

Profilaktyka i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową

Prevention and treatment of thromboembolic complications in patients with neoplastic disease

lek. Jakub Strzelczyk, stud. Patrycja Strzyżewska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

WSTĘP

Rozpowszechnienie chorób nowotworowych na świecie jest coraz większe. Stanowią one drugą co do częstości przyczynę zgonów. Decydują o tym liczne powikłania, na które są narażeni zwłaszcza chorzy onkologiczni. Do tych powikłań należy m.in. żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), która wymaga innego podejścia w przypadku pacjentów onkologicznych niż osób nieobciążonych nowotworem. Zagrożenie jest większe w postaci uogólnionej nowotworu, szczególnie u osób starszych. Często ŻChZZ poprzedza pojawienie się procesu nowotworowego. Wystąpienie ŻChZZ, zarówno incydentalnej, jak i objawowej, jest niezależnym czynnikiem nawrotów oraz skrócenia czasu życia chorych. Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe są równie trudne, jak diagnostyka i terapia onkologiczna, a także obarczone wieloma powikłaniami, w tym występowaniem poważnych krwawień [3, 6].

EPIDEMIOLOGIA

Jednym z częstszych następstw związanych z procesem nowotworowym jest żylna choroba zakrzepowo-zatorowa dotycząca 20% pacjentów z aktywną chorobą nowotworową. Częstość występowania ŻChZZ w populacji ogólnej wynosi 0,1%, natomiast u chorych onkologicz-

nych 0,5%. Warto podkreślić to, że stanowi ona drugą co do częstości przyczynę zgonów ustępującą tylko progresji nowotworu złośliwego [1]. Aby zapobiegać powikłaniom i leczyć ŻChZZ, konieczne jest rozpoczęcie właściwego leczenia. Stanowi ono bez wątpienia wyzwanie, biorąc pod uwagę złożoność problemu. W najprostszym ujęciu każdy chory wymaga indywidualnej oceny ryzyka ŻChZZ, a jeżeli jest ono wysokie, należy włączyć profilaktykę pierwotną. U pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu epizody zakrzepowo-zatorowe zdarzają się 3–14 razy częściej w porównaniu z pacjentami na wczesnym etapie choroby. Ponadto sama terapia przeciwzakrzepowa jest związana z 2–6-krotnie większym prawdopodobieństwem krwawienia, zwłaszcza śródmózgowego i z przewodu pokarmowego, u chorych onkologicznych aniżeli u chorych nieobciążonych nowotworem [2]. Z największym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i ponownych incydentów wiąże się występowanie nowotworów hematologicznych, płuc, trzustki, żołądka, jelit i mózgu. Z kolei rak piersi, gruczołu krokowego, szyjki macicy i skóry niosą za sobą mniejsze prawdopodobieństwo zakrzepicy i zatorowości płucnej [1, 3, 6]. Warto zauważyć, że podczas chemioterapii, szczególnie raka żołądka i raka trzustki, ryzyko zwiększa się kilkukrotnie w porównaniu z osobami

zdrowymi. Powikłania zakrzepowo-zatorowe prowadzą do śmierci 8 razy częściej w przypadku chorych obciążonych nowotworem aniżeli u chorych z innymi schorzeniami, dlatego włączenie leczenia przeciwzakrzepowego w odpowiednim czasie jest niezwykle istotne [1, 3].

PATOFIZJOLOGIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występuje pod dwiema postaciami klinicznymi: zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i stanowiącej bezpośrednie zagrożenie życia zatorowości płucnej (ZP), w której gwałtowna niedroż-

ność tętnic płucnych spowodowana przez skrzepliny może prowadzić do nagłego zgonu.

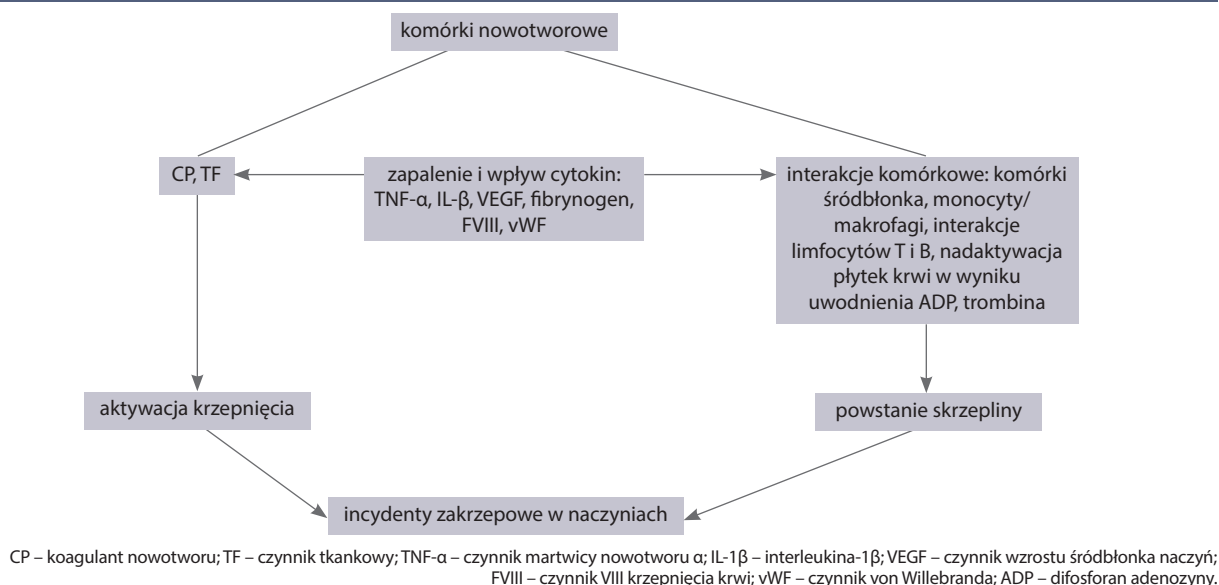
Skrzeplina powstaje w naczyniu przy nałożeniu się trzech stanów opisanych jako triada Virchowa (zastój krwi w naczyniach, uszkodzenie śródbłonna i stany nadkrzepliwości), do których predysponują określone czynniki ryzyka (ryc. 1). Wiele z nich występuje w chorobach nowotworowych.

Patofizjologia zakrzepicy obecnej w nowotworach nie jest do końca poznana. Stan nadkrzepliwości występującej u chorych onkologicznych jest wynikiem kilku złożonych mechanizmów (ryc. 2): interakcji między

Rycina 1. Czynniki zwiększonego ryzyka zakrzepicy w nowotworze (na podstawie [1]).



Rycina 2. Czynniki rozwoju zakrzepicy związanej z nowotworem (na podstawie [10]).



komórkami nowotworu, komórkami organizmu i układem krzepnięcia [10]. Główne role odgrywają: czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*), cytokiny prozapalne oraz płytki krwi. Komórki nowotworowe działają prozakrzepowo poprzez produkcję prozapalnych i proangiogennych cytokin, a także bezpośrednie interakcje z komórkami krwi i śródbłonna [13].

Nowotwór powoduje krzepnięcie krwi poprzez zwiększoną ekspresję czynnika tkankowego [11]. W prawidłowych komórkach naczyń, w warunkach standardowych, TF nie jest wydzielany, wyjątkiem jest obecność cytokin prozapalnych i lipopolisacharydów bakteryjnych. W komórkach guza TF jest wydzielany w sposób ciągły. U pacjentów onkologicznych występuje nieprzerwana aktywność zewnętrznej drogi układu krzepnięcia. Poziomy TF, osoczowych czynników krzepnięcia V, VIIa, VIII, IX, XI, XIIa oraz kompleksu trombina–protrombina były znacząco podwyższone u chorych na nowotwór w porównaniu ze zdrowymi osobami [12].

Czynniki ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych można przyporządkować do trzech głównych grup: czynniki związane z pacjentem, z nowotworem oraz z leczeniem onkologicznym (tab. 1) [15]. Czynniki ryzyka związane z chorym to m.in.: podeszły wiek, płeć żeńska, rasa czarna, podwyższony poziom D-dimeru, białka C-reaktywnego, sP-selektyny, poziom płytek krwi powyżej $350 \times 10^6/l$ lub leukocytów powyżej $11 \times 10^6/l$, mutacje genu protrombiny, obecność czynnika V Leiden [13–17] oraz otyłość i ŻChZZ w wywiadzie. Do czynników związanych z guzem należą: jego położenie anatomiczne, typ histopatologiczny, stopień zaawansowania i czas trwania choroby [18, 19]. Ważne są rodzaje leków stosowanych w chemioterapii: leki hormonalne, antyangiogenne, symulujące erytropoezę, oraz inter-

wencje mechaniczne, m.in. operacje i porty centralne [15, 19].

Pacjenci onkologiczni znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka zakrzepicy tętniczej. Ma ona odmienną etiologię od zakrzepicy żyłnej i przede wszystkim jest wynikiem uszkodzenia śródbłonna (w wyniku nadciśnienia, miażdżycy lub anomalii naczyniowych). Destrukcja śródbłonna powoduje zwiększoną agregację płytek krwi, umożliwiając powstanie zakrzepu. Predysponują do niej niektóre typy nowotworów, np. rak płuca w zaawansowanych stadiach [20], oraz leczenie uszkadzające naczynia. Wiele leków ma udowodnione działanie prozakrzepowe. Pochodne platyny (cisplatyna), inhibitory VEGF (bewacyzumab), inhibitory receptora kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy tętniczej [21]. Zakrzepica tętnicza może być zwiastunem utajonego nowotworu [21]. Pacjenci z zakrzepicą tętniczną znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka śmiertelności krótko- i długoterminowej [22, 23].

U większości pacjentów wystąpienie ZP jest związane z obecnością czynników predysponujących, u 20–30% chorych nie udaje się jednak takich czynników zidentyfikować (są to przypadki tzw. idiopatycznej zatorowości płucnej). Warto pamiętać, że u ok. 10% pacjentów z początkowo idiopatyczną zatorowością płucną w ciągu 5–10 lat rozpoznaje się chorobę nowotworową [18, 19].

PROFILAKTYKA PIERWOTNA ZDARZEŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH

Częstą sytuacją, z jaką spotykają się lekarze każdej specjalizacji, są hospitalizacje pacjentów onkologicznych. Pojawia się pytanie, czy każdy chory hospitalizowany

Tabela 1. Czynniki ryzyka w zakrzepicy związanej z nowotworem (na podstawie [45]).

Czynniki związane z pacjentem	Czynniki związane z guzem	Czynniki związane z leczeniem	Biomarkery
podeszły wiek	położenie anatomiczne	operacja	podwyższone stężenie czynnika tkankowego
płeć żeńska	typ histopatologiczny	hospitalizacja	poziom płytek krwi $> 350 \times 10^6/l$
rasa czarna	stopień zaawansowania	leczenie onkologiczne	poziom leukocytów $> 11 \times 10^6/l$
choroby współistniejące: otyłość, cukrzyca, ŻChZZ w wywiadach, miażdżycy, stan zapalny i inne	czas trwania choroby	czynniki stymulujące erytropoezę	podwyższony poziom D-dimerów
mutacje sprzyjające zakrzepicy	–	cewniki centralne	podwyższony poziom białka C-reaktywnego lub sP-selektyny

z powodu pogorszenia stanu zdrowia lub mający ograniczoną mobilność (nie zawsze spowodowaną samym nowotworem) powinien otrzymywać profilaktykę przeciwkrzepliwą. Przypadek każdego pacjenta powinien być analizowany indywidualnie, z zestawieniem korzyści i ryzyka. Do identyfikacji pacjentów z dużym ryzykiem ŻChZZ w czasie hospitalizacji służy skala padewska (tab. 2) [44, 45].

Specjalną podgrupą chorych na nowotwór są pacjenci otrzymujący leczenie systemowe. Powinni oni stosować profilaktykę przeciwzakrzepową apiksabanem, rywaroksabanem lub heparyną drobnocząsteczkową (HDCz), jeśli nie ma zwiększonego ryzyka krwawienia lub niekorzystnych interakcji lekowych. Rozszerzona rutynowa profilaktyka u chorych na nowotwory w stadium zaawansowanym otrzymujących chemioterapię nie jest za-

lecana, ale może być rozważona u chorych ambulatoryjnych wysokiego ryzyka ŻChZZ. Do oceny tego ryzyka warto posłużyć się skalą Khorany. Wynik powyżej 3 pkt jest uznawany za ryzyko wysokie i powinien skłonić lekarza do poważnego rozważenia włączenia profilaktyki przeciwkrzepliwej (tab. 3).

Chorzy z nowotworem są szczególnie narażeni na wystąpienie ŻChZZ, zwłaszcza hospitalizowani, otrzymujący ambulatoryjnie chemioterapię czy oczekujący na zabieg chirurgiczny, dlatego włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej jest niezwykle istotne [4]. Wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych powoduje nie tylko pogorszenie jakości życia u chorych z nowotworem, ale także niepomyślne rokowanie [3]. Indywidualnie określone za pomocą wyżej wymienionych skal ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych umożliwia wyodrębnienie tych

Tabela 2. Czynniki ryzyka ŻChZZ u chorych hospitalizowanych – Skala padewska oceny ryzyka (na podstawie [44]).

Czynnik	Liczba punktów
czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię bądź radioterapię w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	3
przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchownych)	3
unieruchomienie (przewidywana konieczność przebywania w łóżku [z możliwością korzystania z łazienki/toalety] z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez ≥ 3 dni)	3
rozpoznana trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub S, czynnik V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)	3
niedawny (≤ 1 mies.) uraz lub zabieg chirurgiczny	2
wiek ≥ 70 lat	1
niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
świeży zawał serca lub udar niedokrwienno mózgu	1
ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1
otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²)	1
leczenie hormonalne	1

Interpretacja: ≥ 4 pkt – duże ryzyko ŻChZZ.
ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Tabela 3. Skala oceny ryzyka ŻChZZ u chorych na nowotwór złośliwy poddawanych ambulatoryjnej chemioterapii (na podstawie [15]).

Cechy kliniczne	Liczba punktów
Lokalizacja nowotworu	
żołądek, trzustka, pierwotne nowotwory mózgu (bardzo duże ryzyko)	2
płuco, chłoniaki, narządy rodne, pęcherz moczowy, nerka (duże ryzyko)	1
liczba płytek krwi przed chemioterapią $\geq 350\ 000/\mu\text{l}$	1
liczba leukocytów przed chemioterapią $> 11\ 000/\mu\text{l}$	1
stężenie hemoglobiny przed chemioterapią < 10 g/dl i/lub planowane stosowanie erytropoetyny	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	1

Interpretacja: 0 pkt – ryzyko małe, 1–2 pkt – ryzyko średnie, ≥ 3 pkt – ryzyko duże.
ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

chorych, którzy wymagają profilaktyki pierwotnej. Lekami z wyboru są HDCz (klasa Ia) podawane podskórnie: enoksaparyna w dawce 40 mg/24 h, dalteparyna w dawce 5000 j.m./24 h oraz nadroparyna w dawce 3800 j.m./24 h, a przy wadze powyżej 70 kg – 5700 j.m./24 h [1, 3]. W prewencji ŻChZZ stosowane są również dożylnie lub podskórnie heparyny niefrakcjonowane (HNF) w dawce 5000 j.m./24 h i fondaparynuks (2,5 mg/24 h podskórnie) (klasa Ia) [3]. Wskazania do profilaktyki przeciwzakrzepowej mają chorzy onkologiczni hospitalizowani, unieruchomieni, z epizodem ŻChZZ w przeszłości, jak również pacjenci z guzem upośledzającym odpływ krwi z dolnej połowy ciała po uprzednim określeniu braku przeciwwskazań, w tym wykluczeniu ryzyka dużego krwawienia. Wykazano, że zastosowanie HDCz i fondaparynuksu istotnie zmniejszyło częstość ŻChZZ w tej grupie w porównaniu z placebo [3, 7, 8]. Chorzy diagnozowani onkologicznie oraz przyjmujący chemioterapię ambulatoryjnie nie mają wskazań do rutynowej profilaktyki. Można jednak rozważyć ją u pacjentów poddanych chemioterapii z zaawansowanym rakiem trzustki i niedrobnokomórkowym rakiem płuc obarczonych największym ryzykiem ŻChZZ, gdy korzyści przeważają nad zagrożeniami [4]. Natomiast każdy chory na szpiczaka mnogiego wymaga włączenia antykoagulacji w zależności od wartości wskaźnika ryzyka: kwasu acetylosalicylowego (ASA), HDCz i antagonistów witaminy K (AWK) z kontrolą INR. Leki powinny być stosowane przez 4 miesiące, a następnie mogą zostać zamienione na ASA. Jak dotąd nie ma także dowodów uzasadniających stosowanie tejże profilaktyki u chorych poddawanych radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii i paliatywnej chemioterapii. W tym przypadku należy indywidualnie określić, czy chory wymaga prewencji, biorąc pod uwagę ryzyko ŻChZZ, stan ogólny, choroby współistniejące, stopień zaawansowania nowotworu [3, 9]. Kilka ośrodków wykonało ok. 10 badań ze stosunkowo niską liczbą pacjentów z towarzyszącą trombocytopenią w celu określenia wskazań do profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jest ona zalecana w standardowych dawkach u chorych hospitalizowanych, z zaawansowanym procesem nowotworowym, niepodlegającym zabiegowi chirurgicznemu, z liczbą płytek powyżej 50 tys./ μ l, brakiem krwawienia i innych zaburzeń hemostazy. Gdy liczba trombocytów wynosi 25–50 tys./ μ l i chory nie ma objawów krwawienia, decyzja o pozostawieniu standardowej dawki, zmniejszeniu jej lub całkowitej rezygnacji z antykoagulacji powinna się opierać na rozważeniu potencjalnych korzyści z profilak-

tyki powikłań zakrzepowo-zatorowych. Przy trombocytopenii poniżej 25 tys./ μ l, zwłaszcza ze współistniejącym krwawieniem i zaburzeniami hemostazy, należy zrezygnować z prewencji farmakologicznej na rzecz mechanicznych metod zapobiegania ŻChZZ. Kolejnym problemem w stosowaniu HDCz i HNF jest niewydolność nerek. U chorych z upośledzoną funkcją nerek (eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m²) zalecane jest stosowanie HNF w dawce 5000 j.m. co 8 h, gdyż HDCz lub fondaparynuks mogą kumulować się w osoczu i ewentualnie prowadzić do krwawienia. Alternatywą jest podawanie HDCz w dawkach zmniejszonych o 50%. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych w stanie terminalnym stanowi wyzwanie, m.in. dlatego że nadal mało jest badań klinicznych, które jednoznacznie mogłyby określić wpływ takiego działania na jakość życia, a także na ryzyko rozwoju ŻChZZ z powodu zaprzestania przyjmowania leków przeciwzakrzepowych czy ryzyko krwawienia u pacjentów kachektycznych. Warto podkreślić, że nie każdy chory leczony w hospicjum powinien otrzymywać prewencyjnie antykoagulację, a jej włączenie wymaga indywidualnej oceny [33]. Inną grupą chorych, którzy w profilaktyce pierwotnej otrzymują z wyboru HDCz lub HNF, są kobiety w ciąży z chorobą nowotworową. Leki te jako jedyne nie przechodzą przez łożysko i nie są teratogenne [3]. W przypadku małopłytkowości poheparynowej (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*) możliwe jest zastosowanie fondaparynuksu, jednak nie jest to poparte wieloma dowodami. Dawkowanie HDCz i HNF jest takie jak u innych chorych, z tym że współistnienie otyłości, zespołu antyfosfolipidowego, wrodzonej trombofilii czy epizodów ŻChZZ w przeszłości wymaga stosowania większych dawek (nawet terapeutycznych) w oparciu o monitorowanie aktywności czynnika anty-Xa [3].

Wszyscy pacjenci z nowotworem złośliwym, którzy są poddawani zabiegom chirurgicznym, powinni mieć włączoną profilaktykę przeciwzakrzepową HNF lub HDCz, chyba że istnieją ku niej przeciwwskazania (aktywne krwawienie lub jego ryzyko). Profilaktyka powinna być kontynuowana przez co najmniej 7–10 dni. W przypadku dużych zabiegów w jamie brzusznej lub miednicy mniejszej u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka (otyłość, nawracająca ŻChZZ) farmakoterapię można przedłużyć do 4 tygodni [24].

Doustne leki antykoagulatoryjne nie są obecnie zarejestrowane w profilaktyce pierwotnej ŻChZZ. Danych na temat

ich skuteczności i bezpieczeństwa było jak dotąd niewiele, a dostępne badania obejmowały małe grupy chorych. Niedawno zakończone dwa duże badania randomizowane dotyczyły działania nowych doustnych antykoagulantów (NDA) w grupie pacjentów ambulatoryjnych otrzymujących chemioterapię. Badanie CASSINI objęło 841 pacjentów (powyżej 2 pkt w skali Khorany) podzielonych na grupę przyjmującą rywaroksaban (10 mg raz dziennie) i placebo. Pacjenci mający przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym i duże ryzyko krwawienia zostali wykluczeni. Trwająca 6 miesięcy profilaktyka ŻChZZ u chorych rozpoczynających chemioterapię pozwoliła zmniejszyć częstość ŻChZZ, nie zwiększając istotnie ryzyka krwawień [25]. W badaniu AVERT, w którym poddano randomizacji 574 chorych na nowotwór złośliwy, porównano apiksaban (2,5 mg 2 razy dziennie) z placebo, a tu z kolei wykluczono osoby z ostrymi białaczkami, chorobami mieloproliferacyjnymi oraz nowotworami skóry. W ramieniu z apiksabanem liczba powikłań zakrzepowych była znacznie mniejsza niż w ramieniu z placebo, jednak kosztem zwiększonego ryzyka krwawień [26].

Warto zaznaczyć, że w przypadku gdy pacjent aktywnie krwawi lub liczba jego płytek krwi spada poniżej 50 tys./ μ l, nie należy stosować profilaktyki pierwotnej.

LECZENIE ZDARZEŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH

Jak wcześniej wspomniano, choroba nowotworowa zwiększa ryzyko nie tylko wystąpienia, ale i nawrotów ŻChZZ, dlatego ważne jest, aby odpowiednim leczeniem nie dopuścić do powikłań [1, 5]. Celem terapii w przypadku ZP jest przywrócenie przepływu przez naczynia płucne, utrzymanie perfuzji narządów wobec zaburzeń hemodynamicznych oraz ograniczenie ryzyka nawrotu ZP. Należy pamiętać, że często u chorych z nowotworem wysokie stężenie D-dimeru nie jest tożsame z incydem zakrzepowo-zatorowym [3, 6]. W leczeniu z wyboru, tak jak u chorych bez nowotworu, stosuje się głównie HDCz i HNF [3]. Skuteczność HDCz w początkowym okresie ZP jest podobna do HNF i wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawienia. W przypadku ŻChZZ niewymagającej leczenia trombolitycznego z dobrym efektem w dawkach leczniczych stosowane są HDCz i fondaparynuks. U chorych z ZP wysokiego ryzyka zgonu preferowane jest rozpoczęcie terapii od ciągłej infuzji HNF, która w dawce przekraczającej 30–35 tys. j.m., niezależnie od czasu

częściowej trombolastyiny po aktywacji (APTT), chroni przed nawrotem ŻChZZ. Z kolei niewystarczające wydłużenie APTT w ciągu pierwszych 24 h może kilkunastokrotnie zwiększyć ryzyko ŻChZZ. Stosowany w początkowym okresie fondaparynuks jest podobnie bezpieczny i skuteczny [3]. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej (ACCP, American College of Chest Physicians) [34] zalecają stosowanie leków przeciwzakrzepowych w leczeniu chorych na raka z przypadkową diagnozą ZZG lub ZP. Pacjenci onkologiczni ze współistniejącą ŻChZZ, którzy nie wymagają leczenia trombolitycznego, mogą być leczeni ambulatoryjnie pod warunkiem stabilnego stanu klinicznego, prawidłowych parametrów życiowych, niskiego ryzyka krwawienia oraz prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy lub eGFR powyżej 60 ml/min/1,73 m². Hospitalizacji podlegają natomiast chorzy z proksymalną ZZG lub ZP wymagającą embolektomii. U pacjentów z planowanym leczeniem trombolitycznym wstępnie należy zastosować HNF, a w szczególnych sytuacjach HDCz. Po zaprzestaniu leczenia trombolitycznego powinno się rozpocząć wlew HNF z szybkością 1000 j.m./h z dalszym postępowaniem według ogólnego standardu postępowania w ZP. W leczeniu pacjentów onkologicznych z ZP w trakcie pierwszego miesiąca terapii i po stabilizacji stanu klinicznego są zalecane i podawane w dawkach terapeutycznych HDCz w dwóch wstrzyknięciach codziennie, co zmniejsza częstość powikłań krwotocznych w porównaniu z podawaniem tych leków raz dziennie. W grupie pacjentów z bezwzględnie przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego lub po nawrocie ZP mimo leczenia trombolitycznego należy wziąć pod uwagę implantację filtra do żyły głównej dolnej, który chroni krążenie płucne przed napływającymi skrzeplinami z żył głębokich dolnych i kończyn górnych. Metody te zmniejszają również ryzyko ZP, ale mogą się dodatkowo przyczynić do wystąpienia zespołu pozakrzepowego [2, 3].

Kolejną grupą są chorzy wymagający długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego. W badaniach CLOT, LITE, NOTHNOX, ONCENOX [35–41] wykazano, że długotrwałe stosowanie HDCz wiąże się ze zmniejszeniem o ok. 50% częstości nawrotów ŻChZZ w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leki będące antagonistami witaminy K (AWK) z podobnym ryzykiem krwawienia. Chorzy z ZZG i/lub ZP otrzymywali 200 j.m./kg mc./24 h dalteparyny przez 5–7 dni i AWK, tak aby INR miał wartość 2,0–3,0, albo 200 j.m./kg mc./24 h dalteparyny przez

miesiąc, a następnie 150 j.m./kg mc./24 h przez 5 miesięcy. Ryzyko nawrotu ŻChZZ w ciągu 6-miesięcznej obserwacji wynosiło 17% w grupie stosującej AWK i 9% w grupie przyjmującej dalteparinę. Skuteczność przewlekłego leczenia HDCz jest podobna do skuteczności leczenia wstępnego. Warto zaznaczyć, że zastosowanie pełnej lub ½ dawki terapeutycznej HDCz przeważa nad AWK w profilaktyce nawrotów ŻChZZ. Początkowe leczenie ŻChZZ za pomocą pełnej dawki terapeutycznej HDCz powinno być wydłużone o miesiąc, a następnie kontynuowane przez 3 miesiące w zredukowanej do 75–80% dawce HDCz [3]. Przy dużym ryzyku krwawienia zalecane jest stosowanie HDCz przez 3–6 miesięcy [4], a dalsze leczenie powinno być oparte na indywidualnej ocenie ryzyka nawrotu (skala według Louzada) (tab. 4) [42].

Tabela 4. Skala oceny ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory według Louzada (na podstawie [42]).

Czynnik ryzyka	Punkty
pleć żeńska	1
rak płuca	1
rak piersi	-1
TNM, CS I	-2
przebyta ŻChZZ	1

Ocena: ≤ 0 – małe ryzyko nawrotu; ≥ 1 – duże ryzyko nawrotu.
 TNM (*tumour, nodal involvement, metastases*) – klasyfikacja stadium zaawansowania klinicznego nowotworów złośliwych określająca wielkość guza (T), zajęcie węzłów chłonnych (N) i występowanie przerzutów (M); CS (*clinical stage*) I – pierwsze stadium zaawansowania klinicznego.

W badaniu DALTECAN [43] wykazano, że krwawienia podczas stosowania dalteparyny zdarzają się najczęściej w 1. miesiącu leczenia. Wydłużenie podawania HDCz powyżej 6 miesięcy w leczeniu pierwszego epizodu ŻChZZ należy rozważyć u chorych z IV stopniem zaawansowania guzów mózgu, płuc, jajników, przewodu pokarmowego, z rakiem z przerzutami do szpiku kostnego i dysplazją szpiku kostnego lub niedowładem kończyn. Nawrót ŻChZZ mimo leczniczych dawek HDCz definiuje pacjentów jako obciążonych dużym ryzykiem zgonu [3, 4]. Korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego HDCz obserwowane są tylko podczas ich przyjmowania i nie przenoszą się na okres po odstawieniu leków. Czas terapii zależy od czynników ryzyka ŻChZZ – leczenie powinno trwać tak długo, jak długo utrzymują się te czynniki. Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych po epizodzie ZP powikłanym nadciśnieniem płucnym powinno być długotrwałe, jednak nie jest określone, jak długo należy je

stosować. Trwająca 12 miesięcy terapia HDCz, jak podaje literatura, wydaje się bezpieczna [3]. W retrospektywnym badaniu 293 osób z przerzutami do mózgu nie wykazano zwiększonego ryzyka krwawienia śródczaszkowego podczas stosowania leczniczych dawek HDCz w porównaniu z brakiem antykoagulacji przez rok [1, 3–5].

Wśród osób z chorobą nowotworową i ŻChZZ znajdują się pacjenci, u których współistnieje trombocytopenia. Aby optymalnie leczyć tych chorych, należy określić przyczynę małopłytkowości, jej ciężkość i czas trwania oraz ocenić korzyści, jakie niesie za sobą leczenie przeciwzakrzepowe. Zalecane jest stosowanie leczniczych dawek HDCz podczas ostrej ŻChZZ w przypadku liczby trombocytów powyżej 50 tys./μl bez przetaczania koncentratu płytek krwi i cech krwawienia. Gdy liczba trombocytów jest niższa niż 50 tys./μl i nie ma objawów krwawienia, w pierwszej kolejności należy uzupełnić płytki i utrzymać je na poziomie min. 20–50 tys./μl. Wówczas wskazane jest podawanie zredukowanej o ½ dawki HDCz. Jeżeli pomimo transfuzji koncentratu płytek ich liczba spadnie poniżej 20 tys./μl, powinno się odstawić leczenie przeciwzakrzepowe. W przypadku leczenia przewlekłego preferowane jest stosowanie zmniejszonej o 50% dawki przy liczbie płytek 25–50 tys./μl, a gdy obecne są objawy krwawienia i liczba płytek wynosi poniżej 25 tys./μl, należy z niego zrezygnować [1–3, 6].

Chorzy z nowotworem, którzy przyjmują leczenie przeciwzakrzepowe z powodu ŻChZZ, ale towarzyszy im niewydolność nerek, mają istotnie większe ryzyko krwawienia. W badaniu CATCH wykazano nawrót ŻChZZ po 6 miesiącach terapii u 14% chorych z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² i u 8% pozostałych pacjentów [3]. W przypadku epizodu ŻChZZ u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek jako początkowe leczenie, przez 5–10 dni, zalecane jest dożylnie podawanie HNF pod kontrolą APTT (wydłużenie 1,5–2,5 razy w stosunku do wartości wyjściowej). Możliwe jest również stosowanie HDCz w zredukowanej o ½ dawce terapeutycznej przy eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m². Z kolei w schyłkowej niewydolności nerek w celu zachowania bezpieczeństwa w stosowaniu antykoagulacji chorego można poddać hemodializie, jednak powinno być to rozpatrywane indywidualnie. Aby zapobiec nawrotom w grupie chorych z upośledzoną funkcją nerek, wskazane jest leczenie HDCz przez 3–6 miesięcy, a następnie przewlekle AWK lub HDCz [3, 5].

Zdarza się, że podczas leczenia przeciwwzakrzepowego dochodzi do nawrotu ŻChZZ. Wówczas najbardziej prawdopodobną przyczyną jest progresja choroby nowotworowej. Ważne są również wykluczenie HIT u chorych leczonych HNF przez 10–14 dni oraz brak zastrzeżeń dotyczących przyjmowania leków. Podczas nawrotu ŻChZZ można zwiększyć dawkę HDCz o 20–25% na podstawie aktywności czynnika anty-Xa lub rozważyć leczenie fondaparynuksiem na czas dłuższy niż 3 miesiące przy małym/umiarkowanym ryzyku krwawienia lub krótszy niż 3 miesiące przy wysokim ryzyku. Jeżeli do nawrotu doszło podczas stosowania AWK, należy zastąpić je HDCz lub HNF [2, 3].

Poszukując najbardziej skutecznej metody leczenia chorych na ŻChZZ i nowotwór złośliwy, w kilku randomizowanych badaniach kontrolnych porównano leczenie HDCz z terapią konwencjonalną (heparyna wraz z następowym leczeniem AWK). W badaniu z 2003 r. porównano schematy: dalteparyna (1. miesiąc 200 IU/kg mc. raz dziennie, a następnie 150 IU/kg mc. raz dziennie do 6 miesięcy) oraz enoksaparyna (1,5 mg/kg mc. raz dziennie) wobec warfaryny (INR 2–3). Odnotowano istotną redukcję częstości nawrotów ŻChZZ w trakcie stosowania HDCz w porównaniu z klasycznym leczeniem (AWK), bez wzrostu częstości powikłań krwotocznych [27]. W badaniach stwierdzono, że heparyny zmniejszają ryzyko nawrotów ŻChZZ (choć ryzyko to w porównaniu z chorymi bez nowotworu wciąż pozostaje istotnie wysokie) przy porównywalnym ryzyku poważnych powikłań krwotocznych. Na podstawie uzyskanych danych HDCz stały się na długi czas standardem leczenia, mimo że ich stosowanie wiąże się z wyższą ceną, koniecznością redukcji dawki przy małopłytkowości i niewygodą podawania dla pacjentów, szczególnie w przypadku osób z ograniczoną sprawnością manualną. Osobną kwestią pozostaje konieczność doboru dawki heparyny do wagi pacjenta, co może sprawiać trudności, zwłaszcza w przypadku otyłości olbrzymiej. Najlepszą opcją jest zastosowanie dalteparyny, dla której określono dawkę maksymalną – 18 tys. j.m.

Nową opcją terapeutyczną w leczeniu ŻChZZ są NDA. Badania oceniające ich skuteczność u pacjentów onkologicznych rozpoczęły się w ciągu ostatnich kilku lat, niektóre są wciąż w toku. Część wyników przedstawia się obiecująco i znalazła odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) z 2019 r.

dotyczących leczenia zatorowości płucnej. Niestety, badanie leków przeciwkrzepliwych w populacji osób z nowotworem złośliwym napotyka liczne trudności w postaci doboru jednolitej grupy badanej oraz wiarygodności w ocenie punktów końcowych. Dostępne są wyniki badań porównujących skuteczność trzech leków z grupy NDA: edoksabanu (wciąż niedostępnego w Polsce), rywaroksabanu i apiksabanu z dalteparyną.

Badanie oceniające działanie edoksabanu w prewencji wtórnej zakrzepicy związanej z nowotworem przeprowadzono w 13 krajach na dużej grupie 1050 chorych (53% z nich miało nowotwór w stadium rozsiewu). Edoksaban podawano w dawce 60 mg raz dziennie, z redukcją o ½ u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek i niską masą ciała. Leczenie NDA rozpoczynano po 5 dniach leczenia wstępnego HDCz i kontynuowano przez przynajmniej 6 miesięcy, w szczególnych przypadkach wydłużając je do 12 miesięcy. Edoksaban okazał się nie gorszy niż dalteparyna w prewencji nawrotów ŻChZZ. Obserwowano natomiast zwiększenie częstości krwawień (u 6,9% chorych w grupie edoksabanu i 4% w grupie dalteparyny). Różnica ta ma zapewne związek z dużo częstszymi krwawieniami u chorych z nowotworem przewodu pokarmowego [28].

W Wielkiej Brytanii 406 chorych (58% miało przerzuty) poddano badaniu porównującemu dalteparynę i rywaroksaban (w dawce 15 mg 2 razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg). Leczenie prowadzono przez 6 miesięcy. Dawkę redukowano, jeśli klirens kreatyniny wynosił 30–50 ml/min lub jeśli ryzyko krwawienia przewyższało ryzyko nawrotu zakrzepicy. W grupie stosującej rywaroksaban było mniej nawrotów ŻChZZ niż w grupie kontrolnej, liczba epizodów dużych nie różniła się istotnie między grupami (odpowiednio 6% i 4%). Większość obserwowanych krwawień miała swoje źródło w przewodzie pokarmowym [29].

Wyniki powyższych badań znalazły swoje odzwierciedlenie w wytycznych ESC. Uznano w nich, że należy rozważyć zastosowanie NDA jako alternatywy dla HDCz w leczeniu chorych z zatorowością płucną i nowotworem, z małym ryzykiem krwawienia i interakcji lekowych, z wyłączeniem tych osób, u których rozpoznano nowotwór przewodu pokarmowego.

Zakończone na przełomie lat 2019/2020 badania porównujące skuteczność apiksabanu i dalteparyny nie zostały

jeszcze uwzględnione w najnowszych wytycznych. Apiksaban stosowano w dawce 10 mg 2 razy dziennie przez 7 dni, a następnie 5 mg 2 razy dziennie. Leczenie trwało 6 miesięcy. Wykazano, że bezpieczeństwo stosowania apiksabanu jest takie samo jak dalteparyny w punkcie dotyczącym ryzyka krwawień. W ramieniu apiksabanu zauważono istotną statystycznie mniejszą częstość nawrotów ŻChZZ. Apiksaban był także lepiej tolerowany przez pacjentów [26, 30].

W związku z pojawieniem się wielu badań przemawiających za stosowaniem NDA jako opcji w profilaktyce pierwotnej i w terapii ŻChZZ klinicyści stoją w obliczu trudnej decyzji wyboru odpowiedniej terapii dla danego pacjenta. Wybór antykoagulantu i jego dawki w leczeniu pacjenta z nowotworem, nierzadko obciążonego wieloma chorobami współistniejącymi, jest coraz bardziej skomplikowany.

Leki HDCz podawane są podskórnie, NDA – doustnie, co stanowi wygodę dla pacjentów. Oba leki są dostępne w różnych dawkach. Strategie włączania leków z obu grup są również bardzo różne. Na przykład dalteparyna jest podawana w dawce 200 j.m./kg mc./24 h przez pierwszy miesiąc, a następnie 150 j.m./kg mc./24 h. Okres 5-dniowej terapii parenteralnej jest wymagany przed włączeniem dabigatranu i edoksabanu, natomiast leczenie apiksabanem i rywaroksabanem można rozpocząć od razu, ale stosując większe dawki leków przez 21 dni dla rywaroksabanu i przez 7 dni dla apiksabanu. Właściwości farmakokinetyczne antykoagulantów doustnych powinny być brane pod uwagę przy wyborze konkretnej substancji (tab. 4). Ponadto możliwość pokrycia kosztów leczenia przez pacjenta może wpływać na jego wybór [32].

W występującej często niewydolności nerek należy dostosować dawkę NDA do poziomu filtracji kłębuszkowej. Poziom ten jest odmienny dla różnych NDA, co może prowadzić do błędów terapeutycznych. Zarówno HDCz, jak i NDA są przeciwwskazane, gdy klirens kreatyniny wynosi poniżej 30 ml/min. W tym wypadku jedyną opcję terapeutyczną stanowi HNF. Jednak w codziennej praktyce klinicznej chorzy z niewydolnością nerek są leczeni HDCz w zmodyfikowanej dawce.

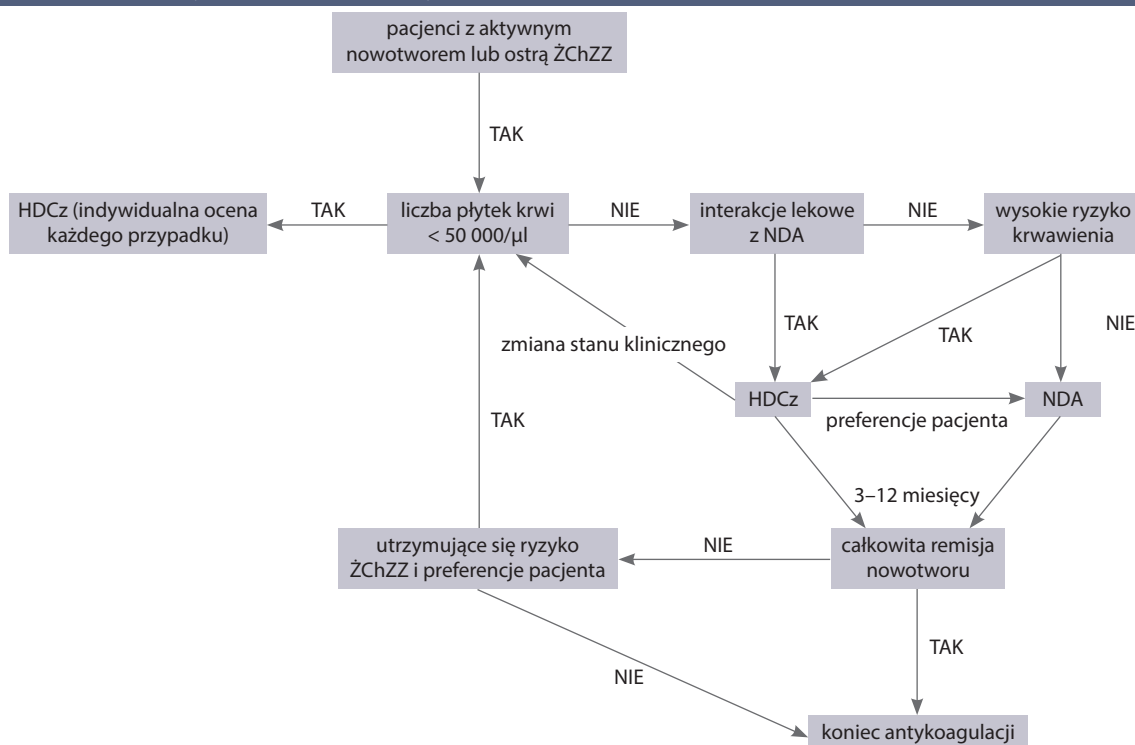
Dużym problemem są także interakcje lekowe. NDA są zwykle substratami cytochromu P450 i/lub transporterów związanych z ATP. Silne inhibitory P450 istotnie

obniżają stężenie NDA w surowicy. Na przykład większość inhibitorów kinaz tyrozynowych i leków immunomodulujących, takich jak glikokortykosteroidy, wchodzi w interakcje z NDA. Cyklosporyna podnosi stężenie edoksabanu w surowicy. Istnieje także ryzyko interakcji z inhibitorami topoizomerazy, antracyklinami i hormonami. Natomiast antymetabolity, pochodne platyny, przeciwciała monoklonalne wchodzi w minimalne interakcje z NDA [31, 32].

DYSKUSJA

Podsumowując, na podstawie aktualnie dostępnych i przywołanych powyżej badań można stwierdzić, że NDA są co najmniej tak samo skuteczne jak HDCz w profilaktyce pierwotnej i wtórnej, choć istnieje zwiększone (nieistotnie) ryzyko krwawień. W kwestii wyboru między NDA a HDCz w każdym przypadku lekarz powinien indywidualnie ocenić bilans korzyści i ryzyka włączenia leczenia przeciwkrzepliwego i uwzględnić preferencje pacjenta (ryc. 3) [32].

Czas leczenia przeciwzakrzepowego pozostaje kwestią indywidualną. Chorych z ŻChZZ i nowotworem złośliwym powinno się przekonywać do kontynuowania leczenia przeciwkrzepliwego przez min. 6–12 miesięcy. Z uwagi na zwiększone ryzyko nawrotu incydentu zakrzepowo-zatorowego u chorych onkologicznych należy rozważyć przedłużenie leczenia powyżej tego okresu, nawet bezterminowo, w szczególności u chorych z nowotworem aktywnym poddawanych chemioterapii i/lub z przerzutami. Ryzyko nawrotu powinno być mniejsze po wyleczeniu nowotworu, ale precyzyjne określenie tego stanu jest bardzo trudne – pacjenta uznaje się za wyleczonego z nowotworu złośliwego, gdy dożywa średniej wieku dla danej populacji. Przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego budzi obawy co do wystąpienia zagrażających życiu krwawień. W kilku badaniach klinicznych obserwowano jednak, że ryzyko krwawień osiąga *plateau* po 6 miesiącach leczenia, a później nie zmienia się znacząco. Wobec braku rozstrzygających danych decyzję o kontynuacji leczenia HDCz lub jego zamianie na AWK bądź NDA powinno się podejmować indywidualnie, po ocenie ryzyka krwawienia i preferencji samego pacjenta. Konieczne jest okresowe ponawianie oceny stosunku ryzyka do korzyści w odniesieniu do przedłużonego leczenia przeciwkrzepliwego.

Rycina 3. Proponowany schemat leczenia chorych z zakrzepicą związaną z nowotworem (na podstawie [32]).

HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa; NDA – nowe doustne antykoagulanty; ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

PODSUMOWANIE

Leczenie onkologicznych pacjentów z ŻChZZ stanowi duże wyzwanie ze względu na odmienność ich stanu klinicznego. Leczenie przeciwkrzepliwe powinno być oceniane w perspektywie długoterminowych obserwacji. Trwające randomizowane badania pozwolą na wybór najlepszej strategii leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z nowotworem. Do kolejnych badań należałoby włączyć pacjentów z niedowagą, trombocytopenią oraz z nowotworami, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem krwawień (guzy ośrodkowego układu nerwowego, guzy przewodu pokarmowego). Wydaje się jednak, że mimo dostępu do coraz większej liczby badań wybór leczenia przeciwkrzepliwego pozostanie kwestią indywidualną, dostosowaną do konkretnego chorego, z powodu odmiennych preferencji pacjentów, czynników ry-

zyka krwawienia i zakrzepicy oraz aktywności choroby nowotworowej, jej zaawansowania i metody leczenia.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Jakub Strzelczyk, stud. Patrycja Strzyżewska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,

Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

02-096 Warszawa, ul. Banacha 1A

e-mail: jakub.strzelczyk@uckwum.pl; strzyzewska.pat@gmail.com

STRESZCZENIE

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest jednym z częstszych powikłań związanych z chorobą nowotworową. Dotyczy 20% chorych z aktywnym procesem nowotworowym. Szczególnie dużym ryzykiem rozwoju tego powikłania są obarczeni pacjenci z nowotworami hematologicznymi, układu pokarmowego, oddechowego i mózgu. Odpowiednia profilaktyka oparta na indywidualnej ocenie korzyści i zagrożeń może zapobiec ŻChZZ, a w przypadku jej wystąpienia umożliwiała zmniejszenie jej następstw i nawrotów. W profilaktyce i terapii przeciwzakrzepowej uwzględnia się heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz), heparynę niefrakcjonowaną (HNF) oraz leki doustne – antagonistów witaminy K (AWK).

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka przeciwzakrzepowa, leczenie przeciwzakrzepowe, heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa, nowe doustne antykoagulanty, antagoniści witaminy K

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is one of the more common complications associated with neoplastic disease. It concerns 20% of patients with an active neoplastic process. Patients with hematological, digestive, respiratory and brain neoplasms are particularly at high risk of developing VTE. Appropriate prophylaxis based on an individual assessment of the benefits and risks can prevent VTE, and in the event of its occurrence, it enables the reduction of its consequences and recurrences. In the prophylaxis and anticoagulation therapy, low molecular weight heparins (LMWH), unfractionated heparin (UFH) and oral drugs: vitamin K antagonists (VKA) and new oral anticoagulants (NOAC) are included.

Key words: neoplastic disease, deep vein thrombosis, thromboprophylaxis, antithrombotic treatment, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, new oral anticoagulants, vitamin K antagonists

Piśmiennictwo

1. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A et al. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer. *JACC Review of The Topic. J Am Coll of Cardiol.* 2019; 73(11): 1336-49.
2. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1(1): CD006649.
3. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Tomkowski W et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism non-surgically treated cancer patients. *Oncol Clin Pract.* 2016; 12(3): 67-91.
4. Dallos MC, Eisenberger AB, Bates SE. Prevention of Venous Thromboembolism in Pancreatic Cancer: Breaking Down a Complex Clinical Dilemma. *The Oncologist.* 2020; 25(2): 132-9.
5. Pritchard ER, Murillo JR Jr, Putney D et al. Single-center, retrospective evaluation of safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin and vitamin K antagonist in patients with cancer. *J Oncol Pharm Practice.* 2019; 25(1): 52-9.
6. Zawilska K. Profilaktyka i leczenie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową. *Hematologia.* 2014; 5(3): 228-38.
7. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al; 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: 874-9.
8. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ.* 2006; 332: 325-9.
9. Windyga J. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chorych na nowotwór złośliwy niepoddawanych operacjom chirurgicznym. *Nowotwory J Oncol.* 2015; 65: 257-65.
10. Karimi M, Cohan N. Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc Med J.* 2010; 4: 78-82.
11. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1015-22.
12. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIIa and tissue factor. *Lancet.* 1995; 346(8981): 1004-5.
13. Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006; 35(1-2): 103-10.
14. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. *Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael* 2010: 35-41.
15. Khorana AA, Liebman HA, White RH et al. The Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology. ASCO Educational Book 2008: 240-8.*
16. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6): 809-15.
17. Horowitz N, Brenner B. Thrombophilia and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008; 36(3-4): 131-6.

18. Carrier M, Le Gal G, Wells PS et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008; 149(5): 323-33.
19. Khorana AA. Targeted prophylaxis in cancer: the evidence accumulates. *Intern Emerg Med.* 2013; 8(3): 187-9.
20. Navi BB, Reiner AS, Kamel H et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(8): 926-38.
21. Sundbøll J, Veres K, Horváth-Puhó E et al. Risk and prognosis of cancer after lower limb arterial thrombosis. *Circulation.* 2018; 138(7): 669-77.
22. Brenner B, Bikdeli B, Tzoran I et al; RIETE Investigators. Arterial ischemic events are a major complication in cancer patients with venous thromboembolism. *Am J Med.* 2018; 131: 1095-103.
23. Grilz E, Königsbrügge O, Posch F et al. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica.* 2018; 103: 1549-56.
24. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 496-520.
25. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 720-8.
26. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 711-9.
27. Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(2): 146-53.
28. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018; 378(7): 615-24.
29. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018; 36(20): 2017-23.
30. McBane R II, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1952-61.
31. Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Potential for drug-drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 132: 169-79.
32. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol.* 2019; 30(6): 897-907.
33. Tassinari D, Santelmo C, Scarpi E et al. Controversial issues in thromboprophylaxis with low-molecular weight heparins in palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 36: e3-e4.
34. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(suppl 2): 152-84.
35. Akl EA, Kahale L, Barba M et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 8: CD006650.
36. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107: 14-8.
37. Tomkowski WZ, Dybowska M, Kuca P et al. Effect of a public awareness campaign on the incidence of symptomatic objectively confirmed deep vein thrombosis: A controlled study. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 2287-90.
38. Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006; 119: 1062-72.
39. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1729-35.
40. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 146-53.
41. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G et al; ONCENOX Investigators. 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: 389-96.
42. Hutten BA, Prins MH, Gent M et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3078-83.
43. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 1028-35.
44. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2450-7.
45. Elyamany G, Alzaharani AM, Bukhary E. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014; 8: 129-37.