

Miriam J. Johnson¹, Simon I.R. Noble², Anthony Maraveyas³¹Senior Lecturer in Palliative Medicine, Hull and York Medical School, University of Hull²Clinical Senior Lecturer in Palliative Medicine, Cardiff University³Senior Lecturer and Consultant in Medical Oncology, Department Haematology & Oncology, Hull and York Medical School, University of Hull

Leczenie przeciwzakrzepowe w opiece paliatywnej

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2009; 8, 3: 95–100

Streszczenie

Postępowanie w przypadku choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową może być trudne ze względu na zwiększone ryzyko nawracających i szerzących się powikłań zakrzepowo-zatorowych, które występują mimo stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego, oraz krwawienia mogącego występować lub nasilać się pod wpływem leków przeciwzakrzepowych. Obecnie najlepszą praktyką jest długotrwałe stosowanie heparyny niskocząsteczkowej (LMWH), ale nadal aktualny jest problem nawrotów VTE i krwawień; ponadto u niektórych pacjentów leczenie przeciwzakrzepowe jest przeciwwskazane. W przyszłości istotne znaczenie mogą mieć nowsze leki przeciwzakrzepowe, takie jak doustne inhibitory trombiny i biotynylowany idraparynuks.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 2: 74–80**Słowa kluczowe:** opieka paliatywna, nowotwory złośliwe, heparyna niskocząsteczkowa, leczenie przeciwkrzepliwe

Wstęp

W porównaniu z innymi pacjentami, chorzy na nowotwory złośliwe są obarczeni większym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*), ze względu na obecność prokoagulantów nowotworowych, których znaczenie wzrasta wraz z postępem schorzenia [1–5]. Ocenia się, że częstość występowania klinicznie jawnej VTE u chorych na nowotwory złośliwe wynosi aż 15%, chociaż szacunki te prawdopodobnie są zaniżone [1, 4]. Uważa się, że rozpowszechnienie zarówno objawowej, jak i niezdiagnozowanej VTE w zaawansowanej chorobie nowotworowej wynosi aż 52%, co jest zgodne z wynikami badań autopsyjnych [6–8]. W opublikowanych niedawno pracach dotyczących pacjentów

z zaawansowanym rakiem trzustki, który należy do nowotworów o największym ryzyku zakrzepowym, podkreślano problem „obciążenia ryzykiem wczesnego zgonu” (*early death burden*) w badaniach klinicznych. Chodzi o zgon występujący w ciągu 12 tygodni, a jest to zjawisko, które dotyczy prawie 1/4 uczestników [9]. W pilotażowej pracy z zastosowaniem chemioterapii w połączeniu z antykoagulacją (*chemo-anticoagulation*) sugeruje się, że aż 75% wczesnych zgonów u chorych na raka trzustki może być spowodowana nierozpoznaną i niezgłaszaną wcześniej VTE. W licznych badaniach wykazano, że współwystępowanie VTE z nowotworem złośliwym ma znaczący, negatywny wpływ na czas przeżycia [10, 11].

Jednak większość tych danych dotyczy chorych, którzy są stosunkowo sprawni i poruszają się samo-

Adres do korespondencji: Miriam J. Johnson
St. Catherine's Hospice, Throxenby Lane, Scarborough, N Yorks, YO12 5RE
Tel.: 01723 351421, faks: 01723 356033
e-mail: miriam.johnson@hyms.ac.uk
Tłumaczenie: lek. Ewa Miszczak



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 2, 74–80
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

dzielnie. Dane odnoszące się do pacjentów o niskiej sprawności (skala *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] > 2 lub Karnofsky'ego < 60), którzy stanowią większość tradycyjnej puli przypadków w opiece paliatywnej, są znacznie słabiej udokumentowane. Celem niniejszego przeglądu jest podsumowanie tych danych i dostarczenie wskazówek dotyczących najlepszej praktyki oraz kierunków dalszych badań, które są niezbędne.

Uwagi dotyczące pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

Postępowanie w przypadku pacjentów z VTE i nowotworem złośliwym, zwłaszcza w zaawansowanym stadium, może stwarzać znaczne trudności. W porównaniu z pacjentami nieonkologicznymi, chorzy ci są narażeni na większe ryzyko krwawienia, a także większe ryzyko kolejnych epizodów VTE, które mogą występować mimo stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego (w szczególności warfaryny) [12–24]. Ryzyko to wzrasta wraz z postępowaniem choroby nowotworowej [24], co utrudnia podejmowanie decyzji klinicznych u pacjentów, u których stosuje się przede wszystkim leczenie paliatywne, ale którzy nie są jeszcze w stadium bezpośrednio poprzedzającym zgon. Wzrost ryzyka związany z progresją nowotworu nie wynika jedynie z większego prawdopodobieństwa wystąpienia zmian wrzodzących lub utrudnionego powrotu żylnego spowodowanego uciskiem przez masę guza, ale także z nasilenia procesu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), który prowadzi do wzrastającej aktywacji kaskady krzepnięcia i zwiększonej tendencji do krwawień. Ponadto małopłytkowość, spowodowana zajęciem szpiku kostnego lub powikłaniami leczenia, również zwiększa ryzyko krwawienia. Ta grupa pacjentów charakteryzuje się również tym, że stosunkowo nieznaczne zmiany chorobowe, takie jak niewielki zator płucny (PE, *pulmonary embolus*) lub zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*), mogą nieproporcjonalnie znacząco wpływać na jakość życia w chwili, gdy czas staje się bardzo cenny.

Aktualne zalecenia

Warfaryna jest mniej skuteczna i może się wiązać z większym ryzykiem krwawienia niż heparyny niskocząsteczkowe (LMWH, *low molecular weight heparin*) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Wyniki 4 randomizowanych badań kontrolowanych, w których porównywano warfary-

nę z LMWH w leczeniu długotrwałym, wskazują, że heparyny niskocząsteczkowe są skuteczniejsze w zapobieganiu nawracającym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z nowotworami złośliwymi [15, 18, 20, 21]. W jednym z tych badań wykazano również, że LMWH są bezpieczniejsze w odniesieniu do powikłań krwotocznych [15]. Trudno jest ocenić, ilu pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową włączono do tych badań [w dwóch z nich wykluczono z udziału chorych o słabej wydolności fizycznej (wynik 3 i 4 w skali ECOG)] [18, 20]. Jednak ponad 40% chorych w każdym badaniu klasyfikowano jako pacjentów z chorobą przerzutową lub osoby, u których zaprzestano stosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego. W badaniach tych nie wykazano zaostrzenia krwawień po stosowaniu warfaryny. Z tego względu trudno jest odnieść wyniki tych badań do populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. U takich chorych obawa lekarzy przed zagrożeniami związanymi z leczeniem może powodować ogólną niechęć do podejmowania terapii lub skłaniać do stosowania zmniejszonych dawek w celu zminimalizowania ryzyka [25]. Niedawno przeprowadzony systematyczny przegląd z metaanalizą podejmuje próbę zastosowania dostępnych danych do pacjentów z chorobą zaawansowaną [26]; jest również dostępna pogłębiona dyskusja dotycząca konkretnych problemów, przed którymi stają pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową i VTE [27].

Zastosowanie zaleceń w populacji chorych na zaawansowane choroby nowotworowe

W prospektywnym badaniu kohortowym w grupie pacjentów z nowotworami złośliwymi i VTE leczonych warfaryną wykazano wyraźny wzrost ryzyka nawracającej zakrzepicy w chorobie zaawansowanej [choroba rozległa — współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*): 4,6; choroba umiarkowanie rozległa — HR: 5,3; choroba o mniejszym zasięgu — HR: 1,9]. Jeśli chodzi o krwawienie, odsetek HR wynosił odpowiednio: 4,8 w chorobie rozległej, 2,5 w schorzeniu umiarkowanie rozległym i 0,5 w chorobie o mniejszym zasięgu [24]. W innych kohortowych badaniach prospektywnych i retrospektywnych wykazano znaczne ryzyko krwawienia u chorych na nowotwory złośliwe, u których stosowano leczenie przeciwkrzepliwie z użyciem warfaryny. Z tego względu długotrwałe stosowanie LMWH wydaje się być najbardziej skutecznym i najbezpieczniejszym podejściem u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, u których występują wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego.

Monreal i wsp. opublikowali wyniki prospektywnego badania kohortowego dotyczącego 203 pacjentów z rozсіяną postacią choroby nowotworowej i VTE, u których stosowano długotrwałe schemat leczenia zmodyfikowaną dawką LMWH [28]. Grupa opisywana w tym badaniu wydaje się bardziej zbliżona do populacji chorych będącej podmiotem niniejszych rozważań. W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego z terapią przeciwkrzepliwą pacjenci otrzymywali pełną dawkę leczniczą dalteparyny, dostosowaną do masy ciała, przez 7 dni, a przez pozostały okres leczenia — dawkę zmniejszoną do 10 000 j. na dobę. Dalszej redukcji dawki dokonywano w przypadku wystąpienia małopłytkowości. Poważne krwawienia wystąpiły u 5,4% chorych w porównaniu z 6–7% [20, 21] pacjentów otrzymujących pełną dawkę LMWH. U 8,9% chorych wystąpił nawrót VTE, w porównaniu z 2,8–8% [20, 21] osób leczonych pełną dawką LMWH.

Niekiedy u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową konieczne jest rozważenie leczenia heparyną niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*). Dzieje się to zazwyczaj w szczególnych okolicznościach (np. w okresie okołoperacyjnym u pacjenta z chorobą nowotworową i VTE). U takich pacjentów niebezpieczeństwo wystąpienia nawracających lub postępujących powikłań zakrzepowo-zatorowych jest zbyt duże, aby można było zaryzykować długotrwałe odstawienie LMWH, natomiast korzystna jest elastyczność stosowania UFH wynikająca z krótkiego okresu półtrwania oraz możliwość całkowitego odwrócenia jej działania poprzez podanie siarczanu protaminy. Innym wskazaniem do zastosowania UFH może być leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Niekiedy u osób z chorobą nowotworową występuje VTE oporna na działanie LMWH, spowodowana bezpośrednią aktywacją trombiny przez proces nowotworowy, z pominięciem etapu czynnika Xa, który jest hamowany przez LMWH. Można mieć nadzieję, że w przyszłości istotną rolę będą odgrywały nowe doustne inhibitory trombiny, co przedstawiono w dalszej części niniejszego artykułu. Nie wiadomo jednak, czy teoretyczne korzyści wynikające z bezpośredniego hamowania trombiny nie będą się wiązały ze zwiększeniem ryzyka krwawień.

Liczba publikacji dotyczących pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową jest niewielka, przy zupełnym braku randomizowanych badań kontrolowanych. W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród brytyjskich lekarzy opieki paliatywnej wykazano, że tylko 20% z nich uważało, że należy stosować leczenie przeciwkrzepliwie w przy-

padku VTE u pacjentów hospicjów leczonych ambulatoryjnie, a u pacjentów hospicyjnych leczonych stacjonarnie — zaledwie 6% [25]. Konkretnie obawy dotyczyły problemu interakcji leków, kontroli międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) i krwawień związanych z zastosowaniem warfaryny. Niektórzy lekarze byli skłonni wybierać leczenie małymi dawkami warfaryny (1 mg/d.), co zapewnia mniej skuteczną profilaktykę wtórną VTE przy utrzymującym się ryzyku krwawienia. Ankietę przeprowadzono w latach 90. XX wieku i obecnie jest już nieaktualna, ale już wtedy preferowano stosowanie LMWH zamiast warfaryny w przypadku konieczności leczenia przeciwkrzepliwego w tej grupie pacjentów. Co ciekawe, pojedynczy kwestionariusz rozsyłany pocztą pozwolił uzyskać znaczny odsetek odpowiedzi (75%), co wskazuje, że respondenci uważali poruszony problem za istotny.

Co robić, gdy u pacjenta wystąpi krwawienie?

Brakuje opublikowanych danych, które mogłyby dostarczyć lekarzowi wskazówek w tej szczególnie trudnej sytuacji. Sposób postępowania powinien być dobrany indywidualnie, po dokładnym omówieniu zagrożeń związanych z poszczególnymi metodami leczenia [27]. Racjonalnie rzecz biorąc, w miarę możliwości pierwszym krokiem powinno być podjęcie próby zatrzymania krwawienia. Jeśli nie jest to możliwe, wówczas krwawienie o nieznacznym stopniu uciążliwości, na przykład niewielkie krwawienie z nosa lub krwioplucie, nie powinno być przeciwskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z objawową, proksymalną DVT bądź PE w obrębie tętnic segmentowych albo większych pni płucnych, jeśli występuje znaczne ryzyko klinicznie istotnej zatorowości płucnej. W przypadku, gdy źródło krwawienia jest widoczne, łatwe do kontrolowania i prawdopodobnie niegroźne dla życia, wówczas można rozpocząć (lub kontynuować) leczenie przeciwkrzepliwie w pełnych dawkach, ale pod warunkiem starannej obserwacji. Jeśli krwawienie jest spowodowane naruszeniem ciągłości błon śluzowych przez nowotwór (np. w obrębie jelita grubego, dwunastnicy, pęcherza moczowego lub pochwy), postępowanie powinno być ostrożniejsze, z zastosowaniem mniejszych dawek lub nawet dawek profilaktycznych, a pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. Nie należy zapominać o właściwościach hemostatycznych paliatywnego cyklu radioterapii (zazwyczaj pojedyncza frakcja lub kilka frakcji), ponieważ zwykle nie jest ona

nadmiernie uciążliwa dla pacjenta o niskiej wydolności fizycznej i rzadko powoduje dodatkowe powikłania [29]. Jeśli stężenie hemoglobiny jest stabilne, a krwawienie się nie nasila, dawkę można pozwoli zwiększać. Schemat dawkowania LMWH dwa razy (zamiast raz) na dobę może wyrównać wahania stopnia antykoagulacji. W przypadku czynnego krwawienia o większym nasileniu, potencjalnie groźnego dla życia (np. krwawienie śródczaszkowe, do przestrzeni zaotrzewnowej lub w górnym odcinku przewodu pokarmowego), leczenie przeciwkrzepliwe jest przeciwwskazane. U pacjentów z proksymalną DVT można rozważyć wprowadzenie filtra żylnego do żyły głównej.

Zakładanie zacisku na żyłę główną

Brakuje dowodów, że wprowadzenie filtra do żyły głównej poprawia rokowanie u pacjentów z chorobą nowotworową i DVT, u których wystąpiło krwawienie. Opublikowane badania mają zbyt mały zasięg i nie pozwalają na wyciągnięcie użytecznych wniosków [30–35]. Jednak w przypadku pacjentów, u których leczenie przeciwkrzepliwe jest przeciwwskazane lub dochodzi u nich do powikłań zatorowych, mimo zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego, wybór innych możliwości postępowania jest niewielki, natomiast niektóre osoby mogą odnieść pewne korzyści z zastosowania tej metody. Wprowadzenie filtra nie hamuje pierwotnego stanu nadkrzepliwości i zachodzi obawa, że jego obecność może wręcz pobudzać szerzenie się zakrzepów. Ponadto śmiertelne przypadki zatorowości płucnej mogą być spowodowane tworzeniem się zakrzepów w odcinku żyły głównej położonym proksymalnie od filtra; powikłanie to opisano u pacjentów z chorobą nowotworową. Filtry mogą być stałe lub doraźne, jeśli konieczne jest tymczasowe przerwanie leczenia przeciwkrzepliwego (np. przed operacją).

Pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa

Noble i Finlay [36] opublikowali wyniki ankiety telefonicznej na temat opinii i praktyki lekarzy zajmujących się opieką paliatywną w odniesieniu do pierwotnej profilaktyki VTE. Autorzy porównywali opinie i praktykę lekarzy z 2000 roku (74% odpowiedzi) i 2005 roku (91% odpowiedzi). W tym okresie praktyka zmieniła się następująco: w 2000 roku 62% lekarzy rutynowo przerywało profilaktykę VTE, nawet u pacjentów o dużym ryzyku i dobrym rokowaniu, natomiast w 2005 roku stanowili oni zaled-

wie 18%. Autorzy sugerują, że lekarze pracujący w ramach opieki paliatywnej dysponują coraz większą wiedzą na temat problemu VTE u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, a ponadto rozumieją, że LMWH jest akceptowalną metodą leczenia przeciwkrzepliwego, przynajmniej w zakresie profilaktyki pierwotnej [37].

Co się dzieje w przypadku braku leczenia przeciwkrzepliwego?

Uważa się, że w przypadku niezastosowania leczenia przeciwkrzepliwego ryzyko dalszych powikłań zakrzepowo-zatorowych, w postaci rozszerzenia zasięgu lub nawrotu, jest znaczne, chociaż trudne do ustalenia na podstawie danych z piśmiennictwa. Przebieg kliniczny może się wahać od bezobjawowego do wyniszczającego, łącznie z przypadkami wczesnego zgonu z powodu gwałtownej zapaści sercowo-naczyniowej. W badaniach autopsyjnych wykazuje się, że 50% przypadków proksymalnej DVT powoduje zatory płucne [38], ale trudno ustalić, które z nich mają znaczenie kliniczne. Pod względem klinicznym obraz VTE może naśladować wiele innych chorób, a kolejne dane z badań pośmiertnych wskazują, że jest ona w niedostatecznym stopniu rozpoznawana i bywa leczona jako zapalenie płuc lub zawał serca [38]. Havig [38] wskazuje również, że 25% pacjentów umierało przez ponad godzinę, a w 2/3 nagłych zgonów występowały objawy zatorów zwiastunowych (*advertising emboli*), tak więc nawet w przypadkach zatorowości płucnej prowadzącej do zgonu może występować znaczna chorobowość, która jest potencjalnie podatna na profilaktykę lub leczenie.

Trudno jest uzyskać dane dotyczące pacjentów, którzy przeżyli epizod VTE i nie otrzymali leczenia przeciwzakrzepowego. Najlepszym przybliżeniem pozwalającym na uzyskanie sensownych danych liczbowych jest badanie pacjentów z DVT, u których założono filtr żylny do żyły głównej z powodu bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania systemowego leczenia przeciwzakrzepowego [39–43]. Dane te sugerują, że częstość występowania zakrzepicy wynosi 7–10% miesięcznie (z czego około połowa będzie miała przebieg objawowy) w ciągu pierwszych 3 miesięcy po implantacji urządzenia. Kolejne dane można otrzymać u chorych, u których wprowadzono bardziej nowoczesne filtry doraźne, które również stosuje się zazwyczaj bez leków przeciwkrzepliwych i szybko usuwa (przeważnie zaleca się usunięcie filtra przed upływem 3 miesięcy) [44, 45].

Lekarze niekiedy uważają, że w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

zgon z powodu zatorowości płucnej jest „szybkim i łatwym” lub „estetycznym” sposobem umierania [46]. Jednak dane opisane powyżej sugerują, że nie zawsze tak jest. Ponieważ podejmowanie decyzji klinicznych coraz bardziej oddala się od tradycyjnego modelu paternalistycznego i zmierza do modelu ukierunkowanego na pacjenta, w wyborze metod postępowania lekarz powinien poznać nie tylko dane oparte na randomizowanych badaniach klinicznych, lecz również odczucia pacjenta i akceptowane przez niego zagrożenia. Na podstawie wcześniejszej pracy z chorymi na raka płuc autorzy wnioskuje, że znacząca grupa pacjentów jest gotowa zaakceptować znacznie większe ryzyko związane z chemioterapią w zamian za mniejszy zysk terapeutyczny niż ich lekarze [47].

Wiadomo również, że dla chorych na nowotwory złośliwe udział w podejmowaniu decyzji dotyczącej pierwotnej profilaktyki VTE ma istotne znaczenie; czują wówczas, że nadal zapewnia im się najlepsze metody leczenia i że lekarze nie zrezygnowali ze starań o ich zdrowie [37].

Nieprzewidywalny przebieg nawracającej VTE może również być problemem w tej grupie pacjentów, dla których ważne są „ostatnie cele” (np. wydarzenia rodzinne); stosunkowo nagle, ale przykra śmierć może się przyczynić do zwiększenia cierpienia rodziny w żałobie. W niedawno przeprowadzonym badaniu Noble i wsp. wykazali, że pacjenci pragną być włączani w podejmowanie decyzji terapeutycznych i nie chcą być traktowani paternalistycznie w tym zakresie, przynajmniej jeśli chodzi o profilaktykę VTE [37].

Możliwości terapeutyczne i wskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego w przyszłości

Wprowadzenie nowych doustnych inhibitorów czynnika Xa (np. riwaroksabanu) i bezpośrednich inhibitorów trombiny (np. dabigatranu, apiksabanu) może być potencjalnie atrakcyjną innowacją w profilaktyce i leczeniu VTE w warunkach opieki paliatywnej. Obecnie leki te są dopuszczone do stosowania tylko w pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej po operacjach stawu biodrowego i kolanowego, ale trwają badania nad ich zastosowaniem w szerokim spektrum wskazań z zakresu pierwotnej i wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jeśli się okaże, że leki te są równie skuteczne i bezpieczne jak LMWH, będzie to miało zasadnicze znaczenie dla sposobu postępowania u pacjentów leczonych w warunkach opieki paliatywnej, zarówno w odniesieniu do jakości życia, jak i efektywności wykorzystania zasobów świadczeń zdrowotnych.

Inne interesujące możliwości to między innymi idraparynuks, który jest syntetycznym pentasacharydem o bardzo dużym powinowactwie do antytrombiny. Substancja ta ma długi okres półtrwania, który umożliwia podawanie jej w postaci jednego wstrzyknięcia raz w tygodniu, co może być atrakcyjną opcją dla pacjentów opieki paliatywnej. Jednak obawy dotyczące ryzyka poważnego krwawienia, szczególnie istotne ze względu na długi okres półtrwania idraparynuksu, ograniczają akceptowalność tej metody leczenia u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Ostatnio do badań klinicznych wprowadzono biotynylowaną pochodną idraparynuksu, co pozwala na neutralizację działania przeciwkrzepliwego poprzez zastosowanie awidyny i być może będzie rozwiązaniem dla powyższych problemów.

Działanie przeciwnowotworowe leków przeciwzakrzepowych

Istnieje niewielka, ale wzrastająca liczba danych naukowych wskazujących na bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe leków przeciwzakrzepowych. W badaniach *in vitro* wykazano, że warfaryna, heparyna, leki fibrynolityczne, a nawet preparaty przeciwplatek, hamują wzrost guza i powstawanie przerzutów [48]. Stwierdzono, że trombina i fibryna przyczyniają się do adhezji i implantacji komórek nowotworowych, a zatem leki antagonizujące działanie fibryny lub trombiny mogą wpływać na hamowanie procesu implantacji. Ponadto wykazano, że heparyna hamuje naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, czynnik tkankowy, czynnik aktywacji płytek, a każda z tych substancji może uczestniczyć w angiogenezie. Wysłunięto również hipotezę, że złogi fibryny powstające wokół ognisk nowotworowych mogą chronić je przed reakcją układu immunologicznego, dlatego leki przeciwkrzepliwie mogą być pomocne w usuwaniu przez komórki immunologiczne niewielkich skupisk komórek nowotworowych. W niedawno przeprowadzonym badaniu wykazano, że heparyny wywierają istotny wpływ przeciwnowotworowy i zapobiegający przerzutom dzięki właściwościom antagonistycznym wobec selektyn E i P [49].

Choć jest to dziedzina ciesząca się dużym zainteresowaniem, podczas niedawnego spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) (2008 r.), najważniejsi liderzy opinii w tej kwestii (Zacharsky, Varki) wyrażali przekonanie, że wpływ omawianych substancji może mieć istotne znaczenie we wczesnych stadiach choroby nowotworowej (np. w le-

czeniu uzupełniającym) lub w populacji chorych o bardzo dobrej kondycji fizycznej i małej masie nowotworu, którzy mogą mieć wystarczająco dużo czasu, aby korzyści z działania ochronnego, zapobiegającego dalszemu wzrostowi obciążenia chorobą, miały praktyczny, wymierny wpływ na przeżywalność. Dlatego właśnie jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z bardziej zaawansowanym lub schyłkowym stadium choroby nowotworowej mogli uzyskać znaczącą poprawę wskutek bezpośredniego działania przeciwnowotworowego opracowywanych obecnie leków. Możliwe jednak, że w przyszłości leczenie skojarzone za pomocą nietoksycznych preparatów, które mogą hamować rozrost nowotworu poprzez blokowanie złożonych mechanizmów, między innymi antykoagulacyjnych, bez konieczności stosowania intensywnego leczenia przeciwnowotworowego, może być korzystne nawet dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.

Przyszłe zadania

Holistyczny i zindywidualizowany charakter opieki paliatywnej sprawia, że trudno jest opracować ujednoczone zalecenia dla heterogenicznej populacji pacjentów różniących się istotnie pod względem obrazu histologicznego, stadium choroby, stopnia sprawności i rokowania. Na pewno nie wszyscy pacjenci opieki paliatywnej mogą odnieść korzyści z profilaktyki lub leczenia rozpoznanej VTE; wyzwaniem dla lekarza jest rozróżnienie, dla której grupy pacjentów takie postępowanie będzie korzystne, bez obciążania tych chorych, u których będzie ono nieskuteczne.

Konieczne są solidne badania o odpowiedniej mocy statystycznej i właściwie dobranych kryteriach oceny wyników, ale należy pamiętać o trudnościach, jakie stwarza przeprowadzenie prób klinicznych w warunkach opieki paliatywnej. Znalezienie odpowiedzi na pytania postawione w niniejszym artykule będzie wymagało szeroko zakrojonej współpracy ze strony wielu jednostek klinicznych, aby uzyskać wystarczająco dużą liczbę uczestników przyszłych badań dotyczących VTE w warunkach opieki paliatywnej.

Piśmiennictwo

1. Bick R.L. Alterations of hemostasis associated with malignancy: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Semin. Thromb. Hemost.* 1978; 5: 1–26.
2. Johnson M.J., Walker I.D., Sproule M.W., Conkie J. Abnormal coagulation and deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin. Lab. Haematol.* 1999; 21: 51–54.
3. Kakkar A.K., DeRuvo N., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S., Williamson R.C. Extrinsic-pathway activation in cancer

with high factor VIII and tissue factor. *Lancet* 1995; 346: 1004–1005.

4. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. i wsp. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285–291.
5. Sampson M.T., Kakkar A.K. Coagulation proteases and human cancer. *Biochem. Soc. Trans.* 2002; 30: 201–207.
6. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Mink I.B., Pickren J.W. Causes of death in cancer patients. *J. Med.* 1975; 6: 61–64.
7. Johnson M.J., Sproule M.W., Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1999; 11: 105–110.
8. Sproul E.E. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am. J. Cancer* 1938; 34: 566–585.
9. Sgouros J., Maraveyas A. Excess premature (3-month) mortality in advanced pancreatic cancer could be related to fatal vascular thromboembolic events. A hypothesis based on a systematic review of phase III chemotherapy studies in advanced pancreatic cancer. *Acta. Oncol.* 2008; 47: 337–346.
10. Mandala M., Reni M., Cascinu S. i wsp. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1660–1665.
11. Alcalay A., Wun T., Khatri V. i wsp. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1112–1118.
12. Chan A., Woodruff R.K. Complications and failure of anticoagulation therapy in the treatment of venous thromboembolism in patients with disseminated malignancy. *Aust. N. Z. J. Med.* 1992; 22: 119–122.
13. Clarke-Pearson D. Anticoagulation therapy for VTE in patients with gynaecologic malignancy. Coleman R.E., Synan I.S., Hinshaw W., Creaseman W.T. (red.). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 147: 369–375.
14. Debourdeau P., Meyer G., Sayeg H. i wsp. Classical anticoagulant treatment of venous thromboembolic disease in cancer patients. Apropos of a retrospective study of 71 patients. *Rev. Med. Interne* 1996; 17: 207–212.
15. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G., Rigas J.R., Lyons R.M., Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2006; 12: 389–396.
16. Gitter M.J., Jaeger T.M., Petterson T.M., Gersh B.J., Silverstein M.D. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 1995; 70: 725–733.
17. Harrington K.J., Bateman A.R., Syrigos K.N. i wsp. Cancer-related thromboembolic disease in patients with solid tumors: a retrospective analysis. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 669–673.
18. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. i wsp. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer. *Am. J. Med.* 2006; 119: 1062–1072.
19. Krauth D., Holden A., Knäpik N., Liepman M., Ansell J. Safety and efficacy of long-term oral anticoagulation in cancer patients. *Cancer* 1987; 59: 983–985.
20. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. i wsp. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–153.
21. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. i wsp. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the se-

- condary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1729–1735.
22. Moore F.D. Jr, Osteen R.T., Karp D.D., Steele G. Jr, Wilson R.E. Anticoagulants, venous thromboembolism, and the cancer patient. *Arch. Surg.* 1981; 116: 405–407.
 23. Paloretti G. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. Legnani C., Lee A. (red.). *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 805–810.
 24. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. i wsp. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
 25. Johnson M.J., Sherry K. How do palliative physicians manage venous thromboembolism? *Palliat. Med.* 1997; 11: 462–468.
 26. Noble S.I., Shelley M.D., Coles B., Williams S.M., Wilcock A., Johnson M.J. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 577–584.
 27. Noble S.I., Johnson M.J., Lee A.Y. (red.). *Venous thromboembolism in advanced disease: a clinical guide.* Oxford University Press, Oxford 2008.
 28. Monreal M., Zacharski L., Jimenez J.A., Roncales J., Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1311–1315.
 29. Biswal B.M., Lal P., Rath G.K., Mohanti B.K. Hemostatic radiotherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 50: 281–285.
 30. Calligaro K.D., Bergen W.S., Haut M.J., Savarese R.P., De-Laurentis D.A. Thromboembolic complications in patients with advanced cancer: anticoagulation versus Greenfield filter placement. *Ann. Vasc. Surg.* 1991; 5: 186–189.
 31. Cohen J.R., Tenenbaum N., Citron M. Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery* 1991; 109: 12–15.
 32. Olin J.W., Young J.R., Graor R.A., Ruschhaupt W.F., Beven E.G., Bay J.W. Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors. Anticoagulants or inferior vena cava filter? *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 2177–2179.
 33. Walsh D.B., Downing S., Nauta R., Gomes M.N. Metastatic cancer. A relative contraindication to vena cava filter placement. *Cancer* 1987; 59: 161–163.
 34. Whitney B.A., Kerstein M.D. Thrombocytopenia and cancer: use of the Kim-Ray Greenfield filter to prevent thromboembolism. *South Med. J.* 1987; 80: 1246–1248.
 35. Zerati A.E., Wolosker N., Yazbek G., Langer M., Nishinari K. Vena cava filters in cancer patients: experience with 50 patients. *Clinics* 2005; 60: 361–366.
 36. Noble S.I., Finlay I.G. Have palliative care teams' attitudes toward venous thromboembolism changed? A survey of thromboprophylaxis practice across British specialist palliative care units in the years 2000 and 2005. *J. Pain Symptom Manage* 2006; 32: 38–43.
 37. Noble S.I., Nelson A., Turner C., Finlay I.G. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *BMJ* 2006; 332: 577–580.
 38. Havig O. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1977; 478: 1–120.
 39. Kolachalam R., Julian T. Clinical presentation of thrombosed Greenfield filters. *Vascular Surgery* 1990; 24: 666–670.
 40. Tardy B., Mismetti P., Page Y. i wsp. Symptomatic inferior vena cava filter thrombosis: clinical study of 30 consecutive cases. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2012–2016.
 41. Murphy T.P., Dorfman G.S., Yedlicka J.W. i wsp. LGM vena cava filter: objective evaluation of early results. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1991; 2: 107–115.
 42. Millward S.F., Marsh J.I., Peterson R.A. i wsp. LGM (Vena Tech) vena cava filter: clinical experience in 64 patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1991; 2: 429–433.
 43. Streiff M.B. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669–3677.
 44. Asch M.R. Initial experience in humans with a new retrievable inferior vena cava filter. *Radiology* 2002; 225: 835–844.
 45. Millward S.F., Oliva V.L., Bell S.D. i wsp. Gunther Tulip Retrievable Vena Cava Filter: results from the Registry of the Canadian Interventional Radiology Association. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001; 12: 1053–1058.
 46. Noble S.I., Nelson A., Finlay I.G. Factors influencing hospice thromboprophylaxis policy: a qualitative study. *Palliat. Med.* 2008; 22: 808–813.
 47. Slevin M.L., Stubbs L., Plant H.J. i wsp. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ* 1990; 300: 1458–1460.
 48. Hejna M., Raderer M., Zielinski C.C. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 22–36.
 49. Varki N.M., Varki A. Heparin inhibition of selectin-mediated interactions during the hematogenous phase of carcinoma metastasis: rationale for clinical studies in humans. *Semin. Thromb. Hemost.* 2002; 28: 53–66.