

Krzysztof Chojnowski, Jacek Trelński

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory złośliwe

Prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer

**Adres do korespondencji:**

Dr hab. n. med. prof. nadzw.  
 Krzysztof Chojnowski  
 Katedra i Klinika Hematologii UM  
 ul. Ciołkowskiego 2, 90-503 Łódź  
 e-mail: krzysztof.chojnowski@umed.lodz.pl

**STRESZCZENIE**

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) należy do częstych i najbardziej niebezpiecznych powikłań u chorych na nowotwory. Stanowi ona drugą pod względem częstości występowania przyczynę zgonów w tej grupie chorych i stosowanie skutecznej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest jednym z najważniejszych zadań współczesnej onkologii. Wytyczne postępowania przeciwzakrzepowego u chorych na nowotwory zostały opracowane przez różne krajowe i międzynarodowe towarzystwa onkologiczne. Niezależnie od niewielkich różnic między poszczególnymi zaleceniami istnieje ogólna zgoda na temat konieczności objęcia profilaktyką chorych z grup największego ryzyka zakrzepowego. Dotyczy ono chorych na nowotwory hospitalizowanych z powodu ostrych chorób internistycznych i leczonych chirurgicznie. W tych sytuacjach klinicznych zaleca się stosowanie profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz), heparyny niefrakcjonowanej (HNF) lub fondaparynuksu. U chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka zakrzepowego poddanych zabiegom operacyjnym zaleca się skojarzenie leku przeciwkrzepliwego z metodami mechanicznymi. Rutynowa profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest rekomendowana u chorych leczonych ambulatoryjnie (wyjątek — chorzy na szpiczaka mnogiego otrzymujący skojarzone leczenie z udziałem antyangiogennych leków: talidomidu lub lenalidomidu) oraz w przypadku utrzymania cewnika w żyłę centralnej.

**Słowa kluczowe:** żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka przeciwzakrzepowa, heparyny drobnocząsteczkowe, heparyna niefrakcjonowana, fondaparynuks

**ABSTRACT**

Patients with cancer are at increased risk of venous thromboembolism (VTE), which is the second frequent cause of death in this population. This is why implementation of efficient VTE prophylaxis is one of the most important issues in modern oncology. A variety of guidelines were developed by different Polish and International oncologic societies. Despite some small differences, all recommendations agree that VTE prophylaxis should at first concern patients with the highest risk for thrombosis. Acute medical and surgical conditions are most frequent clinical situations that require prophylaxis with low-molecular weight heparin, unfractionated heparin or fondaparinux in hospitalized cancer patients. The international guidelines currently agree in non-recommending routine prophylaxis in ambulatory patients who receive anticancer chemotherapy with the exception of multiple myeloma patients treated with combined therapy including antiangiogenic agents (thalidomide and lenalidomide). The routine prophylaxis should not be also applied in patients with central vein catheter.

**Key words:** venous thromboembolism, antithrombotic prophylaxis, low-molecular-weight heparins, fondaparinux

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 3: 105–112

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2012, tom 8, nr 3, 105–112  
 Copyright © 2012 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Związek nowotworów złośliwych z zakrzepicą znany jest od wielu lat. W 1865 roku Armand Trousseau opisał przypadki wędrującego zapalenia żył u chorych na nowotwory. Późniejsze obserwacje i badania kliniczne potwierdziły, że ryzyko powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory złośliwe jest znacznie większe niż w ogólnej populacji. W ostatnich latach bliżej poznano epidemiologię i patogenezę powikłań zakrzepowych w przebiegu nowotworów, co umożliwiło opracowanie wytycznych dotyczących postępowania profilaktycznego i leczenia tych powikłań. Najczęstszą manifestacją zakrzepicy w chorobie nowotworowej jest żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) pod postacią zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej. Choć VTE można zapobiegać, to jednak stanowi ona drugą pod względem częstości przyczynę zgonów chorych na nowotwory złośliwe. Ponadto jest ważną przyczyną chorobowości i pogorszenia jakości życia chorych. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest również niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. W badaniach populacyjnych wykazano, że czas przeżycia kobiet z rozpoznaniem raka piersi i VTE jest istotnie krótszy w stosunku do chorych bez powikłań zakrzepowych [1]. Stwierdzono również większą śmiertelność wśród hospitalizowanych chorych z VTE w porównaniu z osobami bez współwystępowania omawianego powikłania [2]. Niekorzystny wpływ VTE na rokowanie u chorych na nowotwory wiąże się z zagrożeniem wystąpienia śmiertelnej zatorowości płucnej, ale również odzwierciedla ściśle powiązania pomiędzy procesami aktywacji krzepnięcia i bardziej agresywnym przebiegiem nowotworu.

## Epidemiologia VTE u chorych na nowotwory złośliwe

Badania epidemiologiczne wskazują na wzrastającą częstość występowania zależnych od choroby nowotworowej powikłań zakrzepowych [3]. Jest to związane z wprowadzeniem nowoczesnych metod leczenia, które mogą bezpośrednio lub pośrednio poprzez przedłużenie życia przyczyniać się do zwiększenia odsetka VTE. Jednocześnie niewątpliwy wpływ na większą częstość wykrywania VTE u chorych na nowotwory złośliwe ma udoskonalenie metod diagnostycznych. W Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się rocznie około 500 000 nowych przypadków VTE, a przynajmniej 20% z nich wiąże się z chorobą nowotworową. Wyniki dużych retrospektywnych analiz wykazały wzrost częstości występowania incydentów VTE o 28–36% wśród chorych hospitalizowanych z powodu nowotworów złośliwych w okresie od 1995 do 2000 roku. Ryzyko rozwoju VTE u chorych na

nowotwory złośliwe jest 4-krotnie większe niż w populacji ogólnej i 6-krotnie u poddanych chemioterapii [2, 3].

## Czynniki ryzyka

Patogeneza VTE w przebiegu nowotworu jest wieloczynnikowa. Czynniki ryzyka można podzielić na 3 kategorie: związane z charakterystyką pacjenta, zależne od nowotworu, związane z leczeniem przeciwnowotworowym (tab. 1). Do najważniejszych czynników ryzyka pierwszej grupy u chorych na nowotwory należą: zaawansowany wiek, przedłużone unieruchomienie, przebyta VTE i choroby współistniejące (np. ostre infekcje, choroby układów krążenia i oddechowego). Do czynników zależnych od samej choroby zalicza się pierwotną lokalizację i typ histologiczny oraz stopień zaawansowania nowotworu. Duże badania epidemiologiczne wykazały, że największe ryzyko wystąpienia VTE dotyczy nowotworów złośliwych mózgu, trzustki, macicy, jajnika, żołądka, płuc, nerek i układu krwiotwórczego. Spośród nowotworów hematologicznych VTE występuje najczęściej w przebiegu szpiczaka mnogiego, chłoniaków nieziarniczych i chłoniaka Hodgkina [2, 4]. Prawdopodobieństwo rozwoju VTE zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania choroby i jest znacznie większe w przypadku wystąpienia przerzutów niż w chorobie zlokalizowanej. Rozwojowi VTE może sprzyjać leczenie przeciwnowotworowe. Do czynników zwiększających ryzyko tej choroby zalicza się zabiegi chirurgiczne, chemioterapię, hormonoterapię, utrzymywanie cewników w żyłach centralnych oraz samą hospitalizację. Ostatnio wyodrębniono również szereg biomarkerów związanych z ryzykiem rozwoju VTE (tab. 1) [4]. W prospektywnym badaniu wykazano, że VTE występowała częściej u chorych, u których liczba płytek przed chemioterapią przekraczała  $350 \times 10^9/l$  (4% v. 1,3%) [4]. Również leukocytoza powyżej  $11 \times 10^9/l$  przed chemioterapią lub utrzymująca się po pierwszym cyklu chemioterapii wiązała się z częstszym występowaniem VTE [5]. Do innych obiecujących biomarkerów ryzyka rozwoju VTE należą: dimer D i czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*). Wysokie stężenie dimeru D ( $> 5 \mu g/ml$ ) w 3. dniu po operacji raka narządu rodno było niezależnym czynnikiem ryzyka pooperacyjnej VTE [6]. W innym badaniu wykazano, że VTE występuje częściej u osób z wyższymi wartościami dimeru D przed chemioterapią [7]. Komórki nowotworowe mogą wykazywać wysoką ekspresję TF, podstawowego aktywatora zewnątrzpo pochodnego szlaku krzepnięcia. Wstępne badania wskazują na zwiększone ryzyko VTE u chorych na nowotwory z wysokim stężeniem TF [8]. Do innych potencjalnych biomarkerów ryzyka VTE zalicza się zwiększone stężenie rozpuszczalnej P-selektyny, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i zmniejszone stężenie hemoglobiny.

**Tabela 1. Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u chorych na nowotwory****Table 1. VTE risk factors in patients with cancer****Ogólne czynniki ryzyka VTE**

- Starszy wiek
- Przebyta VTE
- Unieruchomienie > 3 dni
- Wrodzona trombofilia
- Otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Hospitalizacja
- Rasa czarna
- Choroby współistniejące (ciężkie infekcje lub posocznica, choroby płuc, zakrzepica tętnicza, układowe choroby zapalne)

**Czynniki związane z nowotworem**

- Pierwotna lokalizacja
- Typ histologiczny
- Stopień zaawansowania

**Czynniki związane z leczeniem przeciwnowotworowym**

- Leczenie chirurgiczne
- Chemioterapia
- Hormonoterapia
- Leki antyangiogenne
- Cewnik w żyłę centralną
- Leki stymulujące erytropoezę
- Przetoczenia krwi

**Biomarkery związane z ryzykiem VTE**

- Liczba płytek przed chemioterapią  $\geq 350 \times 10^9/l$
- Liczba leukocytów przed chemioterapią  $> 11 \times 10^9/l$
- Stężenie hemoglobiny  $< 10 \text{ g/dl}$
- Wysoka ekspresja czynnika tkankowego na komórkach nowotworowych
- Zwiększona aktywność lub antygen czynnika tkankowego we krwi
- Zwiększone stężenie dimeru D
- Zwiększone stężenie rozpuszczalnej P-selektyny
- Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

**Profilaktyka VTE**

Wytyczne dotyczące profilaktyki VTE u chorych na nowotwory zostały opracowane przez różne krajowe i międzynarodowe towarzystwa onkologiczne i grupy eksperckie. Do najważniejszych należą zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*), Amerykańskiej Sieci Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej

(ESMO, *European Society of Medical Oncology*) [9–11]. W polskich zaleceniach profilaktyki i leczenia VTE, podobnie jak w wytycznych Amerykańskiego Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej (ACCP, *American College of Chest Physicians*), jest rozdział poświęcony chorobie nowotworowej [12, 13].

**Profilaktyka VTE u pacjentów hospitalizowanych**

Raportowana częstość VTE u chorych hospitalizowanych z powodu choroby nowotworowej waha się od 0,6% do 18% i jest przynajmniej 2-krotnie większa niż u pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn [14]. Do tej pory nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących skuteczności pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych. Informacje na temat efektów profilaktycznego postępowania pochodzą z badań obejmujących pacjentów hospitalizowanych z różnych przyczyn (w tym z powodu choroby nowotworowej). W 3 randomizowanych badaniach wykazano znamiennej redukcję incydentów VTE u chorych otrzymujących profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) lub fondaparynuksu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [15–17]. W jednym z badań przeprowadzono również dodatkową analizę w grupie chorych na nowotwory złośliwe [16]. Wykazała ona nieznamiennej redukcję o 50% ryzyka wystąpienia VTE u chorych, którzy otrzymywali HDCz. Aktualne wytyczne ACCP i ASCO zalecają rozważenie zastosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u każdego chorego hospitalizowanego z powodu nowotworu, o ile nie występują krwawienia lub inne przeciwwskazania (tab. 2). Zalecanymi lekami są HDCz, heparyna niefrakcjonowana (HNF) i fondaparynuks. Natomiast według Hiszpańskiego Towarzystwa Onkologicznego preferowanym lekiem pierwszego rzutu jest HDCz, która ma podobną skuteczność do HNF i jednocześnie jest bardziej bezpieczna [18]. Pomimo istniejących zaleceń duży odsetek chorych hospitalizowanych z powodu nowotworu pozostaje bez profilaktyki przeciwzakrzepowej. Wyniki badań CURVE i ENDORSE wskazują, że farmakologicznej profilaktyce przeciwzakrzepowej poddaje się tylko 37–39,5% chorych hospitalizowanych z powodu ostrych chorób wewnętrznych (w tym nowotworów), zaliczonych do grupy wysokiego ryzyka zakrzepowego [19, 20]. Według Abdel-Razeq i wsp. brak profilaktyki przeciwzakrzepowej może być odpowiedzialny za większość przypadków VTE u chorych hospitalizowanych z powodu choroby nowotworowej [21]. Autorzy wykazali, że spośród 200 chorych z współwystępowaniem VTE hospitalizowanych w latach 2004–2008 aż u 73,5% nie stosowano wcześniej profilaktyki.

**Tabela 2. Zalecenia American Society of Clinical Oncology (ASCO) dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory****Table 2. American Society of Clinical Oncology recommendations for prevention of VTE in patients with cancer**

Grupa chorych na nowotwory	Zalecana profilaktyka	Niezalecana profilaktyka
Hospitalizowani	HNF, HDCz, fondaparynuks	W przypadku krwawienia lub innych przeciwwskazań
Otrzymujący chemioterapię ambulatoryjnie	HDCz lub dostosowane dawki warfaryny dla chorych na szpiczaka mnogiego leczonego talidomidem lub lenalidomidem w skojarzeniu z chemioterapią lub deksametazonem	W innych sytuacjach
Leczeni chirurgicznie	Profilaktyczne dawki HNF, HDCz lub fondaparynuks co najmniej przez 7–10 dni Skojarzona profilaktyka z metodami mechanicznymi dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka	W przypadku krwawień lub innych przeciwwskazań do leków przeciwkrzepliwych Należy rozważyć metody mechaniczne u pacjentów z przeciwwskazaniami do profilaktyki farmakologicznej
Z cewnikiem w żyłę centralnej	Niezalecana	

HNF — heparyna niefrakcjonowana; HDCz — heparyna drobnocząsteczkowa

### Profilaktyka VTE u pacjentów leczonych chirurgicznie

Chorzy poddawani leczeniu operacyjnemu z powodu nowotworu są obciążeni szczególnie dużym ryzykiem VTE. Jednocześnie w tej grupie istnieje zwiększone zagrożenie krwawieniami w okresie okołoperacyjnym. Dlatego postępowanie przeciwzakrzepowe powinno być dostosowywane indywidualnie.

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia VTE u chorych leczonych chirurgicznie z powodu nowotworów należą: starszy wiek, zaawansowany stopień choroby, długotrwałe znieczulenie, przedłużone unieruchomienie po zabiegu i przebyta wcześniej VTE. Około 25% wszystkich objawowych incydentów zakrzepowozatorowych występuje po wypisaniu ze szpitala i wymaga ponownej hospitalizacji [22].

Profilaktyka VTE u chorych leczonych chirurgicznie z powodu nowotworów obejmuje metody farmakologiczne i mechaniczne. Do leków przeciwkrzepliwych o udokumentowanej w badaniach klinicznych skuteczności należą HNF, HDCz i fondaparynuks. Heparynę niefrakcjonowaną stosuje się w dawce 5000 j.m. na 2 godziny przed zabiegiem i następnie co 8 godzin. Metaanaliza 10 badań, do których włączono 919 chorych na nowotwory, wykazała redukcję epizodów zakrzepicy żył głębokich z 30,6% w grupie kontrolnej do 13,6% ( $p < 0,001$ ) w grupie leczonej HNF [23]. Małe dawki HNF okazały się również skuteczne w zapobieganiu zatorowości płucnej, zmniejszając częstość powikłania z 0,8% do 0,1% w grupie 953 chorych [24].

Badania porównujące HFN i HDCz w profilaktyce pooperacyjnej VTE u chorych z nowotworami wskazują na podobną skuteczność obu leków. W badaniu randomizowanym ENOXACAN nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie działania HNF w dawce 5000 j.m. co 12 godzin i enoksoparyny w dawce 40 mg co 24 godziny u chorych poddanych operacjom okolicy jamy brzusznej z powodu nowotworu [25]. Wyniki analizy podgrup chorych z innych badań klinicznych są zgodne z wymienionymi obserwacjami [26]. W jednym z badań porównywano skuteczność dwóch różnych dawek dalteparyny (2500 j.m. wobec 5000 j.m.) w profilaktyce incydentów zakrzepowych u 2000 chorych poddanych dużym operacjom jamy brzusznej, spośród których 65% stanowili chorzy na nowotwory [27]. Częstość epizodów zakrzepicy żył głębokich była mniejsza w grupie chorych otrzymujących dalteparynę w dawce 5000 j.m. co 24 godziny (8,5% wobec 14,9%;  $p = 0,001$ ) przy porównywalnym ryzyku krwawień.

Potencjalną przewagą HDCz nad HNF w profilaktyce VTE w chirurgii onkologicznej jest wygodniejszy sposób podawania (raz w ciągu doby) i mniejsze ryzyko immunologicznej małopłytkowości poheparynowej.

W profilaktyce VTE w chirurgii onkologicznej znalazł również zastosowanie fondaparynuks, selektywny inhibitor czynnika Xa. W badaniu PEGASUS porównywano skuteczność fondaparynuksu (dobowa dawka 2,5 mg) i dalteparyny (dobowa dawka 5000 j.m.) u chorych z operacjami brzuszными [28]. Pierwszą dawkę dalteparyny (2500 j.m.) podawano 2 godziny przed zabiegiem, a profilaktykę za pomocą fondaparynuksu

rozpocznano 6 godzin po operacji. Profilaktykę stosowano przez 6–9 dni. U około 68% z 2048 chorych włączonych do badania rozpoznano nowotwór. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 4,6% otrzymujących fondaparynuks i u 6,1% leczonych HDCz ( $p = 0,144$ ). Duże krwawienia obserwowano nieznacznie częściej po fondaparynuksie (3,4% wobec 2,4%;  $p = 0,122$ ).

Przedłużone stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory leczonych chirurgicznie może dodatkowo zmniejszyć ryzyko VTE. Badanie ENOXACAN II wykazało zmniejszenie o 60% przypadków VTE, stwierdzonej w badaniu flebograficznym miesiąc po zabiegu, u chorych otrzymujących do tego czasu profilaktyczne dawki enoksaparyny w stosunku do grupy placebo [22]. Zmniejszenie całkowitego ryzyka o 7%, stwierdzone w tym badaniu, oznacza, że u 14 chorych należy stosować przedłużoną profilaktykę, aby uniknąć 1 przypadku VTE.

Mechaniczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej polegają na stosowaniu przerywanego ucisku pneumatycznego podudzi lub stóp i pończoch elastycznych o stopniowanym ucisku. Analiza dotychczas przeprowadzonych badań nad skutecznością metod mechanicznych w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych leczonych chirurgicznie wykazała, że stosowane w monoterapii zmniejszają istotnie częstość zakrzepicy żył głębokich o 66%, natomiast nieznacznie redukcją epizody zatorowości płucnej. W grupie 355 chorych leczonych chirurgicznie z powodu nowotworów pneumatyczny ucisk podudzi zmniejszył odsetek zakrzepicy żył głębokich z 21% w grupie kontrolnej do 12,8% [23].

Skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej można zwiększyć poprzez skojarzenie metody mechanicznej z podaniem leku przeciwzakrzepowego, zwłaszcza u osób z grupy najwyższego ryzyka. Analiza 19 badań wykazała, że jednoczesne stosowanie małych dawek HNF i pończoch elastycznych o stopniowanym ucisku jest 4 razy bardziej efektywne od samej HNF [29].

Według wytycznych ASCO u wszystkich chorych poddanych zabiegom laparotomii, laparoskopii lub torakotomii trwającym dłużej niż 30 minut powinno się zastosować farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową, podając HDCz lub HNF (warunkiem jest nieobecność przeciwwskazań związanych z aktywnym krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia). Profilaktykę powinno się rozpocząć przed operacją lub możliwie najwcześniej po zabiegu. Metody mechaniczne można stosować w monoterapii tylko w przypadku przeciwwskazań do profilaktyki farmakologicznej. Skojarzona profilaktyka polegająca na wykorzystaniu metod mechanicznych i farmakologicznych może zwiększyć ich efektywność przeciwzakrzepową zwłaszcza u pacjentów z największym ryzykiem VTE. Profilaktykę powinno się kontynuować przez przynajmniej 7–10 dni po operacji. Przedłużoną profilaktykę do 4 tygodni należy rozważyć

u chorych po dużych operacjach brzusznych lub miednicy z współistniejącym wysokim ryzykiem zakrzepowym związanym z pozostawieniem resztkowych zmian nowotworowych po zabiegu, otyłości i przebytej VTE.

W wytycznych NCCN do profilaktyki VTE u chorych leczonych chirurgicznie z powodu nowotworów oprócz HDCz i HNF zaleca się fondaparynuks. Natomiast w polskich zaleceniach preferowana jest HDCz.

### Profilaktyka VTE u pacjentów leczonych ambulatoryjnie

U chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię w trybie ambulatoryjnym ryzyko VTE jest zwiększone. Niedawno przeprowadzone badania kliniczne wykazały, że HDCz jest skuteczna w profilaktyce VTE u chorych na raka trzustki poddanych systemowej chemioterapii [30]. W badaniu CONKO-004 stwierdzono zmniejszenie ryzyka VTE u chorych leczonych enoksaparyną w dobowej dawce 1 mg/kg przez 3 miesiące o 87% w porównaniu z pozostawionymi bez profilaktyki przeciwzakrzepowej (9,9% wobec 1,3%;  $p < 0,01$ ). Podobne wyniki uzyskano w badaniu FRAGEM. Stosowanie dalteparyny u chorych otrzymujących chemioterapię pozwoliło na zmniejszenie ryzyka zakrzepicy o 62% (31% wobec 12%;  $p = 0,02$ ). W badaniu PROTECHT oceniano wpływ nadroparyny w jednorazowej dawce dobowej 3800 j. anty-Xa na występowanie żylnych i tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami: płuca, piersi, żołądka, jelita grubego, jajnika, głowy i szyi [31]. W badaniu uczestniczyło 1166 chorych randomizowanych do leczenia nadroparyną lub podawania placebo w stosunku 2:1. Nadroparyna zmniejszyła ryzyko wystąpienia zakrzepicy o 46% (3,9% wobec 2,1%;  $p = 0,02$ ), bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawień. Jednak we wcześniej przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono korzyści z profilaktycznego stosowania HDCz u chorych otrzymujących ambulatoryjnie chemioterapię z powodu zaawansowanego raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc i glejaków o wysokim stopniu złośliwości [32]. Rozbieżności w wynikach badań wskazują, że profilaktyczne dawki HDCz mogą być skuteczne tylko w niektórych typach nowotworu lub zastosowane dawki leku są zbyt małe.

Podjęto również próby podawania doustnych antykoagulantów — antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) — w zapobieganiu VTE u chorych otrzymujących chemioterapię. W badaniu randomizowanym oceniano skuteczność warfaryny u kobiet leczonych standardową chemioterapią z powodu zaawansowanego raka piersi [33]. Dawkę antykoagulantu dostosowywano do międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *International Normalized Ratio*) w granicach 1,3–1,9. Częstość incydentów VTE w grupie przyjmują-

**Tabela 3. Ocena ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) związanej z chemioterapią****Table 3. Predictive model for chemotherapy-associated VTE**

Charakterystyka chorego	Ocena punktowa czynników ryzyka
Lokalizacja nowotworu	
Bardzo wysokie ryzyko: żołądek, trzustka	2
Wysokie ryzyko: płuca, chłoniak, narząd rodny, pęcherz, jądra	1
Liczba płytek przed chemioterapią $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Stężenie hemoglobiny $< 10$ g/dl lub stosowanie erytropoetyny	1
Liczba leukocytów przed chemioterapią $> 11 \times 10^9/l$	1
BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

cej placebo wynosiła 4,4%, a u otrzymujących warfarynę osiągnęła jedynie 0,7% (redukcja względnego ryzyka o 85%). Pomimo korzystnych wyników nie stosuje się obecnie VKA w zapobieganiu indukowanej chemioterapią VTE z powodu konieczności prowadzenia kontroli laboratoryjnej, możliwych interakcji z chemioterapią, trudności z doustnym podaniem leków wynikających z nudności i wymiotów po cytostatykach oraz częstego uszkodzenia wątroby.

Oddzielnego omówienia wymagają chorzy na szpiczaka mnogiego leczeni talidomidem lub lenalidomidem w skojarzeniu z dużymi dawkami deksametazonu lub z chemioterapią. W tej grupie chorych powikłania zakrzepowo-zatorowe występują szczególnie często, zwłaszcza w przypadku niestosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

W 2008 roku Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka przedstawiła rekomendacje dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w szpiczaku mnogim leczonym talidomidem lub lenalidomidem [34]. Zgodnie z wytycznymi małe dawki kwasu acetylosalicylowego (81–325 mg w ciągu doby) należy zastosować u chorych bez lub z jednym czynnikiem ryzyka zakrzepowego, którzy nie otrzymują wysokodawkowanego deksametazonu, doksorubicyny ani chemioterapii skojarzonej. Natomiast u chorych z grupy wysokiego ryzyka (zakrzepica żylna w wywiadzie, wrodzona lub nabyta trombofilia, przebyta operacja, leczenie erytropoetyną, leczenie talidomidem lub lenalidomidem w terapii skojarzonej) zaleca się stosowanie HDCz (dobowa dawka równoważna 40 mg enoksaparyny) lub warfaryny w pełnej dawce (INR = 2–3). Dotychczas brak było wiarygodnych (wyni-

ki z badań dużych grup chorych na szpiczaka mnogiego) porównań bezpośrednich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych leków antykoagulacyjnych. Jednak na początku 2011 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania przeprowadzonego w grupie 667 chorych na szpiczaka, porównującego skuteczność kwasu acetylosalicylowego (dobowa dawka 100 mg), warfaryny (dobowa dawka 1,25 mg) oraz HDCz (enoksaparyna w dobowej dawce 40 mg) [35]. Badanie to wykazało, że u chorych leczonych talidomidem w skojarzeniu z innymi lekami kwas acetylosalicylowy oraz warfaryna były równie bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu VTE w porównaniu z HDCz. Jedynie u chorych starszych obserwowano mniejszą skuteczność warfaryny w stosunku do enoksaparyny.

Według obecnych wytycznych ASCO, ACCP, NCCN nie zaleca się rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory podczas chemioterapii stosowanej w warunkach ambulatoryjnych z wyjątkiem chorych na szpiczaka mnogiego leczonych talidomidem lub lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem lub chemioterapią. Podczas podawania wymienionych leków zaleca się stosowanie HDCz w dawce profilaktycznej lub VKA z utrzymywaniem INR około 1,5. Ostatnio opublikowane wyniki badania randomizowanego mogą wpłynąć na zmianę zaleceń postępowania przeciwzakrzepowego w omawianej grupie chorych. Należy również oczekiwać, że postępowanie przeciwzakrzepowe u chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii będzie uzależnione od oceny ryzyka VTE. Chorzy z grupy najwyższego ryzyka zakrzepowego są potencjalnymi kandydatami do profilaktyki przeciwzakrzepowej. Już obecnie Włoskie Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy rekomenduje nadroparynę w dobowej dawce 3800 j. anty-Xa u chorych na raka płuca i nowotwory przewodu pokarmowego, opierając się na wynikach badania PRO-TECHT [36]. Khorana i wsp. opracowali predykcyjny model ryzyka zakrzepicy związanej z chemioterapią (tab. 3) [37]. Chorych podzielono na 3 grupy ryzyka zakrzepowego. U osób z niskim (ocena punktowa 0), pośrednim (1–2) i wysokim ryzykiem ( $\geq 3$ ) częstość objawowej VTE w ciągu 2,5-miesięcznej obserwacji wynosiła odpowiednio: 0,8%, 1,8% i 7,1%.

Profilaktyka VTE związanej z obecnością cewnika w żyłę centralnej

Chorzy na nowotwory często wymagają utrzymania przez dłuższy czas cewnika w żyłę centralnej w celu podania leków cytotoksycznych, preparatów krwiopochodnych lub żywienia pozajelitowego. Procedura poprawia komfort chorego i rozszerza możliwości terapeutyczne, jednak jednocześnie może prowadzić do zakrzepicy cewnikowanego naczynia. Zmiany zakrzepowe mogą uniemożliwić dalsze leczenie oraz prowadzić do

istotnych następstw klinicznych, z zatorowością płucną łącznie. Dokładna częstość występowania zakrzepicy związanej z cewnikiem nie jest znana, ponieważ większość incydentów przebiega bezobjawowo. Najnowsze opracowania wskazują, że objawowa zakrzepica w miejscu utrzymywania cewnika dotyczy tylko 4–5% chorych, podczas gdy odsetek przypadków bezobjawowych wynosi 27–66% w zależności od stosowanych metod diagnostycznych. Metaanaliza badań randomizowanych nie potwierdziła skuteczności profilaktycznego stosowania HDCz lub warfaryny [38]. Z tego powodu nie zaleca się stosowania rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory z założonym cewnikiem do żyły centralnej.

## Podsumowanie

Opracowanie skutecznych programów profilaktyki przeciwzakrzepowej i wdrożenie ich do praktyki klinicznej jest jednym z najważniejszych zadań współczesnej onkologii. Profilaktykę przeciwzakrzepową powinno się stosować przede wszystkim u chorych obciążonych największym zagrożeniem rozwoju VTE. Dlatego tak ważną jest stratyfikacja ryzyka zakrzepowego zwłaszcza u chorych poddanych systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu. Umożliwi ona wyodrębnienie grupy chorych, którzy powinni odnieść największe korzyści ze stosowania leków przeciwzakrzepowych. Nadzieje na bardziej efektywną profilaktykę wiążą się również z wprowadzeniem nowych leków przeciwkrzepliwych. Ich skuteczność i bezpieczeństwo u chorych nowotworowych musi być wcześniej ocenione w badaniach klinicznych.

## Piśmiennictwo

- Chew H., Wun T., Harley D. i wsp. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 70–76.
- Khorana A., Francis C., Culakova E., Kuderer N., Lyman G. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339–2346.
- Stein P., Beemath A., Meyers F., Skaf E., Sanchez J., Olson R. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am. J. Med.* 2006; 119: 60–68.
- Khorana A., Francis C., Culakova E., Lyman G. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822–2829.
- Connolly G., Kuderer N., Francis C., Lyman G., Khorana A. Leukocytosis, thrombosis and mortality in cancer. XXII International Society of Thrombosis and Hemostasis. Congress 2009, abstract 1573.
- Kodama J., Seki N., Masahiro S. i wsp. D-dimer level as a risk factor for postoperative venous thromboembolism in Japanese women with gynecologic cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1651–1656.
- Arpaia G., Carpenedo M., Verga M. i wsp. D-dimer before chemotherapy might predict venous thromboembolism. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2009; 20: 170–175.
- Zwicker J.I., Liebman H.A., Neuberger D. i wsp. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 6830–6840.
- Lyman G., Khorana A., Falanga A. i wsp. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5490–5505.
- Wagman L., Baird M., Bennett C. i wsp. National Comprehensive Cancer Network. Venous thromboembolic disease. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2008; 6: 716–753.
- Mandalà M., Falanga A., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (supl. 4): 182–184.
- Zawilska K., Jaeschke R., Tomkowski W. i wsp. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” — aktualizacja styczeń 2009. Zalecenia oparte na dowodach z badań naukowych oraz opiniach polskich ekspertów. *Acta Angiol.* 2009; 15 (supl. A).
- Geerts W., Bergqvist D., Pineo G. i wsp.; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (supl. 6): 381S–453S.
- Falanga A., Marchetti M. Anticancer treatment and thrombolysis. *Thromb. Res.* 2011; doi:10.1016/j.thromres.2011.10.025.
- Samama M., Cohen A., Darmon J. i wsp. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 793–800.
- Leizorovicz A., Cohen A., Turpie A., Olsson C., Vaitkus P., Goldhaber S.; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
- Cohen A., Davidson B., Gallus A. i wsp.; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325–329.
- Muñoz A.J., Viñolas N., Cubedo R., Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2011; 13: 592–596.
- Kahn S.R., Panju A., Geerts W. i wsp.; CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb. Res.* 2007; 119: 145–155.
- Bergmann J., Cohen A., Tapson V. i wsp.; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalized medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb. Haemost.* 2010; 103: 736–748.
- Abdel-Razeq H., Albadainah F., Hijjawi S., Mansour A., Treish I. Venous thromboembolism (VTE) in hospitalized cancer patients: prophylaxis failure or failure to prophylax! *J. Thromb. Thrombolysis* 2011; 31: 107–112.
- Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A. i wsp.; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 975–980.
- Clagett G., Reisch J. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann. Surg.* 1988; 208: 227–240.
- Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2: 45–51.
- Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br. J. Surg.* 1997; 84: 1099–1103.
- Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. i wsp. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 14–19.
- Bergqvist D., Burmark U., Flordal P. i wsp. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br. J. Surg.* 1995; 82: 496–501.
- Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A., Gallus A., Gent M.; PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br. J. Surg.* 2005; 92: 1212–1220.

29. Wille-Jorgenson P., Rasmussen M., Andersen B. i wsp. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4: CD001217, 2003.
30. Lee A. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology* 2010; 144–149.
31. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C. i wsp.; PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 943–949.
32. Haas S. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight-heparin in patients with metastatic breast or lung cancer: Results of the Topic Studies. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (supl. 1), abstr. OR059.
33. Levine M., Hirsh J., Gent M. i wsp. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886–889.
34. Palumbo A., Rajkumar S., Dimopoulos M. i wsp. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–423.
35. Palumbo A., Cavo M., Bringhen S. i wsp. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 31: 1–9.
36. Siragusa S., Armani U., Carpenedo M. i wsp. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST) (1). *Thromb. Res.* 2011, doi:10.1016/j.thromres.2011.09.002.
37. Khorana A., Kuderem N., Culakova E., Lyman G., Francis C. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
38. Akl E., Kamath G., Yosico V. i wsp. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. *Cancer* 2008; 112: 2483–2492.