

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

### *Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer*

Ewa Deskur-Śmielecka<sup>1</sup>, Aleksandra Kotlińska-Lemieszek<sup>1</sup>, Ewa Bączyk<sup>2</sup>, Lidia Gorzelińska<sup>1</sup>, Maciej Sopata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) stanowi częsty problem u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, wiążący się ze skróceniem czasu przeżycia i występowaniem uciążliwych objawów. Zapobieganie ŻChZZ i jej leczenie jest w tej populacji dyskusyjne z powodu dużego ryzyka krwawienia i braku danych z badań klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność takiego postępowania. Decyzja o zastosowaniu leków przeciwzakrzepowych musi być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem ryzyka i niedogodności związanych z leczeniem oraz preferencji pacjenta. Stosowanie środków przeciwzakrzepowych wydaje się nieodpowiednie u osób z krótkim przewidywanym czasem przeżycia. Skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej została potwierdzona w odniesieniu do pacjentów z dodatkowym czynnikiem ryzyka, takim jak ostre schorzenie, zabieg chirurgiczny (> 30 minut), alopastyka stawu biodrowego lub operacyjne leczenie złamania w obrębie biodra. Nie ma natomiast dowodów na skuteczność profilaktyki u pacjentów hospitalizowanych, u których głównym czynnikiem ryzyka była choroba nowotworowa. W profilaktyce i leczeniu ŻChZZ u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową lekiem z wyboru są heparyny drobnocząsteczkowe.

**Słowa kluczowe:** zakrzepica żylna, zaawansowana choroba nowotworowa, opieka paliatywna.

### Abstract

Venous thromboembolism (VT) is a common problem in patients with advanced cancer, worsening the prognosis and quality of life. However, prophylaxis and treatment of VT in this population is controversial because of high risk of bleeding and shortage of evidence supporting such management. The decision to start anticoagulants must be taken individually, balancing risk of VT and bleeding, and burden of treatment. Patient's preference should also be considered. In addition to the known contraindications, patients who are dying, or who are on end of life care pathway are not suitable for anticoagulation. There are some data to support thromboprophylaxis in hospitalized patients with acute medical conditions, subjects undergoing surgery lasting more than 30 minutes, and patients who have undergone hip replacement or hip fracture surgery. In contrast, there is no evidence of efficacy of prophylaxis in all inpatients with cancer. The treatment of choice is low molecular weight heparin.

**Key words:** thromboembolism, advanced cancer, palliative care.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Deskur-Śmielecka, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, os. Rusa 25 A, 61-245 Poznań,  
e-mail: edeskur@poczta.onet.pl

Częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów z chorobą nowotworową jest większa niż w populacji ogólnej i wynosi ok. 15% [1]. Ryzyko rozwoju ŻChZZ u pacjentów

z nowotworem zwiększa się wraz z zaawansowaniem choroby, a także w związku ze stosowaną chemioterapią i leczeniem chirurgicznym. Zależy ono także od rodzaju nowotworu: największe ryzyko stwierdzono

u pacjentów z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego, z rakiem trzustki, żołądka, nerki i jajnika [2, 3]. Zakrzepica żylna u pacjentów onkologicznych stanowi poważny problem nie tylko ze względu na częstość występowania, lecz także z powodu niekorzystnego wpływu na czas przeżycia [4–6]. Powikłania zakrzepowo-zatorowe stanowią drugą co do częstości przyczynę śmierci u osób z chorobą nowotworową, ponadto aktywacja układu krzepnięcia ma niekorzystny wpływ na biologię nowotworu: promuje wzrost guza, angiogenezę i tworzenie przerzutów odległych [6–9].

Aktualne wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z nowotworem zalecają profilaktyczne stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (HN), heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) lub fondaparynuksu u osób przyjmowanych do szpitala z powodu ostrego schorzenia (niektóre wytyczne zalecają nawet profilaktykę u wszystkich pacjentów z nowotworem przyjmowanych do szpitala), o ile nie ma przeciwwskazań do leczenia przeciwzakrzepowego (profilaktyka pierwotna) [10]. Profilaktyka powinna być także stosowana u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, przy czym w przypadku zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych należy ją kontynuować przez 4 tygodnie. Obecne wytyczne nie zalecają profilaktyki przeciwzakrzepowej u osób z nowotworem leczonych ambulatoryjnie, z wyjątkiem pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących talidomid lub lenalidomid. W leczeniu zakrzepicy żyłnej zaleca się stosowanie HDCz przez co najmniej 3–6 miesięcy, a w przypadku aktywnej choroby nowotworowej lub utrzymujących się czynników ryzyka zakrzepicy kontynuowanie leczenia bezterminowo (dawki mniejsze niż lecznicze; profilaktyka wtórna) [10]. Aktualne wytyczne nie zalecają stosowania pochodnych kumaryny u pacjentów z chorobą nowotworową. Utrzymanie INR w zakresie terapeutycznym jest w tej populacji bardzo trudne ze względu na dużą częstość występowania niedożywienia, zaburzeń czynności wątroby i dużą zmienność wchłaniania leku po podaniu doustnym, a także liczne interakcje lekowe (z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, kwasem acetylosalicylowym, flukonazolem, paracetamolem, inhibitorami pompy protonowej, sulfametoksazolem, chinolonami, metronidazolem, amiodaronem, tramadolem, allopurynolem, lowastatyną i innymi statynami). Wykazano, że stosowanie pochodnych kumaryny u pacjentów z nowotworem wiąże się nie tylko z większym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych, lecz także nawrotu zakrzepicy w porównaniu z leczeniem HDCz [11, 12].

Osoby z zaawansowaną chorobą nowotworową stanowią szczególną populację, obarczoną wyjątkowo dużym ryzykiem rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych. Według niektórych badaczy częstość

występowania objawowej i bezobjawowej zakrzepicy w tej grupie chorych może wynosić nawet 50% [5, 13]. Wśród przyczyn tego zjawiska wymienia się zarówno czynniki związane z biologią nowotworu, takie jak sekrecja substancji prozakrzepowych, aktywacja czynnika tkankowego, kompleksu trombina–antytrombina oraz czynnika VIIa, jak i zaburzenia przepływu krwi związane z obecnością guza i unieruchomieniem pacjenta. Wraz z zaawansowaniem choroby nowotworowej zwiększa się nie tylko ryzyko rozwoju i nawrotu zakrzepicy, lecz także częstość występowania powikłań krwotocznych. Dotyczy to szczególnie osób leczonych pochodnymi kumaryny [11, 12, 14]. Zwiększona tendencja do krwawienia może być związana z nacieczeniem ściany naczyniowej przez nowotwór, a także z małopłytkowością spowodowaną zajęciem szpiku przez proces nowotworowy lub będącą niepożądanym efektem leczenia przeciwnowotworowego (chemio- lub radioterapii). Szczególną trudność stanowi koagulopatia ze zużycia w przebiegu rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego [15].

#### DIAGNOSTYKA ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ U PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANĄ CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ

Ustalenie rozpoznania zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową w praktyce zazwyczaj nie jest łatwe [16]. Charakterystyczne objawy, takie jak bolesny obrzęk jednej lub obu kończyn dolnych, mogą być spowodowane nie tylko zakrzepicą, lecz także wieloma innymi zaburzeniami często występującymi w tej populacji: zajęciem węzłów chłonnych, obrzękiem limfatycznym, hipoalbuminemią, niewydolnością serca, obecnością guza miednicy utrudniającego odpływ żylny, mogą również stanowić powikłanie leczenia (farmakoterapii, np. steroidami, lub radioterapii). Warto podkreślić, że stwierdzenie występowania któregoś z wyżej wymienionych zaburzeń nie wyklucza współistnienia zakrzepicy. W badaniu przeprowadzonym przez Kirkową i wsp. zakrzepicę żył głębokich potwierdzono ultrasonograficznie u niemal połowy pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową i obrzękiem jednej lub obu kończyn dolnych [17]. Podobnie duszność, będąca obok tachykardii najczęstszym objawem zatorowości płucnej, u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową może wynikać z bardzo wielu przyczyn, m.in. niedokrwistości, wysięku w opłucnej, przerzutów do płuc, zapalenia płuc, limfangiozy płucnej czy zmęczenia mięśni oddechowych. Oznaczanie stężenia dimerów D w diagnostyce ŻChZZ u pacjentów z chorobą nowotworową jest nieprzydatne i niezalecane, ponieważ w tej popula-

cji jest ono często zwiększone niezależnie od obecności zakrzepicy. Z kolei prawidłowe stężenie tego parametru u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych nie stanowi podstawy do wykluczenia zakrzepicy. Nieinwazyjną i łatwo dostępną metodą stosowaną w diagnostyce zakrzepicy żyłnej jest ultrasonografia dopplerowska, jednak badanie to może być mniej użyteczne w przypadku nawrotu zakrzepicy lub zmian zlokalizowanych w miednicy [16]. Wielorzędowa tomografia spiralna klatki piersiowej wydaje się najbardziej odpowiednim badaniem potwierdzającym rozpoznanie zatorowości płucnej u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [10, 16].

#### PROFILAKTYKA I LECZENIE ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ U PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANĄ CHOROBA NOWOTWOROWĄ

U osób z zaawansowaną chorobą nowotworową i krótkim przewidywanym czasem przeżycia leczenie powinno być ukierunkowane bardziej na łagodzenie objawów i poprawę jakości życia niż na jego przedłużanie. Zapobieganie ŻChZZ i jej leczenie jest w tej populacji bardzo trudną, nierozstrzygniętą kwestią, wymagającą indywidualnej oceny i decyzji. Z jednej strony, poza niekorzystnym wpływem na długość życia, choroba ta wiąże się z występowaniem dokuczliwych i trudnych do złagodzenia objawów: obrzęku i bolesności kończyny w przypadku zakrzepicy żył głębokich, a także duszności, lęku i bólu w zatorowości płucnej. Leczenie środkami przeciwzakrzepowymi może zapobiec wystąpieniu tych dolegliwości lub spowodować ich szybkie ustąpienie. Z drugiej strony leczenie przeciwzakrzepowe wiąże się z koniecznością wstrzyknięć podskórnych (w przypadku HN lub HDCz) i/lub monitorowania układu krzepnięcia (HN i pochodne kumaryny), co stwarza dodatkowe obciążenie dla pacjenta. Kolejnym czynnikiem, który powinno się uwzględnić, jest wysoki koszt leczenia HDCz. Podjęcie decyzji co do stosowania profilaktyki lub leczenia przeciwzakrzepowego u osoby z zaawansowaną chorobą nowotworową jest tym bardziej trudne, że brakuje danych z badań klinicznych odnoszących się do tej populacji. W większości badań dotyczących skuteczności leków przeciwzakrzepowych pacjenci z chorobą nowotworową stanowili zdecydowaną mniejszość (10–15%), a do kryteriów wyłączenia należały krótki przewidywany czas przeżycia (< 3 miesięcy), niski poziom sprawności funkcjonalnej (ECOG > 2) i zaburzenia czynności nerek [15]. Pomimo tych zastrzeżeń heparyny drobnocząsteczkowe są zalecane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu ŻChZZ u pacjentów z zaawansowaną chorobą

nowotworową [18]. Wyniki badań jakościowych wskazują, że kilkumiesięczne leczenie HDCz jest akceptowane przez tych chorych mimo konieczności codziennych wstrzyknięć [19]. U osób z bardzo krótkim przewidywanym czasem przeżycia (dni lub tygodnie) bardziej odpowiednie będzie natomiast wyłącznie leczenie objawowe. Ostateczna decyzja co do strategii postępowania powinna również uwzględniać preferencje samego pacjenta.

#### WYTYCZNE PROFILAKTYKI PRZECIWKZRZEPOWEJ PAN-BIRMINGHAM

W 2011 r. ukazały się zaktualizowane wytyczne opracowane przez *Pan Birmingham Cancer Network*, dotyczące pierwotnej profilaktyki zakrzepicy żyłnej u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową przyjmowanych do szpitala lub hospicjum [20]. W wytycznych tych podkreślono, że przy podejmowaniu decyzji co do pierwotnej profilaktyki ŻChZZ powinno się mieć na celu przede wszystkim dobrą kontrolę objawów. Decyzja ta u każdego pacjenta powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem ryzyka i niedogodności związanych z leczeniem.

Przy przyjęciu do szpitala powinno się ocenić, czy u pacjenta nie występują przeciwwskazania do stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz czy należy do grupy, w odniesieniu do której udowodniono korzyści z profilaktyki przeciwzakrzepowej. Do czynników wykluczających zastosowanie profilaktyki zaliczono:

- obecność przeciwwskazań do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych,
- fazę umierania lub bardzo krótki przewidywany czas przeżycia,
- czynne krwawienie,
- stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych,
- wcześniejsze powikłania związane z leczeniem heparyną, np. trombocytopenię indukowaną heparyną (HIT),
- liczbę płytek < 50 tys./mm<sup>3</sup>.

Potencjalne korzyści z profilaktyki przeciwzakrzepowej zostały udowodnione u:

- pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego schorzenia, którzy z dużym prawdopodobieństwem wyzdrowieją:
  - zalecana profilaktyka do czasu pełnego uruchomienia, jednak nie dłużej niż 14 dni;
- pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym (laparotomia, laparoscopia, torakotomia) trwającym ponad 30 minut:
  - zalecana profilaktyka do czasu pełnego uruchomienia, jednak nie dłużej niż 14 dni;

- pacjentów po chirurgicznym leczeniu nowotworów w obrębie jamy brzusznej lub miednicy:
  - jeśli zabieg był nieradykalny, pacjent jest otyły lub ma w wywiadzie ŻChZZ, to zaleca się profilaktyczne stosowanie HDCz przez 28 dni;
- pacjentów po aloplastyce stawu biodrowego lub operacyjnym leczeniu złamania w obrębie biodra:
  - zaleca się profilaktyczne stosowanie HDCz (lub fondaparynuksu) przez 28 dni.

Potencjalnie korzyści z profilaktyki przeciwzakrzepowej mogą odnieść także osoby unieruchomione w ostatnim czasie oraz pacjenci z kompresją rdzenia lub złamaniem patologicznym, u których przewiduje się zwiększenie mobilności. Czas trwania profilaktyki powinien być ograniczony do 14 dni.

Przy podejmowaniu decyzji co do zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej należy wziąć pod uwagę nie tylko potencjalne korzyści i ryzyko związane z leczeniem, lecz także obciążenia wynikające z konieczności monitorowania leczenia (liczba płytek krwi, elektrolity i stężenie kreatyniny w surowicy) oraz preferencje pacjenta.

Lekiem z wyboru są heparyny drobnocząsteczkowe podawane w jednej dawce dziennej. Proponuje się enoksaparynę w dawce 40 mg lub 20 mg w przypadku osób ze znacznym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i małą masą ciała (< 45 kg u kobiet i < 57 kg u mężczyzn). Celowość profilaktyki powinna być rewidowana co 48 godzin.

Autorzy wytycznych stwierdzają natomiast, że nie ma dowodów na skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów hospitalizowanych, u których głównym czynnikiem ryzyka była choroba nowotworowa [21]. Korzyści ze stosowania wytycznych *Pan-Birmingham* (zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych przy jednoczesnym braku zwiększenia ryzyka krwawienia) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową dotąd nie zostały udokumentowane, a jednocześnie ich trafność poddawana jest krytycznej ocenie [22]. Należy oczekiwać dalszych badań i opracowania na tej podstawie bardziej szczegółowych rekomendacji.

## ZAKTUALIZOWANE POLSKIE WYTYCZNE PROFILAKTYKI I LECZENIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

W 2012 r. ukazały się zaktualizowane polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ [23]. Podkreślono w nich, że ryzyko ŻChZZ u osób z nowotworem złośliwym jest co najmniej średnie, a w przypadku zabiegu chirurgicznego – duże. U chorych leczonych ambulatoryjnie z guzem litym i dodatkowym czynnikiem ryzyka (ŻChZZ w wywiadzie, unieruchomienie, stosowanie inhibitorów angiogenezy) autorzy

wytycznych sugerują profilaktyczne stosowanie HDCz lub HN (zalecenie słabe). W wytycznych nie odniesiono się do profilaktyki i leczenia ŻChZZ u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

## NAWRÓT ZAKRZEPICY W TRAKCIE LECZENIA HEPARYNĄ DROBNOCZĄSTECZKOWĄ

Przyczyną nawrotu zakrzepicy podczas stosowania HDCz w dawce terapeutycznej może być bezpośrednia aktywacja trombiny przez substancje produkowane przez guz, z pominięciem czynnika Xa. W takiej sytuacji HDCz, będąca inhibitorem czynnika Xa, jest nieskuteczna. Wiąże się to ze złym rokowaniem. W leczeniu nawrotu zakrzepicy można zmienić sposób dawkowania na dwa razy dziennie (w celu uniknięcia wahań stężenia leku w surowicy) albo rozpocząć leczenie HN, która łączy się z antytrombiną III, tworząc kompleks inaktywujący trombinę (a także czynniki Xa, XIa i XIIa). Leczenie HN wiąże się jednak z koniecznością monitorowania czasu kaolinowo-protrombinowego (aPTT). W takiej sytuacji przydatne mogą być także nowe leki przeciwzakrzepowe, będące bezpośrednimi inhibitorami trombiny [15].

## NOWE LEKI PRZECIWXAKRZEPOWE

W ostatnim czasie do profilaktyki i leczenia ŻChZZ wprowadzono nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, o lepszym profilu bezpieczeństwa, bardziej stabilnej farmakokinetyce, mniejszej liczbie interakcji lekowych niż pochodne kumaryny i niewymagające monitorowania układu krzepnięcia podczas stosowania. Niektóre z tych leków zostały już zaaprobowane przez FDA w profilaktyce zakrzepicy po zabiegach ortopedycznych (dabigatran, rywaroksaban) i profilaktyce udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wady zastawkowej (dabigatran) [24].

**Eteksylan dabigatranu** (Pradaxa) jest prolekiem ulegającym hydrolizie do substancji czynnej – dabigatranu. Dabigatran jest bezpośrednim inhibitorem trombiny o szybkim początku działania i czasie półtrwania wynoszącym 12–14 godzin. Jest on wydalany głównie z moczem, w związku z czym jest przeciwwskazany u pacjentów ze znacznie upośledzoną czynnością nerek (GFR < 30 ml/min). Metabolizm tego leku przebiega bez udziału cytochromu P450, dzięki czemu prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji lekowych jest niewielkie. Pewne ryzyko interakcji wynika z faktu, że eteksylan dabigatranu jest substratem glikoproteiny P (gp-P). Leki będące induktorami lub inhibitorami gp-P mogą zmieniać jego wchłanianie, natomiast nie mają wpływu na metabolizm substancji czynnej – dabigatranu [25]. W związku z tym

przeciwwskazane jest stosowanie dabigatranu łącznie z ketokonazolem, itrakonazolem, cyklosporyną i takrolimusem, a ostrożność zaleca się w przypadku podawania tego leku łącznie z klarytromycyną, werapamillem, amiodaronem i chinidyną. Aktywatory gp-P, np. karbamazepina, dziurawiec, fenytoina i ryfampicyna, mogą osłabiać jego działanie [26]. Wchłanianie eteksyłanu dabigatranu może być też zmniejszone podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej, ponieważ jego absorpcja zależy od pH środowiska [25].

**Rywaroksaban** (Xarelto) jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Cechuje się on doskonałą biodostępnością, szybkim początkiem działania i stosunkowo małym ryzykiem interakcji lekowych. Rywaroksaban jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450, ponadto jest on substratem gp-P. Silne inhibitory CYP3A4 i gp-P (ketokonazol, ritonawir, klarytromycyna, erytromycyna) mogą nasilać, a induktory (rifampicyna, karbamazepina, dziurawiec, deksametazon) zmniejszać jego działanie [27]. Potencjalne interakcje dotyczą innych leków metabolizowanych z udziałem CYP3A4, m.in. kapecytabiny, sunitynibu, elotynibu i imatynibu [26]. Rywaroksaban jest wydalany z żółcią i przez nerki [27].

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych w niewyselekcjonowanych grupach pacjentów (RE-COVER, EINSTEIN-DVT) wskazują, że skuteczność dabigatranu i rywaroksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy jest co najmniej taka sama, jak warfaryny i HDCz, przy mniejszej liczbie powikłań krwotocznych [28, 29]. Należy jednak podkreślić, że zaledwie 10–12% osób włączonych do tych badań chorowało na nowotwór, przy czym byli to ludzie względnie młodzi (mediana wieku 55 lat) i z nieupośledzoną funkcją nerek (GFR > 50 ml/min). Na podstawie dostępnych danych trudno więc wyciągnąć wnioski odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [24].

## PIŚMIENNICTWO

- 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.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. i wsp. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339-2346.
- Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-579.
- Mandala M., Reni M., Cascinu S. i wsp. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 1660-1665.
- 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.
- Chew H.K., Wun T., Harvey D. i wsp. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-464.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. i wsp. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632-634.
- Rickles F.R., Patierno S., Fernandez P.M. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest* 2003; 124: 58S-68S.
- Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V. i wsp. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005; 105: 178-185.
- Khorana A.A., Streiff M.B., Farge D. i wsp. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4919-4926.
- 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.
- 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.
- Johnson M.U., Sproule M.W., Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol* 1999; 11: 105-110.
- Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. i wsp. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-1735.
- Noble S., Johnson M.J. Management of cancer-associated thrombosis in people with advanced cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2012; 2: 163-167.
- Noble S. The challenges of managing cancer related venous thromboembolism in the palliative care setting. *Postgrad Med J* 2007; 83: 671-674.
- Kirkova J., Oneschuk D., Hanson J. Deep vein thrombosis (DVT) in advanced cancer patients with lower extremity edema referred for assessment. *Am J Hosp Palliat Care* 2005; 22: 145-149.
- Noble S., Shelley M., Coles B. i wsp. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 577-584.
- Noble S.I., Finlay I.G. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med* 2005; 19: 197-201.
- NHS Pan Birmingham Cancer Network. Guideline for the primary prophylaxis for venous thromboembolism (VTE) in palliative patients with malignancy whose treatment is primarily palliative. <http://www.birminghamcancer.nhs.uk/staff/clinical-guidelines/supportive-and-palliative-care>.
- Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. i wsp. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-1948.
- Gillon S., Noble S., Ward J. i wsp. Primary thromboprophylaxis for hospice inpatients: who needs it? *Palliat Med* 2011; 25: 701-705.
- Zawilska K., Bała M., Błędowski P. i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012 (cz. I). *Med Prakt* 2012; 10: 38-57.
- Martin L.K., Bekaii-Saab T. Management of venous thromboembolism in patients with advanced gastrointestinal cancers: what is the role of novel oral anticoagulants? *Thrombosis* 2012; 2012: 758385.
- Horn J.R., Hansten P.D. Dabigatran: a new oral anticoagulant. *Pharmacy Times* <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2010/December2010/DrugInteractions-1210>.

26. Zawilska K., Bała M., Błędowski P. i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012 (cz. II). *Med Prakt* 2012; 11: 25-47.
27. Horn J.R., Hansten P.D. Rivaroxaban: a new oral anticoagulant. *Pharmacy Times* <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/February2012/Rivaroxaban-A-New-Oral-Anticoagulant>.
28. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. i wsp. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
29. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.