

Anita Olejek, Ewa Horzelska

Received: 07.12.2015

Accepted: 17.12.2015

Published: 31.12.2015

Choroba zakrzepowo-zatorowa jako istotny problem kliniczny w grupie pacjentek z nowotworami narządu płciowego

Venous thromboembolism as an essential clinical problem in the group of patients with gynecologic cancer

Тромбоэмболия, как важная клиническая проблема у больных с генитальными опухолями

Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu. Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Anita Olejek
Adres do korespondencji: Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecological Oncology in Bytom. Head of the Department: Professor Anita Olejek, MD, PhD
Correspondence: Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecological Oncology in Bytom, Batorego 15, 41-902 Bytom

Streszczenie

Nowotwory złośliwe stanowią czynnik dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań zakrzepowych. Ryzyko zakrzepicy żyłnej u pacjentów z chorobą nowotworową wzrasta 4–7-krotnie i jest ono szczególnie wysokie w pierwszych miesiącach po ustaleniu rozpoznania. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa najczęściej występuje w postaci zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru tętnicy płucnej. Stanowi najczęstsze powikłanie, a jednocześnie jest drugą po nowotworze przyczyną śmierci pacjentów onkologicznych. Obecnie stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych jest postępowaniem rekomendowanym zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową rekomenduje się w przypadku pacjentów onkologicznych poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej, a jej stosowanie powinno zostać wydłużone do co najmniej 4 tygodni po zabiegu, z rozważeniem kontynuacji do 6 miesięcy, a nawet bezterminowo. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz włączenie odpowiedniej profilaktyki/leczenia przeciwzakrzepowego jest nieodzownym elementem opieki nad pacjentami onkologicznymi. Jednocześnie istnieje potrzeba edukacji pacjentek z chorobą nowotworową w zakresie podwyższonego ryzyka wystąpienia u nich żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Rosnąca świadomość pacjentek przyczyni się do łatwiejszej akceptacji stosowanych leków.

Słowa kluczowe: zakrzepica żylna, profilaktyka, nowotwór, heparyna

Abstract

Malignancies are a high and a very high risk factor for thrombotic complications. The risk of venous thromboembolism is 4–7 fold increased in patients with cancer, and is particularly high in the first months after diagnosis. Venous thromboembolism most often occurs as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. It is the most common complication and, at the same time, the second leading cause of death in cancer patients, after cancer itself. At present, low molecular weight heparins are recommended for both, prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. Pharmacological antithrombotic prophylaxis is recommended for cancer patients undergoing abdominal or pelvic surgical procedures, and should be extended to at least 4 weeks after the procedure. Prophylaxis of up to 6 months or even for an indefinite period of time can be considered. Risk assessment for thromboembolic complications as well as the inclusion of appropriate antithrombotic prevention/treatment are essential components of care for cancer patients. At the same time, there is a need to educate cancer patients on their increased risk of venous thromboembolism. The growing awareness of patients will help them accept medications they use.

Key words: venous thromboembolism, prophylaxis, cancer, heparin

Содержание

Злокачественные опухоли являются важным фактором и характеризуются очень высоким риском тромботических осложнений. Риск развития венозной тромбоэмболии у пациентов с раком повышается в 4–7 раз, и он чрезвычайно высок в первые месяцы после установления диагноза. Венозная тромбоэмболия встречается чаще всего в виде тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Это самое частое осложнение, и одновременно являющееся второй, после опухоли, причиной смерти у онкологических больных. В настоящее время применение низкомолекулярного гепарина рекомендуется в качестве процедуры для профилактики и лечения венозных тромбозов. Фармакологическая антитромботическая профилактика рекомендуется в случае онкологических больных, перенесших операцию в области брюшной полости или меньшего таза, а ее применение должно длиться минимум 4 недели после операции, с рассмотрением продолжения до 6 месяцев, или даже на неопределенный срок. Оценка риска тромбоэмболических осложнений и включение соответствующих мер профилактики/антикоагулянтного лечения является важным компонентом помощи онкологическим пациентам. В то же время, существует необходимость информирования пациенток, больных раком, о повышенном риске выступления у них венозной тромбоэмболии. Растущая осведомленность пациенток позволит легче смириться с необходимостью принятия лекарственных препаратов.

Ключевые слова: венозный тромбоз, профилактика, рак, гепарин

Nowotwory złośliwe stanowią czynnik dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań zakrzepowych⁽¹⁾. Ryzyko zakrzepicy żyłnej u chorych na nowotwory wzrasta 4–7-krotnie i jest ono szczególnie wysokie w pierwszych miesiącach po ustaleniu rozpoznania^(2,3). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) najczęściej występuje w postaci zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru tętnicy płucnej. Wśród innych powikłań zakrzepowych choroby nowotworowej należy wymienić zakrzepicę wędrującą (zespół Trousseau), zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), zakrzepicę żył wątrobowych i żyły wrotnej, zakrzepową płamicę małopłytkową czy niebakteryjne zapalenie wsierdzia. ŻChZZ w wielu przypadkach poprzedza rozpoznanie nowotworu, jednak nie zaleca się poszukiwania nowotworu u pacjentów z idiopatyczną ŻChZZ. Wskazane jest natomiast przeprowadzenie w tej grupie chorych badania na krew utajoną w kale, badania radiologicznego klatki piersiowej oraz oceny urologicznej i ginekologicznej⁽⁴⁾. Istotę klinicznego problemu, jakim dla pacjentek onkologicznych jest ŻChZZ, podkreśla fakt, iż jest to najczęstsze powikłanie, a jednocześnie druga po samym nowotworze przyczyna śmierci w tej grupie chorych⁽⁵⁾. Co więcej, leczenie onkologiczne (operacja, chemioterapia i radioterapia) nasila tendencje zakrzepowo-zatorowe, a ryzyko nawrotu ŻChZZ u osób z nowotworem złośliwym jest 2–5 razy większe w porównaniu z pacjentami bez nowotworu⁽⁶⁾. Ponadto wystąpienie ŻChZZ u chorych z nowotworem złośliwym znacznie pogarsza rokowanie, co przekłada się na skrócenie czasu przeżycia pacjentów⁽⁷⁾. Za mechanizmy prokoagulatoryjne w chorobie nowotworowej odpowiadają czynnik tkankowy i prokoagulant nowotworowy. Czynnik tkankowy jest glikoproteiną produkowaną przez komórki nabłonka w odpowiedzi na jego uszkodzenie, natomiast prokoagulant nowotworowy (*cancer procoagulant*, CP), będący proteinazą cysteinową wytwarzaną jedynie przez komórki nowotworowe, uruchamia kaskadę krzepnięcia poprzez aktywację czynnika X.

Malignancies are a high and a very high risk factor for thrombotic complications⁽¹⁾. The risk of venous thromboembolism (VTE) is 4–7 fold increased in patients with cancer, and is particularly high in the first months after diagnosis^(2,3). VTE most often occurs as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Other thrombotic complications in cancer patients include Trousseau's syndrome, disseminated intravascular coagulation (DIC), the Budd–Chiari syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE). Although VTE precedes cancer diagnosis in many cases, the search for tumor in patients with idiopathic VTE is not recommended. However, these patients should undergo fecal occult blood testing, chest x-ray as well as urological and gynecologic evaluation⁽⁴⁾. The importance of the clinical problem of VTE in cancer patients is emphasized by the fact that this is the most common complication and, at the same time, the second leading cause of death in this group of patients, after cancer itself⁽⁵⁾. Furthermore, cancer treatment (surgery, chemotherapy and radiotherapy) increases thromboembolic tendency, with a 2–5-fold higher risk of VTE recurrence in cancer patients compared to cancer-free individuals⁽⁶⁾. Also, VTE significantly worsens the prognosis in patients with malignancies, leading to a reduction in the survival time⁽⁷⁾. Tissue factor and cancer procoagulant are factors that play a role in the procoagulatory mechanisms in cancer patients. The tissue factor is a glycoprotein produced by the epithelial cells in response to their damage, while the cancer procoagulant (CP) is a cysteine proteinase produced only by cancer cells, which triggers the coagulation cascade through factor X activation. Other factors responsible for the increased coagulation in neoplastic processes include inflammatory responses to tumor, increased platelet activation and aggregation as well as inhibition of fibrinolysis^(8–11). The risk of VTE is particularly high in patients with mucinous adenocarcinomas

Pozostałe czynniki odpowiedzialne za wzmożone procesy krzepnięcia w przypadkach procesu nowotworowego to odpowiedź zapalna na obecność guza, wzmożona aktywacja i agregacja płytek krwi oraz hamowanie procesu fibrylizacji⁽⁸⁻¹¹⁾. Ryzyko ŻChZZ jest szczególnie wysokie w przypadku gruczolakoraków śluzowotwórczych (rak jajnika), które produkują częściowo wydzielane do krwi zmienione, glikozylowane cząstki mucyny o właściwościach trombogennych⁽¹²⁾.

Zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ u pacjentek z nowotworem narządów płciowych wynika z występujących w tej grupie chorych wspólnych dla nowotworu oraz ŻChZZ czynników ryzyka. W przypadku raka trzonu macicy są nimi starszy wiek (>60 lat), otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy też zaburzenia równowagi estrogenowo-progesteronowej. Ponadto metodą leczenia z wyboru w przypadku większości raków narządu płciowego jest leczenie chirurgiczne. Zabiegi te w zdecydowanej większości trwają długo 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. Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wiąże się również z chemioterapią, radioterapią, hormonoterapią, a także terapią bewacyzumabem czy tamoksyfenem.

Częstość występowania klinicznie jawnej ŻChZZ w grupie pacjentek z nowotworem narządów płciowych sięga 3,4%; w przypadku raka jajnika odsetek ten wynosi 2,8–6,1%, z czego 70% powikłań zakrzepowych występuje w pierwszych 2 miesiącach po rozpoczęciu chemioterapii⁽¹³⁻¹⁵⁾. Kobiety chorujące na raka 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%⁽¹⁶⁾.

Zgodnie z polskimi wytycznymi profilaktyki i leczenia ŻChZZ u pacjentów poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej należy ocenić ryzyko wystąpienia ŻChZZ na podstawie skali Capriniego, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie⁽¹⁾.

W profilaktyce przeciwzakrzepowej dysponujemy metodami mechanicznymi (pończochy o stopniowym ucisku oraz przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych), heparynami niefrakcjonowanymi (HNF) oraz heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz), wybiórczymi inhibitorami czynnika Xa, antagonistami witaminy K oraz bezpośrednimi inhibitorami trombiny. Dobór metody profilaktyki ŻChZZ powinien być zawsze indywidualny, uzależniony od charakterystyki danej pacjentki. Ponadto należy zawsze uwzględnić dostępność danego środka, jego koszt oraz możliwości monitorowania efektu przeciwwkrzepliwego.

HDCz są lekami o dobrze udokumentowanej skuteczności zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu ŻChZZ. Do ich niewątpliwych zalet należą łatwość podawania oraz brak konieczności regularnej kontroli układu krzepnięcia w odróżnieniu

(ovarian cancer), which produce altered glycosylated mucin particles with thrombogenic properties⁽¹²⁾.

The increased risk of VTE in patients with gynecologic cancer is due to risk factors common for cancer and VTE. For endometrial cancer, these are advanced age (>60 years), obesity, hypertension, diabetes or estrogen-progesterone imbalance. Furthermore, surgery is the treatment of choice for most genital cancers. Such procedures usually last long and cover large abdominal and pelvic areas, which results in a long-term immobilization, frequent venous wall damage and the release of blood clotting factors into the bloodstream. The increased risk of thromboembolism is also related to chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy as well as therapy using bevacizumab or tamoxifen.

The incidence of clinically definite VTE reaches 3.4% in the group of patients with gynecologic cancer, including 2.8–6.1% in ovarian cancer patients, with 70% of thrombotic complications in the first 2 years after the onset of chemotherapy⁽¹³⁻¹⁵⁾. Patients with endometrial cancer have an 11-fold higher risk of VTE compared to cancer-free women. For early stage cervical cancer, the risk of VTE is 2–8%⁽¹⁶⁾.

According to Polish guidelines on VTE prevention and treatment in patients undergoing abdominal or pelvic surgeries, VTE risk assessment based on Caprini score followed by appropriate clinical management is necessary⁽¹⁾.

Mechanical methods (graduated compression stockings and intermittent pneumatic compression of the lower limbs), unfractionated heparins (UFH) and low molecular weight heparins (LMWH), selective factor Xa inhibitors, vitamin K antagonists as well as direct thrombin inhibitors are available for antithrombotic prophylaxis. The choice of VTE prophylactic method should be always patient-tailored and based on patient characteristics. Furthermore, the availability and the cost of a certain method as well as the possibilities of anticoagulant effect monitoring should be always taken into account.

LMWHs are drugs with well-documented efficacy both in VTE prophylaxis and treatment. Their unquestionable advantages include easy administration and no need for regular coagulation system monitoring as opposed to unfractionated heparin therapy, which requires activated partial thromboplastin time (APTT) monitoring. The angiostatic activity, which is due to e.g. activation of tissue factor pathway inhibitor (TFPI/TFPI2), modulation of TF/VIIa activity as well as direct effects on matrix degradation enzymes, and thus the first stage of angiogenesis, is unquestionably a significant benefit of LMWHs⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

According to the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network and the International Society on Thrombosis and Haemostasis, antithrombotic prophylaxis should be implemented in all hospital patients with active neoplastic disease, regardless of the reason for admission to hospital, unless there are contraindications to its use^(21,22).

od terapii heparynami niefrakcjonowanymi, która wymaga kontroli czasu kaolinowo-kefalinowego (*activated partial thromboplastin time*, APTT). Niewątpliwie istotną zaletą HDCz, szczególnie w aspekcie choroby nowotworowej, jest ich działanie angiostatyczne, które wynika m.in. z aktywacji tkankowego inhibitora wzrostu naczyń TFPI/TFPI2, modulowania aktywności kompleksu TF/VIIa oraz bezpośredniego wpływu na aktywność enzymów degradujących matriks, a więc pierwszy etap angiogenezy^(17–20).

Zgodnie z zaleceniami National Comprehensive Cancer Network oraz International Society on Thrombosis and Haemostasis profilaktykę przeciwzakrzepową należy wdrożyć u każdego hospitalizowanego pacjenta z aktywną chorobą nowotworową niezależnie od przyczyny przyjęcia do szpitala, o ile nie istnieją przeciwwskazania do jej stosowania^(21,22). Farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa jest również rekomendowana w przypadku pacjentów onkologicznych poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej i powinna być kontynuowana przez co najmniej 4 tygodnie po zabiegu^(23–27). Jak wykazali Schmeler i wsp., postępowanie takie zmniejsza ryzyko wystąpienia ŻChZZ w okresie 30 dni po operacji, jednak nie ma wpływu na ryzyko powikłań zakrzepowych w późniejszym okresie pooperacyjnym⁽¹⁵⁾. Stąd też w przypadku chorych z aktywną chorobą nowotworową zasadne jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej HDCz przez co najmniej 3–6 miesięcy, a nawet przewlekle. Postępowanie to jest zgodne z wieloma wytycznymi^(21–23). Polskie Towarzystwo Ginekologiczne u chorych poddawanych chemioterapii, szczególnie w przypadku współistnienia wielu czynników ryzyka ŻChZZ, rekomenduje rozważenie ciągłego stosowania nadroparyny wapniowej⁽²⁶⁾.

Optymalny czas stosowania przeciwzakrzepowej profilaktyki pooperacyjnej wciąż jest tematem dyskusji. Przewlekle stosowanie leków przeciwkrzepliwych wiąże się bowiem z ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. W wielośrodkowym badaniu DALTECAN oceniano częstość powikłań krwotocznych oraz nawrotów ŻChZZ w grupie pacjentów z aktywną chorobą nowotworową i rozpoznaną ŻChZZ w trakcie stosowania dalteparyny przez okres 12 miesięcy⁽²⁷⁾. Wykazano podobny odsetek nawrotów ŻChZZ i epizodów krwawień w okresie wydłużonego leczenia między 6. a 12. miesiącem co w okresie między 2. a 6. miesiącem⁽²⁷⁾. Całkowita częstość występowania dużych krwawień wyniosła 10,2%, przy czym większość krwawień odnotowano w pierwszym miesiącu leczenia (3,6%)⁽²⁷⁾. Odsetek nawrotów ŻChZZ wyniósł 11,1%.

Przed włączeniem profilaktyki ŻChZZ bardzo istotna jest ocena ryzyka krwawienia. Ryzyko powikłań krwotocznych jest podwyższone w przypadku: wieku >75 lat, przebytego krwawienia, niewydolności nerek oraz wątroby, przebytego udaru mózgu, małopłytkowości, niedokrwistości, cukrzycy, stosowania leków przeciwplateletowych, nadużywania alkoholu. Największe ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych występuje w przypadku: czynnej choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy,

Pharmacological antithrombotic prophylaxis is also recommended in cancer patients undergoing abdominal or pelvic procedures and should be continued for at least 4 weeks after procedure^(23–27). As shown by Schmeler *et al.*, this type of management reduces the risk of VTE within 30 days after procedure, but has no effects on the risk of thrombotic complications in the later postoperative period⁽¹⁵⁾. Therefore, antithrombotic LMWH prophylaxis should be used for at least 3–6 months or even chronically in patients with active neoplastic disease. Such management is in line with a number of guidelines^(21–23). Polish Gynaecological Society recommends considering a continuous administration of nadroparin calcium in patients receiving chemotherapy, particularly in the case of multiple VTE risk factors coexistence⁽²⁶⁾.

The optimal duration of postoperative anticoagulation prophylaxis is still a subject of discussion as the chronic use of anticoagulants involves the risk of hemorrhagic complications. A multicenter DALTECAN trial assessed the incidence of hemorrhagic complications and VTE recurrence in a group of patients with active neoplastic disease, who were diagnosed with VTE during dalteparin administration for a period of 12 months⁽²⁷⁾. A similar rate of VTE recurrence and bleeding episodes was shown for a prolonged treatment period between month 6 and 12 and in the period between month 2 and 6⁽²⁷⁾. The overall incidence of major bleeding episodes was 10.2%, with most episodes reported in the first month of treatment (3.6%)⁽²⁷⁾. VTE recurrence rate was 11.1%.

Bleeding risk assessment prior to VTE prophylaxis is crucial. The risk of bleeding is increased in the following cases: age >75 years, previous hemorrhage, renal/hepatic failure, previous stroke, thrombocytopenia, anemia, diabetes, use of antiplatelet drugs, alcohol abuse. The highest risk of anticoagulant-associated hemorrhage occurs in the following cases: active gastric and duodenal ulcer, a history of serious bleeding in the last 3 months, thrombocytopenia of <50,000/ μ L and hepatic failure with INR (international normalized ratio) >1.5⁽²⁸⁾. Platelet count of 50,000/ μ L is considered as a safe limit for antithrombotic treatment⁽⁴⁾.

It should be noted that mechanical techniques cannot be used as the only antithrombotic prophylactic method in the postoperative period in patients with malignancies, and LMWHs are associated with lower thrombocytopenic rate compared to UFHs.

Routine thromboprophylaxis is not necessary in ambulatory patients with malignancies with no additional VTE risk factors. This is in line with the guidelines of the American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology as well as with the Polish guidelines on VTE prevention and treatment^(1,22,23). LMWH or UFH prophylaxis is recommended in patients with additional risk factors but with low risk of bleeding⁽¹⁾. Cancer patients with a central venous catheter predisposing to thrombosis do not require routine antithrombotic prophylaxis, unless additional risk factors are present^(1,21). The incidence of

przebytego poważnego krwawienia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, małopłytkowości $<50\ 000/\mu\text{l}$ oraz niewydolności wątroby z międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym (*international normalized ratio*) INR $>1,5$ ⁽²⁸⁾. Za bezpieczną dla pełnego leczenia przeciwzakrzepowego granicę ilości płytek krwi uznaje się $50\ 000/\mu\text{l}$ ⁽⁴⁾.

Należy pamiętać, iż w okresie pooperacyjnym u kobiet chorujących na nowotwór złośliwy metody mechaniczne nie mogą być stosowane jako jedyna metoda profilaktyki przeciwzakrzepowej, a HDCz wiąże się z mniejszym odsetkiem małopłytkowości w porównaniu z HNF.

Leczone ambulatoryjnie chore na nowotwór złośliwy, u których nie występują dodatkowe czynniki ryzyka ŻChZZ, nie wymagają rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Stanowisko to jest zgodne w wytycznych American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology oraz polskich wytycznych profilaktyki i leczenia ŻChZZ^(1,22,23). W przypadku pacjentek z dodatkowymi czynnikami ryzyka, obciążonych małym ryzykiem krwawienia zaleca się profilaktyczne stosowania HDCz lub HNF⁽¹⁾. Chore na nowotwór z cewnikiem naczyniowym w żyłę centralnej, predysponującym do wystąpienia zakrzepicy, nie wymagają rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, o ile nie występują dodatkowe czynniki ryzyka^(1,21). Częstość powikłań zakrzepowych jest najmniejsza, gdy cewnik zlokalizowany jest w prawej żyłę szyjnej⁽²⁸⁾.

Jako że zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej znacząco zwiększa ryzyko ŻChZZ, wszystkie pacjentki leczone operacyjnie z powodu nowotworu złośliwego wymagają stosowania największej profilaktycznej dawki HDCz^(1,23,29). HDCz stosuje się raz na dobę, a pierwsza dawka powinna zostać podana 2–12 godzin przed zabiegiem⁽¹⁾.

Profilaktyczne stosowanie HDCz u chorych poddanych zabiegom laparoskopowym nie różni się od profilaktyki stosowanej w przypadku laparotomii⁽¹⁾.

Pończochy o stopniowym ucisku powinny być stosowane razem z heparynami u wszystkich pacjentek, o ile nie występują przeciwwskazania do takiego postępowania (obwód uda >81 cm, nietrzymanie moczu)^(1,29). Skuteczność w profilaktyce okołoperacyjnej nowszych leków, takich jak fondaparinux, nie została dotychczas dostatecznie udokumentowana. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej u pacjentek z nowotworem preferowane są HDCz zarówno w leczeniu wstępnym, jak i długoterminowym. Terapia powinna być kontynuowana co najmniej 3–6 miesięcy^(1,22).

W przypadku chorych z nowotworem, u których występuje nawrotowa ŻChZZ, zwiększenie dawki HDCz o 20–25% najczęściej jest wystarczające, aby uniknąć kolejnych nawrotów zakrzepicy⁽³⁰⁾.

Do leków, które łączą się z istotnym wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, należą bewacyzumab, stosowany m.in. w leczeniu raka jajnika, tamoksyfen, ordynowany przede wszystkim w terapii raka piersi, oraz leki hormonalne. Fakt ten należy uwzględnić, dobierając profilaktykę w tej grupie chorych.

thrombotic complications is the lowest if the catheter is inserted in the right jugular vein⁽²⁸⁾.

Since abdominal and pelvic surgeries significantly increase the risk of VTE, all patients undergoing surgical treatment due to malignancy require the highest prophylactic dose of LMWH^(1,23,29). LMWH is used once daily, and the first dose should be administered 2–12 hours prior to surgery⁽¹⁾.

There are no differences between the prophylactic use of LMWHs in patients undergoing laparoscopic procedures and that used in laparotomy⁽¹⁾.

The use of graduated compression stockings should be combined with heparins in all patients unless there are contraindications to such therapy (thigh circumference >81 cm, urinary incontinence)^(1,29). The efficacy of new drugs, such as fondaparinux, has not yet been sufficiently established in perioperative prophylaxis.

LMWHs are preferred in both, initial and long-term treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer. The therapy should be continued for at least 3–6 months^(1,22). For cancer patients with recurrent VTE, a 20–25% increase in LMWH dose is usually sufficient to avoid further recurrences of thrombosis⁽³⁰⁾.

Drugs associated with a significant increase in the risk of thromboembolic complications include bevacizumab, used e.g. in ovarian cancer, tamoxifen recommended primarily for breast cancer therapy as well as hormonal agents. This fact should be considered when choosing prophylactic method in this group of patients.

Risk assessment for thromboembolic complications and the inclusion of appropriate antithrombotic prophylaxis/treatment are essential elements of care in patients with malignancies due to the prevalence of VTE as well as its adverse impact on prognosis in these patients. Although LMWHs are currently recommended for both VTE prophylaxis and treatment, they seem ineffective when used as monotherapy in some patients, and the rate of bleeding is still high. Therefore, alternative anticoagulant therapies using oral targeted agents should be considered. There is also a need to educate patients with malignancies on their increased risk of VTE. The growing awareness of patients will help them accept medications they use.

Conflict of interest

Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have bad influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

Ze względu na rozpowszechnienie ŻChZZ oraz jej wpływ na pogorszenie rokowania w grupie chorych na nowotwory złośliwe ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz włączenie odpowiedniej profilaktyki/leczenia przeciwzakrzepowego stanowią nieodzowny element opieki w tej grupie pacjentów. Jakkolwiek obecnie stosowanie HDCz jest postępowaniem rekomendowanym zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu ŻChZZ, to jednak u części chorych HDCz w monoterapii nie przynoszą pożądanego skutku, a odsetek krwawień w pierwszych miesiącach leczenia jest nadal wysoki. Z tego względu należy rozważyć alternatywne terapie przeciwkrzepliwie z zastosowaniem dostępnych leków ukierunkowanych. Istnieje ponadto potrzeba edukacji pacjentek chorujących na nowotwór złośliwy w zakresie podwyższonego ryzyka wystąpienia u nich ŻChZZ. Rosnąca świadomość pacjentek przyczyni się do łatwiejszej akceptacji stosowanych leków.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają 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. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012.
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S *et al.*: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
3. Walker AJ, Card TR, West J *et al.*: Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1404–1413.
4. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group: Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi85–vi92.
5. Goad KE, Gralnick HR: Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 457–484.
6. Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtukiewicz M *et al.*: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Profilaktyka i przeciwzakrzepowe leczenie u pacjentów z nowotworami złośliwymi. *Nowotwory J Oncol* 2008; 58: 78–81.
7. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M *et al.*: Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 305–311.
8. Satoh T, Matsumoto K, Uno K *et al.*: Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. *Br J Cancer* 2008; 99: 1034–1039.
9. De Cicco M: The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 187–196.
10. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U *et al.*: Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 694–699.
11. Tateo S, Mereu L, Salamano S *et al.*: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 119–125.
12. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D *et al.*: Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003; 112: 853–862.
13. Fotopoulou C, Karavas A, Trappe R *et al.*: 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.
14. Fotopoulou C, duBois A, Karavas AN *et al.*; 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.
15. Schmeler KM, Wilson GL, Cain K *et al.*: Venous thromboembolism (VTE) rates following the implementation of extended duration prophylaxis for patients undergoing surgery for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 204–208.
16. Sivanesaratnam V, Sen DK, Jayalakshmi P *et al.*: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early invasive cancer of the cervix – 14-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 231–238.
17. Mousa SA: Low-molecular-weight heparins in thrombosis and cancer: emerging links. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22: 121–134.
18. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zacharski LR *et al.*: Tissue factor-dependent coagulation activation and impaired fibrinolysis in situ in gastric cancer. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 291–300.
19. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF *et al.*: Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975–982.
20. Kakkar AK, Williamson RC: Thromboprophylaxis in malignant disease. *Br J Surg* 1995; 82: 724–725.
21. Farge D, Deboudeau P, Beckers M *et al.*: International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56–70.
22. Gould MK, Garcia DA, Wren SM *et al.*; American College of Chest Physicians: Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e227S–e277S.
23. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA *et al.*; American Society of Clinical Oncology: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33: 654–656.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical practice guidelines in oncology: venous thromboembolic disease, v. 1.2010. Available from: www.nccn.org [accessed September 2012].
25. Committee on Practice Bulletins – Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 429–440.
26. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej (Fraxiparine) w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol* 2011; 82: 230–233.
27. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ *et al.*: Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1028–1035.
28. Chojnacki T, Rzepecki P: Zakrzepica w chorobie nowotworowej. *Pediatr Med Rodz* 2015; 11: 48–67.
29. Kahn SR, Lim W, Dunn AS *et al.*; American College of Chest Physicians: Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e195S–e226S.
30. Carrier M, Le Gal G, Cho R *et al.*: Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 760–765.