

Choroba zakrzepowo-zatorowa a nowotwory narządu płciowego

Venous thromboembolic disease and gynecologic malignancy

Венозная тромбоземболия и новообразования в половом органе

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anita Olejek

Correspondence to: Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest schorzeniem wieloczynnikowym, a zarazem częstym powikłaniem stwierdzanym u pacjentów z nowotworem złośliwym. Ryzyko zakrzepicy żyłnej u pacjentów chorujących na nowotwory wzrasta siedmiokrotnie i jest ono szczególnie wysokie w pierwszych miesiącach po postawieniu diagnozy. Molekularna zależność pomiędzy nowotworami złośliwymi a zakrzepicą została dobrze poznana. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za mechanizmy prokoagulacyjne jest czynnik tkankowy i prokoagulant nowotworowy. Zapadalność na ŻChZZ różni się w zależności od umiejscowienia procesu nowotworowego, a powikłanie to towarzyszy najczęściej guzom układu pokarmowego typu śluzowego, rakowi płuc, jajnika, błony śluzowej trzonu macicy, piersi oraz białaczkom. Wśród pacjentek z rakiem narządu płciowego najczęściej powikłania zakrzepowo-zatorowe towarzyszą rakowi jajnika i rakowi błony śluzowej trzonu macicy, jako że są to często guzy gruczolowe typu śluzowego. Pacjentki cierpiące na raka narządu płciowego znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ nie tylko ze względu na samą chorobą, ale także z uwagi na fakt, że operacje przeprowadzane w miednicy są drugą po operacjach ortopedycznych grupą zabiegów obciążonych największym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych. Ponadto istnieje wiele wspólnych czynników ryzyka dla nowotworów narządu płciowego i ŻChZZ. Problem powikłań zakrzepowo-zatorowych jest istotny także dlatego, że wpływają one w istotny sposób na pogorszenie rokowania u pacjentów z nowotworami. Istnieje więc potrzeba opracowania standardów postępowania w odniesieniu do profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie pacjentek chorujących na nowotwory złośliwe narządu płciowego, jest to bowiem grupa chorych obciążona szczególnie dużym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, a do tej pory nie ma zgodności co do idealnej terapii zapobiegającej tym powikłaniom.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rak narządu rodnego, czynniki ryzyka, powikłania, leczenie

Summary

Venous thromboembolism is a multifactorial disease and a frequent complication in patients affected with malignant tumors. The risk of venous thrombosis in oncologic patients increases seven-fold and is particularly high during the first few months after diagnosis. Molecular mechanisms of tumor – thrombosis correlation are relatively well known. Main factors responsible for hypercoagulation state are tissue factor and tumor procoagulant. Incidence of venous thromboembolic syndrome differs depending on location of the tumor, being the most frequent in gastrointestinal tumors of the mucous variety, lung cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, breast cancer and leukemias. Among patients with gynecologic malignancy, thromboembolic complications usually coexist with ovarian cancer and endometrial cancer, as these are frequently of the adenomatous tumors of the mucous variety. Patients affected with gynecologic malignancy are at high-risk of thromboembolism not only because of the disease itself, but also due to the fact that pelvic surgery is the type of surgery second only to orthopedic procedures in terms of risk of thromboembolic complications. Furthermore, there are several common risk factors for gynecologic malignancies and venous thromboembolism. Thromboembolic complications significantly contribute to worsen the prognosis of oncologic patients. Standards of management should be developed concerning antithrombotic prevention in the group of patients with gynecologic malignancies at a particularly high risk of venous thromboembolism, as to date there is no consensus as to the optimal way of preventing these complications.

Key words: venous thromboembolism, gynecologic malignancy, risk factors, complications, treatment

Содержание

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) относится к многофакторным заболеваниям, а одновременно связано с частым осложнением отмечаемым у пациентов со злокачественным новообразованием. Риск венозного тромбоза у пациентов страдающих новообразованиями увеличивается в семь раз и является особенно большим в течении первых месяцев после распознавания заболевания. Молекулярная взаимозависимость между злокачественными новообразованиями и тромбозом хорошо исследована. Главным фактором отвечающим за прокоагуляционные механизмы является тканевой фактор и прокоагулянт новообразования. Заболеваемость на ВТЭ отличается в зависимости от места нахождения новообразования, а этому осложнению сопутствуют очень часто опухоли пищеварительного тракта слизистого типа, рака легких, яичника, слизистой оболочки стержня матки, груди и белокровия. Среди пациентов с раком полового органа наиболее часто осложнения тромбоземболические сопутствуют ракам яичника и слизистой оболочки стержня матки, потому что это часто опухоли железистые слизистого типа. Пациентки страдающие раком полового органа относятся к группе увеличенного риска появления ВТЭ не только в связи с самим заболеванием, но также с фактом, что операции проводимые в тазе занимают второе место после ортопедических операций в группе операций отягощенных самым большим риском появления тромбозных осложнений. Кроме того имеется много общих факторов риска для новообразований в половом органе и ВТЭ. Проблема тромбоземболических осложнений имеет существенное значение также потому, что они существенным образом влияют на ухудшение прогнозирования у пациентов с новообразованиями. Поэтому существует необходимость разработки стандартов поведения относительно противотромбозной профилактики в группе пациенток страдающих злокачественными новообразованиями полового органа, потому что эта группа больных обременена особенно большим риском появления ВТЭ, а до настоящего времени нет единого мнения относительно идеальной терапии, которая может предупредить упомянутые осложнения.

Ключевые слова: венозная тромбоземболия, рак детородного органа, факторы риска, осложнения, лечение

Zylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest schorzeniem wieloczynnikowym, a zarazem częstym powikłaniem stwierdzanym u pacjentów z nowotworem złośliwym⁽¹⁾. Jak wykazali Heit i wsp.⁽²⁾, 18% przypadków wystąpienia ŻChZZ stwierdza się u osób z nowotworem złośliwym.

Ryzyko zakrzepicy żyłnej u pacjentów chorujących na nowotwory wzrasta siedmiokrotnie i jest ono szczególnie wysokie w pierwszych miesiącach po postawieniu diagnozy⁽³⁾. Częstość tego powikłania w pierwszych 3 miesiącach od ustalenia rozpoznania sięga ponad 53%⁽⁴⁾. Ponadto jak wykazano w pracy Blom i wsp.⁽³⁾, ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej jest wyższe u pacjentów z obecnością przerzutów odległych.

Jednocześnie powikłania zakrzepowo-zatorowe, stanowiąc drugą co do częstości przyczynę zgonów wśród chorych na nowotwory, są istotnym problemem klinicznym⁽⁵⁾, a choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest uznawana za zespół towarzyszący nowotworom^(6,7). W wielu przypadkach pojawienie się ŻChZZ wyprzedza o wiele miesięcy diagnozę raka. Najczęściej występuje ona w postaci zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru tętnicy płucnej. W 10-20% przypadków chorych, u których zdiagnozowano idiopatyczną zakrzepicę żył głębokich, w czasie od 6 miesięcy do 2 lat po epizodzie zakrzepowym rozpoznaje się nowotwór złośliwy^(6,8). Wśród innych powikłań zakrzepowych wnikających proces nowotworowy należy wymienić zakrzepicę wędrującą (zespół Trousseau), zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), zakrzepicę żył wątrobowych i żyły wrotnej, zakrzepową plamicę małopłytkową czy niebakteryjne zapalenie wsierdza.

Zauważono także, że u pacjentów z rakiem wzrasta ponadto czterokrotnie ryzyko nawrotowej zakrzepicy żyłnej oraz powikłań terapii przeciwzakrzepowej, w tym krwawień w trakcie

Venous thromboembolic disease is a multifactorial condition and a frequent complication in oncologic patients⁽¹⁾. As demonstrated by Heit et al.⁽²⁾, 18% of thromboembolic events occur in patients harboring a malignant tumor.

The risk of venous thrombosis in oncologic patients increases seven-fold and is particularly high during the first few months after diagnosis⁽³⁾. The incidence of this complication during the first 3 months post-diagnosis may reach even 53%⁽⁴⁾. Furthermore, as shown in the paper by Blom et al.⁽³⁾, the risk of venous thromboembolism is higher in patients with distant metastases. At the same time, thromboembolic complications being the second most common cause of mortality in oncologic patients, are a significant clinical concern⁽⁵⁾, while venous thromboembolic disease is considered a paraneoplastic syndrome^(6,7). In many cases, thromboembolic event may precede by many months the diagnosis of cancer. Most often, this takes the form of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary artery embolism. As estimated, 10-20% of patients diagnosed with idiopathic DVT, develop a malignancy within 6 months to 2 years after the thromboembolic event^(6,8). Among many thrombotic complications associated with a neoplastic disease noteworthy are: migrating thrombosis (Trousseau syndrome), disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC), thrombosis of hepatic and portal veins, thrombotic thrombocytopenic purpura and non-bacterial endocarditis.

Oncologic patients have also a four-fold higher risk of recurrence of venous thrombosis and complications of antithrombotic therapy, incl. bleeding in the course of treatment^(3,9,10). This phenomenon is explained by secretion of procoagulants by neoplastic cells, resulting in reduced effectiveness of standard anticoagulation management in this patient population and a much more difficult control of anticoagulation treatment.

leczenia^(3,9,10). Proces ten tłumaczy się uwalnianiem przez komórki nowotworowe związków prozakrzepowych, co powoduje obniżoną wrażliwość w tej grupie pacjentów na standardowe leczenie antykoagulacyjne oraz trudniejszą kontrolę leczenia przeciwzakrzepowego.

Już w 1865 roku Armand Trousseau znalazł związek między zaburzeniami krzepnięcia a procesem nowotworowym, przypuszczając, że aktywacja kaskady krzepnięcia odgrywa rolę w biologii nowotworów⁽¹¹⁾. W latach późniejszych zjawisko to zostało dogłębnie poznane przez innych badaczy^(12,13), a mechanizm zespołu Trousseau okazał się wielokierunkowy.

W 1856 roku niemiecki patolog Rudolf Virchow opisał 3 podstawowe czynniki odpowiedzialne za powstawanie zakrzepicy żyłnej, mianowicie zaburzenia składu krwi, zaburzenia przepływu krwi oraz uszkodzenie ściany naczynia. Patogenezę zakrzepicy w chorobie nowotworowej tłumaczy teoria modyfikująca triadę Virchowa⁽¹⁴⁾. Obejmuje ona również 3 czynniki, mianowicie zastój spowodowany przedłużonym unieruchomieniem czy też peryferyjnym uciskiem naczyń krwionośnych przez guz; czynniki naczyniowe, a więc bezpośrednią inwazję przez guz, przedłużone stosowanie centralnego cewnika żylnego, uszkodzenie nabłonka endotelialnego przez leki stosowane w chemoterapii oraz działanie cytokin guza na śródbłonek naczyniowy; czynniki sprzyjające hiperkoagulacji, a więc prokoagulanty związane z guzem i cytokiny (m.in. czynnik tkankowy, CP, TNF- α , IL-1 β , VEGF), osłabienie endotelialnych mechanizmów komórkowej obrony (oporność APC, niedobór AT, białko C i S), a także wzmocnienie zależnych od selektyn/integrin interakcji pomiędzy komórkami guza, naczyniowymi komórkami *endothelium*, płytkami krwi i makrofagami gospodarza. Ponadto u chorych na nowotwory złośliwe obserwuje się zwiększenie poziomu niektórych czynników krzepnięcia (m.in. V, VII, IX, fibrynogen), a u ponad 60% podwyższenie liczby płytek krwi.

Molekularna zależność pomiędzy nowotworami złośliwymi a zakrzepicą została dobrze poznana⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za mechanizmy prokoagulacyjne są czynnik tkankowy i prokoagulant nowotworowy. Czynnik tkankowy jest glikoproteiną produkowaną przez komórki nabłonka w odpowiedzi na jego uszkodzenie. Jego produkcja odbywa się nieprzerwanie przez komórki nowotworowe, komórki nabłonka związane z guzem oraz makrofagi. Drugi czynnik odpowiedzialny za wzmocnione procesy krzepnięcia stanowi prokoagulant nowotworowy (*cancer procoagulant*, CP), będący proteinazą cysteinową i wytwarzany jedynie przez komórki nowotworowe. Pozostałe czynniki odpowiedzialne za wzmocnione procesy krzepnięcia w przypadkach procesu nowotworowego to: odpowiedź zapalna na obecność guza, wzmoczona aktywacja i agregacja płytek krwi oraz hamowanie procesu fibrynolizy^(16,18,19).

Zapadalność na ŻChZZ różni się w zależności od umiejscowienia procesu nowotworowego, a powikłanie to towarzyszy najczęściej guzom układu pokarmowego typu śluzowego, rakowi płuc, jajnika, błony śluzowej trzonu macicy, piersi oraz białaczkom.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe można wyróżnić: czynniki związane z chorym, czynniki związane z nowotworem złośliwym oraz czynniki

Already in 1865, Armand Trousseau noticed a correlation between coagulation disorders and neoplastic process, suggesting that activation of coagulation cascade may play a role in tumor biology⁽¹¹⁾. Later on, this phenomenon has been thoroughly studied by other investigators^(12,13) and the exact mechanism thereof proved to be multidirectional.

In 1856, German pathologist Rudolf Virchow described the three basic factors responsible for venous thrombosis, i.e. altered blood composition, compromised blood flow and damaged vessel wall. Pathogenesis of thrombosis in neoplastic disease is explained by the theory modifying the Virchow triad⁽¹⁴⁾. It also takes into account three basic factors, i.e. standstill of blood caused by prolonged immobilization or exogenous compression of blood vessels by tumor; vascular factors, i.e. direct invasion of vessel wall by tumor, prolonged use of intravenous catheter, damage of endothelium by chemotherapeutic agents and effect of tumor-related cytokines on vascular endothelium; and factors favoring hypercoagulation, i.e. tumor-associated procoagulants and cytokines (tissue factor, CP, TNF- α , IL-1 β , VEGF), compromised endothelial cellular defense mechanisms (deficit of APC, AT, protein C and S) as well as enhancement of selectin/integrin-dependent interactions between tumor cells, endothelium, platelets and macrophages. Furthermore, patients with malignant tumors have often elevated levels of some coagulation factors (e.g. V, VII, IX, fibrinogen), while over 60% of them present elevated platelet count.

Molecular interactions between cancer and thrombosis have been extensively studied⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. The main factor responsible for hypercoagulation state is the tissue factor and cancer procoagulant. Tissue factor is a glycoprotein produced by epithelial cells as a response to tissue damage. It is produced continuously by tumor cells, tumor-associated epithelial cells and macrophages. The second factor responsible for enhanced coagulation processes is cancer procoagulant (CP), which is essentially a cysteine proteinase secreted only by tumor cells. Other factors favoring enhanced coagulation in persons harboring a neoplasm are: inflammatory response to the mere presence of tumor, activation and aggregation of blood platelets and inhibition of fibrinolysis^(16,18,19).

Incidence of venous thromboembolic disease differs depending on tumor location, being most frequent in mucous tumors of the gastrointestinal tract, lung cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, breast cancer and leukemias.

Risk factors favoring the development of venous thromboembolic disease in oncologic patients may be classified as: patient-dependent, tumor-dependent and treatment-dependent. The first group includes: elderly age, race (highest prevalence in Afro-Americans, lowest – in Asians and Pacific islanders), comorbidities (obesity, infection, renal diseases, lung diseases, preexisting thrombosis and pulmonary embolism), a history of venous thromboembolism, elevated thrombocytosis prior to initiation of chemotherapy, congenital and inherited mutations favoring thrombosis (deficit of protein C, protein S, antithrombin III, plasminogen, factor XII, dysfibrinogenemia, increased activity of factor VIII, blood group A). Congenital factors favoring venous thromboembolism include reduced fibrinolytic

związane z leczeniem. W pierwszej grupie wyróżniamy: starszy wiek, rasę (większa zapadalność u Afroamerykanów, mniejsza u osób pochodzących z wysp Azji i Pacyfiku), choroby współistniejące (otyłość, zakażenia, choroby nerek, choroby płuc, zakrzepica lub zatorowość tętnicza), ŻChZZ w wywiadzie, trombocytozę przed rozpoczęciem chemioterapii oraz wrodzone i dziedziczne mutacje sprzyjające występowaniu zakrzepicy (niedobór białka C, białka S, antytrombiny III, plazminogenu, czynnika XII, dysfibrinogenemia, wzrost aktywności czynnika VIII, grupa krwi A). Wśród czynników wrodzonych sprzyjających wystąpieniu ŻChZZ wyróżniamy ponadto: obniżoną aktywność fibrynolityczną, wzrost aktywności czynnika IX i XI, polimorfizm pojedynczych nukleotydów w genach kodujących antytrombinę (SERPINC 1), glikoproteinę VI oraz w genie *CYP4V2*. Polimorfizmy te zwiększają ryzyko zakrzepowe 1,15-1,29-krotnie. Do wrodzonych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ zalicza się także mutację genu *F5* czynnika V Leiden, która występuje u 5% populacji, oraz mutację protrombiny 20210A, występującą u 2% populacji ogólnej. W przypadku wystąpienia tych mutacji u pacjentów chorujących na raka ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej wzrasta 12-17 razy⁽³⁾.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ związanych z nowotworem złośliwym należy wymienić: pierwotną lokalizację guza (przewód pokarmowy, mózg, płuco, narząd płciowy, nerkę, układ krwiotwórczy), okres pierwszych 3-6 miesięcy od rozpoznania choroby, obecność przerzutów odległych, niedawno przebytą dużą operację, długi czas hospitalizacji bądź unieruchomienia, stosowanie chemioterapii i hormonoterapii, leczenie antyangiogenne (talidomid, lenalidomid, bewacizumab), stosowanie leków pobudzających erytropoezę oraz obecność cewników w żyłach centralnych.

Warto zaznaczyć, że czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ w przypadku pacjentek z rakiem jajnika są zależne od czasu pomiędzy postawieniem diagnozy raka a zdiagnozowaniem samej ŻChZZ. Mianowicie wczesne przypadki wystąpienia ŻChZZ są związane z leczeniem operacyjnym i chemioterapią, natomiast późne ze starszym wiekiem chorych, wcześniejszym wywiadem w kierunku ŻChZZ oraz stopniem zaawansowania FIGO IIC-IV, a także obecnością guza po pierwotnym leczeniu operacyjnym⁽¹⁹⁾.

Wykazano, że w przypadku nawrotowego raka jajnika jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ŻChZZ jest wodobrzusze, odzwierciedlające rozsiew i zaawansowanie procesu nowotworowego⁽²⁰⁾. Z kolei BMI >30 kg/m² oraz zaawansowany wiek chorych, które są niezależnymi czynnikami ryzyka ŻChZZ w przypadku pierwotnego raka jajnika, w postaci nawrotowej nie mają wpływu na częstość występowania tego powikłania, nie wpływają również na całkowite przeżycie pacjentek^(19,20).

Ryzyko wystąpienia ŻChZZ wśród pacjentek z rakiem jest 4-6 razy wyższe aniżeli u kobiet bez choroby nowotworowej⁽²¹⁾. Wśród pacjentek z rakiem narządu płciowego najczęściej powikłania zakrzepowo-zatorowe towarzyszą rakowi jajnika i rakowi błony śluzowej trzonu macicy, jako że są to często guzy gruczołowe typu śluzowego. Częstość występowania klinicznie jawnej ŻChZZ w przypadku raka jajnika sięga 2,8-6,1%,

activity, elevated level of factors IX and XI, polymorphism of single nucleotides in genes encoding antithrombin (SERPINC 1), glycoprotein VI and within the *CYP4V2* gene. Such polymorphisms increase the risk of thrombosis 1.15-fold to 1.29-fold. Congenital risk factors for venous thromboembolism include also mutation of the *F5* gene encoding the Leiden factor V, which is present in about 5% of the population and mutation of prothrombin 20210A, present in 2% of general population. Presence of such mutation in oncologic patients causes a 12-17-fold increase of venous thrombosis risk⁽³⁾.

Tumor-related risk factors for venous thromboembolism include: primary tumor location (gastrointestinal tract, brain, lung, genitals, kidney, hematopoietic system), initial 3-6 months of disease, presence of distant metastases, a history of recent major surgery, prolonged hospital stay or immobilization, use of chemotherapy and hormonal therapy, antiangiogenic treatment (thalidomide, lenalidomide, bewacizumab), use of erythropoiesis-stimulating agents and in-dwelling central venous catheters.

Noteworthy is that in patients with ovarian cancer, risk factors for venous thromboembolism depend on time interval between diagnosis of tumor and diagnosis of thrombotic events. Early thromboembolic episodes are usually associated with surgery and chemotherapy, while delayed ones – with elderly age, a history of thromboembolic events, FIGO stages IIC-IV and residual tumor after initial surgical treatment⁽¹⁹⁾.

In recurrent ovarian cancer, the only independent risk factor for venous thromboembolic disease is ascites, reflecting tumor spread and advancement of the neoplastic process⁽²⁰⁾. Furthermore, BMI-value exceeding 30 kg/m² and elderly age, which are independent risk factors for thromboembolism in primary ovarian cancer, do not affect the incidence of this complication in recurrent disease neither do they compromise the patients' overall survival^(19,20).

The risk of venous thromboembolism in female cancer patients is 4-6-fold greater than in women not harboring a tumor⁽²¹⁾. In patients with gynecologic malignancy, thromboembolic complications are most often associated with ovarian cancer and endometrial cancer, as these are frequently adenomatous tumors of the mucous type. The incidence of symptomatic venous thromboembolism in ovarian cancer is estimated at 2.8-6.1%, thereof 70% occurring during the first 2 months after initiation of chemotherapy^(20,22). Women with endometrial cancer suffer an 11-fold greater risk of developing venous thromboembolism compared with comparable tumor-free population. In early-stage cervical cancer, the risk of venous thromboembolism reaches 2-8%⁽²³⁾. In the paper by Derlatka⁽²⁴⁾, analyzing 34 patients with endometrial cancer, pulmonary artery embolus was found at autopsy in 10 cases (29.4%).

Patients affected with genital malignancy are at a high risk of developing venous thromboembolic disease not only because of the disease itself, but also due to the fact that pelvic surgery are second only to orthopedic procedures as to the risk of eliciting thromboembolic complications. In the study by Morgan et al.⁽²⁵⁾, venous thromboembolic disease has been documented in 38% of patients operated on for genital malignancy.

z czego 70% występuje w pierwszych 2 miesiącach po rozpoczętej chemioterapii^(20,22). Kobiety z rakiem błony śluzowej trzonu macicy obciążone są 11-krotnie większym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ w porównaniu z populacją kobiet bez nowotworu. W przypadku raka szyjki macicy we wczesnym stopniu zaawansowania ryzyko ŻChZZ sięga 2-8%⁽²³⁾. W pracy Derlatki⁽²⁴⁾, gdzie analizie poddano grupę 34 chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy, zator tętnicy płucnej w badaniach sekcyjnych stwierdzono w 10 (29,4%) przypadkach.

Pacjentki cierpiące na raka narządu płciowego znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ nie tylko z powodu samej choroby nowotworowej, ale również ze względu na fakt, że operacje przeprowadzane w miednicy mniejszej są drugą po operacjach ortopedycznych grupą zabiegów obciążonych największym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych. W pracy Morgan i wsp.⁽²⁵⁾ ŻChZZ wystąpiła u 38% pacjentek operowanych z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych. Szacuje się, że operacja metodą Wertheima-Meigsa wiąże się z 26% ryzykiem ŻChZZ. Dlatego też u pacjentek chorujących na nowotwory złośliwe narządu płciowego w okresie okołoperacyjnym zasadne jest stosowanie wyższych dawek heparyny niefrakcjonowanej lub niskocząsteczkowej w porównaniu z innymi procedurami chirurgicznymi. W prospektywnych badaniach Benedetti i wsp.⁽²⁶⁾ nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zakrzepicy żył głębokich pomiędzy grupami chorych na nowotwory narządu płciowego poddanych histerektomii radykalnej oraz limfadenektomii miedniczej pozaotrzewnowej, przezotrzewnowej czy laparoskopowej. Całkowite ryzyko zakrzepicy żył głębokich wyniosło 6%.

Istnieje wiele wspólnych czynników ryzyka dla nowotworów narządu płciowego i dla ŻChZZ. W przypadku raka błony śluzowej trzonu macicy są nimi: starszy wiek (>60 lat), otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i zaburzenia równowagi estrogenowo-progesteronowej. Ponadto metodą leczenia z wyboru w przypadku zarówno raka błony śluzowej trzonu macicy, jak i raka jajnika jest leczenie chirurgiczne. Zabiegi te w zdecydowanej większości trwają stosunkowo długo (>30 minut) i obejmują swoim zasięgiem rozległy obszar jamy brzusznej i miednicy mniejszej, co powoduje długotrwałe unieruchomienie, często uszkodzenie ściany naczyń żylnych i uwalnianie do krwi czynników aktywujących krzepnięcie.

Wieloczynnikowa analiza przeprowadzona przez Rodriguez i wsp.⁽²⁷⁾ wykazała, iż pacjentki z rakiem jajnika poddane leczeniu operacyjnemu mają 30% niższe ryzyko wystąpienia ŻChZZ aniżeli pacjentki nieoperowane. Według opinii autorów pracy wynikać to może z faktu, że w tej ostatniej grupie takie czynniki, jak przerzuty odległe i ogólny stan zdrowia pacjentek, nie pozwoliły zakwalifikować chorych do operacji. Ponadto pacjentki operowane znacznie częściej otrzymują profilaktykę przeciwzakrzepową. W przypadku raka jajnika 30% przypadków ŻChZZ występuje w ciągu pierwszych 91 dni od operacji⁽²⁷⁾. W badaniu obejmującym 253 kobiety z rakiem jajnika, które zostały poddane leczeniu chirurgicznemu oraz chemioterapii i które obserwowano średnio przez 2,6 roku, incydent wystąpienia ŻChZZ odnotowano w 16,6% przypadków, w tym u 15% wystąpiła zakrzepica żylna głęboka, a u 1,6% zator płucny⁽¹⁹⁾.

As estimated, the Wertheim-Meigs procedure is associated with a 26% risk of thromboembolism. Therefore, patients affected with a genital malignancy require higher doses of non-fractionated or low-molecular-weight heparin compared with those subjected to other types of surgical procedures. Prospective studies by Benedetti et al.⁽²⁶⁾ did not reveal any differences in the incidence of deep vein thrombosis among groups of patients with genital malignancy undergoing radical hysterectomy with pelvic retroperitoneal, transperitoneal or laparoscopic lymphadenectomy. Overall risk of deep vein thrombosis was 6% in this study.

Several risk factors are common for genital malignancy and venous thromboembolic disease. In endometrial cancer, these are: elderly age (over 60 years old), obesity, arterial hypertension, diabetes and estrogen-progesterone imbalance. Furthermore, the treatment of choice in both endometrial cancer and ovarian cancer is surgical excision. In a large majority of cases, these procedures are relatively long-lasting (over 30 minutes) and extend over vast areas of abdomen and pelvis, resulting in prolonged immobilization, frequent damage of venous vessel walls and liberation of coagulation-activating factors to the bloodstream.

Multivariate analysis performed by Rodriguez et al.⁽²⁷⁾ revealed that patients with ovarian cancer undergoing surgical treatment have a 30% lower risk of developing venous thromboembolic disease than their non-operated peers. In these authors' opinion, this may stem from the fact that in the latter group such factors as distant metastases and general poor condition of patients made surgical treatment impractical in the latter group. Furthermore, patients operated on receive anticoagulation prophylaxis much more often. In ovarian cancer, 30% of venous thromboembolic events occur during the first 91 post-operative days⁽²⁷⁾. In a study encompassing 253 women with ovarian cancer, undergoing surgical treatment and chemotherapy and followed-up for a mean of 2.6 years, episodes of venous thromboembolism were noticed in 16.6%, thereof deep vein thrombosis developed in 15% and pulmonary embolism – in 1.6%⁽¹⁹⁾.

Rodriguez et al.⁽²⁷⁾ analyzed a population of 13 031 women with ovarian cancer, where cumulative risk of venous thromboembolism during the first 2 years after diagnosis was 5.2% (1.4% for pulmonary embolism and 3.7% for deep vein thrombosis); for comparison, this risk for colorectal cancer is 3.1%⁽²⁸⁾. A directly proportional correlation was found between clinical stage of ovarian cancer and risk of venous thromboembolic disease, which is not the case in endometrial cancer. Gaducci et al.⁽²⁹⁾ noticed a positive correlation between serum level of D-dimers and clinical stage of ovarian cancer, which is particularly noticeable in FIGO stages III and IV.

Significant risk factors for venous thromboembolism in patients with ovarian cancer include clinical stage, coexistence of other diseases (two or more), obesity, elderly age, a history of venous thromboembolism and residual tumor after primary surgery⁽²⁷⁾.

Chemo- and radiotherapy are other significant risk factors for venous thromboembolic disease⁽³⁰⁻³⁴⁾. In the study by Derlatka⁽²⁴⁾

Rodriguez i wsp.⁽²⁷⁾ poddali analizie grupę 13 031 kobiet z rakiem jajnika, skumulowane ryzyko wystąpienia ŻChZZ w ciągu pierwszych 2 lat od postawienia diagnozy wyniosło 5,2% (1,4% dla zatoru płucnego oraz 3,7% dla zakrzepicy głębokiej); dla porównania, ryzyko to w przypadku raka jelita grubego sięga 3,1%⁽²⁸⁾. W przypadku raka jajnika znaleziono wprost proporcjonalną zależność pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu a ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, czego nie obserwuje się w przypadku raka błony śluzowej trzonu macicy. Gadduci i wsp.⁽²⁹⁾ stwierdzili, że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem D-dimerów w surowicy krwi u chorych na raka jajnika a stopniem zaawansowania choroby, co w szczególności odnosi się do stopni III i IV wg FIGO.

Wśród istotnych czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ u pacjentek z rakiem jajnika wymienia się stopień zaawansowania procesu nowotworowego, obciążenia pacjentek chorobami przewlekłymi (dwie lub więcej), otyłość, starszy wiek, ŻChZZ w wywiadzie oraz obecność guza po operacji pierwotnej⁽²⁷⁾.

Istotnymi czynnikami ryzyka ŻChZZ są chemio- i radioterapia⁽³⁰⁻³⁴⁾. W badaniu Derlatki⁽²⁴⁾ przeprowadzonym w grupie pacjentek chorujących na raka błony śluzowej trzonu macicy przyczyną zgonu w 29,4% był zator tętnicy płucnej, z czego 30% kobiet operowano, u pozostałych stosowano telerradio- i brachyterapię.

Więcej danych naukowych dokumentuje negatywny wpływ chemioterapii na występowanie ŻChZZ – wiąże się ona z 4-krotnym wzrostem ryzyka pojawienia się tego powikłania⁽³⁰⁾. W pracy Morgana i wsp.⁽²⁵⁾ częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie kobiet z rakiem narządów płciowych poddanych radioterapii do 3 miesięcy od rozpoczęcia naświetlania wyniosła 43%. Odsetek ten wyniósł 34% w odniesieniu do chemioterapii. U pacjentek poddanych chemioterapii stwierdza się wyższe stężenie prokoagulantu nowotworowego, obniżone stężenia naturalnych czynników antykoagulacyjnych, zahamowanie procesu fibrylizacji, wzmożoną agregację i aktywację płytek krwi, nasilone uwalnianie cytokin i czynników prokoagulacyjnych z rozpadających się komórek nowotworowych oraz zahamowanie szlaku proteiny C⁽¹⁹⁾. Z kolei radioterapia powoduje uszkodzenie śródbłonna naczyń, a tym samym przyczynia się do uwalniania cytokin prozapalnych, wzmożonej agregacji płytek krwi oraz akumulacji leukocytów^(35,36). W pracy analizującej wpływ radioterapii u pacjentek z rakiem szyjki macicy i rakiem *endometrium* stwierdzono ponadto podwyższone stężenie trombiny⁽³⁷⁾.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w istotny sposób wpływają na pogorszenie rokowania dla pacjentów z nowotworami. Jak wykazano w pracy Sorrensen i wsp.⁽³⁸⁾, u pacjentów z rakiem zdiagnozowanym w momencie wystąpienia ŻChZZ lub do roku od jej pierwszego epizodu częściej stwierdza się przerzuty odległe, a odsetek przeżycia w pierwszym roku jest niższy w porównaniu z pacjentami z rakiem bez obecności ŻChZZ. Obserwacje te potwierdzają inni badacze, wykazując krótszy czas przeżycia wśród pacjentów z rakiem i zakrzepicą żylną^(25,39). Wiele danych wskazuje, że aktywacja procesów krzepnięcia sprzyja angiogenezie i przerzutom^(19,40-42), co tłumaczyłoby powyższe obserwacje. Rodriguez i wsp.⁽²⁷⁾ wykazali, iż

recruiting a group of patients with endometrial cancer, pulmonary embolism was the cause of death in 29.4%. Thereof, 30% women have been operated on and the rest underwent telerradio- and brachytherapy.

There is also a large body of evidence documenting negative effect of chemotherapy on the incidence of venous thromboembolism, resulting in a 4-fold greater risk of this complication⁽³⁰⁾. In the paper by Morgan et al.⁽²⁵⁾, the incidence of thromboembolic complications in a group of women affected with genital cancer within 3 months since initiation of radiotherapy was 43%. A corresponding proportion was 34% in the case of chemotherapy. Patients undergoing chemotherapy usually have higher levels of tumor procoagulant, reduced level of natural anticoagulation factors, inhibited fibrinolysis mechanisms, enhanced aggregation and activation of blood platelets, increased secretion of cytokines and procoagulation factors from disintegrating tumor cells as well as blocked pathways of protein C⁽¹⁹⁾. On the other hand, radiotherapy damages vascular endothelium, thereby contributing to liberation of proinflammatory cytokines, enhanced aggregation of platelets and accumulation of leukocytes^(35,36). In a paper exploring the effect of radiotherapy in patients with cervical cancer and endometrial cancer, an elevated level of thrombin was noticed⁽³⁷⁾.

Thromboembolic complications significantly deteriorate prognosis in oncologic patients. As shown in the paper by Sorrensen et al.⁽³⁸⁾, patients with cancer diagnosed during a thromboembolic episode or within a year since a first such episode, usually already have distant metastases and one-year-survival rate is worse than in cancer patients free of thromboembolic symptoms. Such observations were confirmed by other investigators, documenting shorter survival time in patients with cancer and venous thrombosis^(25,39). A lot of evidence indicates that activation of coagulation processes favors angiogenesis and formation of metastases^(19,40-42), possibly explaining these observations. Rodriguez et al.⁽²⁷⁾ demonstrated that patients with ovarian cancer at local or regional stage complicated by venous thromboembolism have a 3.2-fold and 4.7-fold higher mortality rate, respectively, than thromboembolism-free patients. Furthermore, the more time elapsed since cancer diagnosis and first thromboembolic episode, the more apparent was the impact of thromboembolism on reduction of survival.

The impact of venous thromboembolic disease on survival is particularly noticeable in the group of patients with cervical cancer⁽²⁵⁾. In an analysis by Mark et al.⁽²⁵⁾ encompassing patients with genital malignancy, the mean survival since the first thromboembolic episode was 7.8 months and only 20% of patients obtained a 5-year survival⁽³⁴⁾. Jacobson et al.⁽³⁴⁾ noticed that 5-year survival rate in patients with cervical cancer free of venous thromboembolic disease was 80% compared with less than 40% in a similar group of patients with thromboembolic complications.

The authors emphasize that patients' deaths in the latter group was mostly associated with progress of the neoplastic disease and not with thromboembolic complications, possibly indicating that this phenomenon might reflect greater biological aggressiveness of the tumor. It would appear that implementation

w przypadku pacjentek z rakiem jajnika i ŻChZZ umieralność jest 3,2 razy wyższa w stopniu zaawansowania lokalnym i 4,7 razy wyższa w stopniu zaawansowania regionalnym w porównaniu z pacjentami bez ŻChZZ. Ponadto badacze stwierdzili, że im więcej czasu upłynęło od diagnozy raka jajnika i wystąpienia ŻChZZ, tym silniejszy był wpływ ŻChZZ na obniżenie przeżywalności.

Stwierdzono, iż wpływ ŻChZZ na przeżycie jest szczególnie zauważalny w grupie chorych z rakiem szyjki macicy⁽²⁵⁾. W analizie Mark i wsp.⁽²⁵⁾ uwzględniającej pacjentki z nowotworem narządu płciowego średni czas przeżycia od momentu wystąpienia ŻChZZ wynosił 7,8 miesiąca i jedynie u 20% pacjentek odnotowano pięcioletnie przeżycie⁽³⁴⁾. Jacobson i wsp.⁽³⁴⁾ stwierdzili, że pięcioletnie przeżycie w grupie pacjentek z rakiem szyjki macicy bez ŻChZZ wynosi 80%, natomiast w grupie chorych z ŻChZZ spada ono poniżej 40%.

Autorzy zaznaczają, że śmierć pacjentek w tej ostatniej grupie wiązała się w większości przypadków z postępem choroby nowotworowej, a nie samym wystąpieniem ŻChZZ, co mogłoby oznaczać, że powikłanie to świadczy o większej agresywności biologicznej guza. Wydaje się więc, że włączenie pierwotnej lub wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej może korzystnie wpływać na wydłużenie życia chorych. Eksperymentalne dane sugerują, iż antykoagulanty mogą się przyczyniać do zahamowania powstawania przerzutów⁽⁴³⁾.

W ostatnich latach przywiązuje się dużą wagę do zagadnienia ŻChZZ w nowotworach złośliwych, chociażby ze względu na włączenie do terapii nowych leków – czynników stymulujących erytropoetynę czy środków hamujących angiogenezę, które są istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia ŻChZZ^(44,45). W pracy Thomas i wsp.⁽⁴⁴⁾ analizującej wpływ preparatów stymulujących erytropoetynę wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy poddanych chemio- lub radioterapii częstość występowania ŻChZZ w tej grupie wyniosła 19,3% w porównaniu z 7,7% w grupie chorych niestosujących czynników stymulujących erytropoetynę, jednak wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. W innych badaniach częstość występowania ŻChZZ u pacjentek z rakiem szyjki macicy stosujących czynniki stymulujące erytropoetynę mieściła się w zakresie 13-54%⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Podwyższone ryzyko ŻChZZ u pacjentów z anemią indukowaną chemioterapią i otrzymujących czynniki stymulujące erytropoetynę wykazano w badaniach Bennett i wsp.⁽⁴⁹⁾ Niekorzystne działanie tych leków może być spowodowane obecnością receptorów dla erytropoetyny (EPO) na powierzchni komórek nowotworowych⁽⁵⁰⁾. Jednak wyniki badań w odniesieniu do wpływu EPO na procesy prokoagulatoryjne nie są jednoznaczne. Fotopoulou i wsp.⁽²⁰⁾ nie wykazali związku między zastosowaniem EPO a ŻChZZ ani w przypadku pierwotnego, ani nawrotowego raka jajnika. Obserwacje te potwierdza również praca Westin i wsp.⁽⁵¹⁾

ŻChZZ jest istotnym problemem szczególnie z tego względu, że zatorowość płucna stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów wśród pacjentek operowanych z powodu nowotworów złośliwych⁽⁵²⁾. Częstość występowania głębokiej zakrzepicy żyłnej w grupie pacjentek operowanych z powodu nowotworów złośliwych narządu płciowego sięga 6%⁽²⁶⁾. Za mechanizm, który sprzyja procesom krzepnięcia w tej grupie, odpowiedzialne

of primary or secondary anticoagulation prophylaxis might improve the patients' survival rates. Experimental data suggest that anticoagulants may slow-down the formation of metastases⁽⁴³⁾.

Over the recent years, much interest has been focused on thromboembolic disease in malignant tumors, even if only because of introduction of novel therapies – erythropoiesis-stimulating or angiogenesis-blocking agents, which are important risk factors for venous thromboembolism^(44,45). In the paper by Thomas et al.⁽⁴⁴⁾, studying the effect of erythropoiesis-stimulating agents in patients with cervical cancer undergoing chemo- or radiotherapy, the incidence of venous thromboembolic disease was 19.3% vs. 7.7% in patients not receiving erythropoiesis stimulants, even if the results did not reach statistical significance. In other publications, the incidence of venous thromboembolic disease in patients with cervical cancer treated with erythropoiesis-stimulating agents ranged from 13% to 54%⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Enhanced risk of thromboembolic complications in patients with chemotherapy-induced anemia and treated with erythropoiesis-stimulating drugs has been confirmed in a study by Bennett et al.⁽⁴⁹⁾. Unfavorable effects of these agents may be attributable to the presence of erythropoietin receptors (EPO) on the surface of tumor cells⁽⁵⁰⁾. Nevertheless, results of studies of the effect of EPO on coagulation-enhancing processes are not clear-cut. Fotopoulou et al.⁽²⁰⁾ could not show any correlation between administration of EPO and venous thromboembolic disease, both in primary and recurrent ovarian cancer. These observations were supported by the work of Westin et al.⁽⁵¹⁾.

Venous thromboembolic disease is an important clinical issue, because pulmonary embolism is one of leading causes of mortality in patients operated on for malignant tumors⁽⁵²⁾. The incidence of deep venous thrombosis in patients operated on for gynecologic malignancy may reach 6%⁽²⁶⁾. In this population, coagulation-inducing processes depend mainly on damaged vessel wall, exposing subendothelial tissue and tissue factor, which in turn enhance liberation of cytokines^(16,52,53).

Concerning cervical cancer, the incidence of thromboembolic complications may reach 11.7-13.8%, thereof 70% may occur during the first 4 months after diagnosis^(34,54). Risk factors for venous thromboembolism in this group of patients are clinical stage, radio-, brachy- and chemotherapy⁽³⁴⁾.

Analysis of histological type of ovarian cancer revealed that the greatest risk of venous thromboembolism is associated with clear cell carcinoma (42% vs. 22% in the case of other types)⁽²¹⁾. In the paper by Lim et al.⁽⁵⁵⁾, the incidence of venous thromboembolic disease among patients with clear cell cancer was lower and equal to 18.6%.

Familiarity with risk factors for venous thromboembolic disease is vital for a reliable assessment of clinical situation of each patient and implementation of appropriate antithrombotic prophylaxis. The risk of venous thromboembolism increases in patients over 40, with a history of thromboembolic events, immobilized, obese, operated on, with cardiovascular comorbidity, using oral contraceptives, affected by venous disorders, pregnant, puerperal, affected by thrombophilia, after serious injury, undergoing chemotherapy, affected by neurological diseases

jest uszkodzenie ściany naczynia, co ekspozuje tkankę pod-
śródbłonkową i czynnik tkankowy powodujący uwalnianie
cytokin^(16,52,53).

W odniesieniu do raka szyjki macicy częstość występowania
powikłań zakrzepowo-zatorowych sięga 11,7-13,8%, z czego
ponad 70% pojawia się w pierwszych 4 miesiącach od posta-
wienia diagnozy^(34,54). Czynniki ryzyka ŻChZZ w tej gru-
pie pacjentek są: stopień zaawansowania nowotworu, radio-,
brachy- i chemioterapia⁽³⁴⁾.

Z analizy typu histologicznego raka jajnika wynika, że najwięk-
szym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ obciążony jest rak jasno-
komórkowy (*clear cell carcinoma*) – 42% w porównaniu z 22%
częstością ŻChZZ w przypadku pozostałych typów⁽²¹⁾. W pracy
Lim i wsp.⁽⁵⁵⁾ częstość ŻChZZ wśród pacjentek z rakiem jasno-
komórkowym była niższa i wyniosła 18,6%.

Znajomość czynników ryzyka ŻChZZ jest konieczna do oceny
sytuacji klinicznej danego pacjenta oraz włączenia odpowied-
niej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Zagrożenie wystąpi-
eniem ŻChZZ rośnie w przypadku pacjentów >40. roku życia,
z ŻChZZ w wywiadzie, unieruchomionych, otyłych, operowa-
nych, cierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego,
stosujących doustną antykoncepcję, z chorobami żył, pacjen-
tek w ciąży, położu, chorujących na trombofilie, pacjentów po
urazach, poddawanych chemioterapii, z chorobami neurolo-
gicznymi, którym towarzyszy porażenie kończyn, oraz w przy-
padku pacjentów z cewnikami w żyłach głównych^(7,30). Złośli-
wy proces nowotworowy jest niezależnym czynnikiem ryzyka
wystąpienia powikłań zakrzepowych. W chirurgii ginekologicz-
nej wyróżniono 3 grupy ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepo-
wzatorowych: niskiego, umiarkowanego oraz wysokiego
(tabela 1).

associated with limb paralysis and those with indwelling cen-
tral venous catheters^(7,30). Malignant tumor is an independent
risk factor for thromboembolic complications. In gynecologic
surgery, three groups of thromboembolic risk have been defined:
low, moderate and high (table 1).

Prevention of venous thromboembolic disease includes physical
measures (elastic stocking with graded compression, repeated
pneumatic compression of lower extremities, use of plantar arte-
riovenous pump), pharmacological measures (oral anticoagu-
lants, non-fractionated heparins, low-molecular-weight hep-
arins, factor Xa inhibitors, direct thrombin inhibitors) as well
as combined used of physical and pharmacological methods.
However, in spite of implementation of antithrombotic prophyl-
axis, in the group of patients with malignant tumors, the in-
cidence of thrombotic complications has decreased noticeably
over the past few years. Studies are underway, assessing the
effectiveness of particular modalities, as their efficacy may vary
depending on particular clinical situation. In patients with
gynecologic malignancy subjected to surgical treatment, malign-
ant tumor, age over 60 and a history of venous thromboem-
bolism are risk factors predicting failure of external pneumatic
compression as primary prophylactic measure⁽⁵⁶⁾.

Randomized trials in a group of patients with genital malig-
nancies and comparing those treated with EPC or low-molecu-
lar-weight heparins did not show any significant differences in
the incidence of hemorrhagic complications⁽⁵⁷⁾. Clarke-Pearson
et al.⁽⁵⁸⁾ noticed significantly higher incidence of postoperative
transfusions in a group of patients receiving non-fractionated
heparins compared with those treated with EPC.

There are reports assessing the effectiveness of simultaneous
administration of EPC and low-molecular-weight heparins in

Grupa wysokiego ryzyka

High-risk group

- epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie
• *a history of venous thromboembolic episodes*
- wiek >40 lat
• *age over 40*
- choroba nowotworowa
• *active neoplastic disease*
- wrodzony lub nabyty defekt w zakresie układu krzepnięcia
• *congenital or acquired defect of hemostasis*

Grupa umiarkowanego ryzyka

Moderate-risk group

- duży zabieg chirurgiczny u kobiet w wieku >40 lat
• *extensive surgery in women over 40*
- zabieg jw. u kobiet w wieku <40 lat przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne
• *extensive surgery in women under 40 taking oral contraceptives*

Grupa niskiego ryzyka

Low-risk group

- niepowikłany zabieg operacyjny u kobiet w wieku <40 lat bez dodatkowych czynników ryzyka
• *non-complicated surgery in women under 40 with no additional risk factors*
- drobne zabiegi chirurgiczne trwające krócej niż 30 minut u kobiet w wieku >40 lat bez dodatkowych czynników ryzyka
• *minor surgery (lasting less than 30 minutes) in women over 40 with no additional risk factors*

Tabela 1. Grupy ryzyka w chirurgii ginekologicznej
Table 1. Risk groups in gynecologic surgery

Działania zapobiegające występowaniu ŻChZZ obejmują: metody fizykalne (pończochy elastyczne o stopniowym ucisku, powtarzany pneumatyczny ucisk kończyn dolnych, wykorzystanie tętniczko-żylną pompy stóp), metody farmakologiczne (doustne antykoagulanty, heparyny niefrakcjonowane, heparyny drobnocząsteczkowe, inhibitory czynnika Xa, bezpośrednie inhibitory trombiny) oraz łączne stosowanie metod fizykalnych i farmakologicznych. Jednak mimo wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie pacjentek z nowotworami złośliwymi częstość powikłań zakrzepowych nie uległa znaczącej redukcji w ostatnich latach. Wciąż prowadzone są badania oceniające skuteczność poszczególnych metod, jak się bowiem okazuje, cechują się one różną skutecznością w zależności od danej sytuacji klinicznej. Wykazano, że w przypadku pacjentek z nowotworem narządu rodowego poddanych leczeniu operacyjnemu nowotwór złośliwy, wiek >60 lat oraz ŻChZZ w wywiadzie są czynnikami ryzyka niepowodzenia zastosowania EPC (*external pneumatic compression*) jako profilaktyki pierwotnej⁽⁵⁶⁾.

W randomizowanych badaniach prowadzonych w grupie chorych na nowotwory złośliwe narządu płciowego nie wykazano różnicy w występowaniu powikłań krwotocznych między grupą pacjentek stosujących EPC oraz przyjmujących heparyny drobnocząsteczkowe⁽⁵⁷⁾. Z kolei Clarke-Pearson i wsp.⁽⁵⁸⁾ odnotowali znacząco wyższą częstość pooperacyjnych transfuzji w grupie pacjentek otrzymujących heparyny niefrakcjonowane w porównaniu z pacjentkami stosującymi EPC.

Istnieją doniesienia oceniające skuteczność równoczesnego stosowania EPC oraz heparyn drobnocząsteczkowych w grupie pacjentów poddanych zabiegom neurochirurgicznym i ortopedycznym, a więc również obciążonych wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych. Udowodniono, że ta podwójna profilaktyka cechuje się większą skutecznością w porównaniu z zastosowaniem chociażby samych heparyn drobnocząsteczkowych^(59,60). Przeprowadzono tę samą analizę⁽⁶¹⁾ w grupie pacjentek z nowotworami złośliwymi narządu rodowego, wykazując, iż zastosowanie profilaktyki złożonej z heparyn drobnocząsteczkowych i EPC w porównaniu z samym zastosowaniem EPC pozwoliło zredukować częstość powikłań zakrzepowych o 75% (z 7% do 1,9%). Autorzy tej pracy podkreślają, że do momentu ustalenia wytycznych należy rozważyć wdrożenie u pacjentek z nowotworami złośliwymi narządu płciowego profilaktykę opartą na heparynach drobnocząsteczkowych oraz EPC.

Obecnie w grupie chorych na nowotwory złośliwe poddanych hospitalizacji zaleca się profilaktykę ŻChZZ z użyciem leków przeciwzakrzepowych (HNF, HDCz lub fondaparynuksu – Arixtra), jeżeli nie występuje u nich krwawienie ani inne przeciwwskazanie do leczenia przeciwzakrzepowego. Z kolei u chorych na nowotwory poddawanych systemowej chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych bez ŻChZZ nie zaleca się rutynowej profilaktyki z użyciem leków przeciwzakrzepowych z wyjątkiem chorych na szpiczaka leczonych talidomidem lub lenalidomidem, w połączeniu z chemioterapią lub deksametazonem. U wszystkich pacjentów poddawanych poważnym operacjom z powodu nowotworu złośliwego należy rozpocząć profilaktykę przeciwzakrzepową jak najwcześniej i kontynuować ją przynajmniej przez 7-10 dni.

patients undergoing neurosurgical and orthopedic procedures, therefore also running a considerable risk of thrombotic complications. They demonstrate that this double prophylaxis is more effective compared with the use of low-molecular-weight heparin^(59,60). The same analysis⁽⁶¹⁾ was performed in a group of patients with gynecologic malignancies, indicating that use of prophylaxis based on low-molecular-weight heparins and EPC vs. EPC alone resulted in a 75% reduction of incidence of thrombotic complications (7% vs. 1.9%). The authors emphasize that until development of pertinent guidelines for patients with gynecologic malignancies, antithrombotic prophylaxis based on EPC and low-molecular-weight heparins should be considered.

Current recommendations include prophylactic use of antithrombotic agents (HNF, low-molecular-weight heparin or fondaparinux – Arixtra) in hospitalized oncologic patients, if they do not present bleeding nor any other contraindication for anticoagulant use. In oncologic patients subjected to systemic chemotherapy in an outpatient setting not at risk of venous thromboembolism, any routine prophylaxis using anticoagulants is not warranted, except for myeloma patients treated with thalidomide combined with chemotherapy and dexamethasone. All patients undergoing extensive surgery for malignant tumors, antithrombotic prophylaxis should be instituted as early as possible and continued for 7-10 days.

In a very high-risk group, mechanical measures combined with pharmacological prophylaxis are warranted, even if they should not be used as the sole form of therapy. After extensive abdominal/pelvic non-radical procedures, in obese patients and those with a history of thromboembolic events, low-molecular-weight heparin should be administered up to 4 weeks post-surgery. According to some authors, patients with a malignant tumors should continue antithrombotic prophylaxis for at least 6 months or as long, as there are signs of an active neoplastic process⁽⁶²⁾.

Standards of management of antithrombotic prophylaxis in patients with gynecologic malignancies are urgently needed, as this group of patients is subjected to a particularly high risk of venous thromboembolic disease, and to date there is no consensus as to optimal ways of preventing such complications. We must not wait until clinical signs of venous thromboembolic disease to implement diagnosis and treatment at that time, as not infrequently the first manifestation of the disease is sudden death caused by pulmonary embolus. Furthermore, non-detected and non-treated deep vein thrombosis may have delayed sequels such as post-thrombotic syndrome, thereby putting these patients at risk of recurrent thromboembolic events and in some cases resulting in chronic pulmonary hypertension. Furthermore, benefits stemming from the use of prophylactic doses of antithrombotic drugs largely outweigh the clinical risk of clinically significant bleeding. Large-scale randomized trials are warranted, enabling determination of the most appropriate prophylactic management, which in turn will contribute to reduced mortality. The latter is still unacceptably high, particularly in the case of thrombotic complications.

W grupie bardzo dużego ryzyka należy stosować metody mechaniczne w połączeniu z profilaktyką farmakologiczną (nie powinno się ich jednak stosować jako wyłącznej formy leczenia). Po dużych operacjach w obrębie jamy brzusznej/miednicy mniejszej u pacjentów, którym nowotwór wycięto niedoszczętnie, otyłych lub też z epizodem ŻChZZ w wywiadzie należy stosować HDCz do 4 tygodni po operacji. Według niektórych badaczy w przypadku pacjentów z nowotworem złośliwym terapia przeciwzakrzepowa powinna być kontynuowana co najmniej przez 6 miesięcy lub tak długo, jak długo aktywna jest choroba nowotworowa⁽⁶²⁾.

Istnieje potrzeba opracowania standardów postępowania w odniesieniu do profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie pacjentek chorujących na nowotwory złośliwe narządu płciowego, jest to bowiem grupa chorych obciążona szczególnie dużym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, a do tej pory nie ma zgodności co do idealnej terapii zapobiegającej tym powikłaniom. Nie należy czekać, aż wystąpią objawy ŻChZZ, i dopiero wtedy przeprowadzać postępowanie diagnostyczne i wdrażać leczenie, gdyż w wielu przypadkach pierwszym objawem choroby jest nagły zgon spowodowany zatorom płucnym. Ponadto nierozpoznana i nieleczona zakrzepica żył głębokich może mieć odległe następstwa w postaci zespołu pozakrzepowego, a tym samym chorzy narażeni są na nawroty ŻChZZ, a w części przypadków na wystąpienie nadciśnienia płucnego. Co więcej, korzyści ze stosowania profilaktycznych dawek leków przeciwkrzepliwych zdecydowanie przeważają nad ryzykiem klinicznie istotnego krwawienia. Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań, które pozwolą ustalić właściwe postępowanie profilaktyczne, co z kolei wpłynie na obniżenie śmiertelności, w przypadku powikłań zakrzepowych wciąż bardzo wysokiej.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Rosendaal F.R.: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
- Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M. i wsp.: Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1245-1248.
- Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R.: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-722.
- Silver In: *The Hematologist* – modified from Blom et al. *JAMA* 2005; 293: 715.
- Goad K.E., Gralnick H.R.: Coagulation disorders in cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 10: 457-484.
- Barbera L., Thomas G.: Venous thromboembolism in cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 54-60.
- Derleta P., Gawrychowski K.: Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych na nowotwory kobiecych narządów płciowych. *Gin. Onkol.* 1999; 8: 36-42.
- Green K.B., Silverstein R.L.: Hypercoagulability in cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1996; 10: 499-530.
- 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.
- Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. i wsp.: Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3078-3083.
- Trousseau A.: *Phlegmasia alba dolens: clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* New Sydenham Society, London 1865.
- Sørensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A.: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1846-1850.
- Monreal M., Lensing A.W., Prins M.H. i wsp.: Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 876-881.
- Varki A.: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-1729.
- Satoh T., Matsumoto K., Uno K. i wsp.: Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. *Br. J. Cancer* 2008; 99: 1034-1039.
- De Cicco M.: The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 50: 187-196.
- Piccioli A., Falanga A., Baccaglioni U. i wsp.: Cancer and venous thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 694-699.
- Lee A.Y.: Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat. Rev.* 2002; 28: 137-140.
- Tateo S., Mereu L., Salamano S. i wsp.: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 119-125.
- Fotopoulou C., Karavas A., Trappe R. i wsp.: Venous thromboembolism in recurrent ovarian cancer-patients: a systematic evaluation of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology Ovarian Cancer Study Group (NOGGO). *Thromb. Res.* 2009; 124: 531-535.
- Duska L.R., Garrett L., Henretta M. i wsp.: When 'never-events' occur despite adherence to clinical guidelines: the case of venous thromboembolism in clear cell cancer of the ovary compared with other epithelial histologic subtypes. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116: 374-377.
- Fotopoulou C., duBois A., Karavas A.N. i wsp.: Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2683-2689.
- Sivanesaratnam V., Sen D.K., Jayalakshmi P., Ong G.: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early invasive cancer of the cervix – 14-year experience. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1993; 3: 231-238.
- Derlatka P.: Występowanie zatoru tętnicy płucnej u chorych na raka trzonu macicy leczonych w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Warszawie. *Nowotwory* 1996; 46: 329-334.
- Morgan M.A., Iyengar T.D., Napiorkowski B.E. i wsp.: The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 67-71.
- Panici P.B., Plotti F., Zullo M.A. i wsp.: Pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: laparotomy extraperitoneal, transperitoneal or laparoscopic approach? A randomized study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 859-864.
- Rodriguez A.O., Wun T., Chew H. i wsp.: Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 784-790.
- Alcalay A., Wun T., Khatri V. i wsp.: Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1112-1118.
- Gadducci A., Baicchi U., Marrai R. i wsp.: Preoperative evaluation of D-dimer and CA 125 levels in differentiating benign from malignant ovarian masses. *Gynecol. Oncol.* 1996; 60: 197-202.

30. 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.
31. Haddad T.C., Greeno E.W.: Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb. Res.* 2006; 118: 555-568.
32. Prandoni P., Piccioli A., Girolami A.: Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84: 437-445.
33. Prandoni P.: Cancer and thromboembolic disease: how important is the risk of thrombosis? *Cancer. Treat. Rev.* 2002; 28: 133-136.
34. Jacobson G., Lammler J., Zamba G. i wsp.: Thromboembolic events in patients with cervical carcinoma: Incidence and effect on survival. *Gynecol. Oncol.* 2009; 113: 240-244.
35. Hallahan D.E., Chen A.Y., Teng M., Cmelak A.J.: Drug-radiation interactions in tumor blood vessels. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13: 71-77.
36. van Kleef E., Verheij M., te Poele H. i wsp.: In vitro and in vivo expression of endothelial von Willebrand factor and leukocyte accumulation after fractionated irradiation. *Radiat. Res.* 2000; 154: 375-381.
37. Uszyński M., Miodońska J., Żekanowska E.: Transient increase in thrombin generation during radiotherapy of uterine carcinoma: a preliminary study using thrombin-anti-thrombin III complex measurements. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1998; 46: 130-132.
38. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H., Baron J.A.: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1846-1850.
39. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. i wsp.: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 1-7.
40. Rickles F.R., Falanga A.: Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb. Res.* 2001; 102: 215-224.
41. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A.: Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 401-410.
42. Rickles F.R., Patierno S., Fernandez P.M.: Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest.* 2003; 124: 58-68.
43. Hejna M., Raderer M., Zieliński C.C.: Inhibition of metastases by anticoagulants. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91:22-36.
44. Thomas G.M., Ali S., Patel M. i wsp.: A GOG phase III trial to evaluate maintaining hemoglobin (Hgb) ≥ 120 g/l with erythropoietin (EPO) during chemoradiation (CT/RT) for cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 603.
45. Kabbinavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L. i wsp.: Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 60-65.
46. Lavey R.S., Liu P.Y., Greer B.E. i wsp.: Recombinant human erythropoietin as an adjunct to radiation therapy and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 145-151.
47. Wun T., Law L., Harvey D. i wsp.: Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003; 98: 1514-1520.
48. Lin A., Ryu J., Harvey D. i wsp.: Low-dose warfarin does not decrease the rate of thrombosis in patients with cervix and vulvo-vaginal cancer treated with chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Gynecol. Oncol.* 2006; 102: 98-102.
49. 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.
50. Henke M., Mattern D., Pepe M. i wsp.: Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4708-4713.
51. Westin S.N., Skinner E.N., Jonsson Funk M. i wsp.: Incidence of symptomatic deep venous thrombosis with epoetin alfa or darbepoetin alfa treatment of anemia in patients with ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 414-417.
52. Clarke-Pearson D.L., Jelovsek F.R., Creasman W.T.: Thromboembolism complicating surgery for cervical and uterine malignancy: incidence, risk factors, and prophylaxis. *Obstet. Gynecol.* 1983; 61: 87-94.
53. Wang X., Fu S., Freedman R.S., Kavanagh J.J.: Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 458-471.
54. Thomas G., Ali S., Hoebbers F.J. i wsp.: Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 317-325.
55. Lim M.C., Lee H.S., Kang S. i wsp.: Minimizing tumor burden by extensive cytoreductive surgery decreases postoperative venous thromboembolism in ovarian clear cell carcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 281: 329-334.
56. Clarke-Pearson D.L., Dodge R.K., Synan I. i wsp.: Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 157-163.
57. Maxwell G.L., Synan I., Dodge R. i wsp.: Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 989-995.
58. Clarke-Pearson D.L., Synan I.S., Dodge R. i wsp.: A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 1146-1153.
59. Dainty L., Maxwell G.L., Clarke-Pearson D.L., Myers E.R.: Cost-effectiveness of combination thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 366-373.
60. Agnelli G., Piovella F., Buoncristiani P. i wsp.: Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 80-85.
61. Einstein M.H., Hartenbach E.M.: Venous thromboembolism prophylaxis: is two better than one? *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 437-438.
62. Büller H.R., Agnelli G., Hull R.D. i wsp.: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401-428.