup> Medical Center in Pleszew, Pleszew, Poland

<sup>3</sup> Microbiology Student Association, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Correspondence: Professor Zbigniew Krasieński, MD, PhD, Department of General and Vascular Surgery, Poznan University of Medical Sciences, Długa 1/2, 60-848 Poznan, tel.: +48 603 126 484, e-mail: zbigniew.krasinski@gmail.com

### Streszczenie

Autorzy opisują dwa przypadki kobiet z nowotworami narządów rodnych, u których zastosowano różne schematy profilaktyki przeciwzakrzepowej. Obecnie dobrze opracowane standardy postępowania zapobiegającego żylną chorobę zatorowo-zakrzepową nie zawsze są w stanie rozwiązać problemy kliniczne dnia codziennego. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zasad stosowania heparyn drobnocząsteczkowych u chorych poddawanych zabiegom onkologicznym, zwracając uwagę na aspekty ryzyka zakrzepowego oraz sugerując niestandardowe postępowanie w przypadkach, które nie są uwzględniane w wytycznych. Zalecenia towarzystw naukowych ze względu na swoją inercję ukazują się z pewnym opóźnieniem w stosunku do szeregu prowadzonych badań, a niekiedy ze względu na różny czas publikacji w pewnych zagadnieniach przedstawiają niespójne poglądy. Niniejszy artykuł ma uświadomić czytelnikom skalę problemu, wagę wpływu powikłań zatorowo-zakrzepowych na rokowania w chorobie nowotworowej. Należy podkreślać konieczność oceny ryzyka występowania tych powikłań na każdym etapie leczenia onkologicznego. Dodatkowo ocenę ryzyka można wykorzystać jako okazję do edukacji chorych w tym aspekcie.

**Słowa kluczowe:** rak, żylna choroba zatorowo-zakrzepowa, zakrzepica żył głębokich

### Abstract

The authors report two cases of gynecologic malignancy in women receiving different thromboprophylactic regimens. Presently, everyday clinical problems are not always solved based on the well-established standards for the preventive management in venous thromboembolism. The paper presents a review of the literature on the principles for the use of low-molecular-weight heparins in patients undergoing oncologic surgeries, with particular attention to the aspects of thrombotic risk and suggestions on non-standard management in cases not included in the guidelines. The recommendations of scientific associations, due to their inertia, are released with a delay relative to research, and may present inconsistent views due to the

differences in publication timing. This article is to raise readers' awareness of the scale of the problem and the importance of the effects of thromboembolic complications on prognosis in cancer. The need to assess the risk of these complications at every stage of cancer treatment should be emphasized. Additionally, risk assessment can be used as an opportunity to educate patients in this aspect.

**Key words:** cancer, venous thromboembolism, deep vein thrombosis

## Содержание

Авторы описывают два случая женщин с гинекологическим раком, у которых использованы разные схемы тромбозов. В данный момент хорошо разработанные стандарты предотвращения венозной тромбоэмболии не всегда могут решить клинические проблемы повседневной жизни. В статье представлен обзор литературы относительно правил применения низкомолекулярного гепарина у пациентов, перенесших онкологические операции, обращая внимание на аспекты тромботического риска и указывая на нестандартную процедуру для случаев, не включенных в указаниях. Рекомендации научных обществ, в связи со своей инерцией, появляются с некоторой задержкой по отношению к целому ряду исследований, а иногда, в связи с разным временем публикации, в некоторых вопросах представляют противоречивые взгляды. Эта статья должна осознать читателям масштаб проблемы, важность влияния тромбоземболических осложнений на прогноз при раке. Следует подчеркнуть необходимость оценки риска этих осложнений на каждом этапе онкологического лечения. Дополнительно, оценка риска может использоваться в качестве возможности для обучения пациентов в этом аспекте.

**Ключевые слова:** рак, венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен

## WSTĘP

Powikłania zatorowo-zakrzepowe w chorobie nowotworowej są drugą po infekcjach przyczyną zgonów w tej grupie chorych. Dotyczą około 15% chorych na nowotwory złośliwe<sup>(1)</sup>. W badaniach autopsyjnych zakrzepicę stwierdza się nawet w 90% przypadków (zależnie od typu nowotworu), a zatorowość płucna wykrywana jest u ponad 50% osób zmarłych z powodu choroby nowotworowej<sup>(1)</sup>. W grupie pacjentów z chorobą nowotworową opisano wiele przypadków różnych typów powikłań zatorowo-zakrzepowych, takich jak zakrzepica żył głębokich (ZŻG), zatorowość płucna, wędrujące zapalenie żył powierzchownych (*thrombophlebitis migrans*), zakrzepica tętnicza, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza i rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (*disseminated intravascular coagulation*, DIC)<sup>(2-4)</sup>. Można założyć, że procesy sprzyjające zakrzepicy występują już w momencie rozpoznania choroby nowotworowej, a wraz z powiększaniem się masy nowotworu mogą pojawić się również inne czynniki sprzyjające zakrzepicy żyłnej, takie jak ucisk guza na żyły, odwodnienie i spadek przepływu krwi związany z unieruchomieniem chorego<sup>(5)</sup>. Dodatkowo czynniki zwiększające ryzyko występują w momencie włączenia leczenia przeciwnowotworowego (zabieg operacyjny, chemio- i radioterapia)<sup>(6-9)</sup>. Postęp, jaki dokonał się w ostatnim czasie w leczeniu nowotworów, jest ogromny. Niestety, powoduje przesunięcie na dalszy plan innych zagadnień związanych pośrednio z chorobą zasadniczą, w tym również żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). Część onkologów nie dostrzega problemu ŻChZZ oraz jej negatywnego wpływu na chorych nowotworowych i nie zna wyników badań dotyczących jej leczenia w tej grupie pacjentów. Przeprowadzone ankiety

## INTRODUCTION

Cancer-related thromboembolic complications are the second leading cause of death in this patient population, after cancer itself. They affect about 15% of patients with malignancies<sup>(1)</sup>. Autopsy findings of thrombosis are reported in up to 90% of cases (depending on the type of tumor), and pulmonary embolism is identified in 50% of patients who died of cancer<sup>(1)</sup>. A number of thromboembolic complications, such as deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism, thrombophlebitis migrans, arterial thrombosis, nonbacterial thrombotic endocarditis and disseminated intravascular coagulation (DIC), have been described in patients with cancer<sup>(2-4)</sup>. It can be assumed that processes promoting thrombosis occur already at the time of cancer diagnosis and other factors that promote venous thrombosis, such as vein compression by tumor, dehydration and reduced blood flow due to immobilization, can occur with the increase in tumor mass<sup>(5)</sup>. Additionally, risk factors occur at the time of anticancer treatment initiation (surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy)<sup>(6-9)</sup>. Recently, there has been a huge progress in the treatment of cancer. Unfortunately, this has marginalized other issues that are indirectly related to the underlying disease, including venous thromboembolism (VTE). Some of oncologists do not see the problem of VTE and its adverse impact in cancer patients and are unfamiliar with research findings on VTE treatment in this patient population. Conducted surveys indicate that less than half of cancer patients for whom prophylaxis is indicated actually receive anticoagulants<sup>(10,11)</sup>. Therefore, it can be assumed that the use of prophylaxis is clearly insufficient. One of the studies demonstrated that less than

wskazują, że tylko mniej więcej połowa chorych onkologicznych, u których wskazana jest profilaktyka, otrzymuje preparaty przeciwkrzepliwe<sup>(10,11)</sup>. Można więc przypuszczać, że profilaktyka jest stosowana w sposób zdecydowanie niedostateczny. W jednym z opracowań wykazano, że objętych nią zostało niecałe 5% chorych, u których stwierdzono wskazania do jej wdrożenia<sup>(12)</sup>. Być może samo wydawanie przez różne towarzystwa zaleceń czy rekomendacji nie zmieni rutynowego postępowania. Między innymi z tego powodu zdecydowaliśmy się opisać dwa przypadki pacjentek z nowotworami narządów rodnych, u których z różnych powodów powinno się rozważyć profilaktykę w niestandardowych okolicznościach. Nie mieliśmy na celu rozpatrywania prawidłowości postępowania onkologicznego, jak również nie skupialiśmy się na rozpoznaniu histopatologicznym.

W rozwoju ŻChZZ u chorych z nowotworami złośliwymi uczestniczą wszystkie składowe klasycznej triady Virchowa, tj. zmiany w naczyniach krwionośnych, w przepływie krwi i w jej składzie<sup>(2)</sup>. Schemat obrazujący związek stanu klinicznego i chorób ze składowymi triady Virchowa przedstawia ryc. 1.

Zależność między rakiem narządów rodnych a ŻŻG ma charakter złożony. U chorych z ŻChZZ często wykrywane są nowotwory, z drugiej zaś strony zakrzepica występuje częściej u pacjentów z chorobą nowotworową<sup>(13)</sup>. Wystąpienie ŻŻG u pacjenta z rozpoznaniem rakiem narządów rodnych znacznie pogorsza rokowanie i skraca czas życia<sup>(14)</sup>. Bardzo dobrze obrazuje to ryc. 2 oparta na wynikach pracy Morgana i wsp.<sup>(14)</sup>

5% of patients with indications for antithrombotic prophylaxis actually received it<sup>(12)</sup>. Perhaps guidelines and recommendations issued by different societies are insufficient to change the routine proceedings. Therefore, we have decided to describe two cases of patients with gynecologic cancer, for whom non-standard use of prophylaxis should be considered due to various reasons. We neither intended to assess the correctness of oncologic management nor focused on pathological diagnosis.

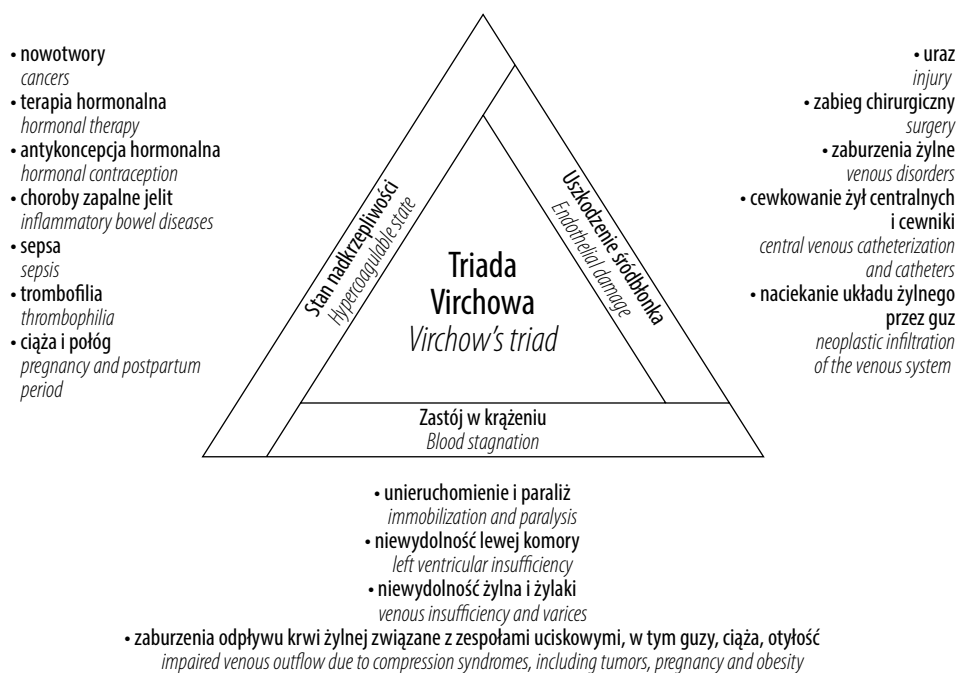
All elements comprising Virchow's triad, i.e. vascular lesions, altered blood flow and composition, are involved in the development of VTE in patients with malignancies<sup>(2)</sup>. A diagram illustrating connection between the clinical stage/diseases and the elements comprising Virchow's triad is shown in Fig. 1.

The relationship between gynecologic cancer and DVT is complex. VTE patients are often diagnosed with cancer; on the other hand, thrombosis is more common in patients with neoplastic diseases<sup>(13)</sup>. DVT significantly worsens prognosis and reduces survival in patients with cancer of the reproductive organs<sup>(14)</sup>. This is well illustrated in Fig. 2, which was based on the study by Morgan *et al.*<sup>(14)</sup>

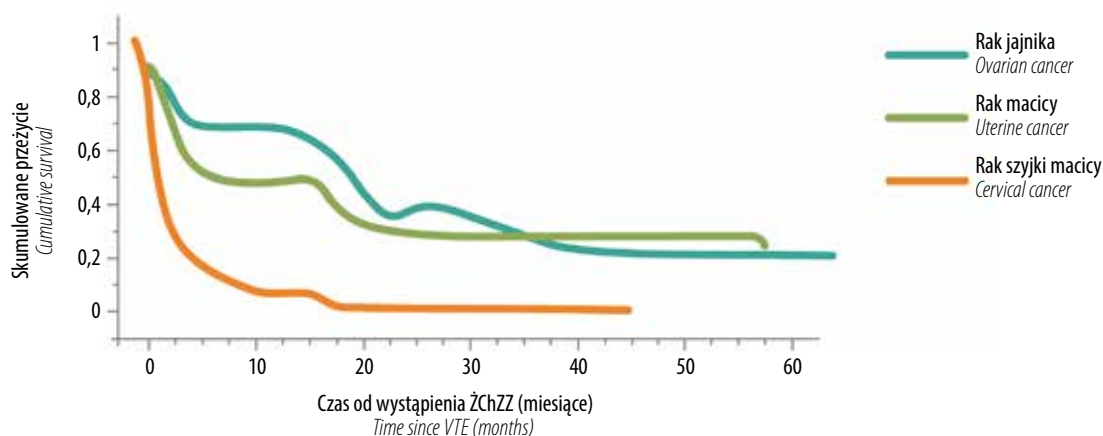
## CASE REPORTS

### Case 1

A 41-year-old woman reported to her family physician due to right lower limb edema. The painless, gradually increasing swelling did not resolve after night. The patient reported



Ryc. 1. Schemat obrazujący związek stanu klinicznego i chorób ze składowymi triady Virchowa  
Fig. 1. A diagram illustrating the connection between the clinical state/diseases and the Virchow's triad



Ryc. 2. Krzywe przeżycia w zależności od lokalizacji nowotworu i czasu wystąpienia ŻChZZ<sup>(14)</sup>  
 Fig. 2. Survival curves depending on tumor location and the time of VTE onset<sup>(14)</sup>

## OPISY PRZYPADKÓW

### Przypadek nr 1

Kobieta, w wieku 41 lat, zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu obrzęku prawej kończyny dolnej. Obrzęk bez towarzyszącego bólu narastał stopniowo i nie znikał po nocy. Pacjentka zgłaszała dyskomfort w jamie brzusznej, zwłaszcza po posiłku, oraz wzdęcia. Wywiad w kierunku innych chorób ujemny. Dwukrotnie rodziła. BMI 33 kg/m<sup>2</sup>. Obecnie przyjmuje tabletki antykoncepcyjne. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej ujawniono duży guz prawego jajnika. Pacjentka została skierowana do szpitala w celu dalszej diagnostyki i leczenia.

Przy przyjęciu do szpitala w badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłową wydzielinę pochwową oraz prawidłową szyjkę macicy. W badaniu palpacyjnym brzuch miękki, w prawym dole biodrowym wyczuwalny guz. W ocenie ultrasonograficznej przy zastosowaniu sondy pochwowej uwidocznił duży guz jajnika prawego ze strefą płynową. W badaniu przedmiotowym kończyn dolnych odnotowano obrzęk prawej kończyny dolnej, niebolesny, powiększenie obwodu uda o 7 cm w stosunku do strony lewej (ryc. 3). W badaniach laboratoryjnych otrzymano następujące wyniki: fibrynogen 377 mg%, czas protrombinowy 11,7 s, wskaźnik protrombinowy 107,7%, INR 0,91, czas kaolinowo-kefalinowy 26,5 s, D-dimery >0,7 µg/ml, płytki krwi 308 tys. W przeprowadzonym badaniu angio-TK olbrzymi guz jajnika z uciskiem na żyłę biodrową prawą (ryc. 4).

Badanie ultrasonograficzne z testem uciskowym wykazało poszerzoną żyłę udową, niewydolną żyłę odpiszczelową po stronie lewej, bez cech zakrzepicy. Żyły biodrowe nie do oceny. Chorą ze względu na niejednoznaczne objawy i podejrzenie ŻChZZ skierowano na konsultację do chirurga naczyniowego.

W wyniku konsultacji po ocenie podmiotowej i przedmiotowej, na podstawie obrazu tomografii komputerowej, a także po uwzględnieniu faktu, że chora z przyczyn

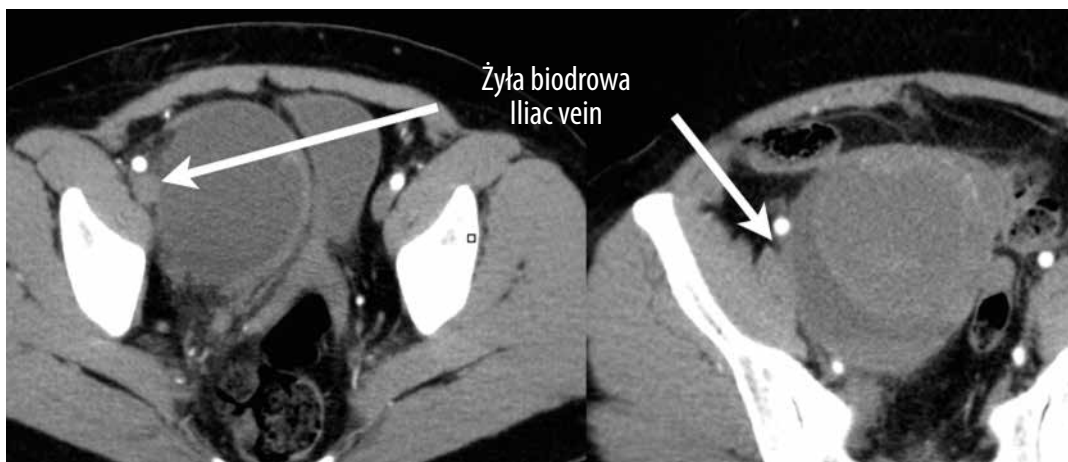
abdominal discomfort, especially after meals, and bloating. Medical history of other diseases was negative. She had two childbirths. Her BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. She is currently receiving oral contraceptives. Abdominal ultrasound revealed a large tumor of the right ovary. The patient was referred to hospital for further diagnosis and treatment.

Physical examination on admission revealed normal vaginal secretions and normal cervix. Soft abdomen on palpation, palpable tumor in the right iliac fossa. Transvaginal ultrasound showed a large tumor of the right ovary with fluid component.



Ryc. 3. Widoczny znaczny obrzęk kończyny dolnej prawej związany z utrudnieniem odpływu krwi żyłnej w wyniku ucisku guza na żyłę biodrową prawą

Fig 3. Significant right lower limb edema due to venous outflow obstruction (right iliac vein obstruction due to compression by a tumor mass)



Ryc. 4. Obraz angio-TK z zaznaczonym uciskiem żyły biodrowej widocznym na dwóch kolejnych skanach  
Fig. 4. Angio-CT image showing significant iliac vein compression visible in the two consecutive scans

osobistych będzie mogła być operowana nie wcześniej niż po 2–3 tygodniach, zalecono pierwotną profilaktykę dalteparyną w dawce 5000 j. raz dziennie. W obserwacji do 6 miesięcy chora bez zakrzepicy.

### Przypadek nr 2

Trzydziestodwuletnia kobieta konsultowana i leczona w poradni naczyniowej, zamężna, troje dzieci, BMI 32 kg/m<sup>2</sup>, przed 6 laty przebyta zakrzepica żył głębokich, poza tym zdrowa. Dwa miesiące wcześniej rozpoznano u niej raka szyjki macicy w stadium IIA. Pacjentka zakwalifikowana do zabiegu. Wykonano radykalną histerektomię wraz z transpozycją jajników i wycięciem okołoaortalnych i miedniczych węzłów chłonnych. Jednocześnie zastosowano chemioterapię w 6 cotygodniowych cyklach (leki podawane przez wcześniej założony port). Rodzina zwróciła uwagę, że ze względu na dolegliwości bólowe i stan psychiczny pacjentka nie wychodzi z domu i praktycznie nie opuszcza łóżka. W badaniach laboratoryjnych wykonanych przed zabiegiem jedynie podwyższone stężenie fibrynogenu i białka C-reaktywnego oraz liczba płytek krwi 360 tys./ml. W momencie konsultacji naczyniowej 6 tygodni po zabiegu operacyjnym masywna zakrzepica w żyłę biodrową i udową po stronie prawej, 3 tygodnie wcześniej odstawiona profilaktyka okołoperacyjna. W badaniu przedmiotowym znaczny obrzęk kończyny dolnej prawej. Włączono klasyczne leczenie z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w dawce leczniczej. W 7. miesiącu po zabiegu chora zmarła.

### OMÓWIENIE

Przedstawione przypadki mają jeden wspólny mianownik, którym jest zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych – czynnikami ryzyka były otyłość, środki antykoncepcyjne oraz przede wszystkim nowotwór złośliwy.

Physical examination of the lower limbs showed painless right lower limb edema, an increase in thigh circumference by 7 cm compared to the left (Fig. 3).

The following laboratory findings were obtained: fibrinogen 377 mg%, prothrombin time 11.7 seconds, prothrombin index 107.7%, INR 0.91, activated partial thromboplastin time 26.5 seconds, D-dimers >0.7 µg/mL, platelets 308,000. Angio-CT revealed a huge ovarian tumor compressing the right iliac vein (Fig. 4).

Compression ultrasonography showed dilated iliac vein, insufficient saphenous vein on the left side, with no signs of thrombosis. The assessment of the iliac veins was impossible. The patient was referred for a vascular surgeon consultation due to ambiguous symptoms and suspected VTE. Based on consultation, medical history, physical examination, CT as well as considering the fact that the patient could not receive surgical treatment earlier than after 2–3 weeks due to personal reasons, primary prevention with dalteparin at a dose of 5,000 IU daily was recommended. A 6-month monitoring showed no thrombosis.

### Case 2

A 39-year-old woman consulted and treated at a vascular outpatient clinic, married, three children, BMI of 32 kg/m<sup>2</sup>, a history of deep vein thrombosis 6 years ago, otherwise healthy. She was diagnosed with stage IIA cervical cancer two months earlier. The patient was qualified for surgery. Radical hysterectomy with ovarian transposition and periaortal and pelvic lymphadenectomy was performed. Chemotherapy with 6 cycles at 1 week intervals (administered by a previously established port) was used. The family pointed out that the patient did not leave house and practically did not leave her bed due to pain and mental state. Preoperative laboratory findings showed an increase in fibrinogen levels and C-reactive protein as well as platelet count of 360,000/mL. At the time of vascular consultation 6 weeks after the surgery, a massive thrombosis in the right

U pierwszej opisywanej chorej zastosowanie HDCz już w momencie rozpoznania nowotworu i odroczenie zabiegu nie jest postępowaniem standardowym. U drugiej z omawianych pacjentek należało rozważyć profilaktykę dłuższą niż 3 tygodnie z kilku powodów, do których poza ww. należy zaliczyć chemioterapię i zwiększoną liczbę płytek krwi, a także ograniczoną aktywność fizyczną, a przede wszystkim przebytą zakrzepicę.

Badania dotyczące profilaktyki pierwotnej w chorobie nowotworowej należą do bardzo rzadkich, a tym samym wytyczne publikowane przez towarzystwa nie uwzględniają różnych sytuacji klinicznych, w których należałoby włączyć ją wcześniej. W badaniu, w którym stosowano profilaktykę pierwotną w chorobie nowotworowej i oceniano wpływ HDCz na wydłużenie życia<sup>(15)</sup>, przeanalizowano dane 385 chorych z nowotworami w dwóch grupach – placebo i grupie otrzymującej 5000 j.m. daltepariny raz dziennie przez okres jednego roku. W badaniu tym wśród pacjentek zakwalifikowanych do grupy HDCz nowotwory jajnika występowały u 17,4%, a nowotwory macicy u niewielkiego odsetka. W podgrupie pacjentów otrzymujących HDCz i żyjących dłużej niż 17 miesięcy długość przeżycia wzrosła znamienne w porównaniu z grupą placebo. Ta niespodziewana korzyść ze stosowania HDCz u chorych lepiej rokujących czy z nowotworami wykrytymi we wcześniejszym stadium zaawansowania została potwierdzona w analizie późnych wyników badania CLOT<sup>(16)</sup>. W badaniu tym wykazano, że wtórna profilaktyka z użyciem daltepariny w grupie osób z chorobą nowotworową i ZZG redukowałą znamienne statystycznie umieralność chorych, u których w momencie randomizacji nie stwierdzano przerzutów. Inny sposób stosowania profilaktyki proponowali ostatnio polscy badacze<sup>(17)</sup>. Po raz pierwszy w tym badaniu podawano HDCz od momentu rozpoznania nowotworu i kwalifikacji do zabiegu. W obserwacji 3-miesięcznej skutkowało to istotnym zmniejszeniem liczby pooperacyjnych powikłań zatorowo-zakrzepowych w stosunku do grupy, która otrzymywała tylko profilaktykę okołoooperacyjną wg standardowych zaleceń – odpowiednio 2,7% vs 16,4% ( $p = 0,042$ )<sup>(17)</sup>. U żadnej chorej nie stwierdzono zatorowości płucnej lub dużego krwawienia. Postępowanie to pozwoliło wydłużyć czas profilaktyki łącznie do ponad 45 dni w nowo zaproponowanym schemacie podawania HDCz. Taki właśnie schemat zastosowano u pierwszej z opisywanych chorych, z perspektywy czasu wydaje się, że z dobrym skutkiem.

Stanowiska American College of Chest Physicians (ACCP) oraz American Society of Clinical Oncology (ASCO) są zbieżne w swoich rekomendacjach dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie pacjentów z chorobą nowotworową<sup>(18,19)</sup>. Zgodnie z zaleceniami u chorych operowanych farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową rozpoczyna się tuż przed zabiegiem i stosuje 7–11 dni po zabiegu, a u chorych z dużym ryzykiem nawet do 28 dni po zabiegu<sup>(18,19)</sup>. W przypadku drugiej pacjentki stosowano ją tylko przez 3 tygodnie, co obecnie, zwłaszcza przy

iliac and femoral vein was found; perioperative prophylaxis was discontinued 3 weeks earlier. Physical examination revealed significant edema of the right lower limb. Standard treatment using therapeutic doses of low molecular weight heparin (LMWH) was initiated. The patient died 7 months after the surgery.

## DISCUSSION

The presented cases have one common feature, i.e. an increased risk of thromboembolic complications. The risk factors included obesity, contraceptives and most of all malignant cancer.

In the first reported case, the use of LMWH already at the time of cancer diagnosis with surgery postponement is not a standard management. In the second case, prophylaxis longer than 3 weeks should have been considered due to several reasons, such as chemotherapy and increased platelet count as well as limited physical activity and, most of all, a history of thrombosis.

Studies on primary prophylaxis in cancer are very sparse, and thus guidelines published by different scientific societies do not relate to various clinical cases requiring an earlier inclusion of prophylaxis. A study using primary prophylaxis in cancer and assessing the effects of LMWH on prolonged survival<sup>(15)</sup> analyzed data from 385 cancer patients randomized into two groups – a placebo group and a group receiving 5,000 IU dalteparin once daily for one year. Ovarian cancer was found in 17.4% and uterine cancer in only a small percentage of patients in the LMWH group. There was a significant increase in the survival of patients in the subgroup receiving LMWH and with longer survival than 17 months compared to placebo. This unexpected benefit of LMWH in patients with a better prognosis or with cancer detected at an earlier stage was confirmed by CLOT findings<sup>(16)</sup>. The study showed that secondary prevention with dalteparin in patients with cancer and DVT statistically significantly reduced mortality among patients with no metastasis at the time of randomization. Another way to use prophylaxis has been recently proposed by Polish researchers<sup>(17)</sup>. In this study, LMWH was for the first time administered since the diagnosis and qualification for a procedure. A 3-month monitoring showed that the treatment resulted in a reduced incidence of postoperative thromboembolic complications compared to the group receiving perioperative prophylaxis according to standard recommendations – 2.7% vs. 16.4% ( $p = 0.042$ ), respectively<sup>(17)</sup>. Pulmonary embolism or major bleeding events were not reported in any of the patients. This management allowed to extend prophylaxis up to more than 45 days in the new proposed LMWH regimen. Such a regimen was successfully used in the first described patient.

The views of the American College of Chest Physicians (ACCP) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) are similar in their recommendations on thromboprophylaxis in cancer patients<sup>(18,19)</sup>. According to the

uwzględnieniu dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ, wydaje się zbyt krótkim czasem. Badania wskazujące na wysoki odsetek występowania ZŻG jeszcze przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego u kobiet z rakiem jajnika nie spowodowały zmiany w rekomendacjach dotyczących czasu włączenia okołozabiegowej profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych<sup>(20)</sup>. Większość przypadków ŻChZZ występuje po leczeniu operacyjnym, z czego 2/3 do 4 tygodni po zabiegu, a 1/3 – co bardzo istotne – między 5. a 13. tygodniem<sup>(21)</sup>. W drugim z opisywanych przypadków ŻChZZ wystąpiła w 6. tygodniu. Należy zaznaczyć, że zakrzepica może się zdarzyć pomimo stosowanej profilaktyki. Tateo i wsp. w badaniach na grupie 253 pacjentek z rakiem jajnika wykazali, że nawet przy stosowaniu profilaktyki w okresie okołoperacyjnym ZŻG występuje u 15%<sup>(22)</sup>. Z randomizowanych badań klinicznych w onkologii ginekologicznej wynika, że ŻChZZ dotyczy 0–14,8% kobiet stosujących różne formy profilaktyki przeciwzakrzepowej i nawet 34,6% pacjentek bez profilaktyki<sup>(23)</sup>. W grupie 4158 pacjentek ocenianych pod kątem występowania powikłań zakrzepowych po zabiegach ginekologicznych z powodu nowotworu w Mayo Clinic nowotworem najczęściej związanym z występowaniem ŻChZZ był rak jajnika. W badaniu tym ponad połowa wszystkich przypadków ŻChZZ dotyczyła raka tego narządu. Rak jajnika był jedynym istotnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zakrzepicy pooperacyjnej w grupie 4158 chorych z nowotworami narządów rodnych<sup>(21)</sup>.

W świetle obecnej wiedzy problem pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem HDCz w grupie chorych z nowotworami złośliwymi jest bardzo aktualny i można przyjąć, że nie do końca rozwiązany.

Odrębnym zagadnieniem jest wybór profilaktyki okołoperacyjnej w rakach narządów rodnych. W stosowaniu heparyn w celu zapobiegania pooperacyjnym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z chorobą nowotworową można wymienić, oprócz decyzji o ich włączeniu, trzy niewalidyczne punkty decyzyjne: moment rozpoczęcia profilaktyki i rodzaj heparyny (HDCz vs heparyna niefrakcjonowana – HNF), czas trwania oraz stosowana dawka. W przypadku preparatów HDCz, w zakresie których dostępne są zróżnicowane dawki profilaktyczne dla chorych chirurgicznych umiarkowanego i wysokiego ryzyka, istnieją poparte badaniami sugestie stosowania wyższych dawek profilaktycznych. Von Tempelhoff i wsp. wykazali mniejszą śmiertelność w grupie chorych operowanych z powodu raka jajnika, w której w profilaktyce okołoperacyjnej stosowano HDCz, w porównaniu z grupą HNF<sup>(24)</sup>. W badaniach dotyczących chorych poddawanych dużym zabiegom operacyjnym w zakresie jamy brzusznej i miednicy profilaktyka stosowana była zwykle do 7–11 dni po zabiegu operacyjnym, co jednak w świetle obecnej wiedzy może okazać się niewystarczające<sup>(25)</sup>. Wyniki czterech randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oceniających efekty przedłużenia do 4 tygodni pierwotnej profilaktyki ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych są rozbieżne<sup>(26–29)</sup>. Wnioski z badania ENOXACAN II (dedykowanego chorym

recomendations in surgically-treated patients, thromboprophylaxis should be initiated immediately before surgery and continued for 7–11 days after procedure. Thromboprophylaxis should be continued for up to 28 days post surgery in high-risk patients<sup>(18,19)</sup>. In the case of the second patient, prophylaxis was used for only 3 weeks, which presently seems to be an insufficient period of time, especially considering the additional VTE risk factors. Studies demonstrating high incidence of DVT in ovarian cancer patients already before the onset of chemotherapy did not lead to changes in the recommendations on the inclusion of perioperative thromboprophylaxis in this patient population<sup>(20)</sup>. Most VTE cases occur after operative treatment, including 2/3 up to 4 weeks post surgery, and, importantly, 1/3 between week 5 and 13<sup>(21)</sup>. In the second described case, VTE occurred in week 6. It should be noted that thrombosis can develop despite the use of prophylaxis. Tateo *et al.* assessed 253 patients with ovarian cancer and showed that DVT occurs in 15% of patients despite perioperative prophylaxis<sup>(22)</sup>. Randomized clinical trials in the field of gynecologic oncology demonstrated that VTE affects 0–14.8% of women receiving different forms of thromboprophylaxis and up to 34.6% of patients without prophylaxis<sup>(23)</sup>. Ovarian cancer was the most common malignancy in a group of 4,158 patients assessed for thrombotic complications after gynecologic procedures due to cancer at Mayo Clinic. VTE was associated with ovarian cancer in more than half of these patients. Ovarian cancer was the only significant predictor of postoperative thrombosis in the group of 4,158 patients with gynecologic malignancies<sup>(21)</sup>.

In the light of the current knowledge, the issue of primary thromboprophylaxis with LMWH in patients with malignancies is very current, and it can be assumed that the problem has not been solved.

The choice of perioperative prophylaxis in gynecologic cancer is another issue. Apart from the decision on LMWH inclusion, three critical decision points, i.e. prophylaxis onset and the type of heparin (LMWH vs. unfractionated heparin – UFH), duration and the dosage, can be distinguished in the use of heparins to prevent postoperative thromboembolic complications in cancer patients. In the case of LMWH preparations, for which different prophylactic doses for use in surgical moderate to high risk patients are available, it has been suggested, based on studies, to use higher prophylactic doses. Von Tempelhoff *et al.* demonstrated lower mortality in patients surgically treated due to cancer who received perioperative prophylaxis with LMWH compared to UFH group<sup>(24)</sup>. Studies in patients undergoing major abdominal and pelvic surgeries usually used prophylaxis for up to 7–11 days after the surgery, which seems insufficient in the light of the current knowledge<sup>(25)</sup>. Divergent results were obtained in four randomized placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy of postoperative VTE prophylaxis extended up to 4 weeks<sup>(26–29)</sup>. ENOXACAN II (cancer patients) and FAME (patients undergoing major general

onkologicznym), jak również badania FAME (dedykowanego populacji chorych poddawanych rozległym zabiegom ogólnochirurgicznym w zakresie jamy brzusznej i miednicy) wskazują na potencjalne korzyści z powyższego postępowania u chorych z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. W obu tych badaniach 4-tygodniowe stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej (ENOXACAN II – enoksaparyna 1 × 40 mg, FAME – dalteparyna 1 × 5000 j.) okazało się skutecznym sposobem redukcji częstości ŻChZZ po rozległych zabiegach chirurgicznych w stosunku do standardowego (7–11 dni) czasu trwania profilaktyki; co istotne, nie odnotowano istotnego wzrostu liczby powikłań krwotocznych<sup>(26,27)</sup>. W dwóch kolejnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych dedykowanych przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów chirurgicznych z chorobą nowotworową (bemiparyna) lub też u chorych ogólnochirurgicznych (tinzaparyna) nie potwierdzono jednak korzyści z przedłużonej profilaktyki okołoperacyjnej<sup>(28,29)</sup>. Opublikowane trzy metaanalizy wydają się rozwiewać wszelkie wątpliwości. Porównując przedłużoną profilaktykę HDCz (3–4 tygodnie po zabiegu operacyjnym) z profilaktyką stosowaną tylko w trakcie pobytu w szpitalu (średnio 7–11 dni) u chorych poddawanych dużym zabiegom w obrębie jamy brzusznej, stwierdzono, że zastosowanie tej pierwszej istotnie zmniejszało częstość występowania wszystkich powikłań zatorowo-zakrzepowych<sup>(30–32)</sup>. Ocena siedmiu prospektywnych badań z randomizacją, obejmujących 4807 dorosłych pacjentów nowotworowych operowanych w zakresie brzucha i miednicy, wykazała, że wydłużona profilaktyka w porównaniu z krótkotrwałą wiązała się z istotną redukcją częstości występowania wszystkich incydentów ŻChZZ (odpowiednio 2,6 vs 5,6%; *relative risk*, RR 0,44) i proksymalnej ZŻG (1,4 vs 2,8%; RR 0,46). Autorzy metaanalizy nie wykazali statystycznie istotnej różnicy w występowaniu objawowej zatorowości płucnej (0,8% vs 1,3%; RR 0,56), poważnych krwawień (1,8 vs 1,0%; RR 1,19) i w śmiertelności (4,2 vs 3,6%; RR 0,79)<sup>(32)</sup>. We wnioskach podkreślano, że przedłużenie profilaktyki HDCz po operacjach onkologicznych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy powinno być rutynowym postępowaniem w tej grupie chorych<sup>(32)</sup>. Wydłużenie profilaktyki za pomocą HDCz do 4 tygodni wydaje się uzasadnione u chorych poddawanych dużym operacjom z zakresu chirurgii onkologicznej w obrębie jamy brzusznej i/lub miednicy mniejszej, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, u których występują takie czynniki ryzyka, jak przedłużające się unieruchomienie, otyłość, ŻChZZ w wywiadzie lub inny czynnik ryzyka zakrzepicy<sup>(26,27,31,32)</sup>. Odrębnym zagadnieniem jest stosowanie profilaktyki u chorych ambulatoryjnych otrzymujących chemioterapię. W analizie Cochrane wykazano, że HDCz istotnie zmniejszały częstość występowania objawowej ŻChZZ (RR 0,62, 95% CI: 0,41–0,93; liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu – *numer needed to treat*, NNT = 60). Podawanie HDCz

abdominal and pelvic surgeries) studies indicate potential benefits of the above described prophylactic management in patients at high risk of thromboembolic complications. Both these studies showed that a 4-week thromboprophylaxis (ENOXACAN II – enoxaparin 1 × 40 mg, FAME – dalteparin 1 × 5,000 IU) is an efficacious way to reduce the incidence of VTE after major surgeries compared to standard (7–11 days) prophylaxis; importantly, there was no significant increase in bleeding complications<sup>(26,27)</sup>. However, two other randomized, placebo-controlled studies on prolonged antithrombotic prophylaxis in surgical patients with cancer (bemiparin) or patients undergoing general surgeries (tinzaparin) did not support the benefits of extended perioperative prophylaxis<sup>(28,29)</sup>. Three published meta-analyses seem to dispel all doubts. A comparison between extended prophylaxis with LMWH (3–4 weeks post surgery) with prevention used during hospital stay only (7–11 days on average) in patients undergoing major abdominal surgeries showed that extended prophylaxis significantly reduced the incidence of all thromboembolic complications<sup>(30–32)</sup>. An assessment of seven prospective, randomized trials in 4,807 adult patients with cancer receiving abdominal and pelvic surgical treatment showed that extended prophylaxis significantly reduced the incidence of VTE (2.6 vs. 5.6%, respectively, RR 0.44) and proximal DVT (1.4 vs. 2.8%; RR 0.46) compared to short-term prophylaxis. The authors of the meta-analysis did not show statistically significant differences in the incidence of symptomatic pulmonary embolism (0.8% vs. 1.3%; RR 0.56), serious bleeding episodes (1.8 vs. 1.0%; RR 1.19) or mortality (4.2 vs. 3.6%; RR 0.79)<sup>(32)</sup>. It was emphasized in the conclusions that extended LMWH prophylaxis after abdominal or pelvic cancer surgeries should become a standard management in this patient population<sup>(32)</sup>. Extended LMWH prophylaxis up to 4 weeks seems justified in patients undergoing major oncologic abdominal and/or pelvic surgeries, without the high risk of serious bleeding complications, but with risk factors such as long-term immobilization, obesity, a history of VTE or other thrombotic risk factors<sup>(26,27,31,32)</sup>. The use of prophylaxis in outpatients receiving chemotherapy is another issue. Cochrane analysis showed that LMWH significantly decreases the incidence of symptomatic VTE (RR 0.62, 95% CI: 0.41–0.93; the number of patients who need a therapeutic intervention for a given period of time to prevent one adverse end point – number needed to treat, NNT = 60). LMWH was associated with an insignificant increase in bleeding risk. Therefore, the risk-benefit ratio can be used depending on individual risk assessment; absolute risk reduction is significantly higher in patients at high VTE risk<sup>(33)</sup>. This has been confirmed by a subgroup analysis in PROTECHT study. The percentage of VTE in high risk subgroup (Khorana score ≥3) was 11.1% in placebo group and 4.5% in nadroparin-treated patients, which allowed to determine the NNT = 15 compared to NNT = 77 in low to intermediate



więzało się z nieistotnym wzrostem ryzyka krwawień. Można zatem wykorzystać balans między ryzykiem a korzyściami w zależności od indywidualnej oceny ryzyka; bezwzględne zmniejszenie ryzyka (*absolute risk reduction*) jest znacznie większe u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ŻChZZ<sup>(33)</sup>. Potwierdzeniem tej tezy jest analiza podgrup w badaniu PROTECHT. Odsetek ŻChZZ w podgrupie wysokiego ryzyka (wynik Khorany  $\geq 3$ ) wyniósł 11,1% w grupie placebo i 4,5% u leczonych nadroparyną, co pozwoliło określić NNT na poziomie 15, w porównaniu z NNT = 77 w podgrupach o niskim i pośrednim ryzyku<sup>(34,35)</sup>. Podobne wyniki uzyskano w badaniu SAVE-ONCO, z NNT w grupach wysokiego i niskiego ryzyka odpowiednio 15 i 333<sup>(36)</sup>. Dlatego zdaniem autorów za słuszne należy uznać zalecenia podane przez International Society on Thrombosis and Hemostasis, rekomendujące u pacjentów ambulatoryjnych chorych na raka ocenę ryzyka ŻChZZ w chwili rozpoczęcia leczenia systemowego chemioterapią oraz okresowo, tak długo, jak to leczenie ogólnoustrojowe jest w toku. Ocena ryzyka może być wykorzystana jako okazja do edukowania pacjentów na temat objawów ŻChZZ<sup>(37)</sup>. W pozostałych przypadkach decyzję o przedłużeniu profilaktyki po zabiegu i w trakcie chemioterapii należy podejmować indywidualnie w stosunku do każdego chorego. W przypadku drugiej chorej występowały istotne przesłanki do takiego postępowania.

#### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji*

#### Piśmiennictwo / References

1. Riess H: Hemostasis in malignancy. *Biomedical Progress* 1997; 10: 51–54.
2. Luzzatto G, Schafer AI: The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 147–159.
3. Bick RL: Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 353–372.
4. Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14–31.
5. Levitan N, Dowlati A, Remick SC *et al.*: 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.
6. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH *et al.*: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–1850.
7. Hirsh J: From unfractionated heparins to low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand Suppl* 1990; 556: 42–50.
8. Kucher N, Spirk D, Baumgartner I *et al.*: Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients: the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Ann Oncol* 2010; 21: 931–935.
9. Lyman GH: Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in medical patients with cancer. *Cancer* 2009; 115: 5637–5650.
10. Tapson VF, Decousus H, Pini M *et al.*; IMPROVE Investigators: Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized

risk groups<sup>(34,35)</sup>. Similar findings were obtained in SAVE-ONCO study with NNT of 15 and 333 in high and low risk groups, respectively<sup>(36)</sup>. Therefore, the authors believe that the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis recommending the assessment of VTE risk in cancer outpatients at the onset of systemic chemotherapy and then periodically until the end of systemic therapy, are justified. Risk assessment may be used as an opportunity to educate patients on VTE symptoms<sup>(37)</sup>. For other cases, the decision to extend postoperative and intrachemotherapeutic prophylaxis should be made individually for each patient. There were significant reasons for such therapeutic management in the second patient.

#### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.*

medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936–945.

11. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF *et al.*; ENDORSE Investigators: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394.
12. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM *et al.*: Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003; 8: 381–388.
13. Krasieński Z, Krasieńska B, Sanocki M: Nowotwory i żylna choroba zatorowo-zakrzepowa – dlaczego powinniśmy stosować heparyny drobnocząsteczkowe? *Onkol Pol* 2010; 13: 97–106.
14. Morgan MA, Iyengar TD, Napiorkowski BE *et al.*: The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 67–71.
15. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z *et al.*: Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944–1948.
16. Lee AY, Levine MN, Baker RI *et al.*; 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 a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
17. Krasieński Z, Szpurrek D, Staniszewski R *et al.*: The value of extended preoperative thromboprophylaxis with dalteparin in patients with ovarian cancer qualified to surgical treatment. *Int Angiol* 2014; 33: 365–371.
18. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A *et al.*; American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–5505.
19. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF *et al.*; American College of Chest Physicians: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl): 381S–453S.
20. Satoh T, Oki A, Uno K *et al.*: High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 1053–1057.

21. Peedicayil A, Weaver A, Li X *et al.*: Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 64–69.
22. Tateo S, Mereu L, Salamano S *et al.*: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 119–125.
23. Rahn DD, Mamik MM, Sanses TV *et al.*; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group: Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1111–1125.
24. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F *et al.*: Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 456–461.
25. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM *et al.*; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189–2204.
26. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT *et al.*; ENOXACAN II Investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
27. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P *et al.*; FAME Investigators: 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: 2384–2390.
28. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J *et al.*; CANBESURE Study Group: Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1223–1229.
29. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN *et al.*: Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657–663.
30. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C *et al.*: Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1104–1111.
31. Huo MH, Muntz J: Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther* 2009; 31: 1129–1141.
32. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R *et al.*: Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1422–1430.
33. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N *et al.*: Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD008500.
34. Verso M, Agnelli G, Barni S *et al.*: A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the PROTECHT score. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 291–292.
35. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E *et al.*: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
36. George D, Agnelli G, Fisher W *et al.*: Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. *ASH Annual Meeting Program and Proceedings*, 2011.
37. Khorana AA, Otten HM, Zwicker JI *et al.*; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis: Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1928–1931.

## XXI Konferencja Naukowa: „Postępy w Ginekologii Onkologicznej”

8–10 września 2016 roku, Centrum Kongresowe Belvedere, Zakopane

### Patronat Naukowy:

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs  
Konsultant Krajowy w zakresie ginekologii onkologicznej

### Komitet Organizacyjny:

Dr n. med. Marcin Oplawski  
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

### Szczegóły na stronie:

[www.onkogin2016.pl](http://www.onkogin2016.pl)

### Biuro organizacyjne:

Grupa Trip Sp. z o.o. SKA  
Bożena Chowaniec  
tel. +48 18 202 02 12