

Heparyny drobnocząsteczkowe w pierwotnej i wtórnej profilaktyce okołoperacyjnej oraz leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z nowotworem złośliwym

Low molecular weight heparins in the prophylaxis and in the treatment of the venous thrombo-embolism in the oncological patients

Krzysztof Ziaja¹, Mariola Sznapka¹, Jolanta Domalik², Damian Ziaja³

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice (Department of General and Vascular Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

²Oddział Chirurgii Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Wielospecjalistycznego, Bytom (Department of General Surgery, Multispecialistic Hospital, Bytom, Poland)

³Katedra i Zakład Fizjoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny Katowice (Department of Physiotherapy, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

Streszczenie

Autorzy poruszają aktualny i ciągle dyskutowany w dobie doustnych leków przeciwkrzepliwych problem stosowania profilaktyki i przedłużonego leczenia przy użyciu heparyny drobnocząsteczkowej i heparyny niefrakcjonowanej u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, leczonych z powodu choroby nowotworowej. Porównują działanie heparyny niefrakcjonowanej do mechanizmu działania heparyn drobnocząsteczkowych w procesie neoangiogenezy, czyli elementu nierozzerwalnie związanego z zakotwiczeniem komórki nowotworowej w naczyniu i formowaniem przerzutu nowotworowego, dokumentując na podstawie licznych doniesień proangiogenne działanie heparyny niefrakcjonowanej w stosunku do angiostatycznego działania heparyny drobnocząsteczkowej. W podsumowaniu zostanie zacytowany wniosek końcowy International Consensus Statement, zalecający stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w profilaktyce okołoperacyjnej oraz leczeniu długoterminowym u chorych z chorobą nowotworową. Liczne doniesienia wskazują nie tylko na korzystniejsze działanie biologiczne, ale i na zwiększenie komfortu życia tych pacjentów.

Słowa kluczowe: heparyny drobnocząsteczkowe, rak, przerzut nowotworowy, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Chirurgia Polska 2013, 15, 2, 105–109

W 1865 roku Armand Trousseau w trakcie wykładu o *phlegmasia alba dolens* stwierdził, iż „zakrzepica żył kończyn dolnych często ujawnia się u chorych na raka przewodu pokarmowego” i konkludował, że ta spontaniczna zakrzepica występuje często u chorych na raka z powodu *special crasis* krwi [1–4].

Kolejnej genialnej obserwacji dokonał przed ponad 100 laty Virchow, stwierdzając, że zakrzepica spowodowana jest nadkrzepliwością, uszkodzeniem śródbłonna i zwolnieniem przepływu krwi [5]. Od tego czasu liczni autorzy potwierdzili powyższe spostrzeżenia. Sorensen i wsp. stwierdzają, że żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

(ŻChZZ) spostrzegana jest w populacji ludzkiej u 1/1000/rok zaś u chorych z nowotworem u 1/200/rok, ponadto u chorych leczonych chemioterapią zapadalność wzrasta o 6,5 raza [6].

Objawowa ŻChZZ u chorych z nowotworem spostrzegana jest u 15%, zaś w badaniach autopsyjnych aż u 50%. Prandoni podaje, że u 8% pacjentów z nawracającą zakrzepicą w ciągu dwóch lat rozwija się objawowa choroba nowotworowa [7]. Rozpoznanie nowotworu złośliwego w okresie do roku od wystąpienia zakrzepicy żyłnej wiąże się ze złym rokowaniem [8]. Levitan i wsp. podają, że ryzyko zgonu w ciągu pół roku wśród chorych na nowo-

twór bez zakrzepicy i z nią wzrasta 5-krotnie [9]. Sorensen i wsp. stwierdzają, że roczne przeżycie od momentu rozpoznania choroby nowotworowej u pacjentów bez objawowej zakrzepicy wynosi 36%, zaś u pacjentów z zakrzepicą 12%; jednocześnie u tych chorych odnotowano 5-krotnie niższe przeżycie 5-letnie [6].

Według Łopaciuka nowotworami najczęściej inicjującymi zakrzepicę są: rak trzustki i rak płuca aż u 30%, w kolejności rak żołądka u 15%, rak jelita grubego u 3–16%, pozostałe, jak rak jajnika, macicy, prostaty, piersi przed menopauzą i po, od 2–7%. Zasygnalizowanie wyżej wymienionych spostrzeżeń obrazuje przynajmniej częściowo skalę problemu [10].

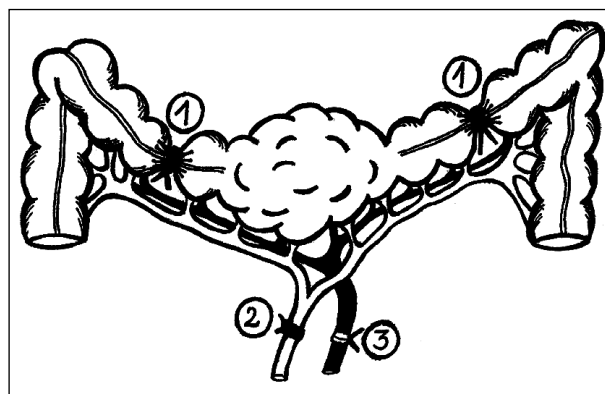
Tym samym można zaryzykować stwierdzenie, że objawowa zakrzepica u chorych na chorobę nowotworową jest „markerem” jakości i — co ważniejsze — długości życia.

Luzzatto i wsp. [11] podkreślają rolę trzech czynników będących przyczynami powyższych zmian, są to: nadprodukcja *cancer procoagulant*, który może aktywować czynnik X, uruchamiający kaskadę krzepnięcia; gromadzenie na powierzchni komórek kompleksu protrombinazy, aktywującej przekształcenie protrombiny w trombinę z jednoczesnym wzrostem ekspresji czynnika tkankowego (*tissue factor TF*) na powierzchni komórek, być może najważniejszego czynnika prozakrzepowego produkowanego przez komórki nowotworowe i związane z nim makrofagi [5, 12, 13].

Próbując podsumować problem zwiększonego ryzyka ŻChZZ u chorych na chorobę nowotworową, podkreślić należy wzrost aktywności i stężenia TF, VIIa, TAT, PE 1+2, XIIa, zwiększoną aktywację płytek krwi, a u części chorych trombocytozę, pomimo profilaktyki małymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej (HDCZ). Zjawisko to, czyli wzrost stężenia i aktywności wyżej wymienionych czynników, można tłumaczyć reakcją obronną organizmu na uraz. W przypadku chorych operowanych zjawisko to jest zwykle niezauważane i pomijane w leczeniu, zaś dominujący w licznych publikacjach problem małopłytkowości poheparynowej jest bardzo rzadko spostrzegany w klinice ludzkiej, zaś trombocytoza spostrzegana jako wzrost liczby płytek krwi w ramach szeroko rozumianej normy jest pomijana [5, 13–15].

U chorych z przerzutami nowotworowymi do wątroby spostrzega się obniżony poziom niektórych białek, które obniżają krzepliwość krwi, takich jak antytrombina III i białko C [1, 16].

Rakesh [17], badając strukturę guza litego, wyróżnił trzy strefy przepływu w jego obrębie: 1. strefę dobrego przepływu, tak zwany „stożek” wzrostu guza; 2. strefę średniej perfuzji, czyli część środkowa guza oraz 3. strefę pozbawioną przepływu, zlokalizowaną w centralnej części guza. Autorzy, badając przepływy w litych guzach przerzutowych wątroby i w guzach żołądka za pomocą *laser doppler flowmetry* (LDF), przykładali głowicę LDF do zewnętrznej powierzchni guza przed rozpoczęciem preparowania. Można było dostrzec wzrost przepływu, oceniany w jednostkach przepływu (PU, *perflux unit*) — „stożek wzrostu guza”, zaś jego brak w części środkowej, zwłókniałej lub zmienionej martwiczo na powierzchni litego przerzutowego guza na powierzchni wątroby [18].



Rycina 1. Ograniczenie możliwości rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych w czasie zabiegu operacyjnego: 1. podwiązka założona na jelcie; 2. podwiązka założona na tętnicy; 3. podwiązka założona na żyłę (rys. J. Domalik)

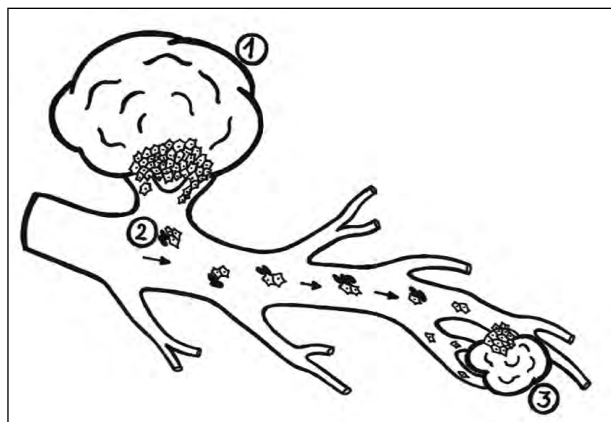
Uformowanie przerzutowego guza to początkowo niewielki oderwany od guza pierwotnego jego fragment, a częściej pojedyncza komórka. Donati [5, 19] w badaniach mikroskopowych udokumentowała wokół oderwanej od guza komórki nowotworowej obecność włókien fibryny i płytek krwi dla różnych rodzajów guzów złośliwych, co sugeruje wzrost aktywności lokalnej czynników układu krzepnięcia i w konsekwencji lokalną zakrzepicę.

Dopiero opłaszczenie komórki nowotworowej płytkami krwi i fibryną, to jest lokalny zakrzep, zapewnia jej możliwość „pobrania” naczynia tętniczego i żylnego na drodze angiogenezy od gospodarza. W guzie stwierdzono przeciwciała przeciwko naczyniom chłonnym, ale naczynia chłonne nie zidentyfikowano; jego brak jest najpewniej przyczyną wzrostu ciśnienia w jego środkowej części, co jest także przyczyną braku perfuzji i w konsekwencji martwicy (ryc. 1).

Włókna fibryny odgrywają znaczącą rolę w angiogenezie, stanowią bowiem mechaniczne ufixowanie komórki nowotworowej w naczyniu [5, 20], brak możliwości dotarcia przez fagocyty do tak „ochronionej” przez własny organizm komórki nowotworu oraz zabezpieczenie jej przed uruchomieniem procesu apoptozy skutkuje uformowaniem guza [19, 21, 22].

Zwiększona aktywność trombiny pobudza angiogenezę w nowotworze, nasila agregację płytek krwi, nasila tym samym właściwości adhezyjne komórek nowotworowych, zwiększa się ekspresja czynnika tkankowego na komórkach nowotworowych [5, 6, 20, 23].

Sierko i wsp. [1] oceniali liczbę naczyń w nowotworze mózgu, jelita grubego, sutka, trzustki, nerki, macicy i płuca; odnotowali ich zwiększoną liczbę w stosunku do prawidłowej tkanki, stwierdzili, że zwiększona ich liczba jest elementem niekorzystnym dla dalszego przebiegu choroby. Autorzy nie podali jednak, którą część guza oceniali, najprawdopodobniej zewnętrzną, bowiem to w tej okolicy guz rośnie i spostrzegamy zwiększoną liczbę nowotworzonych naczyń; środkowa część guza litego jest zwykle albo wypełniona bezpostaciową rozpadającą się masą guza (bez naczyń, brak jakiegokolwiek krwa-



Rycina 2. Schemat implantacji komórki nowotworowej w naczyniu włosowatym: 1. guz nowotworowy; 2. komórka nowotworowa w krwiobiegu; 3. komórka nowotworowa opłaszczona płytkami krwi i włóknami fibryny (rys. J. Domalik wg Donati [19])

wienia, obserwacje śródoperacyjne), albo zwłókniałą słabo unaczynioną tkanką ze względu na wzrost ciśnienia w jego centrum [17]. Potwierdzają to spostrzeżenia własne [18].

Podstawowym elementem leczenia łitego guza nowotworowego jest jego chirurgiczne wycięcie. Chirurg w trakcie operacyjnego zabiegu musi zachować elementarne zasady ograniczające jatrogeny rozsiew choroby nowotworowej. Truizmem jest zatem zalecenie podwiązania żyły, a następnie tętnicy, ograniczenie pola operacyjnego poprzez podwiązanie jelita powyżej i poniżej guza, tam gdzie to jest technicznie możliwe; dokładne oczyszczenie zespalanych odcinków przewodu pokarmowego za pomocą roztworu soli fizjologicznej z dodatkiem betadyny, wypłukanie jamy otrzewnej po zakończeniu operacyjnego roztworem NaCl. Zaniechanie tych prostych i oczywistych czynności skutkuje niekontrolowanym przedostawaniem się komórek nowotworowych do krwi żyłnej i dalej na obwód oraz do wolnej jamy otrzewnej (ryc. 2).

Nieodłącznym elementem leczenia chirurgicznego jest okołoperacyjna profilaktyka ŻChZZ do momentu pełnego uruchomienia chorego.

W Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej [3] Autorzy stwierdzają, cyt.: „Dostępne wyniki klinicznych badań jednoznacznie wykazały wyraźną redukcję częstości ŻŻ i śmiertelnego ZTP przy zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (HNF), jak również przynajmniej tak samo skutecznych drobnocząsteczkowych heparyn (HDCZ) u onkologicznych chorych poddanych chirurgicznemu leczeniu”.

W zaleceniach profilaktyki pierwotnej w chirurgii onkologicznej Autorzy zalecają „stosowanie drobnocząsteczkowej heparyny w wyższych dawkach 1 × na dobę (przedoperacyjnie 40 mg enoksaparyny s.c., 5700 j.m. s.c., nadroparyna na 12 g przed operacją) lub niefrakcjonowana heparyna 2–3 razy na dobę w dawce dobranej do masy ciała s.c.”.

W podrozdziale „Farmakologiczne metody w przeciwwzkrzepowej profilaktyce” Autorzy piszą: „U chorych

z dużym ryzykiem zakrzepicy lepsze wyniki uzyskano, stosując indywidualnie dobrane dawki HNF— 80 j.m. kg masy ciała podskórną (s.c.) trzy razy dziennie” [3]. Powyższe budzi wątpliwości, tak co do dawkowania HDCZ, jak i podawania HNF, która winna być podawana przy użyciu pompy w ciągłym wlewie pod kontrolą APTT. Wyżej cytowane zalecenia nie zmieniły się, a zatem są obowiązującymi w roku 2013.

Podstawą zakotwiczenia się komórki nowotworowej, a następnie uformowania się guza przerzutowego jest proces angiogenezy, kontrolowany przez liczne czynniki, takie jak prostaglandyny, angiogenninę, adenozyne, interferon, fibrynę, płytki krwi, TNF, FGF, TGF, VEGF, liczne komórki krwi krążącej, jak granulocyty, monocyty, limfocyty oraz przez makrofagi i komórki tłuszczne. Najważniejszą rolę wydają się pełnić komórki tłuszczne i makrofagi, stymulując angiogenezę na drodze uwalniania heparyny [5, 12, 18, 24, 25].

Podczas gdy heparyny drobnocząsteczkowe, blokując czynnik X, hamują angiogenezę poprzez aktywację tkankowego inhibitora wzrostu naczyń TFPI/TFPI2, mają bezpośredni wpływ na aktywność enzymów degradujących matriks (I etap angiogenezy), modulują aktywność kompleksu TF/VIIa, zapobiegają opłaszczaniu komórki nowotworowej płytkami krwi, zwiększając jej reologię, na tej drodze, dodatkowo umożliwiając działanie fagocytów i uruchamiając mechanizmy apoptozy [5, 10, 20, 25–28].

Porównując zatem mechanizm działania HNF do HDCZ, zalecając podanie HNF jako profilaktykę w okresie okołoperacyjnym poprzez jej działanie pobudzające angiogenezę, ułatwiamy uformowanie przerzutu nowotworowego z komórki, która dostała się do krwiobiegu podczas operacyjnego zabiegu. Podczas gdy, podając HDCZ, działamy angiostatycznie. W tym rozumieniu HDCZ można uznać za lek zmniejszający możliwości inwazji komórek nowotworowych i formowania się z nich przerzutu w okresie okołoperacyjnym [22, 19, 29–33]. Nie bez znaczenia pozostaje fakt braku dostępu HNF w postaci leku do stosowania podskórnego od wielu lat (brak refundacji – znacznie podraża koszty profilaktyki i leczenia).

Interesujące zatem jest stwierdzenie zawarte w wydaniu specjalnym pt.: „Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej” aktualizacja na rok 2012 wydanych przez Medycynę Praktyczną, gdzie w akapicie 6.11. (str. 28) pt.: „Nowotwory złośliwe” ponownie zaleca się w leczeniu ambulatoryjnym stosowanie HNF w dawkowaniu s.c. (leku niedostępnego w sprzedaży od wielu lat), jako równoważnego z HDCZ [18]. W tym aspekcie bez komentarza należy pozostawić rozdział 13. s. 73, jak i rozdział 14 s. 81 dotyczący przedłużonego stosowania siarczanu protaminy w przypadku powikłań krwotocznych po zastosowaniu niedostępnego w wolnej sprzedaży w Polsce leku, w postaci wstrzyknięć podskórnych Coaparin® 0,2 ml (5000 j.).

Termin „pełne uruchomienie chorego” jest nie do końca doprecyzowany. Pytaniem otwartym pozostaje zatem, czy ma to być aktywność chorego sprzed wystąpieniem choroby nowotworowej, czy przyjęcie pozycji pionowej i wykonanie kilku kroków przed wypisem pacjenta z od-

działu chirurgicznego. Pacjent po powrocie do domu najczęściej zmniejsza swoją aktywność fizyczną, dotyczy to w szczególności pacjentów starszych wiekiem [9, 34–36].

Po uzyskaniu wyniku badania drobnowidowego i ustaleniu dokładnego rozpoznania mikroskopowego oraz wygojeniu rany operacyjnej, pacjent wkracza w kolejny etap leczenia związany z chemo-, hormono-, RTG lub brachyterapią.

Stosowanie coraz bardziej agresywnych leków przeciwnowotworowych w sposób znaczący wydłuża życie pacjentów, jednak są oni narażeni na wiele objawów ubocznych, takich jak nudności, wymioty, biegunki, z tym związane zaburzenia wchłaniania, odwodnienie, osłabienie i trudne, a raczej niemożliwe do określenia zaburzenia wchłaniania z uszkodzonego chemioterapeutykami przewodu pokarmowego doustnych antykoagulantów [5, 12].

U tych chorych spostrzegamy zatem wszystkie trzy elementy triady Virchowa — zagęszczenie krwi spowodowane biegunką, wymiotami i niechęcią do spożywania dużych objętości płynów, uszkodzenie śródbłonna i zwolnienie przepływu krwi. Jako kolejny czynnik wzrostu pogotowia zakrzepowego należy podkreślić osłabienie i mniejszą aktywność fizyczną.

U pacjentów Oddziałów Onkologicznych jednym z elementów leczenia jest skaniulizowanie dużego naczynia żylnego, zwykle z implantacją portu naczyniowego. Stanowi to kolejny element mogący wywoływać zakrzepicę. Ponadto spostrzegamy upośledzenie funkcji wątroby, trombocytozę oraz wzrost liczby zakażeń, co wiąże się z koniecznością podania kolejnych leków. Nie bez znaczenia jest współistnienie innych schorzeń, wymagających podania dodatkowych leków.

Podsumowanie

Podawanie pacjentom z chorobą nowotworową dwu lub trzech dawek HNF *i.v.* z koniecznością rutynowej kontroli APTT w profilaktyce ŻChZZ jest równoważne z podaniem jednej dawki HDCZ *s.c.* w przeliczeniu na 1 kg masy ciała bez konieczności monitorowania układu krzepnięcia. Rekomendacja dla chorych bez choroby nowotworowej jest ekstrapolowana na pacjentów z chorobą nowotworową [26]. Powyższa rekomendacja według Autorów nie uwzględnia innych, wymienionych wyżej, niż przeciwzakrzepowe działanie HNF vs HDCZ.

Leczenie inicjujące pacjentów z ŻChZZ w warunkach poradni jest równoważne z HNF *i.v.* i HDCZ *s.c.* [26]. Jednak leczenie HDCZ jest preferowane u chorych z nowotworami, ze względu na krótszy spodziewany czas życia, jak i jego komfort, który jest podstawowym elementem leczenia.

Terapia długoterminowa w zapobieganiu wtórnej ŻChZZ:

- autorzy konsensusu na podstawie licznych metaanalizach podkreślają większą skuteczność stosowania HDCZ w stosunku do doustnych antykoagulantów [2, 33].
- liczne badania kontrolowane wskazują na wydłużenie życia chorych leczonych HDCZ [2].

Rekomendacja *International Consensus Statement — Guidelines according to scientific evidence* [2]: The initial and long term treatment of DVT and PE in patients with cancer is LMWH administered for 3–6 months, (level of evidence: high). If the health care economics of a system do not allow for use of long term LMWH, it is acceptable to treat initially with UFH or LMWH followed long — term VKA therapy (level of evidence: high). *(Inicjującym i długoterminowym leczeniem zakrzepicy głębokiej i zatorowości płucnej u pacjentów z rakiem jest HDCZ podawana przez 3–6 miesięcy (poziom rekomendacji: wysoki). Jeżeli system NFZ nie umożliwi długoterminowego leczenia HDCZ, akceptowalnym jest leczenie inicjujące HNF lub HDCZ z długotrwałym stosowaniem doustnych leków przeciwkrzepliwych (poziom rekomendacji: wysoki).*

Aby uniknąć powikłań, w szczególności miejscowych, związanych z podawaniem HDCZ pacjent powinien być pod stałą opieką pielęgniarską, mającą na celu w pierwszej kolejności naukę podawania HDCZ, pomoc w leczeniu miejscowych powikłań, takich jak podbiegnięcia krwawe, a czasami krwiaki. Pacjent w terminalnym okresie swojego życia często obawia się kontaktu z lekarzem z powodu jego opinii o postępie choroby, pielęgniarka pozostaje tą osobą, od której pacjent w mniejszym stopniu oczekuje opinii o stanie zdrowia, a w znacząco większym troski o zdrowie.

Autorzy potwierdzają i podtrzymują opinię, że przyszłość profilaktyki i leczenia ŻChZZ należy do leków doustnych (bezpośrednich inhibitorów IIa, Xa), jednak choroba nowotworowa jest tą niszą leczniczą, która w chwili obecnej winna być „zarezerwowana” dla heparyn drobnocząsteczkowych, bowiem ich łatwość podania, brak konieczności regularnej kontroli układu krzepnięcia, jej działanie przeciwzakrzepowe i angiostatyczne są jednym z elementów wydłużenia i zwiększenia komfortu życia chorych na raka.

Piśmiennictwo

1. Kakkar AK, Lemoine LR, Scully MF, Tebbutt S, Williamsin RCN. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg.* 1995; 82: 1101–1104.
2. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR *et al.* Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1128–1133.
3. Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtukiewicz M, Zawilska K. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Profilaktyka i przeciwzakrzepowe leczenie u chirurgicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi. *Nowotwory J Onkol.* 2007; 2: 53–59. *Nowotwory* 2008, 58: 78–81.
4. Hull R, Hirsh J, Jay R *et al.* Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1676–1681.
5. Lugassy G, Falanga A, Kakkar AK, Rickles FR. *Zakrzepica a nowotwory.* Medipage. Warszawa 2006.
6. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1846–1850.
7. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébol-

- ogie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol.* 2006; 25: 101–161.
8. Prandoni P, Piccioli A, Pagnan A. Recurrent thromboembolism in cancer patients: incidence and risk factors. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29: 3–8.
 9. Levine M, Gent M, Hirsch J *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 677–681.
 10. Mousa SA. Low-molecular-weight heparins in thrombosis and cancer: emerging link. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2004; 22: 121–134.
 11. Luzatto G, Schafer AL. The prothrombotic state in cancer. *Semin Oncol.* 1990; 17: 147–159.
 12. Doll DC, Ringenbergs QS, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with anticoplastic agents. *J Clin Oncol.* 1986; 4: 1405–1417.
 13. Ziąja K, Simka M, Krupowies A, Długaj M, Ludyga T. Thrombocytosis after prophylactic administration of enoxaparin: unexpected Winding in a Polish prospective multicenter trial on the efficacy and safety of enoxaparin in the prevention of postoperative thromboembolism. *Int Angiol.* 1998; 18: 65–69.
 14. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy during chemotherapy. *Haemostasis* 1998; 28 (suppl. 3): 50–60.
 15. Lee AY, Levine MN, Baker RI *et al.* Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. *N Engl J Med.* 2003; 349: 146–153.
 16. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer. Trousseau's syndrome revised. *Blood* 1983; 62: 14–31.
 17. Rakesh KJ. Bariery utrudniające wnikanie leków do guzów litych. *Świat Nauki* 1994; 9: 36–44.
 18. Ziąja K. Zabieg operacyjny a powikłania zakrzepowo-zatorowe. *Medycyna Po Dyplomie. Wydział specjalne* 1996; 04.
 19. Donati MB. Cancer and thrombosis: from phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thromb Haemost.* 1995; 74: 278–281.
 20. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zacharski LR, Zimnoch L, Kudryk B, Kisiel W. Tissue factor-dependent coagulation activation and impaired fibrinolysis in situ in gastric cancer. *Semin Thrombosis Haemostasis* 2003; 29: 291–300.
 21. Nierodzik ML, Klepfisz A, Karpatkin S. Role of platelets, thrombin, integrin IIb-IIIa, fibronectin and Von Willebrand factor on tumor adhesion in vitro and metastasis in vivo. *Thromb Hemostasis* 1995; 74: 282–290.
 22. Rodger LB. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 109–111.
 23. Sierko E, Zawadzki R, Wojtukiewicz MZ. Czynniki układu hemostazy a angiogeneza w nowotworach. *Nowotwory* 2001; 51: 399–409.
 24. Gil M, Roszkowski K. Angiogeneza w procesie nowotworowym. *Pneumonol Alergol Pol.* 1963; 61: 5–10.
 25. Sakamoto N, Tanaka NG. Effect of angiostatic steroid with or without glucocorticoid activity on metastasis. *Invasion and Metastasis* 1987; 7: 208–216.
 26. Green D, Hull RD, Braut R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339: 1476.
 27. 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.
 28. Kakkar AK, Williamson RC. Thromboprophylaxis in malignant disease. *Br J Surg.* 1995; 82: 724–725.
 29. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine LR, Lov V, Patek HK. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1944–1948.
 30. Norby K. Heparin and angiogenesis: a low molecular-weight fraction inhibits and a high-molecular-weight fraction stimulates angiogenesis systematically. *Haemostasis* 1993; 23: 141–149.
 31. Sideras K, Schafer PL, Okuno SH *et al.* Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 758–767.
 32. Sikora J., Radomyski A. Rola heparyny w angiogenezie nowotworowej. *Pneum Alergol Pol.* 1995; 63: 344–348.
 33. Akl EA, van Doormmal FF, Barba M *et al.* Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007.
 34. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F *et al.* Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at Home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 682–687.
 35. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997; 337: 657–662.
 36. Louzada MI, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonist for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2009; 123: 837–844.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Ziąja
 Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
 e-mail: kziąja@gcm.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.12.2013 r.