

Artykuły na zaproszenie Redakcji • Invited articles**Kliniczny problem powikłań zakrzepowo-zatorowych w onkologii***

Andrzej W. Szawłowski

Leczenie chirurgiczne nowotworów nieuchronnie związane jest z urazem tkanek. Uraz wyzwala bardzo złożony mechanizm hemostazy, będący fizjologicznym zjawiskiem naprawczym. Natomiast nowotworom (naturalny przebieg choroby) i ich leczeniu (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) mogą towarzyszyć zaburzenia hemostazy pod postacią zakrzepów w układzie żylnym, zatorów w układzie tętniczym czy też powikłań krwotocznych (skaza krwotoczna). W świetle aktualnego stanu wiedzy wiadomo, że:

- powikłania zakrzepowo-zatorowe towarzyszą naturalnemu przebiegowi nowotworów,
- zakrzepica jest najczęstszym powikłaniem i drugą z kolei przyczyną śmierci chorych na nowotwory,
- leczenie onkologiczne nasila tendencje zakrzepowo-zatorowe związane z naturalnym przebiegiem choroby nowotworowej,
- zaburzenia hemostazy sprzyjają rozwojowi nowotworów (progresja) i tworzeniu przerzutów (rozszew),
- powikłania zakrzepowo-zatorowe (np. idiopatyczna zakrzepica żylna) mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu na miesiące lub lata (np. rak trzustki).

Zaburzenia hemostazy mogą wpływać niekorzystnie na wyniki leczenia onkologicznego przyczyniając się nawet do niepowodzenia leczenia. Mogą też być przyczyną podwyższenia kosztów i ryzyka związanego z leczeniem. Rozwiązaniem problemu zaburzeń hemostazy w onkologii jest postępowanie profilaktyczne i racjonalne postępowanie lecznicze.

Thromboembolic complications - an important clinical issue in oncology

The surgical treatment of neoplasms is ultimately associated with tissue damage. The damage triggers off a complex homeostatic mechanism, which is, in fact, a physiologic repair phenomenon. The malignancies (i.e. the natural history of the disease) and their treatment (i.e. surgery, chemotherapy, radiotherapy) may be accompanied by disturbances of homeostasis - namely venous thrombosis, arterial embolism or hemorrhagic complications (hemorrhagic diathesis).

According to current knowledge it may be stated that:

- thromboembolic complications form a part of the natural of malignancies,
- thrombosis is the most frequent complication, and the second most common cause of death in oncological patients,
- oncological treatment enhances the thromboembolic tendency observed throughout the natural course of the malignancy,
- disturbances of homeostasis enhance the progression of neoplasms and metastasis formation,
- thromboembolic complications (eg. idiopathic venous thrombosis) may precede the diagnosis of malignancy by months, or even years (eg. pancreatic cancer).

The homeostasis disturbances may adversely influence the results of oncologic treatment, leading up even to its failure. They may induce increased cost and aggravate the risks commonly associated with cancer treatment. The issue of disturbed homeostasis in oncology may only be resolved by adequate prophylaxis and appropriate treatment.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, zaburzenia hemostazy, powikłania zakrzepowo-zatorowe, profilaktyka, leczenie
Key words: malignancies, hemostatic disturbances, thrombo-embolic complications, prophylaxis, treatment

Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

* Artykuł ten jest rozwinięciem wykładu „Kliniczny problem powikłań zakrzepowo-zatorowych” wygłoszonego podczas Drugich Usteckich Dni Onkologicznych, Ustka, 2-4 września 2005 r.

Wstęp

Podstawowym leczeniem litych nowotworów (np. nowotwory układu pokarmowego) jest nadal leczenie chirurgiczne. Tak więc, dzięki postępom w chirurgii, dokonał się również postęp w leczeniu tych nowotworów. Na postęp ten składa się jednak nie tylko wysiłek chirurgów skierowany na doskonalenie techniki chirurgicznej, bowiem do tak zwanych „kroków milowych” postępu w chirurgii zalicza się także wprowadzenie do praktyki klinicznej:

- znieczulenia, dzięki czemu uzyskano kontrolę bólu związanego z zabiegami chirurgicznymi;
- antybiotyków, co pozwoliło na kontrolę zakażeń;
- sztucznego odżywiania, co umożliwiło leczenie niedożywienia – zjawiska patognomicznego dla choroby nowotworowej i występującego w tym przypadku o wiele częściej niż, zwykle kojarzony z chorobą nowotworową, ból, oraz
- metod kontroli hemostazy polegającej na leczeniu krwawień, zakrzepów i zatorów.

Dzięki tym właśnie elementom, równoległe z postępem w technice operacyjnej, chirurgia jako terapeutyczna metoda dla wielu nowotworów stała się bardziej bezpieczna.

Współcześnie chirurgia osiągnęła pułap w poprawie wyników leczenia nowotworów i kolejne modyfikacje różnych technik operacyjnych czy nawet udoskonalenia sprzętu chirurgicznego nie przełożyło się w sposób znaczący na poprawę przeżyć czy też wyleczeń, zwłaszcza z powodu zaawansowanych nowotworów (kliniczny stopień II-IV). Dalszej poprawy należy upatrywać w promowaniu wczesnej diagnostyki (badania przesiewowe) i onkologicznym leczeniu skojarzonym. W tym ostatnim przypadku polega to na kojarzeniu głównej metody terapeutycznej jaką w litych nowotworach jest chirurgia z radioterapią i chemioterapią w różnych sekwencjach (moduł leczenia specyficznego): leczenie przedoperacyjne – neo-adiuwantowe lub indukcyjne, leczenie pooperacyjne – adiuwantowe albo leczenie paliatywne. Okazało się jednak, że w wie-

lu narządowych grupach nowotworów, jak na przykład nowotwory układu pokarmowego, nie byłoby sukcesu w specyficznym leczeniu onkologicznym i to nie tylko w zasadniczych kategoriach: przeżycie czy jakość życia, ale również biorąc pod uwagę współczynniki: ryzyko-korzyść i koszt-korzyść, gdyby nie drugi moduł terapeutyczny, a mianowicie różne formy leczenia wspomagającego jak: leczenie zakażeń, sztuczne odżywianie, profilaktyka zakrzepowo-zatorowa, leczenie bólu, krwiolecznictwo, opieka stomijna czy różne formy leczenia osłaniającego (np. leczenie nudności, zaburzeń hematopoezy). Oba moduły terapeutyczne składają się na optymalne leczenie w onkologii (Ryc.1).

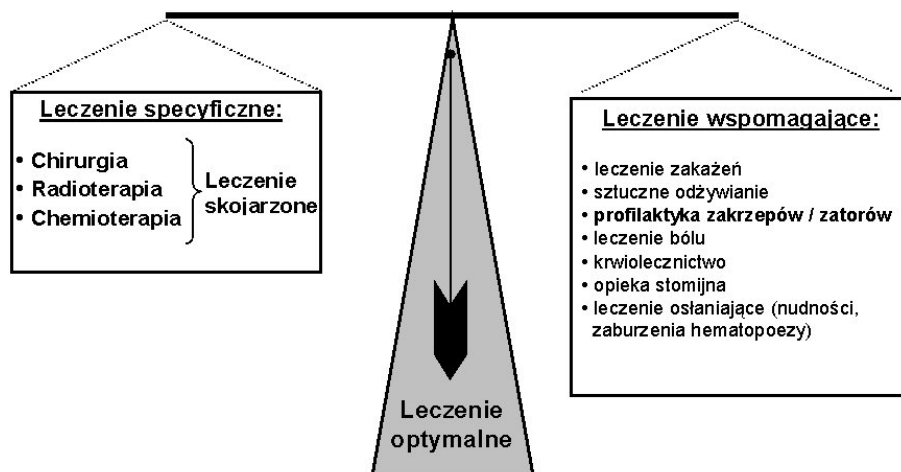
Analizując przyczyny niepowodzeń leczenia (zgonu) u chorych na nowotwory okazało się, że tak u chorych leczonych jak i takich, u których obserwowano naturalną ewolucję nowotworu, to znaczy bez leczenia, przyczyną zgonów były powikłania. Te, które głównie przyczyniają się do zgonów u chorych na nowotwory przedstawiono w Tabeli I.

Tab. I. Główne przyczyny zgonów u chorych na nowotwory złośliwe (leczenie/ewolucja naturalna nowotworu)

Table. I. Main causes of death for malignant diseases (treatment/natural history of the disease)

	Nowotwory lite	Nowotwory układu krwiotwórczego
Powikłania		
Zakażenia	50%	60%
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	25%	35%
Powikłania metaboliczne	25%	5%

Z Tabeli I wynika, że zaburzenia hemostazy stanowią istotny problem kliniczny w onkologii, a ich forma, jaką są powikłania zakrzepowo-zatorowe, może być przyczyną zgonu 1/4 populacji chorych na lite nowotwory [1].



Ryc. 1. Optymalne leczenie nowotworów złośliwych

Figure 1. Optimal treatment of malignant diseases

Kliniczny problem zaburzeń hemostazy w onkologii

Zjawisko zaburzeń hemostazy u chorych z nowotworami złośliwymi znane jest już od dawna. Już bowiem w 1865 r. Trousseau, a w 1878 r. Billroth zauważyli, że nowotworom często towarzyszą zakrzepy żył powierzchownych (*phlegmasia alba dolens*) lub głębokich (*phlegmasia coerulea dolens*), a niekiedy zatory tętnicze (*emboliae*) [2].

W świetle aktualnego stanu wiedzy wiadomo, że:

- powikłania zakrzepowo-zatorowe towarzyszą naturalnemu przebiegowi nowotworów,
- zakrzepica jest najczęstszym powikłaniem i drugą z kolei przyczyną śmierci chorych na nowotwory (Tab. I),
- leczenie onkologiczne (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) nasila tendencje zakrzepowo-zatorowe związane z naturalnym przebiegiem choroby nowotworowej,
- zaburzenia hemostazy sprzyjają rozwojowi nowotworów (progresja) i tworzeniu przerzutów (rozsiew), tak więc w ramach programów badawczych bada się możliwości wykorzystania leków wpływających na hemostazę (np. heparyny drobnocząsteczkowe) w leczeniu nowotworów [1, 3],
- powikłania zakrzepowo-zatorowe (np. idiopatyczna zakrzepica żylna) mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu na miesiące lub lata (np. rak trzustki).

U chorych na złośliwe i zwykle zaawansowane (stadeo kliniczne II-IV) nowotwory oraz leczonych z tego powodu, rozróżnia się dwa zasadnicze rodzaje zaburzeń hemostazy:

1. powikłania krwotoczne (skaza krwotoczna), znacznie częściej występujące w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego,
2. powikłania zakrzepowo-zatorowe, które dominują w litych nowotworach.

W przypadku pierwotnych powikłań krwotocznych, które wnikają kliniczny przebieg litych nowotworów obserwuje się następujące rodzaje zjawisk będących przyczyną krwawień [1]:

1. Małopłytkowość (thrombocytopenia)
2. Zespół rozsianego śródnaczyniowego wykrzepiania (ang. *Disseminated Intravascular Coagulation* – DIC) charakteryzujący się powstaniem mikrozatorów (np. w krążeniu płucnym) i na tej drodze do zużycia rezerw fibrynogenu (czynnik I w układzie krzepnięcia), co w konsekwencji może się objawiać masywnym krwawieniem (tzw. koagulopatia ze zużycia) czyli skazą krwotoczną. Zjawisko to wśród litych nowotworów najczęściej obserwowano w postaciach zaawansowanych: raka piersi, raka tarczycy, raka żołądka, raka jelita grubego, raka płuca.
3. Zaburzenia syntezy czynników krzepnięcia:
 - a) u chorych na pierwotne (zaburzenia syntezy większości czynników krzepnięcia) i wtórne (głównie niedobór czynnika XIII) nowotwory wątroby,
 - b) w przebiegu cholestazy wnikającej nowotwory trzustki i dróg żółciowych,
 - c) jatrogenne działanie leków na wątrobę (np. hepatotoksyczność cytostatyków).

4. Nabyty zespół von Willebranda występujący jednak głównie w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych (białaczki, chłoniaki, szpiczak mnogi) i objawiający się krwawieniami z nosa, wybroczynami czy też krwawieniami z górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. z żołądka).
5. Pojawienie się inhibitorów czynnika V krzepnięcia u chorych na: raka szyjki macicy, raki anaplastyczne, przerzutowe gruczolakoraki.
6. Pojawienie się antykoagulantów heparynopodobnych u chorych na: raka płuca, raka piersi, raka pęcherza moczowego.

Drugą grupą powikłań krwotocznych występujących w przebiegu litych nowotworów są jatrogenne (wtórne) powikłania krwotoczne. Do głównych czynników przyczynowych tej grupy powikłań należą [1]:

1. Chemioterapia lekami cytostatycznymi prowadząca do:
 - a) hipofibrynogenemi,
 - b) obniżenia stężenia czynnika V/VIII,
 - c) wzrostu stężenia produktów degradacji fibryny (PDF),
 - d) małopłytkowości (*thrombocytopenia*),
 - e) indukcji pierwotnej fibrynolizy.
2. Antybiotykoterapia zakażeń wnikających naturalny przebieg czy też leczenie litych nowotworów prowadząca do:
 - a) zaburzenia endogennej flory bakteryjnej, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia syntezy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (czynniki: II, VII, IX, X) i koagulopatii,
 - b) zaburzenia agregacji płytek,
 - c) pojawienie się inhibitorów czynników krzepnięcia (np. czynnik VIII/XIII).

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w onkologii

W świetle aktualnego stanu wiedzy wiadomo już, że istnieje szereg czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Przedstawiono je zbiorczo w Tabeli II [4].

U chorych na litych nowotwory nadkrzepliwość krwi, a więc wzmożona tendencja do zakrzepów i zatorów, szczególnie w okresie pooperacyjnym, występuje w sposób niejednorodny w zależności od lokalizacji nowotworu co ilustruje Tabela III [2].

Generalnie rzecz biorąc przeważają zakrzepy żyłne (ok. 80%), zaś zatory tętnicze występują rzadziej (ok. 20%). Wśród postaci histopatologicznych litych nowotworów szczególnie „zakrzepotwórcze” mogą być lite raki (*carcinoma solidum*) lub gruczolakoraki wydzielające śluz (*adenocarcinoma mucinosum/gelatinosum*). Na czynniki te nakładają się występujące u chorych na nowotwory czynniki ogólnoustrojowe (Tab. II), co może zwielokrotnić ryzyko zakrzepicy [2].

Tab. II. Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej
Table II. Risk factors of thrombo-embolic disease

Wiek powyżej 40 roku życia
Nowotwory złośliwe
Choroby serca
Obecność ceownika w dużej żyły
Chemioterapia
Wrodzona lub nabyta trombofilia
Choroby zapalne jelit
Zespół nerczycowy
Otyłość
Stosowanie preparatów estrogenów
Przebyte zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zator tętnicy płucnej
Przedłużone unieruchomienie lub porażenie
Udar
Chirurgia
Żyłaki kończyn dolnych

* Według Amerykańskiego Kolegium Chorób Klatki Piersiowej (ACCP), 2001 r.

Tab. III. Występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na lite nowotwory

Table III. Incidence of thrombo-embolic complications in patients with solid tumors

Nowotwór	%
Rak trzustki	28,4
Rak płuca	26,8
Rak żołądka	13,0
Rak jajnika	7,3
Rak prostaty	3,2
Rak jelita grubego	3,2
Rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	2,4
Rak nerki	2,4

Wg M. Vestraete, J. Vermylen, 1984 r.

Przyczyny powikłań zakrzepowych w onkologii

Wśród przyczyn powikłań zakrzepowo-zatorowych wyróżnia się dwie grupy [1]:

a) niespecyficzne:

- uszkodzenie komórek gospodarza przez guz nowotworowy,
- indukcja odpowiedzi zapalnej gospodarza,
- martwica komórek nowotworowych,
- produkcja śluzu przez komórki nowotworowe,
- powikłania infekcyjne spowodowane immunosupresją związaną z chorobą nowotworową.

b) specyficzne:

- indukcję tworzenia trombiny inicjowaną przez prokoagulanty związane z komórkami nowotworowymi,

- pośrednią indukcję tworzenia trombiny przez cytokiny komórek nowotworowych (aktywacja monocytów i komórek śródbłonka naczyń).

Mechanizm zakrzepicy

Mechanizm zakrzepicy jest złożony i składa z następujących elementów [1, 5]: upośledzonego przepływu krwi, nieprawidłowości ściany naczyniowej, zaburzeń w składzie krwi. Zespół tych objawów zwany w literaturze medycznej jako „Triada Virchowa” został opisany w 1856 roku i jest aktualny do dziś. U chorych na lite nowotwory występują wszystkie elementy klasycznej Triady Virchowa. I tak na upośledzenie przepływu krwi może wpłynąć:

- unieruchomienie chorego,
- zastój krwi związany z uciskiem guza na naczynia, bólem nowotworowym lub zastoinową niewydolnością krążenia (np. kardiomiopatia po chemio- i/lub radioterapii),
- niedotlenienie na skutek niedokrwistości i/lub ucisku guza na naczynia,
- zwiększona lepkość krwi na skutek pojawienia się paraprotein (IgM, IgG, IgA) lub leukostazą (zastój krwinek białych w mikrokrążeniu).

Zaburzenia ściany naczyniowej mogą być wywołane przez:

- naciekanie przez guz (np. naciekanie przez ciągłość żyły głównej dolnej przez raka nerki, nadnercza lub przerzuty do węzłów chłonnych raka jąder),
- wzrost stężenia kortyzolu we krwi w przebiegu sterydoterapii lub w hormonalnie czynnych nowotworach nadnercza.

Zaburzenia w składzie krwi mogą być wynikiem:

- odwodnienia i wzrostu hematokrytu w nowotworach przewodu pokarmowego czyli części rurowej układu pokarmowego wywołujących niedrożność,
- nieprawidłowości w składzie elementów komórkowych krwi (erytrocyty, leukocyty, płytki krwi), co doprowadza do zwiększonej lepkości krwi.

Postaci zakrzepicy u chorych na nowotwory

U chorych na lite nowotwory wśród postaci zakrzepicy najczęściej obserwuje się zakrzepicę głębokich żył kończyn dolnych (*phlegmasia coerulea dolens*) i zapalenie powierzchniowych żył (*thrombophlebitis migrans – syndroma Trousseau*) o nietypowej lokalizacji jak górne kończyny czy klatka piersiowa. Zespół ten występuje najczęściej w raku trzustki. Nieco rzadsze postaci zakrzepicy charakterystyczne dla litych nowotworów to niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia (*endocarditis marantica*) występujące w rozsianych gruczolakorakach układu pokarmowego i zakrzepica płucna, także charakterystyczna dla rozsianych postaci litych nowotworów (np. raki układu pokarmowego).

Inne postaci zakrzepicy jak: zakrzep żyły wątrobowej (zespół Budd-Chiari'ego), zakrzepica żyły wrotnej, śledzionowej, żył trzewnych, żył nerkowych są rzadsze i mogą towarzyszyć rozsianym nowotworom wątroby, nad-

nerczy czy nerek, ale również nowotworom układu krwiotwórczego tak jak zakrzepica tętnic mózgowych i palców, mikroangiopatia zakrzepowa czy obecność antykoagulantu toczeniowego [1, 2].

Zakrzepica jatrogenna u chorych na nowotwory

Zakrzepica jatrogenna u chorych na nowotwory występuje w przebiegu specyficznego leczenia onkologicznego (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) lub wspomagającego (np. sztuczne odżywianie pozajelitowe). Szczególnie leczenie chirurgiczne może z wielokrotnie zwiększyć ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych co związane jest z [2]:

- unieruchomieniem chorego,
- długotrwałym znieczuleniem ogólnym z dodatnim ciśnieniem wentylacyjnym, co sprzyja zwolnieniu przepływu krwi,
- infekcją,
- pooperacyjną utratą krwi i odwodnieniem,
- koniecznością sztucznego odżywiania chorego drogą dożylną.

Ocenia się, że największe ryzyko zakrzepicy występuje w przebiegu operacji onkologicznych: ortopedycznych – 60%, urologicznych – 41%, układu pokarmowego – 29%, neurochirurgicznych – 28%, ginekologicznych – 20% [1, 6]. Do czynników przyczyniających się do wystąpienia zakrzepicy w przebiegu chemioterapii zalicza się [1]:

- aktywację krzepnięcia krwi przez prokoagulanty pochodzące z uszkodzonych komórek nowotworowych,
- upośledzenie fibrylizacji,
- zaburzenia metabolizmu witaminy K,
- bezpośrednią aktywację płytek krwi,
- uszkodzenie śródbłonna naczyń (np. cewniki żyłne).

Do najbardziej „zakrzepotwórczych” cytostatyków zalicza się: 5-fluorouracyl (5-Fu), dakarbazynę (DTIC), mitomycynę (cDDP), lomustynę (CCNU), gemcytabinę (GCB). Dodatkowo ryzyko zakrzepicy w przebiegu chemioterapii może być zwiększone przez włączenie do programów wielolekowych leków hormonalnych takich jak: estrogeny czy kortykosterydy lub też hormonoterapia może być niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy, jak w przebiegu leczenia tamoksyfenem.

Radioterapia w zdecydowanie mniejszym stopniu, jako niezależny czynnik, przyczynia się do występowania zakrzepicy. Patomechanizm zakrzepicy indukowanej przez radioterapię polega głównie na uszkodzeniu przez promieniowanie jonizujące ściany naczyń. Uszkodzony zostaje śródbłonek naczyń, w błonie środkowej dochodzi do zwyrodnienia wodniczki włókien mięśniowych (wakuolizacja) i ich zwłóknienia, zaś pod błoną wewnętrzną ściany naczynia pojawiają się komórki piankowate. Konsekwencją tych zmian jest zwolnienie przepływu krwi przez drobne naczynia i niedokrwienie [7].

Wśród metod wspomagającego leczenia najbardziej istotnym czynnikiem wywołującym zakrzepicę żylną, ale także i zatory tętnicze, jest dożylnie sztuczne odżywianie. Ocenia się, że ryzyko zatorowości płucnej w przebiegu

całkowitego żywienia pozajelitowego u chorych na nowotwory wynosi 25-30%, zaś zakrzepica żyły podobojczykowej 20-40% [1, 6]. W obu przypadkach im dłuższy czas terapii żywieniowej tym większe ryzyko powikłań. Do czynników ryzyka zalicza się:

- czynnik fizyczny, czyli cewniki żyłne uszkadzające śródbłonek,
- czynnik chemiczny, czyli skład mieszanki odżywczej, a w niej głównie stężone roztwory węglowodanów (40% glukoza) i lipidy,
- czynnik mikrobiologiczny, a więc zakażenie odcewnikowe objawiające się często posocznica.

Paradoksalnie leczenie lub profilaktyka heparynami drobnocząsteczkowymi może również przyczynić się do wystąpienia zakrzepicy (ryzyko: 1-20%) co wynika z pojawienia się przeciwciał przeciwplatek IgG, a co dalej prowadzi do agregacji płytek, ich degranulacji i zakrzepicy [1].

Podsumowanie

Zaburzenia hemostazy pod postacią powikłań krwotocznych i szczególnie zakrzepowo-zatorowych w odniesieniu do litych nowotworów stanowią w onkologii bardzo istotny problem kliniczny. Wynika to stąd, że:

1. mogą wpływać niekorzystnie na wyniki leczenia onkologicznego, a w skrajnych przypadkach przyczynić się do niepowodzenia leczenia,
2. mogą być przyczyną podwyższenia kosztów leczenia chorych na nowotwory (przedłużony czas hospitalizacji jako główna składowa kosztów leczenia) i ryzyka związanego z leczeniem onkologicznym.

Rozwiązaniem problemu zaburzeń hemostazy – w tym powikłań zakrzepowo-zatorowych w onkologii – są następujące działania [2, 5, 8-10]: postępowanie profilaktyczne, racjonalne postępowanie lecznicze.

Ma to szczególne znaczenie u chorych pierwotnie leczonych chirurgicznie lub w sposób skojarzony (chirurgia-chemioterapia-radioterapia w różnych sekwencjach). Każda grupa narządowa w onkologii ma jednak swoją specyfikę. W Klinice Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, kierowanej przez autora, prowadzone jest pierwotne leczenie chirurgiczne i skojarzone nowotworów przełyku, żołądka, trzustki, wątroby i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych. W tej grupie nowotworów leczenie chirurgiczne jest główną metodą terapeutyczną, ale do elementów strategicznych leczenia należą również profilaktyka i leczenie zakażeń (racjonalna antybiotykoterapia), sztuczne odżywianie poza- i dojelitowe oraz profilaktyka i leczenie zaburzeń hemostazy ze szczególnym uwzględnieniem problematyki powikłań zakrzepowo-zatorowych. W oparciu o 10-letnie doświadczenie wypracowano własne standardy profilaktyki i leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych, które przedstawiono w Tabeli IV i V. Polega ono na leczeniu farmakologicznym dostępnymi heparynami drobnocząsteczkowymi, przy czym zaleca się niezmiennianie

Tab. IV. Aktualne standardy profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych stosowane w Klinice Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Table IV. Current standards of prophylaxis of thrombo-embolic complications used in the Department of Upper Digestive Tract Cancer, the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw

Postępowanie	Lek	Dawka	Czas
Przedoperacyjne	Enoksaparyna (Clexane®)	40 mg s.c.	12 godz. przed operacją
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	5700 j.m. s.c. (0,6 ml)	12 godz. przed operacją
Poooperacyjne	Enoksaparyna (Clexane®)	40 mg s.c.	1x24 godz./czas hospitalizacji
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	5700 j.m. s.c. (0,6 ml)	1x24 godz./czas hospitalizacji
Po wypisie	Enoksaparyna (Clexane®)	40 mg s.c.	1x 24 godz./4 tygodnie*

s.c. – podskórnice

j.m. – jednostka międzynarodowa

* – badanie ENOXACAN II (2002 r. NEJM) wykazało, że przedłużona profilaktyka może przyczynić się do zmniejszenia o 60% ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych onkologicznych [11]

Tab. V. Aktualne standardy postępowania w przypadku powikłań zakrzepowo-zatorowych stosowane w Klinice Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Table V. Current standards of treatment of thrombo-embolic complications used in the Department of Upper Digestive Tract Cancer, the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw

Postępowanie Lek	Dawka	Czas	
Leczenie	Enoksaparyna (Clexane®)	1 mg/ kg s.c.	2x24 godz. przez 7-10 dni
	(Clexane Forte®)	1,5 mg/kg s.c.	1x24 godz. przez 7-10 dni
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	85 j.m./kg s.c.	2x24 godz. przez 7-10 dni
	(Fraxodi®)	170 j.m./kg s.c.	1x24 godz. przez 7-10 dni
Profilaktyka wtórna	Enoksaparyna (Clexane®)	1 mg/kg s.c.	1x24 godz. przez ≥3-6 miesięcy
	Nadroparyna (Fraxiparine®)	85 j.m./kg s.c.	1x24 godz. przez ≥3-6 miesięcy
	następnie: Acenokumarol	4-6 mg/24 godz.	przez 1-2 dni, następnie od 3-iej doby wg INR (zakres: 2,0-3,0) przewlekłe lub do czasu wyleczenia nowotworu

s.c. – podskórne

j.m. – jednostka międzynarodowa

INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*International Normalized Ratio*) – sposób wyrażenia wyników czasu protrombinowego (wartość prawidłowa: 0,94 – 1,1)

leków stosowanych w postępowaniu przed- czy pooperacyjnym. W przypadku profilaktyki uzupełnieniem farmakoterapii są metody fizyczne w postaci stosowania pończoch elastycznych na kończyny dolne zakładane przed zabiegiem operacyjnym. W leczeniu, oprócz heparyn drobnocząsteczkowych, stosuje się pochodne kumaryny (acenokumarol).

Prof. dr hab. med. Andrzej W. Szawłowski

Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu

Pokarmowego

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Wojtukiewicz M., Sierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M.(red.) *Onkologia Kliniczna*. Wyd. I-sze, Warszawa: Borgis; 2001, 1: 379-406.
2. Szawłowski A. Zapobieganie zakrzepom i zatorom w chirurgii nowotworów jelita grubego. W: Nowacki MP (red.) *Rak Jelita grubego: Aktualne poglądy i postępy w diagnostyce i leczeniu*. Wyd. I. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 1988, 114-7.
3. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-9.
4. Tomkowski WZ, Hajduk B. *Profilaktyka przeciwzakrzepowa i leczenie zakrzepicy żył głębokich u progu XXI wieku*. Wyd. I-sze. Warszawa: Pharmacia & Upjohn; 1999, 7-54.
5. Torbicki A, Fijałkowska A, Łopaciuk S i wsp. Zasady profilaktyki zakrzepowo-zatorowej w chirurgii onkologicznej. W: Szawłowski A, Szmidt J (red.) *Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce*. Wyd. I. Warszawa: Fundacja – Polski Przegląd Chirurgiczny; 2003, 23-8.
6. Czerchawski L. Patofizjologiczne podstawy zastosowania heparyn niskocząsteczkowych w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej. Wyd. I. Warszawa: Rhone-Poulenc-Rorer; 1996, 9-39.
7. Szawłowski A. Leczenie chirurgiczne popromiennych przetok pochwowo-odbytniczych, Praca na stopień doktora nauk medycznych. Warszawa: Instytut Onkologii; 1983, 14-7.
8. Zawilska K, Brożek J, Jaeschke R i wsp. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2005. *Medycyna Praktyczna* 2005; supl 6: 9-56.
9. Padberg Jr FT. Prevention of venous thromboembolism in the surgical patient. W: Cameron JL (red.) *Current surgical therapy*. Wyd. 7. St. Louis: Mosby; 2001, 1023-7.
10. Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *Br J Surg* 2004; 91: 965-74.
11. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen T. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.

Otrzymano i przyjęto do druku: 9 września 2005 r.