

# Wytyczne profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów leczonych operacyjnie

## **Tomasz Urbanek**

Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
Możliwy konflikt interesów: tak  
Wykłady edukacyjne: Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Aspen, Pfizer  
Członek Advisory Board: Sanofi, Aspen

## **Zbigniew Krasieński**

Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Poznański Uniwersytet Medyczny, Poznań  
Możliwy konflikt interesów: tak  
Wykłady edukacyjne: Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Aspen, Pfizer  
Członek Advisory Board: Sanofi, Pfizer

## **Maciej Kostrubiec**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Wojciech Sydor**

II Katedra Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków  
Możliwy konflikt interesów: tak  
Wykłady edukacyjne: Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, B. Braun, UCB Pharma, Baxter, Medycyna Praktyczna

## **Piotr Wysocki**

Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków  
Możliwy konflikt interesów: tak  
Członek Advisory Board: Sanofi, Aspen

## **Artur Antoniewicz**

Oddział Urologii, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Międzylesie  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Beata Begier-Krasieńska**

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Poznański Uniwersytet Medyczny, Poznań  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Wojciech Dyszkiewicz**

Klinika Torakochirurgii, Poznański Uniwersytet Medyczny, Poznań  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Jan Kulig**

Klinika Chirurgii Ogólnej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Piotr Ładziński**

Klinika Neurochirurgii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Janina Markowska**

Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Rodryg Ramlau**

Klinika Onkologii, Poznański Uniwersytet Medyczny, Poznań  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Piotr Rutkowski**

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa  
Możliwy konflikt interesów: tak  
Wykłady edukacyjne: Sanofi

## **Stefan Sajdak**

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Poznański Uniwersytet Medyczny, Poznań  
Możliwy konflikt interesów: nie

## **Damian Ziaja**

Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
Możliwy konflikt interesów: tak  
Członek Advisory Board: Sanofi

## **Krzysztof Ziaja**

Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
Możliwy konflikt interesów: tak  
Członek Advisory Board: Sanofi

Niniejszy dokument zaakceptowali przedstawiciele następujących towarzystw naukowych:

**Tomasz Zubilewicz** — prezes Polskiego Towarzystwa Flebologicznego

**Piotr Szopiński** — prezes Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej

**Grzegorz Oszkinis** — past-prezes Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej

**Rafał Niżankowski** — prezes Polskiego Towarzystwa Angiologicznego (Z prośbą o uwzględnienie następującego stanowiska:

„Akceptuję tekst wytycznych, mając pełne przekonanie o konieczności starannego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych, w szczególności o potrzebie powszechnego u tych chorych łączenia profilaktyki heparynowej ze stosowaniem w okresie zabiegu i okresie pooperacyjnym przerywnego ucisku pneumatycznego”).

Praca jest tłumaczeniem artykułu: Urbanek T, Krasieński Z, Kostrubiec M et al (2016) Venous thromboembolism prophylaxis in cancer patients — guidelines focus on surgical patients. *Acta Angiol*; 3: 71–102 (doi: 10.5603/AA.2016.0011. Należy cytować wersję pierwotną

**Adres do korespondencji:** Tomasz Urbanek, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice, e-mail: urbanek.tom@interia.pl

## Streszczenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), mimo że często występuje na różnych etapach rozwoju procesu nowotworowego, stanowi ciągle niedoceniany problem w populacji chorych onkologicznych. Terapia przeciwnowotworowa, zabiegi operacyjne czy znacznego stopnia zaawansowanie choroby nowotworowej to tylko niektóre czynniki ryzyka ŻChZZ, stanowiącej nadal jedną z najczęstszych przyczyn zgonu w populacji pacjentów onkologicznych. Zróżnicowanie ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz ryzyka powikłań, w tym powikłań krwotocznych, pomiędzy poszczególnymi grupami chorych onkologicznych sugeruje przeprowadzenie indywidualnej oceny ryzyka i postępowanie profilaktyczne zależne od sytuacji klinicznej konkretnego pacjenta. Uzasadnia to także stałą aktualizację wytycznych postępowania profilaktycznego proponowanego chorym onkologicznym. W dokumencie przedstawiono oparte na przeglądzie piśmiennictwa zasady postępowania profilaktycznego w populacji chorych onkologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki przeciwzakrzepowej w dyscyplinach zabiegowych.

**Słowa kluczowe:** żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, choroba nowotworowa, leczenie chirurgiczne schorzeń onkologicznych, profilaktyka przeciwzakrzepowa, terapia przeciwnowotworowa

Acta Angiol 2016; 22, 3: 103–136

## Preambuła

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) dotyczy różnych populacji pacjentów, wśród których chorzy z chorobą nowotworową stanowią grupę istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia zarówno zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), jak i zatorowości płucnej. Dostrzegając konieczność podjęcia działań, których celem jest ograniczenie liczby przypadków powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych onkologicznych, w dokumencie wytycznych przedstawiono oparte na aktualnej wiedzy medycznej informacje na temat wskazań i zasad prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów poddawanych leczeniu onkologicznemu, a w szczególności leczeniu chirurgicznemu z powodu schorzeń onkologicznych.

Przedstawione wytyczne dotyczące profilaktyki ŻChZZ odnoszą się do populacji pacjentów dorosłych leczonych z powodu schorzeń onkologicznych: zalecenia w nich zawarte nie dotyczą populacji pacjentów pediatrycznych.

Wytyczne są adresowane do lekarzy różnych specjalności oraz do innych pracowników medycznych biorących udział w diagnostyce i leczeniu chorych onkologicznych.

W trakcie opracowywania dokumentu przeanalizowano aktualne, dostępne dane naukowe i opublikowane wytyczne profilaktyki ŻChZZ obowiązujące w Polsce oraz w innych krajach, uwzględniając szczególnie zale-

cenia dotyczące chorych onkologicznych. Celem prac było stworzenie uniwersalnego dokumentu dotyczącego chorych onkologicznych leczonych w ramach zarówno podstawowej, jak i specjalistycznej opieki medycznej: dlatego zaproponowano zasady postępowania profilaktycznego odnoszące się do medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Autorzy dokumentu podjęli również starania, aby proponowane wytyczne w jak największym zakresie dostosować do możliwości i warunków systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Przedstawione zasady odzwierciedlają stanowisko autorów dotyczące najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, powinny być jednak interpretowane w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej. Wytycznych stanowiących treść poniższego dokumentu nie należy traktować jako bezwzględnego nakazu i standardu postępowania lekarskiego. Są one, podobnie jak inne wytyczne, przede wszystkim wskazówką mającą umożliwić i ułatwić podejmowanie racjonalnych decyzji klinicznych dotyczących profilaktyki i leczenia ŻChZZ u chorych onkologicznych. Dokument oparty jest na dostępnych w czasie jego przygotowywania doniesieniach naukowych: w przekonaniu autorów będzie wymagać w przyszłości aktualizacji zgodnie z publikowanymi doniesieniami i wynikami badań.

Katowice, 1 sierpnia 2016 r.

## Metodyka i klasyfikacja zaleceń

W trakcie pracy nad treścią dokumentu przeanalizowano dostępne piśmiennictwo, a podczas formułowania poszczególnych rekomendacji wykorzystano definicje zgodne z dokumentem GRADE Working Group (*The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation Scale*). Wymienionym w tekście zaleceniom przyznano poziom rekomendacji silny (1) lub słaby (2), uzupełniając go określeniami odnoszącymi się do jakości danych, na podstawie których zalecenia formułowano [1–3]. W przypadku rekomendacji określanych jako silne autorzy dokumentu, opierając się na analizie wyników prawidłowo zaplanowanych i wykonanych badań, są zdania, że zastosowanie określonego postępowania wykazuje istotne korzyści w stosunku do jego niezastosowania (poziom zaleceń 1 — „zalecamy”). W przypadku zaleceń słabych (poziom zaleceń 2 — „sugerujemy”) autorzy dokumentu wyrażają opinię, że proponowane postępowanie może najprawdopodobniej mieć przewagę wobec jego niezastosowania, jednak nie ma badań klinicznych odpowiedniej jakości wspierających słuszność tego podejścia, co nie pozwala w sposób jednoznaczny określić korzystnych i niekorzystnych następstw takiego postępowania — zalecenia te należy zatem uważać za sugestię dotyczącą postępowania klinicznego.

Zgodnie z sugestiami zawartymi w dokumencie GRADE wytyczne opatrzone zaleceniami A oparte są na doniesieniach, które są wystarczające dla ich sformułowania, i wydaje się, że dalsze badania nie będą miały istotnego wpływu na zmianę tych rekomendacji. W przypadku danych określanych literą B dalsze badania mogą mieć wpływ na zmianę stanowiska dotyczącego zagadnienia, a tym samym na zmianę rekomendacji. W przypadku rekomendacji z poziomu C dalsze badania mogą przynieść istotne zmiany dotyczące stanowiska ze względu na bardzo niską jakość dostępnych danych.

Poziom rekomendacji wytycznych:

1A — Rekomendacja silna, doniesienia EBM\* wysokiej jakości;

1B — Rekomendacja silna, doniesienia EBM średniej jakości;

1C — Rekomendacja silna, doniesienia naukowe niskiej lub bardzo niskiej jakości;

2A — Rekomendacja słaba, doniesienia EBM wysokiej jakości (dalsze badania prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na zmianę sugerowanego sposobu postępowania);

2B — Rekomendacja słaba, doniesienia EBM średniej jakości (dalsze badania mogą mieć wpływ na zmianę sugerowanego sposobu postępowania);

2C — Rekomendacja słaba, doniesienia naukowe niskiej lub bardzo niskiej jakości (dalsze badania najprawdopodobniej wpłyną na sugerowane postępowanie w określonych sytuacjach klinicznych).

Autorzy dokumentu dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego profilaktyki i leczenia chorych onkologicznych, wykorzystując dane z bazy Medline z okresu od 1 stycznia 1995 roku do 31 stycznia 2016 roku. W analizie piśmiennictwa wykorzystano dostępne badania z randomizacją, badania prospektywne, badania retrospektywne oraz metaanalizy, przeglądy systemowe i opublikowane wytyczne zarówno krajowe, jak i zagraniczne dotyczące profilaktyki i leczenia ŻChZZ, w tym jej profilaktyki u chorych onkologicznych [4–31].

## Rozdział I. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej — zasady ogólne

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (m.in. „Wytyczne Polskie profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej — 2012”, „Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines — 2012”) autorzy wytycznych dotyczących populacji chorych onkologicznych podtrzymują ogólne zalecenia profilaktyki przeciwzakrzepowej sformułowane w wymienionych dokumentach [13, 14].

### Zalecenie 1.1

Zaleca się opracowanie i wdrożenie wytycznych profilaktyki ŻChZZ w każdym szpitalu, oddziale i/lub ośrodku, w którym konsultowani i leczeni są chorzy narażeni na ryzyko ŻChZZ [1A].

### Zalecenie 1.2

Zaleca się przygotowanie wytycznych profilaktyki ŻChZZ w formie pisemnej lub elektronicznej jako wytycznych postępowania obowiązującego w danym ośrodku [1C].

### Zalecenie 1.3

Zaleca się stosowanie leków antykoagulacyjnych w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ zgodnie z zaleceniami producenta i dokumentami rejestracyjnymi leków [1C].

### Zalecenie 1.4

U chorych z wysokim ryzykiem krwawienia każdorazowo należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z prowadzeniem profilaktyki przeciwzakrzepowej, a w sytuacji uzasadnionej klinicznie zastosować mechaniczne metody profilaktyki do czasu, gdy zmniejszenie

\*EBM (*evidence-based medicine*) — medycyna oparta na faktach

ryzyka krwawienia pozwoli wdrożyć profilaktykę farmakologiczną [1A].

### Komentarz

Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych i zróżnicowanie dotyczące charakterystyki populacji leczonych w poszczególnych ośrodkach/oddziałach, zarówno w zakresie rodzaju prowadzonej terapii, jak i występujących w danej grupie pacjentów czynników ryzyka, uzasadniona jest każdorazowa indywidualizowana ocena ryzyka ŻChZZ. Jednocześnie duże różnice pomiędzy populacjami leczonych chorych skłaniają do opracowania dla określonej grupy pacjentów w każdym ośrodku protokołu profilaktyki przeciwzakrzepowej uwzględniającej specyfikę leczonej populacji i metody terapii. Protokół ten powinien zostać przygotowany w formie pisemnej lub elektronicznej i powinien uwzględniać zarówno zalecenia dotyczące oceny ryzyka i profilaktyki ŻChZZ, jak i aktualne rejestracje dostępnych i stosowanych w tym wskazaniu leków. W ustalaniu zasad profilaktyki przeciwzakrzepowej w ośrodku należy uwzględnić aktualne wytyczne i indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ryzyka krwawienia związanego z prowadzonym leczeniem i potencjalnymi powikłaniami profilaktyki farmakologicznej w określonej grupie pacjentów.

## Rozdział 2. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych onkologicznych leczonych operacyjnie

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa indukowana jest często w naturalnym przebiegu choroby nowotworowej [32]. Podejmowane próby leczenia, zwłaszcza leczenia zabiegowego, jednocześnie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia tego powikłania [4, 9, 10, 14, 15, 32, 33]. Zabieg chirurgiczny wpływa na ryzyko powstania zakrzepicy wieloczynnikowo: znaczenie ma zarówno uszkodzenie tkanek w wyniku działań chirurgicznych, jak i okołozabiegowe unieruchomienie, substytucja krwi i osocza, wentylacja z dodatnim ciśnieniem, obecność potencjalnych ognisk infekcji czy cewników w żyłach centralnych [14, 34–39].

Występowanie choroby nowotworowej u chorego kwalifikowanego do leczenia chirurgicznego trzykrotnie zwiększa ryzyko ŻŻG i dwukrotnie ryzyko zatorowości płucnej w porównaniu z takim samym zabiegiem wykonywanym u pacjenta bez nowotworu złośliwego [34, 35, 40–44]. Większość pacjentów z chorobą nowotworową kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego ze wskazań onkologicznych należy uznać za populację chorych obarczonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem rozwoju pooperacyjnej ŻŻG i/lub zatorowości płucnej [4, 14, 15]. Zwiększone ryzyko

znajduje odzwierciedlenie również w proponowanych modelach oceniających ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, między innymi w proponowanej przez Capriniego skali oceny okołoperacyjnego ryzyka ŻChZZ, w której obecność nowotworu złośliwego odpowiada 2 punktom (tab. 1) [15, 45–47].

W świetle obecnej wiedzy w przypadku ewaluacji ryzyka ŻChZZ bardzo ważne jest również uwzględnienie obecności innych czynników ryzyka, szczególnie związanych z obecnością chorób współistniejących oraz sytuacji klinicznych powodujących wzrost ryzyka ŻChZZ (otyłość, przedłużające się unieruchomienie, obecność żyłaków, terapia hormonalna, przebyty udar mózgu z porażeniem, przebyty epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i inne) [14, 15, 48]. Należy podkreślić, że obecnie za czynniki ryzyka ŻChZZ uznaje się choroby do niedawna uważane za domenę dyscyplin niezabiegowych, takie jak zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia czy zapalne choroby jelit [14, 15, 21]. Należy również pamiętać o innych potencjalnych czynnikach ryzyka, takich jak infekcja po zabiegu operacyjnym — obecność ropnia wewnątrzbusznego lub innego zakażenia miejsca operowanego po zabiegu w obrębie jelita grubego lub innej ostrej infekcji, które mogą zwiększać ryzyko ŻChZZ [15, 49–51]. Merkow i wsp., analizując częstość występowania pooperacyjnej ŻŻG u chorych onkologicznych (populacja 44 656 chorych z 9 typami nowotworów), udokumentowali, że aż 33,4% przypadków ŻChZZ wystąpiło nie bezpośrednio po zabiegu, ale dopiero po wypisaniu ze szpitala (przy różnym odsetku pacjentów z ŻŻG w zależności od rodzaju leczonego nowotworu) [52]. Za inne czynniki w istotny sposób wpływające na wystąpienie ŻChZZ w tej grupie chorych uznano: wiek  $\geq 65$  lat, obecność zmian przerzutowych, wysoki indeks masy ciała (BMI, *body mass index*), trombocytozę powyżej 400 000, stężenie albumin  $< 3$  g/dl oraz czas trwania operacji ponad 2 godziny. Przypadki ŻChZZ obserwowano częściej u chorych operowanych z powodu raka przewodu pokarmowego, płuc, prostaty oraz w przypadku zabiegów dotyczących jajnika/macicy. Istotny jest również fakt sześciokrotnie wyższej śmiertelności w przypadku pacjentów, u których wystąpił epizod ŻChZZ [52]. O istotnym ryzyku wystąpienia ŻChZZ w dłuższym czasie po operacji onkologicznej (po wypisaniu ze szpitala) informują również inni autorzy. Alsubaie i wsp., analizując retrospektywnie wyniki 6612 „dużych” zabiegów onkologicznych w obrębie jamy brzusznej i miednicy, zidentyfikowali 4,05% przypadków objawowej ŻChZZ w czasie do 90 dni po zabiegu, z których 47,5% rozpoznano po wypisaniu chorego ze szpitala [53]. W aspekcie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych znaczenie może mieć też wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa,

**Tabela 1.** Zmodyfikowana skala Capriniego do oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych chirurgicznych [wg 15]

1 pkt	2 pkt	3 pkt	5 pkt
Wiek 41–60 lat Mały zabieg operacyjny BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> Obrzęk kończyn dolnych Żylaki kończyn dolnych Cięża lub okres połogu Przebyte niewyjaśnione lub nawykowe poronienia Doustna antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza Sepsa (< 1 miesiąc) Poważna choroba płuc, w tym zapalenie płuc (< 1 miesiąc) Zaburzenia czynności płuc Świeży zawał serca Zaostrzenie lub rozpoznanie niewydolności serca (< 1 miesiąc) Choroba zapalna jelit w wywiadzie Chory leczony zachowawczo, pozostający w łóżku	Wiek 61–74 lat Zabieg artroskopowy Duży zabieg chirurgiczny (> 45 min) Zabieg laparoskopowy (> 45 min) <b>Nowotwór złośliwy</b> Pozostawanie w łóżku (> 72 godz.) Unieruchomienie gipsowe Cewnik w żyłę centralnej	Wiek ≥ 75 lat Przebyta ŻChZZ ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym Czynniki V Leiden Mutacja G20210A genu protrombiny Antykoagulant toczniowy Przeciwciała antykardiolipinowe Przeciwciała anty-β <sub>2</sub> -GPI Zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy Małopłytkowość poheparynowa (HIT) Inna wrodzona lub nabyta trombofilia	Udar mózgu (< 1 miesiąc) Planowa alloplastyka stawu Złamanie kości miednicy, kości udowej lub kości podudzia Uszkodzenie rdzenia kręgowego (< 1 miesiąc)

Ostre uszkodzenie rdzenia kręgowego (< 1 miesiąc); BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; HIT (*heparin-induced thrombocytopenia*) — małopłytkowość poheparynowa  
 Punkcja: 0 pkt — ryzyko bardzo małe; 1–2 pkt — ryzyko małe; 3–4 pkt — ryzyko średnie; ≥ 5 pkt — ryzyko duże

między innymi chemio- i radioterapia przedoperacyjna, zwiększająca ogólne ryzyko zakrzepicy [54].

Z ryzykiem zakrzepicy i ŻChZZ wiążą się nie tylko zabiegi onkologiczne w obrębie jamy brzusznej, miednicy czy klatki piersiowej. Doniesienia na temat występowania epizodów ŻChZZ dotyczą także innych zabiegów onkologicznych z zakresu chirurgii szyi i głowy, w tym zabiegów chirurgii szczękowo-twarzowej czy powszechnie wykonywanych onkologicznych zabiegów w obrębie gruczołu piersiowego [55–60]. Jak podają Tran i wsp., ryzyko jawnej klinicznie ŻChZZ w populacji 49 028 pacjentów poddanych mastektomii wyniosło 0,23% [58]. Zbliżone dane sugerujące występowanie 0,19% przypadków objawowej ŻChZZ, 0,12% zatorowości płucnej i 0,28% ŻChZZ w ciągu 30 dni po onkologicznych operacjach gruczołu piersiowego przedstawili De Martino i wsp. [59]. Lovely i wsp. informują o 0,5% przypadków ŻChZZ u chorych poddanych operacji gruczołu piersiowego z przyczyn onkologicznych [60]. Autorzy wymienionych prac zwracają również uwagę na potencjalne, inne niż sama choroba nowotworowa, czynniki ryzyka w tej populacji chorych [58–60].

Skuteczność małych dawek heparyny niefrakcjonowanej (LDUH, *low doses of unfractionated heparin*) w profilaktyce ŻChZZ u chorych chirurgicznych wysokiego ryzyka jest udokumentowana od wielu lat. Jednak w codziennej praktyce klinicznej (także z czysto praktycznych względów) ta profilaktyka ma coraz mniejsze znaczenie w porównaniu z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) [61–70]. W kontrolowanych badaniach z randomizacją porównujących LMWH ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej (LDUH) podawanymi chorym poddawanym zabiegom onkologicznym obie metody wykazują dużą i porównywalą skuteczność [68, 71]. W metaanalizie oceniono 16 prospektywnych badań klinicznych (12 890 pacjentów) porównujących skuteczność heparyny niefrakcjonowanej i drobnocząsteczkowej w zapobieganiu ŻChZZ w okresie okołoperacyjnym u chorych onkologicznych [72]. Zastosowanie LMWH w porównaniu z zastosowaniem LDUH wiązało się z podobną śmiertelnością (ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 0,89, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,74–1,08),

podobną częstością występowania zatorowości płucnej (RR = 0,73, 95% CI: 0,34–1,54) i objawowej ŻŻG (RR = 0,50, 95% CI: 0,2–1,28) oraz podobną częstością występowania dużych powikłań krwotocznych (RR = 0,85, 95% CI: 0,52–1,37) [72].

W przypadku wykorzystania w profilaktyce przeciwzakrzepowej w chirurgii onkologicznej heparyn drobnocząsteczkowych lub heparyny niefrakcjonowanej (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi i wykonanymi badaniami) profilaktyka farmakologiczna powinna być rozpoczynana przed zabiegiem operacyjnym [4, 9, 68, 70]. Nie są na razie dostępne doniesienia dotyczące badań czy rejestracji nowych doustnych leków antykoagulacyjnych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w chirurgii i chirurgii onkologicznej.

Oprócz czasu rozpoczęcia profilaktyki istotnymi zagadnieniami związanymi z właściwym prowadzeniem okołoperacyjnej profilaktyki ŻChZZ u chorych onkologicznych są dawka i czas trwania profilaktyki w przypadku stosowania heparyn drobnocząsteczkowych. Autorzy dokumentu uważają, że należy stosować się do dokumentów rejestracyjnych poszczególnych preparatów i podawać dostępne preparaty zgodnie z zaleceniami producenta. W przypadku preparatów LMWH, dostępnych w różnych dawkach profilaktycznych dla chorych chirurgicznych umiarkowanego i wysokiego ryzyka, istnieją poparte badaniami zalecenia dotyczące stosowania wyższych dawek profilaktycznych u chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. W badaniu obejmującym 1375 chorych, z których 70% stanowili chorzy na nowotwór złośliwy, profilaktyczna dawka dalteparyny 5000 j. była skuteczniejsza w zapobieganiu pooperacyjnej ŻChZZ niż dawka 2500 j. (pooperacyjna ŻChZZ 8,5% vs. 14,9%,  $p < 0,001$ ) [73].

Przeprowadzono jedynie nieliczne, oparte na randomizacji, badania porównujące różne preparaty LMWH w tym wskazaniu. W badaniu SAVE-ABDO, w którym ponad 80% z 4414 chorych stanowili pacjenci poddawani dużym operacjom w obrębie jamy brzusznej z powodu choroby nowotworowej, chorzy byli randomizowani do grupy otrzymującej enoksaparynę lub semuloparynę w profilaktyce przeciwzakrzepowej rozpoczynanej przed zabiegiem. Punkty końcowe zdefiniowane w tym badaniu jako epizod ŻChZZ lub zgon wystąpiły u 5,5% chorych otrzymujących enoksaparynę i 6,3% otrzymujących semuloparynę (iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 1,16, 95% CI: 0,84–1,59) przy mniejszym odsetku powikłań krwotocznych w grupie otrzymującej semuloparynę [74]. W badaniu porównującym skuteczność nadroparyny i enoksaparyny w dawkach profilaktycznych (nadroparyna 2850 j. anty-Xa, enoksaparyna 4000 j. anty-Xa) u chorych chirurgicznych z rakiem jelita grubego i odbytnicy ob-

jawową lub bezobjawową ŻŻG lub zatorowość płucną do 12. dnia obserwacji rozpoznano odpowiednio u 15,9% i 12,6% operowanych (RR = 1,27, 95% CI: 0,93–1,74,  $p = \text{NS}$ ) przy mniejszej częstości dużych powikłań krwotocznych w grupie leczonej nadroparyną (7,3% vs. 11,5%,  $p < 0,05$ ). Z punktu widzenia metodologii tego badania należy jednak zwrócić uwagę na odbiegający od obecnej rejestracji czas podania enoksaparyny w dawce 40 mg (2 godziny przed zabiegiem zamiast obecnie zalecanych 12 godzin) [75]. Porównanie stosowanych raz dziennie przez 5–9 dni dalteparyny w dawce 5000 j. anty-Xa z fondaparinuksem 2,5 mg dokumentuje porównywalne wskaźniki korzyść/ryzyko dla obu preparatów w przypadku profilaktyki u chorych ogólnochirurgicznych [76]. Jak na razie brakuje badań z fondaparinuksem opartych na randomizacji, dedykowanych populacji chorych chirurgicznych operowanych wyłącznie ze wskazań onkologicznych — w dotychczasowych badaniach tego rodzaju pacjenci stanowili jedynie niewielką część badanych [76, 77].

W większości przywołanych badań profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych poddawanych dużym zabiegom operacyjnym w obrębie jamy brzusznej i miednicy, w tym chirurgii onkologicznej, stosowana była zwykle do 7–10 dni po zabiegu operacyjnym: w świetle obecnej wiedzy ten czas może się okazać zbyt krótki [4, 14, 32, 33]. Wnioski z randomizowanych badań klinicznych dotyczących przedłużonej do 4 tygodni profilaktyki pierwotnej ŻChZZ po zabiegach chirurgicznych (ENOXACAN II — profilaktyka przedłużona po dużych zabiegach onkologicznych w obrębie jamy brzusznej i miednicy, FAME — profilaktyka przedłużona w przypadku rozległych zabiegów w obrębie jamy brzusznej i miednicy) wskazują na potencjalne korzyści ze wspomnianego postępowania u chorych chirurgicznych zagrożonych wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych [78, 79]. W obu wymienionych badaniach stosowanie przez 4 tygodnie profilaktyki przeciwzakrzepowej polegającej na podawaniu LMWH okazało się skuteczne w redukcji częstości ŻChZZ w porównaniu ze standardowym czasem trwania profilaktyki, nie powodując wzrostu odsetka powikłań krwotocznych [78, 79]. Obecnie za racjonalne należy uznać przedłużenie czasu stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LMWH (do 4 tygodni) u chorych poddawanych dużym operacjom z zakresu chirurgii onkologicznej w obrębie jamy brzusznej i/lub miednicy nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych [78–82].

Szybkie i agresywne uruchomienie pacjenta po zabiegu to obecnie standard postępowania chirurgicznego. W okresie okołozabiegowym często stosowane są również inne mechaniczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej. Szereg dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących chorych leczonych chirurgicz-

nie podkreśla korzystny wpływ metod mechanicznych na redukcję występowania ŻŻG w tej grupie chorych [14]. Większość tych badań dotyczy jednak mieszanych grup pacjentów, zarówno pod względem ryzyka, jak i wskazań do leczenia operacyjnego, a doniesienia dotyczące homogennych grup chorych onkologicznych są nieliczne [77, 83–87].

Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem (m.in. z większością dotychczas opublikowanych zaleceń) mechaniczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej nie powinny być stosowane jako pojedyncza metoda u chorych wysokiego ryzyka ŻChZZ, jeśli u pacjenta nie występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych będące przeciwwskazaniem do profilaktyki farmakologicznej [4, 9, 14, 15]. Z drugiej strony, dołączenie mechanicznych metod profilaktyki, w szczególności przerywanego ucisku pneumatycznego (IPC, *intermittent pneumatic compression*), może mieć korzystny wpływ na redukcję powikłań zakrzepowych u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka ŻChZZ kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego [4, 9, 14, 15]. W metaanalizie 25 prospektywnych badań klinicznych z randomizacją porównano wyniki profilaktyki przeciwzakrzepowej prowadzonej z jednoczesnym leczeniem uciskowym i antykoagulacją z profilaktyką opartą na stosowaniu tylko jednego rodzaju profilaktyki u chorych chirurgicznych [88]. W świetle wyników tego opracowania uzupełnienie farmakologicznej profilaktyki ŻChZZ o metody mechaniczne zmniejsza ryzyko ŻŻG o 49%. Należy jednak mieć na uwadze potencjalny wzrost ryzyka powikłań krwotocznych w przypadku stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Dodanie do profilaktyki mechanicznej profilaktyki farmakologicznej zmniejszyło ryzyko ŻŻG o 44% przy wzroście ryzyka krwawienia (RR = 1,74, 95% CI: 1,29–2,34) [88].

## Onkologiczna chirurgia laparoskopowa

Dane dotyczące badań nad skutecznością profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku zabiegów laparoskopowych u chorych onkologicznych są ograniczone [89–91]. Xie i wsp. w metaanalizie wyników 9 badań klinicznych z randomizacją obejmujących 2606 przypadków raka jelita grubego i odbytnicy poddanych leczeniu operacyjnemu nie stwierdzili różnicy w częstości występowania ŻŻG między grupą pacjentów leczonych zabiegami otwartymi i laparoskopowymi [91].

Wytyczne SAGES (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*) dotyczące chorych poddawanych zabiegom chirurgii laparoskopowej, podobnie jak aktualne wytyczne innych towarzystw naukowych, podkreślają brak odpowiedniej jakości prospektywnych badań klinicznych dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych operowanych la-

paroskopowo [9, 14, 92]. Wśród czynników związanych bezpośrednio z zabiegiem laparoskopowym i wpływających na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowych wymienia się operacje laparoskopowe w obrębie miednicy i zabiegi laparoskopowe o długim czasie trwania (ponad godzinę) [92]. Ponadto każdorazowo w całościowej ocenie ryzyka ŻChZZ należy uwzględnić czynniki związane z obecnością choroby nowotworowej, leczeniem przeciwnowotworowym oraz pozostałe czynniki ryzyka ŻChZZ występujące u chorego [9, 14, 92].

Ze względu na niewielką liczbę prac dotyczących sposobu i optymalnego czasu trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych laparoskopowym zabiegom onkologicznym obecnie możliwa jest jedynie implementacja zaleceń dotyczących otwartych zabiegów chirurgicznych. Korzyści z przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej przynajmniej u części chorych operowanych laparoskopowo z powodów onkologicznych potwierdza badanie Vedovati i wsp. obejmujące 225 chorych poddanych laparoskopowej chirurgii kolorektalnej [93]. Chorych randomizowano do grupy otrzymującej farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową przez  $8 \pm 2$  dni lub do grupy otrzymującej profilaktykę przedłużoną do 4 tygodni. Skuteczność profilaktyki weryfikowano badaniem ultrasonograficznym układu żylnego kończyn dolnych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości powikłań krwotocznych między grupami, natomiast przedłużenie profilaktyki przeciwzakrzepowej do 4 tygodni istotnie zmniejszyło częstość ŻŻG potwierdzonej ultrasonograficznie (9,7% w grupie profilaktyki krótkoterminowej vs. 0% w grupie pacjentów otrzymujących profilaktykę przedłużoną) [93].

## Zalecenia

### Profilaktyka żylna choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych onkologicznych leczonych operacyjnie

#### Zalecenie 2.1

W przypadku wszystkich chorych z chorobą nowotworową poddawanych zabiegom chirurgicznym zaleca się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ocenę aktualnego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

#### Zalecenie 2.2

W przypadku wszystkich chorych z chorobą nowotworową poddawanych dużym zabiegom onkologicznym w obrębie jamy brzusznej i miednicy zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem profilaktycznych dawek LMWH lub LDUH ( $3 \times 5000$  j.), jeśli nie występują przeciwwskazania, w tym przeciwwskazania w postaci aktywnego krwawienia lub dużego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

### Zalecenie 2.3

W przypadku chorych z aktywną chorobą nowotworową i wysokim ryzykiem ŻChZZ poddawanych innym zabiegom chirurgicznym, u których nie występuje wysokie ryzyko poważnych powikłań krwotocznych, zaleca się stosowanie profilaktyki farmakologicznej z użyciem LMWH w dawce adekwatnej do ryzyka ŻChZZ lub stosowanie LDUH w dawce 5000 j. co 8 godzin (s.c.) [1A].

### Zalecenie 2.4

Jeśli nie występuje duże ryzyko poważnych powikłań krwotocznych, w przypadku chorych z chorobą nowotworową i umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ poddawanych innym niż duże zabiegi chirurgiczne procedurom operacyjnym i zabiegowym zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LMWH lub LDUH zgodnie z aktualną oceną ryzyka wystąpienia ŻChZZ oraz obowiązującymi rejestracjami leków [1B].

### Zalecenie 2.5

W przypadku kwalifikowanych do leczenia operacyjnego chorych z chorobą nowotworową, u których występuje duże i bardzo duże ryzyko ŻChZZ, sugeruje się dołączenie do profilaktyki farmakologicznej metod mechanicznych, najlepiej przerywanego ucisku pneumatycznego [2C].

### Zalecenie 2.6

W przypadku chorych chirurgicznych z chorobą nowotworową, u których ryzyko krwawienia nie jest istotnie podwyższone, nie rekomenduje się stosowania mechanicznych metod profilaktyki jako jedynego (z pominięciem profilaktyki farmakologicznej) rodzaju profilaktyki przeciwzakrzepowej [1B].

### Zalecenie 2.7

W przypadku chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym obciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych lub chorych, u których występują przeciwwskazania do profilaktyki farmakologicznej wynikające z czynnego krwawienia lub dużego ryzyka jego nawrotu, należy rozważyć stosowanie profilaktyki mechanicznej, najlepiej przerywanego ucisku pneumatycznego, co najmniej do momentu zmniejszenia ryzyka krwawienia i rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej [2C].

### Zalecenie 2.8

U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu nowotworu złośliwego profilaktyka powinna

być kontynuowana przynajmniej przez 7–10 dni [2B]. W przypadku chorych poddanych dużym operacjom z zakresu chirurgii onkologicznej w obrębie jamy brzusznej i/lub miednicy, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, u których występują czynniki ryzyka zakrzepicy, takie jak przedłużające się unieruchomienie, otyłość, ŻChZZ w wywiadzie lub inne, zaleca się przedłużone stosowanie profilaktyki farmakologicznej (4 tygodnie) z użyciem LMWH [2B]. W pozostałych przypadkach decyzję dotyczącą przedłużenia czasu profilaktyki należy podejmować indywidualnie, oceniając korzyści i ryzyko tego postępowania [2C].

### Zalecenie 2.9

W przypadku zabiegów onkologicznych w obrębie jamy brzusznej i miednicy wykonywanych techniką laparoskopową sugeruje się stosowanie każdorazowo indywidualnej oceny ryzyka ŻChZZ [1A] oraz takich samych schematów profilaktyki przeciwzakrzepowej, jak w przypadku chorych operowanych przy wykorzystaniu laparotomii wykonywanej ze wskazań onkologicznych [2C].

### Zalecenie 2.10

W przypadku chorych chirurgicznych z chorobą nowotworową, u których występuje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie zaleca się implantacji filtra do żyły głównej dolnej jako pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej [2C].

## Rozdział 3. Zalecenia szczegółowe w wybranych dyscyplinach zabiegowych w przypadku zabiegów operacyjnych u chorych onkologicznych

Przedstawione w rozdziale 2 wytyczne dotyczące chorych chirurgicznych operowanych ze wskazań onkologicznych zawierają oparte na analizie piśmiennictwa zasady postępowania profilaktycznego w chirurgii onkologicznej. W implementacji praktycznej proponowanych wytycznych konieczne jest jednak uwzględnienie w każdym przypadku charakterystyki leczonej populacji chorych oraz odmienności wynikających z różnic dotyczących ryzyka krwawienia i rodzaju wykonywanych zabiegów w poszczególnych grupach leczonych chorych. Aby udostępnić wytyczne w jak najbardziej praktycznej wersji, autorzy zaleceń przeanalizowali dostępne piśmiennictwo, proponując szczegółowe wytyczne dla chorych operowanych ze wskazań onkologicznych w wybranych specjalnościach zabiegowych: chirurgii klatki piersiowej, ginekologii, neurochirurgii i urologii.



### 3.1. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych poddawanych zabiegom torakochirurgicznym ze wskazań onkologicznych

Rak płuc jest jednym z nowotworów związanych z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, a chorych poddawanych rozległym zabiegom resekcyjnym w obrębie klatki piersiowej (w tym zabiegom rozległych resekcji płuca, pneumonektomii, resekcji płuca i opłucnej czy resekcji przełyku ze wskazań onkologicznych) należy zaliczyć do grupy wysokiego ryzyka ŻChZZ [14, 94–97]. Z drugiej strony, ze względu na ograniczoną liczbę i jakość dostępnych doniesień, dane na temat skuteczności i ryzyka stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych zabiegom torakochirurgicznym są ograniczone, a formułowane zalecenia opierają się w dużej mierze na doniesieniach odnoszących się do zabiegów z zakresu chirurgii ogólnej [14, 15].

W badaniach opartych na ocenie retrospektywnej występowania ŻChZZ klinicznie jawne przypadki tej choroby u chorych poddawanych chirurgii klatki piersiowej stwierdzano u 1,2–5,2%, przy wyższym odsetku rozpoznawanych przypadków ŻChZZ u chorych z rakiem płuca [94, 95]. W badaniu Dentali i wsp. dotyczącym 693 torakotomii związanych z rakiem płuca pomimo rutynowego stosowania profilaktyki z użyciem LDUH lub LMWH objawową ŻChZZ rozpoznano u 1,7% pacjentów, w tym zator tętnicy płucnej (ZTP) u 1,3% operowanych, a śmiertelny ZTP u 0,6% [98]. Kalweit i wsp. w badaniu oceniającym wyniki leczenia 1735 chorych poddanych resekcji płuca z powodu nowotworu rozpoznanie sekcyjne śmiertelnego ZTP potwierdzili u 1,2% pacjentów, pomimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u większości badanych osób [99]. Podobne dane otrzymano w innej retrospektywnej analizie, w której trzymiesięczne ryzyko wystąpienia klinicznie jawnej ŻChZZ u 13 000 chorych poddawanych rozległym resekcjom płuca z powodu choroby nowotworowej wyniosło 1,6% [100].

Odsetek przypadków ŻChZZ w badaniach prospektywnie oceniających występowanie ŻChZZ po zabiegach onkologicznych chirurgii klatki piersiowej wydaje się istotnie wyższy [14, 95, 101, 102]. Hachey i wsp. donoszą o 5,2% przypadków zdiagnozowanej ŻChZZ u chorych po zabiegach resekcyjnych w obrębie klatki piersiowej z powodu nowotworu płuca do 60 dni po operacji, z których 1/3 rozpoznano po wypisaniu chorego ze szpitala [103]. W prospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym 336 chorych podanych pneumonektomii z powodu choroby nowotworowej ryzyko objawowej ŻChZZ wyniosło 7,4%, pomimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej z uży-

ciem LDUH i przerywanego ucisku pneumatycznego [104]. Weder i wsp. w badaniu oceniającym wyniki 176 pneumonektomii z powodu raka płuca przeprowadzonych po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej zaobserwowali 3% zgonów, z których 1/2 wiązała się z wystąpieniem zatorowości płucnej [102]. W badaniu Sugarbakera i wsp., w którym oceniano wyniki leczenia operacyjnego 328 chorych z międzybłoniakiem opłucnej, przypadki objawowej ŻChZZ w ciągu pierwszego miesiąca po zabiegu wystąpiły u 7,9% operowanych, a śmiertelny zator tętnicy płucnej u 1,2% [104].

W przeglądzie systemowym piśmiennictwa oceniającym wyniki 19 badań, do których włączono 10 660 chorych poddanych chirurgii klatki piersiowej z powodu raka płuca, częstość występowania ŻChZZ wyniosła 2% (w zakresie 0,2–19%) [105]. W retrospektywnej analizie z 2013 roku, która obejmowała 6004 chorych poddanych planowym zabiegom torakochirurgicznym z uwzględnieniem farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej prowadzonej na podstawie oceny aktualnego ryzyka ŻChZZ, Gómez-Hernández i wsp. zaobserwowali 0,18% przypadków ŻChZZ. W badaniu tym jednak tylko część chorych była kwalifikowana do zabiegu ze wskazań onkologicznych, a ryzyko jawnej klinicznie ŻChZZ po pneumonektomii było istotnie wyższe niż w przypadku mniej rozległych zabiegów i wyniosło 1,31% [106].

Podobnie jak w innych dyscyplinach zabiegowych bardziej rozległe zabiegi torakochirurgiczne generują wyższe ryzyko powikłań zakrzepowych. Jak podają Świniarska i wsp., z zabiegiem pneumonektomii wiąza się zarówno wyższe ryzyko ŻChZZ, jak i znacznie większy stopień aktywacji układu krzepnięcia niż w przypadku lobektomii wykonywanych z powodu raka płuca w stopniu I i II [107]. Za istotne, specyficzne czynniki ryzyka zwiększające ryzyko ŻChZZ w tej grupie pacjentów uznaje się, poza obecnością choroby nowotworowej oraz rodzajem i stopniem złośliwości nowotworu, nieradykalną resekcją guza, pooperacyjne stosowanie leków antyangiogennych, podawanie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) oraz przedoperacyjnie podwyższone stężenie D-dimerów [108]. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych na raka płuca zwiększają też radio- i chemioterapia. Kadlec i wsp. w grupie 950 chorych na raka płuca stwierdzili 17,6% przypadków ŻChZZ w grupie pacjentów chirurgicznych i — odpowiednio — 11% i 48% ŻChZZ w grupie pacjentów poddanych radio- i chemioterapii [109].

W porównaniu z badaniami dotyczącymi jawnych klinicznie postaci ŻChZZ odsetek bezobjawowej ŻChZZ w przypadku chorych kwalifikowanych do

rozległych zabiegów torakochirurgicznych, w tym w szczególności zabiegów torakochirurgicznych ze wskazań onkologicznych, jest znacznie wyższy [110–114]. Na podstawie testu ze znakowanym fibrynogenem udokumentowano wysoki odsetek przypadków ŻŻG (18–51%) u chorych poddawanych lobektomii lub pneumonektomii bez profilaktyki przeciwzakrzepowej [114]. Nieco niższe wartości (4–14%) dotyczące częstości występowania bezobjawowej ŻŻG w grupie chorych poddawanych torakotomii wskazano w badaniach, w których do rozpoznawania ŻŻG wykorzystano badanie ultrasonograficzne [114].

Oceniając korzyści i ryzyko profilaktyki przeciwzakrzepowej, należy również za każdym razem ocenić ryzyko powikłań krwotocznych [14]. W analizie oceny ryzyka krwawienia u prawie 17 000 chorych poddanych zabiegom resekcyjnym płuc konieczność reoperacji z powodu krwawienia wskazano u 1% operowanych, a istotnie wyższą częstość reoperacji w grupie ponad 1200 chorych poddanych pneumonektomii (5%) [115].

Istnieją ograniczone dane dotyczące prospektywnych badań klinicznych z randomizacją na temat stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii klatki piersiowej ze wskazań onkologicznych [112, 113, 116–118]. Di Nisio i wsp. oceniali bezpieczeństwo i skuteczność pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych po zabiegach torakochirurgicznych na podstawie analizy wyników dostępnych prospektywnych badań klinicznych z zakresu chirurgii klatki piersiowej [118]. Należy podkreślić, że w badanych grupach chorych w poszczególnych próbach klinicznych jedynie część chorych miała chorobę nowotworową, a grupy różniły się zarówno pod względem wskazań do leczenia zabiegowego, jak i rozległości wykonywanych zabiegów. W 6 badaniach klinicznych oceniających skuteczność farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej zidentyfikowano 15 przypadków objawowych ZTP wśród 2890 operowanych chorych (0,51%). Powikłania krwotoczne w tej analizie obserwowano zarówno w przypadku stosowania heparyny drobnocząsteczkowej (stałe dawki profilaktyczne LMWH vs. dostosowane do masy ciała dawki LMWH: 2,7% vs. 8,1%, RR = 0,33, 95% CI: 0,07–1,6), jak i w przypadku stosowania profilaktycznych dawek heparyny niefrakcjonowanej (6%) [118]. Na podstawie wyników tej analizy jej autorzy sformułowali wnioski sugerujące konieczność przeprowadzenia indywidualnej oceny zarówno ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i powikłań

krwotocznych u każdego chorego kwalifikowanego do leczenia torakochirurgicznego.

## Zalecenia

### Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych poddawanych zabiegom torakochirurgicznym ze wskazań onkologicznych

#### Zalecenie 3.1.1

W przypadku wszystkich chorych z chorobą nowotworową poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii klatki piersiowej ze wskazań onkologicznych zaleca się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ i ocenę aktualnego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

#### Zalecenie 3.1.2

W przypadku wysokiego ryzyka ŻChZZ i braku wysokiego ryzyka poważnych powikłań krwotocznych u pacjentów poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii klatki piersiowej ze wskazań onkologicznych bardziej zaleca się stosowanie LMWH [1B] lub LDUH [1B] niż niestosowanie żadnej profilaktyki. Jednocześnie u chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sugeruje się uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej o stosowanie profilaktyki za pomocą metod mechanicznych (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego — IPC) [2C].

#### Zalecenie 3.1.3

W przypadku umiarkowanego ryzyka wystąpienia ŻChZZ i braku wysokiego ryzyka poważnych powikłań krwotocznych u pacjentów onkologicznych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii klatki piersiowej bardziej sugeruje się stosowanie LMWH [2B], LDUH [2B] lub profilaktyki mechanicznej (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego — IPC) [2C] niż niestosowanie żadnej profilaktyki.

#### Zalecenie 3.1.4

W przypadku chorych poddawanych onkologicznym zabiegom z zakresu chirurgii klatki piersiowej w grupie wysokiego ryzyka ŻChZZ, u których występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych, sugeruje się stosowanie profilaktyki mechanicznej (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego — IPC), przynajmniej do czasu, gdy ryzyko krwawienia zmniejszy się i możliwe będzie rozpoczęcie stosowania profilaktyki farmakologicznej [2C].

### 3.2. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych poddawanych zabiegom ginekologicznym ze wskazań onkologicznych

Częstość występowania ŻŻG i zatorowości płucnej po dużych zabiegach ginekologicznych odpowiada częstości obserwowanej u chorych ogólnochirurgicznych, a obecność choroby nowotworowej w istotny sposób zwiększa ryzyko ŻChZZ w tej grupie pacjentek [14, 15, 114]. Badania kliniczne dotyczące onkologicznej chirurgii ginekologicznej sugerują występowanie ŻChZZ u od 0–14,8% kobiet stosujących różne formy profilaktyki przeciwzakrzepowej do ponad 35% u pacjentek nie stosujących profilaktyki [119]. Częstość występowania objawowych przypadków ŻChZZ istotnie różni się w badanych populacjach w zależności zarówno od wskazań do leczenia zabiegowego, jak i rozległości oraz sposobu leczenia operacyjnego. Minimalnie inwazyjne zabiegi laparoskopowe są związane ze zdecydowanie niższym ryzykiem ŻChZZ niż rozległe operacje onkologiczne (w szczególności rozległe zabiegi resekcyjne i bardzo trombogenne nowotwory, takie jak rak jajnika) [120–123]. W dużej grupie 4158 chorych ocenianych pod kątem występowania powikłań zakrzepowych po zabiegach ginekologicznych ze wskazań onkologicznych nowotworem najczęściej związanym z występowaniem ŻChZZ był rak jajnika [124]. Potwierdzają to inne doniesienia sugerujące nie tylko dużą częstość występowania ŻChZZ w przypadku raka jajnika, lecz także fakt, że znaczna część przypadków zakrzepicy w tym typie nowotworu występuje przed rozpoznaniem raka, a aż 4,8–20% przypadków — w momencie jego rozpoznania [125–127].

Mimo coraz większej świadomości problemu, jakim jest występowanie ŻChZZ w populacji chorych poddawanych onkologicznym operacjom ginekologicznym, liczba i jakość randomizowanych badań klinicznych dotyczących tej grupy pacjentów pozostaje ograniczona [14, 128–133]. Niewielka liczba badań opartych na randomizacji chorych operowanych z przyczyn ginekologicznych, a w szczególności ze wskazań onkologicznych, sprawia, że aktualne zalecenia w chirurgii ginekologicznej opierają się w dużej mierze na ekstrapolacji zaleceń dotyczących chorych ogólnochirurgicznych [14, 15].

Uwzględniając specyfikę tej specjalności, do istotnych czynników ryzyka, poza ogólnie znanymi dotyczącymi chorych chirurgicznych, należy zaliczyć dostęp brzuszny (w porównaniu z dostępem przezpochwowym), zabiegi rozszerzone o resekcję układu chłonnego miednicy oraz wcześniejsze napromienianie tej okolicy. Znaczenie dla wzrostu ryzyka ŻChZZ może mieć również terapia hormonalna. Pozostałe czynniki, w tym wiek, otyłość, przetoczenia krwi czy wcześniejsze

epizody ŻChZZ, odpowiadają czynnikom identyfikowanym u chorych chirurgicznych [14].

W dostępnych badaniach uwzględniających randomizację udokumentowano istotną redukcję częstości występowania ŻŻG w wyniku stosowania LDUH w przypadku dużych operacji ginekologicznych [133]. Należy jednak podkreślić, że tylko część z włączonych do wymienionych badań chorych była operowana ze wskazań onkologicznych. W badaniach porównujących skuteczność LDUH i profilaktycznych dawek LMWH w onkologicznej chirurgii ginekologicznej nie zanotowano pomiędzy tymi rodzajami profilaktyki istotnych różnic ani w zakresie występowania ŻChZZ, ani odsetka krwawień [68, 134–137].

Mimo mniejszego odsetka powikłań zakrzepowo-zatorowych towarzyszących chirurgii małoinwazyjnej, dane dotyczące skuteczności profilaktyki w przypadku ginekologicznych zabiegów laparoskopowych wykonywanych ze wskazań onkologicznych pozostają nadal ograniczone i nie pozwalają na zdefiniowanie odrębnych zasad profilaktyki dla chirurgii laparoskopowej w tym wskazaniu [137–140].

W przeglądzie systemowym piśmiennictwa znaleziono 11 prac z randomizacją dotyczących profilaktyki z użyciem LMWH i przerywanego ucisku pneumatycznego w onkologicznej chirurgii ginekologicznej [141]. W analizie dotyczącej badań nad skutecznością LDUH stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,58, 95% CI: 0,35–0,95). W grupie 340 chorych, u których porównano skuteczność LDUH ze stosowaniem LMWH w tym wskazaniu, nie stwierdzono różnicy w zakresie częstości występowania ŻŻG pomiędzy grupami [141]. Należy podkreślić, że w przypadku wykorzystania heparyny niefrakcjonowanej w profilaktyce u chorych onkologicznych poddawanych zabiegom ginekologicznym skuteczniejsze okazało się stosowanie LDUH w 3 wstrzyknięciach podskórnych niż stosowanie jej 2 razy dziennie [131, 142, 143].

Podobnie jak w chirurgii ogólnej, dostępne są doniesienia sugerujące dużą skuteczność przerywanego ucisku pneumatycznego u chorych kwalifikowanych do onkologicznych zabiegów ginekologicznych [14, 143, 144]. W badaniu Maxwella i wsp. obejmującym 211 chorych poddanych chirurgii ginekologicznej z przyczyn onkologicznych porównano skuteczność profilaktyki z użyciem LMWH i IPC — w żadnej grupie nie stwierdzono przypadków objawowej ŻChZZ, a jedynie u 3 chorych w badaniu ultrasonograficznym wykonywanym 3–5 dni po zabiegu stwierdzono bezobjawową proksymalną ŻŻG [145].

Dane dotyczące zasadności przedłużenia profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych sugerują korzystny wpływ (bez istotnego zwiększania ryzyka krwawienia) stosowania przez dłuższy czas pro-

filaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LMWH u pacjentów poddawanych dużym zabiegom onkologicznym w zakresie jamy brzusznej i miednicy [14]. W badaniach dotyczących tego zagadnienia pacjentki operowane z onkologicznych wskazań ginekologicznych stanowiły jednak tylko niewielki odsetek (ENOXACAN II — 8% z 332 randomizowanych chorych), a dostępne rekomendacje dla tej grupy chorych oparte są obecnie na implementacji zaleceń dotyczących chorych chirurgicznych [78].

Na ograniczoną liczbę i jakość prac dotyczących chirurgii ginekologicznej, w tym onkologicznych zabiegów ginekologicznych, zwracają uwagę między innymi wytyczne ACCP z 2012 roku, proponując wspólne zalecenia dla chorych operowanych ze wskazań chirurgicznych i ginekologicznych [14]. Zauważając ten problem, autorzy niniejszych zaleceń widzą konieczność prowadzenia dalszych badań dotyczących pacjentek onkologicznych operowanych ze wskazań ginekologicznych.

## **Zalecenia** **Profilaktyka przeciwzakrzepowa** **u chorych poddawanych zabiegom** **ginekologicznym ze wskazań** **onkologicznych**

### **Zalecenie 3.2.1**

W przypadku wszystkich chorych poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii ginekologicznej ze wskazań onkologicznych zaleca się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ocenę aktualnego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

### **Zalecenie 3.2.2**

W przypadku wszystkich chorych z chorobą nowotworową poddawanych dużym zabiegom onkologicznym w zakresie chirurgii ginekologicznej w obrębie miednicy i jamy brzusznej zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w postaci profilaktycznych dawek LMWH lub LDUH, jeśli nie występują przeciwwskazania, między innymi w postaci aktywnego krwawienia lub dużego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

### **Zalecenie 3.2.3**

Jeśli nie występuje duże ryzyko poważnych powikłań krwotocznych, w przypadku chorych z chorobą nowotworową i umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ poddawanych procedurom operacyjnym i zabiegowym innym niż duże zabiegi chirurgiczne zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej zgodnie z aktualną oceną ryzyka wystąpienia ŻChZZ [1B].

### **Zalecenie 3.2.4**

W przypadku chorych z chorobą nowotworową kwalifikowanych do leczenia operacyjnego, u których występuje duże i bardzo duże ryzyko ŻChZZ, sugeruje się dołączenie do profilaktyki farmakologicznej profilaktyki opartej na metodach mechanicznych, najlepiej z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego [2C].

### **Zalecenie 3.2.5**

W przypadku chorych poddawanych zabiegom ginekologicznym obciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych oraz chorych, u których istnieją przeciwwskazania do profilaktyki farmakologicznej wynikające z czynnego krwawienia lub dużego ryzyka jego nawrotu, należy rozważyć stosowanie profilaktyki mechanicznej, najlepiej przerywanego ucisku pneumatycznego, co najmniej do momentu zmniejszenia ryzyka krwawienia i rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej [2C].

### **Zalecenie 3.2.6**

U chorych poddawanych operacjom ginekologicznym z powodu nowotworu złośliwego stosowanie profilaktyki powinno być kontynuowane co najmniej przez 7–10 dni [2B]. W przypadku chorych poddanych dużym onkologicznym operacjom z zakresu chirurgii ginekologicznej, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, u których występują czynniki ryzyka, takie jak przedłużające się unieruchomienie, otyłość, ŻChZZ w wywiadzie lub inne czynniki ryzyka zakrzepicy, zaleca się przedłużone stosowanie profilaktyki farmakologicznej (4 tygodnie) z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych [2C]. W pozostałych przypadkach decyzję o przedłużonym czasie prowadzenia profilaktyki należy podejmować indywidualnie, oceniając korzyści i ryzyko [2C].

### **Zalecenie 3.2.7**

W przypadku onkologicznych zabiegów ginekologicznych wykonywanych techniką laparoskopową sugeruje się stosowanie każdorazowo indywidualnej oceny ryzyka ŻChZZ [1A] i takich samych schematów profilaktyki przeciwzakrzepowej, jak w przypadku chorych operowanych przy wykorzystaniu laparotomii ze wskazań onkologicznych [2C].

### **Zalecenie 3.2.8**

W przypadku chorych chirurgicznych z chorobą nowotworową, u których występuje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie zaleca się stosowania implantacji filtra do żyły głównej dolnej jako pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej [2C].

### 3.3. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych neurochirurgicznych operowanych ze wskazań onkologicznych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa to jedno z najistotniejszych powikłań onkologicznych zabiegów neurochirurgicznych związanych zarówno z rodzajem wykonywanych zabiegów i okołoperacyjnym unieruchomieniem, jak i obecnością nowotworu [14, 146–149]. Obydwa czynniki, zarówno zabieg wewnątrzczaszkowy, jak i obecność guza nowotworowego, w istotny sposób wpływają na wzrost ryzyka miejscowych powikłań krwotocznych [14, 150, 151].

Ograniczonej jakości badania dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku onkologicznych zabiegów neurochirurgicznych zwracają uwagę na duże ryzyko ŻChZZ w przypadku braku profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie pacjentów [150–152].

Dostępne prace dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w neurochirurgii sugerują skuteczność w zakresie zmniejszenia ryzyka ŻChZZ metod profilaktyki mechanicznej i farmakologicznej [150–152]. Większość tych doniesień dotyczy jednak chorych operowanych nie tylko ze wskazań onkologicznych, a prospektywne prace dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwzakrzepowej w homogenych populacjach onkologicznych chorych neurochirurgicznych należą do rzadkości [150].

Wyniki badań dotyczących chorych, u których nie stosowano profilaktyki przeciwzakrzepowej, wskazują, że przeprowadzenie kraniotomii z powodu złośliwego procesu nowotworowego wiąże się z co najmniej 10-procentowym ryzykiem rozwoju objawowej ŻChZZ, co kwalifikuje tę populację chorych do grupy bardzo wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [14]. Smith i wsp. w analizie retrospektywnej wyników resekcyjnych zabiegów neurochirurgicznych z powodu guzów wewnątrzczaszkowych u 1148 chorych stwierdzili 13,7% przypadków udokumentowanej ŻŻG i 3,3% przypadków zatorowości płucnej [153]. Zespół z tego samego ośrodka, analizując wyniki leczenia chirurgicznego 336 chorych ze złośliwym glejakiem mózgu (*malignant glioma*), odnotował 15,7% przypadków objawowej ŻChZZ [154].

Zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa ryzyko ŻChZZ u chorych z glejakiem złośliwym jest szczególnie wysokie w grupie pacjentów poddawanych kraniotomii i leczeniu operacyjnemu: wynosi 21–32%, przy częstości objawowej pooperacyjnej ŻŻG wynoszącej 3–25% [155–161].

W większości prac dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej analizuje się niejednorodną pod względem etiologii grupę chorych operowanych z przyczyn neurochirurgicznych, z której jedynie część chorych

to pacjenci z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego. Według doniesienia opartego na analizie materiału ponad 2000 hospitalizowanych chorych neurochirurgicznych średnie ryzyko objawowej ŻChZZ w czasie 30-dniowej obserwacji wyniosło 3,9%. Ryzyko to było jednak istotnie wyższe u pacjentów, u których operacje wymagające kraniotomii wykonano z powodu pierwotnego nowotworu mózgu (7,5%) lub zmian przerzutowych do mózgu (19%). W badaniu tym profilaktykę przeciwzakrzepową stosowano u 67% chorych z chorobą nowotworową [162].

Należy również podkreślić, że ryzyko ŻChZZ jest wysokie i zależne nie tylko od rodzaju zabiegu, ale i współistniejących czynników ryzyka, także u pacjentów poddawanych kraniotomii bez nowotworu [14]. Jako czynniki ryzyka wpływające na wzrost częstości ŻChZZ u chorych neurochirurgicznych poddawanych kraniotomii z przyczyn onkologicznych wskazuje się, poza obecnością choroby nowotworowej, rodzaj i stopień zaawansowania nowotworu, zaawansowany wiek pacjenta, długo trwający zabieg, nieradykalne wycięcie guza, przedłużające się unieruchomienie, porażenie kończyn/kończyny, chemioterapię, stosowanie steroidów oraz obecność cewników centralnych [14, 155, 159, 160, 163]. Kimmel i Walter jako czynniki ryzyka ŻChZZ u pacjentów poddawanych kraniotomii (w grupie 3098 chorych 56% pacjentów poddano kraniotomii z powodu choroby nowotworowej) wskazali zły status funkcjonalny chorych, wiek > 60 lat, czas trwania operacji > 4 godziny oraz powikłania pooperacyjne, takie jak: zapalenie płuc, udar, sepsa, wstrząs septyczny, nieplanowana i/lub przedłużająca się intubacja [164].

Wdrażanie odpowiedniej profilaktyki ŻChZZ u chorych poddanych operacjom neurochirurgicznym, w tym operacjom wykonywanym z przyczyn onkologicznych, wymaga każdorazowo dokładnego oszacowania ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych związanego z etiologią zachorowania, planowanym zabiegiem i konkretną metodą profilaktyczną. Na szczególną uwagę zasługują krwawienia wewnątrzczaszkowe po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. Przegląd 20 badań dotyczących 31 000 chorych poddanych kraniotomii bez farmakologicznej profilaktyki ŻChZZ sugeruje średnie ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych na poziomie 1,1% przy istotnych różnicach zależnych między innymi od wskazań do zabiegu [151].

Zastosowanie metod mechanicznych u chorych neurochirurgicznych, w szczególności w przypadku zabiegów związanych z wysokim ryzykiem krwawienia, do których należą między innymi neurochirurgiczne operacje onkologiczne, od dawna budzi zainteresowanie [14, 150, 151]. Poza szybkim, ale nie zawsze możliwym do zastosowania uruchomieniem chorego po zabiegu, w tej grupie pacjentów można zastosować

przerwany ucisk pneumatyczny, wyroby o stopniowanym ucisku oraz elektryczną stymulację mięśni łydki. W dwóch badaniach porównujących IPC z brakiem profilaktyki wykazano korzyści ze stosowania IPC u chorych neurochirurgicznych [165, 166]. Turpie i wsp., porównując skuteczność IPC z brakiem profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie pacjentów, w której 51% stanowili chorzy z guzem mózgu [165], wykorzystali test ze znakowanym fibrynogenem, w którym odnotowali zmniejszenie częstości występowania ZŻG z 23,5% do 1,5%. Skillman i wsp., badając skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej w populacji, w której 69% stanowili pacjenci z guzami mózgu, obserwowali redukcję przypadków ZŻG z 25% do 8,3% wśród chorych, u których stosowano IPC [166].

Znacznie częściej (m.in. z przyczyn ekonomicznych) stosowaną metodą profilaktyki mechanicznej ZŻG jest wykorzystanie wyrobów (pończoch) o stopniowanym ucisku. W przypadku chorych neurochirurgicznych poddawanych operacjom onkologicznym dane dotyczące skuteczności takiej profilaktyki jako jedynej metody postępowania profilaktycznego są kontrowersyjne i nieliczne. Buccini i wsp. w badaniu obejmującym niewielką grupę pacjentów neurochirurgicznych (wśród nich 56% chorych z guzami mózgu) nie stwierdzili różnicy dotyczącej występowania objawowej ZŻG pomiędzy chorymi stosującymi przerywany ucisk pneumatyczny a chorymi stosującymi wyroby o stopniowanym ucisku [167]. W badaniu Agnellego i wsp. porównującym stosowanie wyrobów o stopniowanym ucisku i enoksaparyny ze stosowaniem wyrobów o stopniowanym ucisku i placebo częstość zakrzepicy w ramieniu badania, w którym stosowano tylko wyroby uciskowe, wyniosła 33% (udokumentowana na podstawie oceny flebograficznej) [168]. W badaniu tym, w przeciwieństwie do poprzedniego, pacjenci z guzami mózgu lub rdzenia kręgowego stanowili 97% chorych. Znaczenie różnic w charakterystyce i poziomie ryzyka między badanymi populacjami chorych neurochirurgicznych potwierdza również badanie Turpie'ego i wsp., w którym oceniano obecność bezobjawowej ZŻG [169]. W grupie stosującej wyroby o stopniowanym ucisku ZŻG rozpoznano u 8,75% badanych (w grupie bez profilaktyki — u 20%), jedynie 48% chorych było operowanych z powodu guza mózgu (tylko u części chorych były to złośliwe guzy nowotworowe). W badaniu tym, mimo że wykazano redukcję częstości ZŻG zarówno w przypadku wykorzystania wyrobów o stopniowanym ucisku, jak i skojarzonej profilaktyki z użyciem wyrobów o stopniowanym ucisku i przerywanego ucisku pneumatycznego, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, w których stosowano profilaktykę mechaniczną. Konieczne są więc dalsze badania doty-

czące roli wyrobów o stopniowanym ucisku u chorych neurochirurgicznych oraz bezpośredniego porównania skuteczności przerywanego ucisku pneumatycznego z wyrobami o stopniowanym ucisku [169]. Wautrecht i wsp. nie stwierdzili ZŻG u żadnego z 18 chorych neurochirurgicznych (100% chorych z guzami mózgu), u których stosowano przerywany ucisk pneumatyczny z wyrobami uciskowymi, w porównaniu z 2 spośród 5 chorych stosującymi jedynie wyroby uciskowe [170].

W ostatnim czasie zainteresowanie budzą też inne metody profilaktyki mechanicznej, w tym stymulacja elektryczna mięśni łydki (ECF, *electrical calf stimulation*). W badaniu oceniającym skuteczność ECF u chorych neurochirurgicznych wysokiego ryzyka wykazano redukcję częstości ZŻG z 18,7% do 4%, w tym proksymalnej zakrzepicy żyłnej z 8% do 2,7% i zakrzepicy objawowej z 2,7 do 0% [171].

Wykorzystanie profilaktyki farmakologicznej u chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, a w szczególności dołączenie profilaktyki farmakologicznej do metod mechanicznych może mieć korzystny wpływ na zmniejszenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w innych specjalnościach [14]. Ze względu na specyfikę grupy, jaką stanowią chorzy neurochirurgiczni operowani ze wskazań onkologicznych, oraz potencjalne ryzyko krwawienia również w tym zakresie konieczne są dalsze badania dotyczące tej grupy chorych. W metaanalizie 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją dotyczących farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w neurochirurgii (w tym 3 dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LMWH i I przy użyciu LDUH; z metodami mechanicznymi lub bez nich) odnotowano zmniejszenie częstości ZŻG z 29% w grupie kontrolnej do 16,1% w grupie, w której stosowano profilaktykę farmakologiczną (przy zmniejszeniu częstości proksymalnej ZŻG z 12,5% do 6,25% i zwiększeniu ryzyka dużych powikłań krwotocznych z 2,5% do 3,1% oraz zwiększeniu częstości wszystkich krwawień z 2,9% do 5,9%) [172].

Istotne znaczenie w aspekcie profilaktyki przeciwzakrzepowej w neurochirurgii ma czas rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej. Ze względu na to, że większość wewnątrzczaszkowych powikłań krwotocznych u chorych neurochirurgicznych występuje w ciągu pierwszych 12–24 godzin po kraniotomii, a z drugiej strony 50% epizodów zakrzepowo-zatorowych w okresie późniejszym (po pierwszym tygodniu od zabiegu), w przypadku chorych wysokiego ryzyka ŻChZZ pooperacyjne rozpoczęcie (po osiągnięciu prawidłowej hemostazy) i kontynuowanie profilaktyki farmakologicznej ma uzasadnienie [146, 160].

Dickinson i wsp. w badaniu populacji z guzami mózgu podjęli próbę porównania skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej, badając 3 grupy chorych,

w których zastosowano — odpowiednio — przerywany ucisk pneumatyczny, LMWH (enoksaparynę) oraz terapię skojarzoną przy użyciu ucisku i LMWH. Profilaktykę farmakologiczną LMWH wdrażano przed wykonaniem procedury operacyjnej. Badanie przerwano ze względu na wzrost ryzyka krwawienia w przypadku profilaktyki farmakologicznej rozpoczętej przedoperacyjnie. Powikłanie to występowało najczęściej we wczesnym okresie pooperacyjnym i w 3 przypadkach wymagało interwencji chirurgicznej. Autorzy sugerują, aby u chorych poddanych profilaktyce LMWH nie przeprowadzać procedur wewnątrzczaszkowych przed upływem odpowiedniego czasu od przyjęcia ostatniej dawki [173]. Agnelli i wsp. [168] oraz Nurmohamed i wsp. [174] ocenili skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LMWH podawanej w dawce profilaktycznej w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu (LMWH oraz wyroby o stopniowanym ucisku vs. LMWH). W pierwszym badaniu odsetek przypadków ZŻG oraz proksymalnej ZŻG wyniósł 33% i 13% w grupie stosującej tylko pończochy o stopniowanym ucisku w stosunku do 17% i 5% w grupie stosującej skojarzone postępowanie profilaktyczne [168]. W drugim badaniu wartości wyniosły — odpowiednio — 26% i 12% dla pacjentów stosujących jedynie leczenie uciskowe oraz 19% i 7% dla profilaktyki skojarzonej z uwzględnieniem pooperacyjnego stosowania LMWH.

W przypadku postępowania skojarzonego zanotowano redukcję częstości ocenianej flebograficznie ZŻG z 28,9% do 17,9%, redukcję częstości zakrzepicy proksymalnej z 12% do 5,7% i zwiększenie odsetka dużych powikłań krwotocznych z 2% w grupie stosującej stopniowany ucisk do 3,4% w grupie stosującej dodatkowo LMWH [168, 174].

W przypadku profilaktyki farmakologicznej u chorych neurochirurgicznych, w tym u znacznej części chorych operowanych z powodu guza mózgu, oprócz LMWH ocenie poddano także skuteczność i bezpieczeństwo LDUH. Niestety, również wyniki tych badań budzą wiele wątpliwości związanych w dużej mierze ze specyfiką leczonej populacji. Cerrato i wsp., oceniając wyniki profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LDUH (początek przed zabiegiem) w populacji, w której 87% stanowili chorzy z guzem mózgu, zanotowali zmniejszenie częstości asymptomatycznej ZŻG z 34% do 6% [175]. Constantini i wsp., stosując podobny schemat profilaktyki, nie obserwowali zwiększenia częstości dużych powikłań krwotocznych, nie wykazując jednak równocześnie zmniejszenia odsetka objawowej ZŻG w stosunku do placebo [176]. W dwóch innych badaniach porównujących profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej i heparyny niefrakcjonowanej

w skojarzeniu z profilaktyką mechaniczną (63–93% chorych w badanej grupie z guzem mózgu) nie stwierdzono istotnych różnic w częstości dużych powikłań krwotocznych w obu grupach [177, 178].

Potwierdzeniem skuteczności obu metod profilaktyki (profilaktyka mechaniczna — IPC, profilaktyka farmakologiczna — LMWH) jest analiza Collena i wsp. dotycząca oceny wyników 18 badań klinicznych z randomizacją oraz 12 badań prospektywnych wykorzystania IPC, LMWH i LDUH w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych neurochirurgicznych [151]. Zarówno stosowanie LMWH, jak i IPC zmniejszało ryzyko ZŻG przy wzroście ryzyka małych powikłań krwotocznych i większej częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci małych powikłań krwotocznych i krwawień wewnątrzczaszkowych w grupie chorych leczonych LMWH [151]. Metaanaliza Hamiltona i wsp. oceniająca wyniki leczenia 1170 chorych (6 badań klinicznych z randomizacją z zastosowaniem LDUH lub LMWH w porównaniu z grupą kontrolną nieotrzymującą profilaktyki farmakologicznej) poddanych operacjom neurochirurgicznym w obrębie czaszki potwierdziła korzystny wpływ profilaktycznych dawek heparyny na redukcję występowania ZŻG przy towarzyszącym wzroście ryzyka wystąpienia wewnątrzczaszkowych powikłań krwotocznych [152]. Z analizy tej wynika, że zastosowanie profilaktyki farmakologicznej w grupie 1000 pacjentów poddawanych kraniotomii zapobiegnie potencjalnie 91 epizodom ŻChZZ (w tym 35 epizodom proksymalnej ZŻG lub zatorowości płucnej) przy ryzyku wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego u 7 chorych i innych, małych powikłań krwotocznych u 28 pacjentów [152]. Z punktu widzenia obecnych zaleceń istotny jest również przegląd systemowy piśmiennictwa przeprowadzony przez Salmaggię i wsp. na podstawie wyników leczenia 1932 chorych, spośród których 1558 było operowanych z powodu guza mózgu [150]. Autorzy w podsumowaniu stwierdzają, że wdrożenie przed zabiegiem profilaktyki mechanicznej i kontynuowanie jej do czasu wypisu ze szpitala redukuje częstość epizodów ŻChZZ, nie zwiększając ryzyka wystąpienia krwotoku. Wdrożenie po leczeniu operacyjnym profilaktyki farmakologicznej LMWH dodatkowo redukuje częstość ŻChZZ przy obserwowanym wzroście ryzyka wystąpienia dużych powikłań krwotocznych [150]. Ze względu na znaczną heterogenność badanych populacji oraz różnice w stosowanych schematach profilaktyki i zróżnicowane, zależne także od rodzaju wykonywanych zabiegów, ryzyko powikłań krwotocznych konieczne są dalsze badania mające na celu zdefiniowanie optymalnej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych neurochirurgicznych operowanych z przyczyn onkologicznych.

## Zalecenia

### Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych neurochirurgicznych operowanych ze wskazań onkologicznych

#### Zalecenie 3.3.1

W przypadku chorych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym ze wskazań onkologicznych sugeruje się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ocenę ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

#### Zalecenie 3.3.2

Ze względu na potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych w przypadku chorych poddawanych wewnątrzczaszkowym zabiegom neurochirurgicznym z powodu choroby nowotworowej w profilaktyce ŻChZZ sugeruje się stosowanie w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym mechanicznych metod profilaktyki, optymalnie przerywanego ucisku pneumatycznego [2C].

#### Zalecenie 3.3.3

W przypadku chorych poddawanych z powodu choroby nowotworowej wewnątrzczaszkowym zabiegom neurochirurgicznym wiążącym się z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem ŻChZZ, u których nie występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych, sugeruje się dołączenie w okresie pooperacyjnym do metod mechanicznych profilaktyki farmakologicznej z użyciem LDUH lub LMWH [2C].

#### Zalecenie 3.3.4

W przypadku chorych poddawanych wewnątrzczaszkowym zabiegom neurochirurgicznym z powodu choroby nowotworowej, kwalifikowanych do farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, sugeruje się pooperacyjne rozpoczęcie stosowania profilaktyki farmakologicznej, o ile zostanie osiągnięta właściwa hemostaza [2C]. Czas rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej należy ustalać indywidualnie w zależności od ryzyka powikłań krwotocznych i hemostazy pooperacyjnej [1C].

#### Zalecenie 3.3.5

W przypadku chorych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym z przyczyn onkologicznych sugeruje się niestosowanie implantacji filtra do żyły głównej dolnej jako pierwotnej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej [2C].

### 3.4. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych poddawanych zabiegom urologicznym ze wskazań onkologicznych

Często trudne do oszacowania ryzyko krwawienia towarzyszące zabiegom w obrębie układu moczowego

oraz ograniczona liczba i jakość przeprowadzonych badań w istotny sposób utrudniają sformułowanie ostatecznych rekomendacji dotyczących profilaktyki ŻChZZ u chorych poddawanych zabiegom urologicznym ze wskazań onkologicznych [14, 179]. Z tego powodu według wielu obowiązujących zaleceń zastosowanie w tej grupie pacjentów znajdują zalecenia oparte na ekstrapolacji wyników badań chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej i miednicy [14, 21, 23, 30]. Brak odpowiedniej jakości badań utrudnia sformułowanie rekomendacji dotyczących profilaktyki w przypadku poszczególnych procedur urologicznych. Dotychczas tego rodzaju opracowanie zaproponowało jedynie Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (AUA, *American Urological Association Best Practice Statement*) w 2008 roku [180]. Mimo że w dokumencie tym wymieniono chorobę nowotworową jako istotny czynnik ryzyka ŻChZZ, stanowisko AUA dotyczy chorych operowanych z różnych wskazań urologicznych, także nieonkologicznych [180].

Specyfika specjalności, jaką jest urologia, duży odsetek zabiegów endoskopowych i laparoskopowych oraz duże ryzyko krwawienia uzasadniają zarówno uwzględnienie tych odrębności podczas formułowania wytycznych profilaktyki przeciwzakrzepowej, jak i indywidualne podejście do każdego pacjenta kwalifikowanego do operacji urologicznej ze wskazań onkologicznych.

W przypadku rozległych otwartych zabiegów urologicznych w obrębie miednicy mniejszej (prostatektomia, cystektomia) wykonywanych ze wskazań onkologicznych, ryzyko ŻChZZ przy braku profilaktyki przeciwzakrzepowej odpowiada ryzyku związanemu z rozległymi zabiegami z zakresu chirurgii ogólnej (ryzyko ŻChZZ 10–30% przy ryzyku zatoru tętnicy płucnej 1–10%) [14, 179, 181–183]. Objawowe przypadki ŻChZZ dotyczą średnio 1–5% chorych po dużych zabiegach urologicznych w obrębie miednicy [14]. Ryzyko to wydaje się jeszcze wyższe w przypadku niektórych rozległych urologicznych procedur wewnątrzbrzusznych wykonywanych ze wskazań onkologicznych. Przykładem są operacje radykalnej cystektomii z odprowadzeniem moczu z użyciem jelita, wykonywanej z powodu choroby nowotworowej [14, 179, 184]. W opublikowanym w 2014 roku badaniu opartym na retrospektywnej analizie 27 455 dużych operacji urologicznych ze wskazań onkologicznych zidentyfikowano 2,93% przypadków jawnej klinicznie ŻChZZ [185]. Najwyższy odsetek jawnych klinicznie przypadków ŻChZZ w okresie do 30 dni po operacji zanotowano u chorych poddawanych radykalnej cystektomii ze wskazań onkologicznych — 5,5% (dane na temat stosowanej profilaktyki nie były dostępne). U pacjentów poddanych minimalnie inwazyjnej lub częściowej neferektomii ze wskazań onkologicznych odsetek ten wynosił tylko



0,7% [185]. Podobne dane sugerujące wysoki odsetek ŻChZZ w przypadku radykalnej cystektomii wykonywanej z powodu choroby nowotworowej można znaleźć w innych doniesieniach. Potretzke i wsp. w okresie do 90 dni po radykalnej cystektomii z powodu raka rozpoznali 8,3% przypadków jawnej klinicznie ŻChZZ [186]. VanDlaci i wsp. [187] oraz Rosario i wsp. [188] w dwóch niezależnych badaniach dotyczących radykalnych cystektomii wykonywanych ze wskazań onkologicznych szacują częstość występowania jawnych klinicznie przypadków ŻChZZ na 6%. James i wsp. na podstawie analizy wyników leczenia 1581 pacjentów poddanych radykalnej cystektomii z powodu raka pęcherza moczowego informują o 10% przypadków ŻChZZ w okresie do 90 dni po zabiegu [189].

Znaczna część dostępnych publikacji, zarówno na temat ryzyka, jak i profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych urologicznych operowanych ze wskazań onkologicznych, dotyczy pacjentów poddawanych radykalnej prostatektomii. Zgodnie z informacjami z piśmiennictwa ostatnich lat szacowane ryzyko jawnej klinicznie ŻChZZ u chorych poddanych otwartej prostatektomii wynosi 0,8–6,2% przy częstości śmiertelnego zatoru tętnicy płucnej — 0,4–1,1% [190–199]. Dillio-glugil i wsp. w grupie 472 pacjentów poddanych prostatektomii stwierdzili 1,1% przypadków objawowych przypadków zatoru tętnicy płucnej i 1,3% przypadków ZZG [198]. Podobnie Andriole i wsp. [197] oraz Catalona i wsp. [200]: na podstawie wyników leczenia ponad 1000 pacjentów donosili o — odpowiednio — 2,6% i 2% przypadków objawowej ŻChZZ w przypadku takich zabiegów. Hammond i wsp., analizując materiał z ponad 20 000 dużych zabiegów onkologicznych, w tym onkologicznych procedur urologicznych, zidentyfikowali 1,8% przypadków jawnej klinicznie ŻChZZ po prostatektomii [201]. W przypadku braku profilaktyki i oceny występowania zakrzepicy na podstawie badań obrazowych ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych poddanych prostatektomii wydaje się znacząco wyższe (16,8–32%), co sugeruje wysoki odsetek pacjentów z bezobjawową ZZG po zabiegach tego typu [203, 204].

Istotnymi czynnikami ryzyka u chorych operowanych ze wskazań urologicznych, poza chorobą nowotworową, są: zaawansowany wiek, rozległe otwarte operacje w obrębie miednicy, rozległe resekcje układu chłonnego w przestrzeni zaotrzewnowej, pozycja litotomijna, otyłość, terapia hormonalna (np. antyandrogenowa) oraz — jak w innych specjalnościach — obecność istotnych klinicznie schorzeń współistniejących [14, 205–208]. Obecność choroby nowotworowej wpływa również na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku operacji w obrębie górnego odcinka dróg moczowych (1–5% przypadków objawowej ŻChZZ

[12, 14, 179, 183]. W retrospektywnej analizie *California Patient Discharge Data Set* częstość występowania objawowej ŻChZZ wyniosła 2% po nefrektomii z przyczyn onkologicznych [190]. Pettus i wsp., oceniając częstość występowania ŻChZZ u 2208 pacjentów poddanych częściowej lub radykalnej nefrektomii (zastosowano tylko mechaniczne metody profilaktyki), stwierdzili 1,5% przypadków objawowej ŻChZZ przy częstości ZTP 0,9% [209]. W przypadku raka nerki na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, poza stopniem zaawansowania choroby i obecnością zmian przerzutowych, wpływają obecność schorzeń współistniejących i innych czynników ryzyka, długi czas trwania zabiegu, nieradykalne wycięcie guza oraz wrastanie nowotworu do żyły nerkowej i żyły głównej dolnej [210–212].

Rozwój techniki laparoskopowej sprawia, że coraz większa liczba zabiegów jest wykonywana dzięki laparoskopowym metodom małoinwazyjnym, między innymi z zastosowaniem robota chirurgicznego. Jednak nawet te zabiegi, mimo znacznie mniejszego urazu okołoperacyjnego i szybszego usprawnienia pacjenta, nie są wolne od powikłań zakrzepowo-zatorowych. W przypadku urologicznych zabiegów laparoskopowych odsetek ŻChZZ sięga 0,13–4,8%, przy częstości zatoru tętnicy płucnej szacowanej na 0,08–1% [213–220]. Chalmers i wsp. oceniali występowanie ŻChZZ w grupie 1486 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii z wykorzystaniem robota chirurgicznego i zastosowaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej w postaci przerywanego ucisku pneumatycznego oraz LDUH lub samego przerywanego ucisku pneumatycznego. W obu grupach stwierdzono porównywalny odsetek objawowych przypadków ŻChZZ (1% vs. 0,7%) [221]. O stosunkowo małej częstości objawowej ŻChZZ (0,5–0,6%) w przypadku takich zabiegów (prostatektomia laparoskopowa lub z wykorzystaniem robota chirurgicznego) donoszą też inni autorzy [220, 222]. Z drugiej strony dostępne są jednak doniesienia sugerujące znacznie wyższe ryzyko tego rodzaju powikłań, nawet jeśli zastosowano profilaktykę przeciwzakrzepową. Abel i wsp. rozpoznali ŻChZZ w 1,8% przypadków, pomimo zastosowania pojedynczej dawki heparyny przed zabiegiem i profilaktyki mechanicznej do 30 dni po zabiegu, u chorych poddawanych radykalnej prostatektomii wykonywanej z wykorzystaniem robota [223]. Autorzy tej pracy zwrócili również uwagę na znaczenie czasu trwania zabiegu w aspekcie wzrostu ryzyka ŻChZZ [223].

Urologiczne zabiegi endoskopowe (endourologia przezcewkowa) również nie są wolne od powikłań zakrzepowo-zatorowych, chociaż częstość występowania jawnych klinicznie przypadków ŻChZZ jest w ich przypadku zdecydowanie niższa (objawowa ZZG: 0,1–0,75%, ZTP 0,1–0,84%). Obecność choroby no-

wotworowej oraz innych schorzeń współistniejących może w istotny sposób zwiększać ryzyko zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej u chorych poddawanych zabiegom przezcewkowym, takim jak elektroresekcja przezcewkowa stercza lub resekcja guza pęcherza moczowego [14, 182, 190, 224]. Analiza dużego materiału *California Patient Discharge Data Set* sugeruje występowanie objawowej ŻChZZ w 0,3–0,5% przypadków przezcewkowej resekcji gruczolaka stercza w okresie obserwacji do 3 miesięcy po zabiegu. Z drugiej strony, jak podają White i wsp., odsetek rozpoznanych przypadków ŻChZZ u pacjentów poddanych na przykład nefrostomii przezskórnej z przyczyn onkologicznych wyniósł aż 3,6% [190].

Kliniczna implementacja zasad profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz postęp techniki chirurgicznej skutkujący między innymi skróceniem czasu trwania zabiegów spowodowały istotną redukcję odsetka powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku dużych zabiegów urologicznych [14, 179, 206]. Z drugiej strony, wprowadzenie technik małoinwazyjnych, mimo obserwowanej redukcji powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie wyeliminowało ich całkowicie, a zator tętnicy płucnej pozostaje nadal główną przyczyną zgonu z przyczyn niechirurgicznych [14, 180]. Podobnie jak w innych specjalnościach zabiegowych, istotnym elementem kwalifikacji do profilaktyki przeciwzakrzepowej jest ocena zarówno ryzyka ŻChZZ, jak i ryzyka krwawienia [14, 180, 225]. Brak odpowiedniej jakości badań dotyczących konkretnych sytuacji klinicznych (rodzaj zabiegu, ryzyko krwawienia i ryzyko ŻChZZ) skłania do każdorazowej indywidualizacji postępowania i indywidualnego podejścia do każdego pacjenta.

Istnieje ograniczona liczba prospektywnych badań klinicznych dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych zabiegom urologicznym, w tym urologicznym zabiegom onkologicznym. Kutnowski i wsp. [226] oraz Sebeseri i wsp. [227] donoszą o zmniejszeniu odsetka ŻŻG w przypadku stosowania LDUH w profilaktyce ŻChZZ u chorych poddawanych operacjom urologicznym (z 36–58% do 9–12%). Podobny wynik na podstawie obserwacji grupy pacjentów poddanych otwartej prostatektomii zanotowali Bigg i Catalona (ZTP: 0% vs. 11%) [228], stwierdzając istotnie niższy odsetek przypadków zatorowości płucnej w przypadku profilaktycznego stosowania heparyny. Vandendris i wsp., wykorzystując w profilaktyce LDUH u chorych kwalifikowanych do otwartej prostatektomii, uzyskali zmniejszenie odsetka przypadków ŻŻG z 39,4% do 9,7% [229]. W przeglądzie 7 prospektywnych badań klinicznych z randomizacją dotyczących farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej Collins i wsp. udokumentowali istotne zmniejszenie częstości występowania ŻŻG przy istotnie wyższym

ryzyku powikłań krwotocznych u pacjentów stosujących w profilaktyce LDUH (odsetek istotnych klinicznie powikłań krwotocznych: 3,8–5,9%) [230].

Brakuje nadal odpowiedniej jakości prospektywnych badań klinicznych z randomizacją dotyczącą wykorzystania LMWH w profilaktyce przeciwzakrzepowej w przypadku zabiegów urologicznych u chorych onkologicznych [231]. Przeprowadzone badania dotyczące zastosowania LMWH w profilaktyce przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych oparte są na analizie retrospektywnej lub na prospektywnej obserwacji niewielkich grup chorych. Sawczuk i wsp. w badaniu 38 chorych kwalifikowanych do elektrycznych zabiegów urologicznych wykonywanych ze wskazań onkologicznych zastosowali w profilaktyce dalteparynę (2500 j.m. s.c., początek profilaktyki 1–2 godzin przed zabiegiem) oraz przerywany ucisk pneumatyczny. Stosując profilaktykę przeciwzakrzepową przez 3–7 dni, nie stwierdzili jawnych klinicznie przypadków ŻChZZ i odnotowali brak nadmiernych powikłań krwotocznych [232]. Koch i wsp., oceniając skuteczność enoksaparyny w dawce 30 mg podawanej godzinę przed operacją (a następnie co 12 godzin) u pacjentów poddawanych otwartej prostatektomii, nie zanotowali klinicznie jawnych epizodów ŻChZZ w grupie otrzymującej profilaktykę, przy 3,3% powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie kontrolnej, w której stosowano tylko wyroby uciskowe [233]. W badaniu tym pooperacyjne miejscowe powikłania krwotoczne (7,8% vs. 0%) oraz gromadzenie się zbiorników chłonki w obrębie miednicy rozpoznawano częściej wśród pacjentów stosujących profilaktykę farmakologiczną [233]. Informacje na temat potencjalnego wpływu stosowanej profilaktyki farmakologicznej na zwiększoną częstość występowania zbiorników chłonki po limfadenektomii węzłów chłonnych miednicy mniejszej znajdują się także w innych opracowaniach [234–237]. Boncinelli i wsp. [238] w prospektywnym badaniu klinicznym z randomizacją porównali skuteczność stosowania 0,3 ml nadroparyny w pojedynczej dawce dobowej z LDUH w dawce 3 × 5000 j. u 50 chorych poddanych otwartej prostatektomii. W obu grupach nie obserwowano jawnych klinicznie powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie odnotowano także powikłań krwotocznych [238].

W dostępnej literaturze opisywano jako jedną z opcji postępowania pooperacyjne rozpoczęcie profilaktyki przeciwzakrzepowej [239, 240]. Nakamura i wsp. zastosowali 40 mg enoksaparyny (początek profilaktyki 6–8 godzin po zabiegu) w grupie 47 chorych poddanych otwartej prostatektomii, stwierdzając ŻChZZ w 4% przypadków [239]. Grasso i wsp., stosując hemodylucję, pończochy uciskowe i profilaktykę farmakologiczną rozpoczynaną w ciągu 24 godzin po radykalnej prostatektomii, w analizie retrospektywnej materiału z 500 pro-

statektomii załonowych zidentyfikowali tylko 2 epizody ŻChZZ przy 2 przypadkach powikłań krwotocznych wymagających rewizji chirurgicznej [240]. Brakuje nadal prospektywnych badań z randomizacją dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku zabiegów przecewkowych wykonywanych ze wskazań onkologicznych, a nieliczne doniesienia na temat postępowania profilaktycznego dotyczą najczęściej grup chorych operowanych z innych wskazań urologicznych. W retrospektywnej analizie 883 przypadków przecewkowych resekcji prostaty (TURP, *transurethral resection of the prostate*) stwierdzono 0,45% objawowej zatorowości płucnej w przypadku profilaktycznego zastosowania pończoch uciskowych [241]. W badaniu @RISTOS w grupie chorych poddanych zabiegom urologicznym ze wskazań onkologicznych (najczęściej rak pęcherza i rak gruczołu krokowego, w tym 61% zabiegi endoskopowe) rozpoznano 0,87% przypadków objawowej klinicznie ŻChZZ — w badanej grupie 71% pacjentów otrzymało profilaktykę w trakcie hospitalizacji, u 32% przedłużono ją po wypisaniu pacjenta do domu [242].

Zarówno w przypadku zabiegów endoskopowych, jak i otwartych zabiegów urologicznych istotnym elementem kwalifikacji do wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej jest ocena ryzyka powikłań krwotocznych [225, 243]. Ze względu na możliwość ich uniknięcia szczególne zainteresowanie budzi wykorzystanie mechanicznych metod profilaktyki, w tym przerywanego ucisku pneumatycznego. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego u chorych poddawanych otwartym operacjom urologicznym pozwala zmniejszyć częstość ŻChZZ [244]. Koya i wsp. w grupie 1364 pacjentów poddanych otwartej radykalnej prostatektomii z zastosowaniem wczesnego uruchomienia oraz przerywanego ucisku pneumatycznego udokumentowali jedynie 0,21% epizodów ŻChZZ w przebiegu pooperacyjnym [245]. Z kolei Cisek i Walsh sugerują, że stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego u chorych wysokiego ryzyka nie zmniejsza całkowitego ryzyka ŻChZZ w tej grupie chorych, ale istotnie wpływa na opóźnienie występowania epizodów zakrzepicy (średni czas rozpoznania ŻChZZ w tym badaniu to  $20 \pm 2$  dni vs.  $11 \pm 5$  dni po zabiegu) [246]. W tej grupie pacjentów (chorzy z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia ŻChZZ) zamiast profilaktyki ograniczonej do metod mechanicznych uzasadnione wydaje się uwzględnienie w schemacie profilaktyki farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej lub stosowanie postępowania skojarzonego [14, 180].

Podobnie jak w chirurgii ogólnej, dołączenie metod mechanicznych do profilaktyki farmakologicznej ma korzystny wpływ na redukcję ryzyka ŻChZZ, a stosowanie

skojarzonej profilaktyki przeciwzakrzepowej wykazuje większą skuteczność kliniczną niż stosowanie każdej z tych metod osobno [88, 247]. Na razie w nielicznych badaniach dotyczących chorych urologicznych (w tym w dwóch badaniach z randomizacją) nie wykazano przewagi przerywanego ucisku pneumatycznego nad stosowaniem LDUH w tej grupie pacjentów [248, 249]. Montgomery i Wolf w analizie retrospektywnej wyników zabiegów urologicznych wykonywanych metodami laparoskopowymi porównali wyniki profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LDUH lub przerywanego ucisku pneumatycznego. Badana populacja obejmowała chorych kwalifikowanych do laparoskopowych zabiegów urologicznych (w tym 217 pacjentów, u których wykonano nefrektomię). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie częstości występowania ŻChZZ pomiędzy grupami, u pacjentów, u których stosowano profilaktykę farmakologiczną znacznie częściej obserwowano jednak powikłania krwotoczne (krwawienia: 9,3% vs. 3,5%, duże krwawienia: 7% vs. 2,9%) [250]. We wspomnianym badaniu obejmującym 5951 pacjentów poddanych prostatektomii laparoskopowej lub przy użyciu robota chirurgicznego 67% pacjentów otrzymało w okresie okołozabiegowym profilaktycznie heparynę. Mimo niskiego odsetka ŻG (0,5%) i zatorowości płucnej (0,2%) okołozabiegowe stosowanie LMWH było związane z większą utratą krwi, dłuższym pobytem w szpitalu, większym odsetkiem chorych wymagających przetoczenia krwi i wyższym odsetkiem reoperacji [219].

Mało inwazyjny charakter zabiegu i często krótki czas trwania wielu rodzajów coraz powszechniej wykonywanych zabiegów laparoskopowych (np. w zakresie chirurgii ogólnej) sprawiają, że obecne zalecenia dotyczące chirurgii laparoskopowej nie sugerują konieczności rutynowego stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u każdego chorego poddanego zabiegowi laparoskopowemu, pozostawiając miejsce dla szybkiego uruchomienia pacjenta i stosowania metod mechanicznych profilaktyki [14, 92, 180]. Z drugiej strony jednak, pojawienie się innych czynników ryzyka, takich jak: długotrwały zabieg laparoskopowy, zabiegi w zakresie miednicy mniejszej oraz choroba nowotworowa, znacznie zwiększa ryzyko w tej grupie pacjentów, uzasadniając, zgodne z indywidualną oceną ryzyka zarówno ŻChZZ, jak i ryzyka krwawienia, włączenie postępowania profilaktycznego (w tym rozważenie stosowania farmakologicznych metod profilaktyki).

Podobnie jak w innych dyscyplinach otwarta pozostaje kwestia czasu trwania profilaktyki. Ekstrapolacja zaleceń dotyczących chorych chirurgicznych uzasadnia stosowanie w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej i miednicy, w tym również operacji wykonywanych ze wskazań onkologicznych, przedłużonej pierwotnej profilaktyki

przeciwwzakrzepowej z użyciem LMWH [14]. Alberts i wsp. w pracy odnoszącej się do analizy bazy *National Surgical Quality Improvement Program* w Stanach Zjednoczonych w latach 2005–2012 podkreślają, że wśród chorych poddanych radykalnej prostatektomii, u których rozpoznano ŻChZZ, aż 82,6% przypadków wystąpiło po wypisaniu chorego ze szpitala [251]. Leibovitch i wsp. stwierdzili w swoim badaniu, że aż 7 z 9 przypadków ŻG, które rozpoznano po radykalnej załonowej prostatektomii, wystąpiło po wypisaniu chorego ze szpitala [192]. VanDluc i wsp. podają, że w grupie 1307 pacjentów poddanych radykalnej cystektomii z przyczyn onkologicznych aż 55% przypadków ŻChZZ zdiagnozowano po wypisaniu ze szpitala [252]. Jedną z nielicznych prac dotyczących czasu trwania profilaktyki przeciwwzakrzepowej w urologii jest doniesienie Kukreja i wsp. [253]. Autorzy tej pracy porównali wyniki profilaktyki przeciwwzakrzepowej u chorych poddawanych operacjom urologicznym ze wskazań onkologicznych w odniesieniu do czasu trwania profilaktyki (profilaktyka podczas hospitalizacji vs. profilaktyka do 28 dni po zabiegu). W grupie stosującej profilaktykę przedłużoną stwierdzono 7% przypadków ŻChZZ w porównaniu z 17% w grupie profilaktyki szpitalnej, bez istotnej różnicy w zakresie odsetka powikłań krwotocznych [253].

Autorzy zaleceń, zdając sobie sprawę z ograniczonej jakości i liczby doniesień dotyczących profilaktyki przeciwwzakrzepowej w przypadku zabiegów urologicznych ze wskazań onkologicznych, sugerują postępowanie oparte na indywidualnej ocenie ryzyka zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i ryzyka krwawienia. Równocześnie, ze względu na najczęściej niski poziom rekomendacji, podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań i wprowadzania — zależnie od wyników tych badań — modyfikacji formułowanych zaleceń oraz indywidualizacji postępowania związanej z każdorazową koniecznością oceny zarówno ryzyka ŻChZZ, jak i ryzyka powikłań krwotocznych.

## Zalecenia

### Profilaktyka przeciwwzakrzepowa u chorych poddawanych zabiegom urologicznym ze wskazań onkologicznych

#### Zalecenie 3.4.1

W przypadku wszystkich chorych poddawanych onkologicznym zabiegom urologicznym zaleca się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ocenę aktualnego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

#### Zalecenie 3.4.2

W przypadku chorych poddawanych dużym urologicznym zabiegom ze wskazań onkologicznych oraz chorych poddawanych innym onkologicznym zabie-

gom urologicznym, u których jednocześnie występuje wysokie ryzyko ŻChZZ, rekomenduje się rozważenie stosowania profilaktyki przeciwwzakrzepowej z użyciem LDUH [1B] lub LMWH [1C], w sytuacji gdy ryzyko krwawienia w istotny sposób nie przeważa nad potencjalnymi korzyściami związanymi ze stosowaniem profilaktyki farmakologicznej. Ze względu na ograniczoną dostępność badań oraz specyfikę leczonej populacji optymalny moment rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej w tej grupie pacjentów nie został ostatecznie określony i powinien się opierać na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka stosowania tego rodzaju profilaktyki [2C]. W przypadku istotnego ryzyka krwawienia w okresie okołozabiegowym sugeruje się wykorzystanie w schemacie profilaktyki mechanicznych metod profilaktyki ŻChZZ (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego) [1C].

#### Zalecenie 3.4.3

W przypadku chorych z chorobą nowotworową i umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ poddawanych zabiegom urologicznym innym niż duże onkologiczne operacje urologiczne sugeruje się podjęcie decyzji o metodzie i momencie rozpoczęcia profilaktyki przeciwwzakrzepowej na podstawie aktualnej oceny ryzyka wystąpienia ŻChZZ i oceny ryzyka powikłań krwotocznych [2C].

#### Zalecenie 3.4.4

W przypadku chorych poddawanych onkologicznym zabiegom urologicznym, obciążonych wysokim ryzykiem ŻChZZ oraz wysokim ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych oraz chorych, u których istnieją przeciwwskazania do profilaktyki farmakologicznej, sugeruje się stosowanie profilaktyki mechanicznej (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego) — co najmniej do momentu zmniejszenia ryzyka krwawienia i możliwości rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej [2C].

#### Zalecenie 3.4.5

W przypadku chorych poddawanych dużym onkologicznym zabiegom urologicznym, kwalifikowanych do profilaktyki farmakologicznej ze względu na wysokie lub bardzo wysokie ryzyko ŻChZZ, sugeruje się uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej o metody mechaniczne (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego) [2C].

#### Zalecenie 3.4.6

W przypadku chorych poddawanych dużym urologicznym operacjom onkologicznym w obrębie jamy brzusznej i/lub miednicy, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, sugeruje się

przedłużone stosowanie profilaktyki farmakologicznej (4 tygodnie) z użyciem LMWH [2C]. W pozostałych przypadkach decyzję dotyczącą przedłużonego czasu profilaktyki należy podejmować indywidualnie, oceniając korzyści i ryzyko prowadzenia tego rodzaju profilaktyki [2C].

### Zalecenie 3.4.7

W przypadku zabiegów urologicznych wykonywanych techniką laparoskopową ze wskazań onkologicznych sugeruje się stosowanie każdorazowo indywidualnej oceny ryzyka ŻChZZ [1A] oraz tych samych schematów profilaktyki przeciwzakrzepowej jak w przypadku chorych operowanych przy wykorzystaniu laparotomii ze wskazań onkologicznych [2C].

### Zalecenie 3.4.8

W przypadku zabiegów przezcewkowych i przezskórnych wykonywanych metodą endoskopową ze wskazań onkologicznych sugeruje się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ i ryzyka krwawienia oraz podjęcie decyzji o stosowaniu profilaktyki na podstawie oceny korzyści i ryzyka wdrożenia profilaktyki [2C]. Zarówno decyzja o wdrożeniu profilaktyki, jak i sposób jej prowadzenia oraz moment rozpoczęcia powinny uwzględniać specyfikę zabiegu oraz ryzyko krwawienia oceniane indywidualnie w każdym przypadku klinicznym [2C]. W przypadku dużego ryzyka krwawienia sugeruje się stosowanie w pierwszym rzędzie szybkiego uruchomienia pacjenta i mechanicznych metod profilaktyki oraz rozpoczęcie profilaktyki farmakologicznej po uzyskaniu satysfakcjonującej hemostazy [2C].

## Rozdział 4. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych niezakwalifikowanych do leczenia zabiegowego i leczonych w warunkach szpitalnych

Choroba nowotworowa jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ŻChZZ nie tylko u chorych chirurgicznych, ale także u chorych hospitalizowanych na oddziałach zabiegowych oraz niezabiegowych i nieleczonych operacyjnie [4, 9, 23, 28, 32, 33, 254]. Ze względu na nowotwór i współistniejące czynniki ryzyka ŻChZZ (związane zarówno ze stanem chorego, jak i prowadzonym leczeniem) większość chorych z chorobą nowotworową hospitalizowanych w warunkach szpitalnych będzie wymagać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej uzależnionej od ryzyka [15, 32, 33, 36, 38, 254]. Niezakwalifikowani do leczenia zabiegowego chorzy z chorobą nowotworową leczeni zachowawczo w warunkach szpitalnych (także na oddziałach zabiegowych)

to grupa pacjentów o potencjalnie zwiększonym ryzyku ŻChZZ [15, 32, 36, 254] (tab. 2).

Leczenie onkologiczne, a szczególnie stosowanie chemioterapii i leczenia skojarzonego cytostatykami, inhibitorami angiogenezy lub lekami wpływającymi na status hormonalny chorego, jest uznawane za potencjalny czynnik ryzyka ŻChZZ u chorych hospitalizowanych, zwłaszcza w przypadku ograniczenia ruchowego pacjenta w trakcie pobytu w szpitalu [32, 33, 36–38]. Otwarta pozostaje natomiast kwestia rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych hospitalizowanych w celu przeprowadzenia diagnostyki choroby nowotworowej. W tym przypadku decyzja o wdrożeniu profilaktyki farmakologicznej powinna uwzględniać indywidualną ocenę stopnia ryzyka ŻChZZ i ryzyko powikłań krwotocznych związane z profilaktyką.

Nie przeprowadzono dotąd prospektywnych badań klinicznych z randomizacją dotyczących profilaktyki ŻChZZ odnoszących się do chorych hospitalizowanych i ograniczonych do pacjentów leczonych zachowawczo z powodu choroby nowotworowej. Chorzy tacy brali jednak udział w badaniach skuteczności farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej obejmujących pacjentów z ostrą chorobą internistyczną unieruchomionych w warunkach szpitalnych (*medical patients*). W badaniach tych chorzy onkologiczni stanowili jednak tylko część badanej populacji (5–15%). Badania, o których mowa, dotyczące pacjentów internistycznych unieruchomionych w warunkach szpitalnych wykazały przewagę aktywnej profilaktyki farmakologicznej (LMWH, LDUH i fondaparinuxu) nad stosowaniem placebo [255–257]. W wielu badaniach porównywano również skuteczność heparyny drobnocząsteczkowej i niefrakcjonowanej u chorych hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej, wykazując co najmniej porównywalną skuteczność LMWH [258–264].

Na podstawie wyników przywołanych badań w większości obecnie dostępnych wytycznych znajdują się zalecenia rekomendujące stosowanie w profilaktyce przeciwzakrzepowej LMWH, LDUH lub fonadaparinuxu u chorych hospitalizowanych i leczonych zachowawczo (*medical patients*) z powodu ostrej choroby internistycznej [15, 28, 254].

Jak wspomniano, nadal nie ma badań ograniczonych wyłącznie do chorych onkologicznych hospitalizowanych i leczonych zachowawczo w warunkach szpitalnych. Mimo że większość hospitalizowanych chorych z chorobą nowotworową nieleczonych chirurgicznie ze względu na współistniejące czynniki ryzyka ŻChZZ będzie wymagać profilaktyki przeciwzakrzepowej, decyzja o jej wdrożeniu w przypadku pacjentów hospitalizowanych i poddawanych zabiegom diagnostycznym lub przyjmowanych w celu podania krótkotrwałych wlewników chemioterapeutycznych powinna być podejmowana

**Tabela 2.** Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z uwzględnieniem specyfiki populacji chorych onkologicznych [zmodyfikowane wg 15, 28]

Kategoria	Czynnik ryzyka
<b>Czynniki ryzyka zależne od pacjenta i schorzeń współistniejących</b>	Wiek (> 40 lat) Dodatni wywiad rodzinny Otyłość Obrażenia (szczególnie wielonarządowe, złamania miednicy, złamania kości długich kończyn dolnych) Udar mózgu z porażeniem, niedowładem lub ograniczeniem ruchomości Sepsa Ostra infekcja Niewydolność serca III i IV klasy wg NYHA Przebyty zawał serca Niewydolność oddechowa (szczególnie jej zaostrzenie) Choroby autoimmunologiczne Zespół nerczycowy Zespoły mieloproliferacyjne Nocna napadowa hemoglobinuria Ucisk na naczynia żyłne Cięża i połóg Żylaki kończyn dolnych Przebyty epizod ŻChZZ Trombofilia Długotrwałe unieruchomienie (w warunkach szpitalnych, w domu lub w związku z podróżą)
<b>Czynniki ryzyka zależne od rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu</b>	Umieszczenie nowotworu Stopień zaawansowania (wzrost ryzyka wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania) Typ histologiczny Czas od rozpoznania (wzrost w okresie pierwszych 3–6 miesięcy oraz w przypadkach zaawansowanych)
<b>Czynniki ryzyka zależne od terapii</b>	Leczenie chirurgiczne Przedłużające się unieruchomienie pooperacyjne Chemioterapia Leczenie hormonalne, HTZ, stosowanie selektywnych modulatorów receptora estrogenowego Radioterapia Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, osocza Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę Stosowanie inhibitorów angiogenezy Wkłucia centralne, porty Leukocytoza (> 11 × 10 <sup>9</sup> /l) Anemia (Hb < 100 g/l)

NYHA (New York Heart Association) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; HTZ — hormonalna terapia zastępcza; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

indywidualnie. W każdym przypadku powinna ona zależeć od indywidualnej oceny ryzyka ŻChZZ oraz od oceny ryzyka prowadzenia rutynowej profilaktyki farmakologicznej [4, 9]. Podobne wątpliwości dotyczą chorych z cewnikiem wszczepionym do żyły centralnej — mimo wcześniejszych doniesień sugerujących zasadność prowadzenia rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie, doniesienia z ostatnich lat jej nie potwierdzają [15, 32, 33, 265].

W codziennej praktyce u pacjentów, u których istnieją wskazania do farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w warunkach szpitalnych, lekiem

najczęściej stosowanym jest nadal LMWH. Autorzy wytycznych zalecają stosowanie poszczególnych preparatów LMWH zgodnie z zaleceniami producenta. Nie ma do chwili obecnej doniesień potwierdzających możliwość wykorzystania w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych leczonych zachowawczo nowych leków antykoagulacyjnych z grupy inhibitorów czynnika Xa lub inhibitorów czynnika II — do czasu uzyskania wyników prawidłowo zaplanowanych i wykonanych badań nie zaleca się ich stosowania w pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych.

## Zalecenia

### Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych leczonych zachowawczo w warunkach szpitalnych

#### Zalecenie 4.1

W przypadku każdego chorego z chorobą nowotworową hospitalizowanego w celach diagnostycznych i/lub leczniczych należy indywidualnie ocenić ryzyko ŻChZZ, uwzględniając zarówno czynniki ryzyka związane z chorobą nowotworową i prowadzoną terapią, jak i wynikające ze stanu chorego i chorób współistniejących [1A].

#### Zalecenie 4.2

Rekomenduje się stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą LMWH lub LDUH u hospitalizowanych chorych z chorobą nowotworową unieruchomionych w warunkach szpitalnych z powodu ostrej choroby internistycznej [1A].

#### Zalecenie 4.3

U hospitalizowanych chorych z chorobą nowotworową z ograniczeniem ruchowym i/lub obecnością innych czynników ryzyka ŻChZZ rekomenduje się stosowanie w profilaktyce przeciwzakrzepowej LMWH lub LDUH, o ile nie występują przeciwwskazania do profilaktyki farmakologicznej lub też wysokie ryzyko powikłań krwotocznych [1B].

#### Zalecenie 4.4

Sugeruje się rozważenie stosowania w profilaktyce przeciwzakrzepowej LMWH lub LDUH u hospitalizowanych chorych z aktywną chorobą nowotworową, jeśli nie występują przeciwwskazania do profilaktyki farmakologicznej, w tym wysokie ryzyko powikłań krwotocznych [2C].

#### Zalecenie 4.5

W przypadku aktywnego krwawienia lub wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych, które stanowią przeciwwskazanie do profilaktyki farmakologicznej u chorych hospitalizowanych z aktywną chorobą nowotworową i wskazaniem do profilaktyki ŻChZZ, sugeruje się wdrożenie metod mechanicznych profilaktyki przeciwzakrzepowej: optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego co najmniej do czasu zmniejszenia ryzyka krwawienia i rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej [2C].

#### Zalecenie 4.6

Nie rekomenduje się rutynowego stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z cewnikiem w żyłach centralnych [1C].

### Rozdział 5. Postępowanie po hospitalizacji chorego na nowotwór złośliwy — profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z chorobą nowotworową leczonych w warunkach ambulatoryjnych

W przypadku chorych wypisywanych ze szpitala po zabiegu z zakresu chirurgii onkologicznej czas trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej powinien być uzależniony zarówno od rodzaju wykonanego zabiegu, jak i od występujących u chorego czynników ryzyka. Rekomendacje dotyczące profilaktyki pooperacyjnej przedstawiono we wcześniejszej części zaleceń dotyczących chorych chirurgicznych (zalecenia 2.1–2.8). Oprócz przebytego leczenia chirurgicznego jako czynniki ryzyka ŻChZZ wymienia się leczenie przeciwnowotworowe (m.in. chemioterapię), leczenie hormonalne i leczenie skojarzone [32, 33, 38, 266]. Istotne znaczenie ma również rodzaj nowotworu i stopień jego zaawansowania [267, 268].

Chemioterapia stosowana w leczeniu przeciwnowotworowym może zwiększać ryzyko ŻChZZ poprzez szereg mechanizmów doprowadzających między innymi do uszkodzenia lub aktywacji komórek śródbłonna, aktywacji płytek krwi lub zmniejszenia stężenia naturalnych inhibitorów kaskady krzepnięcia [269, 270]. Wpływ na występowanie zaburzeń hemostazy i nadkrzepliwości mogą mieć także leki z grupy inhibitorów angiogenezy, steroidy oraz leki wpływające na gospodarkę hormonalną [271–273].

Stosowanie chemioterapii u chorych hospitalizowanych, towarzyszące hospitalizacji unieruchomienie oraz obecność innych potencjalnych czynników ryzyka ŻChZZ uzasadniają rozważenie zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u większości pacjentów przyjmowanych do szpitala [9, 15, 254]. Mimo teoretycznego uzasadnienia oraz faktu, że chemioterapia jest uznawana powszechnie za czynnik ryzyka ŻChZZ, nie przeprowadzono dotychczas prospektywnych badań z randomizacją oceniających skuteczność farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych hospitalizowanych i otrzymujących chemioterapię. Wyjątkowa niehomogenność populacji chorych poddawanych leczeniu onkologicznemu, zarówno pod względem typu i stopnia zaawansowania nowotworu, jak i rodzaju stosowanych terapii, istotnie utrudnia wiarygodne określenie siły oddziaływania czynników predykcyjnych wystąpienia ŻChZZ w grupie chorych poddawanych chemioterapii. Jednocześnie w dostępnej literaturze można znaleźć doniesienia zwracające uwagę na grupę pacjentów z wyższym ryzykiem ŻChZZ wśród chorych otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe [274, 275]. Model oceny ryzyka ŻChZZ zaproponowany przez zespół Khorany i wsp. jest oparty na obserwacji

**Tabela 3.** Skala oceny ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u chorych z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych [wg 274]

Parametr wystąpienia ŻChZZ	Iloraz szans (95% CI)	Punktowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ
Umiejscowienie nowotworu:		
• żołądek, trzustka	4,3 (1,2–15,6)	2
• płuco, chłoniaki, narządy rodne, pęcherz moczowy, jądro	1,5 (0,9–2,7)	1
• pierś, jelito grube i odbytnica, głowa i szyja	1,0 (punkt odniesienia)	1
Liczba płytek krwi przed chemioterapią > 350 × 10 <sup>9</sup> /l	1,8 (1,1–3,2)	1
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl bądź stosowanie leków stymulujących erytropoezę	2,4 (1,3–4,2)	1
Liczba leukocytów przed chemioterapią > 11 × 10 <sup>9</sup> /l	2,2 (1,2–4)	1
BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2,5 (1,3–4,7)	1
<b>Liczba punktów</b>	<b>Kategoria ryzyka</b>	<b>Ryzyko wystąpienia ŻChZZ</b>
0	Małe	0,8%
1,2	Pośrednie	1,8%
≥ 3	Duże	7,1%

95% CI (confidence interval) — 95-procentowy przedział ufności; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała

grupy chorych poddanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych [274] (tab. 3).

W przeprowadzanych później badaniach zaproponowano uzupełnienie tego modelu dodatkowo o ocenę stężenia D-dimerów i rozpuszczalnej P-selektyny, co zwiększyło czułość i swoistość skali [275].

Nie ma danych uzasadniających stosowanie rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u wszystkich chorych poddawanych chemioterapii w trybie ambulatoryjnym, jednak dane z przeprowadzonych badań potwierdzają korzystny wpływ farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej przynajmniej u części pacjentów stosujących takie leczenie onkologiczne [276, 277]. Dotyczy to w szczególności chorych z guzami litymi, zwłaszcza z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem trzustki, oraz chorych na raka płuca w postaci miejscowo zaawansowanej lub rozsianej — warunkiem jest brak przeciwwskazań i niskie ryzyko krwawienia [276].

Wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych onkologicznych może się wiązać nie tylko z rodzajem oraz zaawansowaniem choroby nowotworowej, lecz także z rodzajem terapii systemowej. Przykładem są badania dotyczące stosowania talidomidu i lenalidomidu u chorych na szpiczaka mnogiego sugerujące wysoki odsetek powikłań zakrzepowych, w szczególności w przypadku skojarzonej terapii jednym z tych leków ze steroidem i/lub chemioterapią [278–281]. W przypadku chorych leczonych według tego schematu sugeruje się stosowanie profilaktyki farmakologicznej ŻChZZ [9, 19, 254]. Korzyści ze stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej mogą także odnieść chorzy otrzymujący chemioterapię z innych wskazań, w szczególności chorzy,

u których współistnieją inne czynniki ryzyka (takie jak długotrwałe unieruchomienie, przebyty epizod ŻChZZ lub obecność innych schorzeń współistniejących albo stanów zwiększających ryzyko ŻChZZ) (rozdział 4, tab. 2).

Mimo że u chorych ambulatoryjnych otrzymujących chemioterapię farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest nadal zalecana jako rutynowa metoda postępowania, to właśnie w tej grupie pacjentów wykonano najwięcej prospektywnych badań klinicznych z randomizacją odnoszących się do zastosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w tym wskazaniu [271, 282–288]. Analiza wyników tych badań wskazuje na korzystne wyniki dotyczące zapobiegania ŻChZZ za pomocą profilaktycznych dawek LMWH u przynajmniej części chorych ambulatoryjnych otrzymujących chemioterapię, zwracając jednocześnie uwagę na potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych [278, 288, 289]. Powyższe spostrzeżenia oraz nadal ograniczona liczba prac dotyczących tego zagadnienia skłaniają do indywidualizacji postępowania i oceny korzyści oraz ryzyka stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych. Ben-Aharon i wsp. [276] ocenili wyniki 11 prospektywnych badań klinicznych obejmujących 6942 chorych poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych, którzy otrzymywali pierwotną, farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową. Analiza ta wykazała istotne zmniejszenie odsetka przypadków ŻChZZ w całej badanej populacji (szczególnie w grupie chorych na raka płuca lub trzustki) bez wzrostu ryzyka wystąpienia dużych powikłań krwotocznych [17]. Podobne wnioski dotyczące skuteczności postępowania profilaktycznego daje metaanaliza Che i wsp., której autorzy udokumen-



towali korzystny wpływ profilaktyki farmakologicznej z użyciem LMWH — przy jednak wyższym ryzyku powikłań krwotocznych w populacji chorych ambulatoryjnych otrzymujących chemioterapię [289]. Należy podkreślić, że wyniki opublikowanych dotychczas prac istotnie różnią się zarówno w odniesieniu do rodzaju i stopnia zaawansowania leczonych nowotworów, rodzaju prowadzonej terapii onkologicznej, jak i pod względem uzyskiwanych wyników, w tym wpływu na zmniejszenie powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz występowanie powikłań krwotocznych. Przykładem jest korzystny wpływ profilaktyki przeciwzakrzepowej na redukcję odsetka powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu raka trzustki i raka płuca (bez wpływu na redukcję odsetka przypadków ŻChZZ u chorych na zaawansowanego raka piersi) [283, 284, 286].

Analiza Cochrane dotycząca prospektywnych badań klinicznych odnoszących się do profilaktycznego stosowania doustnych antykoagulantów u chorych ambulatoryjnych z chorobą nowotworową dokumentuje korzystny wpływ farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej na zmniejszenie ryzyka ŻChZZ [290]. Jej autorzy zwracają jednak uwagę na konieczność uwzględnienia potencjalnego ryzyka powikłań krwotocznych w przypadku podejmowania decyzji o wdrożeniu tego typu postępowania. Podobne wnioski zawiera opublikowana przez Di Nisio i wsp. analiza randomizowanych badań klinicznych dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych otrzymujących chemioterapię w warunkach ambulatoryjnych [288].

Dane dotyczące przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych niechirurgicznych (*medical patients*) są ograniczone. O ile w przypadku chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej i miednicy uzasadnienie na podstawie wykonanych badań znajduje wydłużenie czasu prowadzenia profilaktyki farmakologicznej do 4 tygodni, o tyle podobnych obserwacji nie udało się potwierdzić w populacji pacjentów nieoperowanych i hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej *medical patients* [291]. W badaniu EXCLAIM (*Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolicism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization*) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo wydłużonej do 4 tygodni farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej (LMWH) w porównaniu ze standardowym czasem trwania profilaktyki u chorych niechirurgicznych zanotowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania ŻChZZ przy statystycznie istotnie wyższym ryzyku dużych powikłań krwotocznych [291]. Należy podkreślić, że populacja chorych onkologicznych w tym badaniu stanowiła jedynie niewielką podgrupę — brakuje więc nadal prac

dotyczących czasu trwania profilaktyki u chorych onkologicznych leczonych zachowawczo. Uzasadniona jest w tej sytuacji klinicznej wspomniana już, przeprowadzana za każdym razem indywidualnie, ocena ryzyka ŻChZZ oraz korzyści i ryzyka stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych.

## Zalecenia

### Postępowanie po wypisaniu chorego onkologicznego ze szpitala — profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z chorobą nowotworową leczonych w warunkach ambulatoryjnych

#### Zalecenie 5.1

W przypadku każdego chorego wypisywanego ze szpitala należy ocenić aktualne ryzyko ŻChZZ [1A].

#### Zalecenie 5.2

Nie zaleca się rutynowego stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej po wypisie ze szpitala u wszystkich chorych z chorobą nowotworową leczonych zachowawczo i otrzymujących profilaktykę przeciwzakrzepową w trakcie pobytu w szpitalu. Decyzja o wydłużeniu czasu leczenia profilaktycznego u chorego wypisywanego ze szpitala powinna wynikać z przeprowadzanej za każdym razem indywidualnej oceny ryzyka ŻChZZ oraz z oceny korzyści i ryzyka stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej [2B].

#### Zalecenie 5.3

Nie zaleca się rutynowej farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u wszystkich chorych ambulatoryjnych leczonych chemioterapią [1B]. W przypadku istotnego ryzyka ŻChZZ wskazania do wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych ambulatoryjnych otrzymujących chemioterapię powinny być ustalane indywidualnie na podstawie przeprowadzanej za każdym razem oceny korzyści i ryzyka wynikających z zastosowania profilaktyki [2B].

#### Zalecenie 5.4

Sugeruje się rozważenie stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u leczonych chemioterapią chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki [1B] lub rakiem płuca [2B], jeśli ryzyko krwawienia jest małe i nie występują przeciwwskazania.

#### Zalecenie 5.5

W przypadku chorych ze szpiczakiem mnogim stosujących schematy leczenia oparte na talidomidzie lub lenalidomidzie oraz chemioterapii i/lub podawaniu

deksametazonu sugeruje się wdrożenie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) lub LMWH w grupie niskiego ryzyka lub LMWH w grupie ryzyka wysokiego [2C].

### Piśmiennictwo

- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2008) Rating quality of evidence of and strength of recommendations. *BMJ*; 336: 1049–1051.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*; 336: 924–926.
- Guyatt GH, Norris SL, Schulman S et al (2012) Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141 (2 Suppl): 53S–70S.
- Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al (2013) International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*; 11: 56–70.
- Debourdeau P, Farge D, Beckers M et al (2013) International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost*; 11: 71–80.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al (2007) American Society of Clinical Oncology American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*; 25: 5490–5505.
- Lyman GH, Kuderer NM; American Society of Clinical Oncology (2010) Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: the American Society of Clinical Oncology Guidelines. *Thromb Res*; 125 Suppl 2: S120–S127.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al (2013) American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*; 31: 2189–2204.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al (2015) Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*; 33: 654–656.
- Mandalà M, Falanga A, Roila F (2011) ESMO Guidelines Working Group Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*; 22 Suppl 6: 85–92.
- Streiff MB, National Comprehensive Cancer Center Network (2010) The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res*; 125 (Suppl 2): S128–S133.
- Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR et al (2013) National comprehensive cancer network. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw*; 11: 1402–1429.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141 (2 Suppl): e195S–e226S.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al (2012) Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141 (2 Suppl): e227S–277S.
- Zawilska K, Bała MM, Biedowski P et al (2012) [Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. 2012 update]. *Pol Arch Med Wewn*; 122 Suppl 2: 3–74.
- Tomkowski W, Zawilska K, Chęciński P et al. (2011) Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus polski” — aktualizacja 2011. *Acta Angiol*; 17 Suplement A.
- Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtukiewicz M, Zawilska K (2008) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej: Profilaktyka i przeciwzakrzepowe leczenie u pacjentów z nowotworami złośliwymi. *Nowotwory*; 1: 78–81.
- Mandalà M, Falanga A, Piccioli A et al (2006) Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*; 59: 194–204.
- Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D et al (2010) 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol*; 73: 31–46.
- Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G et al (2009) 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol*; 20: 1459–71.
- NICE guidance: Venous thromboembolism: reducing the risk: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital [CG92]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg92>.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al (2014) 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*; 35: 3033–3069.
- Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK et al (2013) Prevention and treatment of venous thromboembolism — International Consensus Statement. *Int Angiol*; 32: 111–260.
- Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA, and for the Subcommittee on Hemostasis and Malignancy (2015) Diagnosis and treatment of the incidental venous thrombosis in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*; 13:880–883.
- Khorana AA, Otten H-M, Zwicker JI et al (2014) Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Outpatients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*; 12: 1928–1931.
- Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, Khorana AA and for the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy (2014) Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*; 12: 1746–1749.
- Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AYY (2014) Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*; 12: 796–800.

28. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CMJ et al (2015) Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 1: prophylaxis. *Curr Oncol*; 22: 133–143.
29. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CMJ et al (2015) Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol*; 22: 144–155.
30. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A et al (2015) Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*; 13: 1079–1095.
31. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M; British Committee for Standards in Haematology (2015) Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol*; 170: 640–648.
32. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E (2014) Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*; 8: 129–137.
33. Akl EA, Muti P, Schünemann HJ (2008) Anticoagulation in patients with cancer: an overview of reviews. *Pol Arch Med Wewn*; 118: 183–193.
34. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN et al (1970) Deep vein thrombosis of the leg. Is there a “high risk” group? *Am J Surg*; 120: 527.
35. Rickles FR, Levine M, Edwards RL (1992) Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev*; 11: 237.
36. Heit JA (2015) Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*; 12: 464–474.
37. Cushman M (2007) Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*; 44: 62–69.
38. Wun T, White RH (2009) Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest*; 27 (Suppl 1): 63–74.
39. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, De Fatico GS, Canonico S, Selvaggi F (2015) Predictors of Venous Thromboembolism after Colorectal Surgery in a Single Unit. *Acta Chir Belg*; 115: 288–292.
40. Kucher N, Spirk D, Baumgartner I et al (2010) Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients: the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Ann Oncol*; 21: 931.
41. Lyman GH (2009) Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in medical patients with cancer. *Cancer*; 115: 5637.
42. Agnelli G, Caprini JA (2007) The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol*; 96: 265.
43. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al (2000) Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*; 160: 809–815.
44. Nijziel MR, van Oerle R, Hillen HF et al (2006) From Trousseau to angiogenesis: the link between the haemostatic system and cancer. *Neth J Med*; 64: 403–410.
45. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F (1991) Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*; 17 (Suppl 3): 304–312.
46. Caprini JA (2005) Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*; 51: 70–74.
47. Ay C, Pabinger I (2015) VTE risk assessment in cancer. Who needs prophylaxis and who does not? *Hamostaseologie*; 35: 319–324.
48. Bouras G, Burns EM, Howell AM, Bottle A, Athanasiou T, Darzi A (2015) Risk of Post-Discharge Venous Thromboembolism and Associated Mortality in General Surgery: A Population-Based Cohort Study Using Linked Hospital and Primary Care Data in England. *PLoS One*; 10: e0145759.
49. Törnngren S, Rieger A (1982) Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*; 25: 563–566.
50. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al (2004) Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*; 126 (3 Suppl): 338S–400S.
51. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al (2000) Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*; 160: 809–815.
52. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD et al (2011) Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*; 254: 131–137.
53. Alsubaie H, Leggett C, Lambert P et al (2015) Diagnosis of VTE postdischarge for major abdominal and pelvic oncologic surgery: implications for a change in practice. *Can J Surg*; 58: 305–311.
54. Larsen AC, Frøkjær JB, Fisker RV et al (2015) Treatment-related frequency of venous thrombosis in lower esophageal, gastro-esophageal and gastric cancer — a clinical prospective study of outcome and prognostic factors. *Thromb Res*; 135: 802–808.
55. Ladders JN, Parmar S, Stienen NL et al (2015) Incidence of symptomatic venous thromboembolism in oncological oral and maxillofacial operations: retrospective analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 53: 244–250.
56. Chiesa Estomba C, Rivera Schmitz T, Ossa Echeverri CC, Betances Reinoso FA, Osorio Velasquez A, Santidrian Hidalgo C (2015) The risk of venous thromboembolism in ENT and head & neck surgery. *Otolaryngol Pol*; 69: 31–64.
57. Kakei Y, Akashi M, Hasegawa T, Minamikawa T, Usami S, Komori T (2016) Incidence of Venous Thromboembolism After Oral Oncologic Surgery With Simultaneous Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*; 74: 212–217.
58. Tran BH, Nguyen TJ, Hwang BH et al (2013) Risk factors associated with venous thromboembolism in 49,028 mastectomy patients. *Breast*; 22: 444–448.
59. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL et al (2012) Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg*; 55: 1035–1040.
60. Lovely JK, Nehring SA, Boughey JC et al (2012) Balancing venous thromboembolism and hematoma after breast surgery. *Ann Surg Oncol*; 19: 3230–3235.
61. Clagett GP, Reisch JS (1998) Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg*; 208: 227–240.
62. Wille-Jørgensen P, Kjaergaard J (1985) Prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. *JAMA*; 253: 1120.
63. Bergqvist D, Burmark US, Friselli J et al (1986) Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg*; 73: 204–208.

64. Bergqvist D, Matzsch T, Friselli J et al (1988) Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in the prevention of thrombosis. *Br J Surg*; 75: 888–891.
65. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E (1988) Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in the prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg*; 75: 128–131.
66. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP (1991) Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. *Br J Surg*; 78: 412–416.
67. Boneu B (1993) An international multicenter study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery. *Blood Coagul Fibrinol*; 4 (Suppl): S21–S22.
68. ENOXACAN Study Group (1997) Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg*; 84: 1099–1103.
69. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al (1993) Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet*; 341: 259–265.
70. The European Fraxiparin Study (EFS) Group (1988) Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg*; 75: 1058–1063.
71. Baykal C, Al A, Demirtas E, Ayhan A (2001) Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomized prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol*; 22: 127–130.
72. Akl EA, Kahale L, Sperati F et al (2014) Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; 6: CD009447.
73. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al (1995) Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 vs 5000 Xa IU in 2070 patients. *Br J Surg*; 82: 496–501.
74. Kakkar AK, Agnelli G, George D et al (2011) The ultra-low-molecular-weight heparin semuloparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing major abdominal surgery. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, CA, 2011, December 10–13, 2011.
75. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P et al (2006) A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost*; 4: 1693–1700.
76. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A, Gallus AS, Gent M; PEGASUS investigators (2005) Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*; 92: 1212–1220.
77. Yamaoka Y, Ikeda M, Ikenaga M, Haraguchi N, Miyake M, Sekimoto M (2015) Safety and efficacy of fondaparinux for prophylaxis of venous thromboembolism after colorectal cancer resection: a propensity score matched analysis. *Dig Surg*; 32: 190–195.
78. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al (2002) Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*; 346: 975–980.
79. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P et al (2006) Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*; 4: 2384–2390.
80. Lausen I, Jensen R, Jørgensen LN et al (1998) Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg*; 164: 657–663.
81. Kakkar VV, Balibrea JL, Martinez-Gonzalez J, Prandoni P; CANBESURE Study Group (2010) Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*; 8: 1223–1229.
82. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schünemann HJ (2008) Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. *Thromb Haemost*; 100: 1176–1180.
83. Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T (2010) Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: Results from a multicenter, randomized, open-label study. *Thromb Res*; 125: e65–e70.
84. Nagata C, Tanabe H, Takakura S et al (2015) Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res*; 41: 1440–1448.
85. Song KY, Yoo HM, Kim EY et al (2014) Optimal prophylactic method of venous thromboembolism for gastrectomy in Korean patients: an interim analysis of prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol*; 21: 4232–4238.
86. Wang JP, Lin YD, Wang L et al (2013) Effect of intermittent pneumatic compression on coagulation function and deep venous hemodynamics of lower limbs after rectal cancer resection. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*; 16: 739–743.
87. Ramirez JI, Vassiliu P, Gonzalez-Ruiz C et al (2003) Sequential compression devices as prophylaxis for venous thromboembolism in high-risk colorectal surgery patients: reconsidering American Society of Colorectal Surgeons parameters. *Am Surg*; 69: 941–945.
88. Zareba P, Wu C, Agzarian J, Rodriguez D, Kearon C (2014) Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery. *Br J Surg*; 101: 1053–1062.
89. Yasui M, Ikeda M, Miyake M et al (2015) Comparison of bleeding risks related to venous thromboembolism prophylaxis in laparoscopic vs open colorectal cancer surgery: a multicenter study in Japanese patients. *Am J Surg*; 213: 43–49.
90. Kimura Y, Oki E, Ando K, Saeki H, Kusumoto T, Maehara Y (2016) Incidence of Venous Thromboembolism Following Laparoscopic Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Single-Center, Prospective Cohort Study. *World J Surg*; 40: 309–314.

91. Xie YZ, Fang K, Ma WL, Shi ZH, Ren XQ (2015) Risk of post-operative deep venous thrombosis in patients with colorectal cancer treated with open or laparoscopic colorectal surgery: a meta-analysis. *Indian J Cancer*; 51 suppl 2: e42–44.
92. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) Guidelines Committee (2007) Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. *Surg Endosc*; 21: 1007–1009.
93. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F et al (2014) A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*; 259: 665–669.
94. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH (2007) Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*; 110: 2339–2346.
95. Vitale C, D'Amato M, Calabrò P, Stanziola AA, Mormile M, Molino A (2015) Venous thromboembolism and lung cancer: a review. *Multidiscip Respir Med*; 10: 28.
96. Zhang Y, Yang Y, Chen W et al (2014) Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. *Chest*; 146: 650–658.
97. Steuer CE, Behera M, Kim S et al (2015) Predictors and outcomes of venous thromboembolism in hospitalized lung cancer patients: A Nationwide Inpatient Sample database analysis. *Lung Cancer*; 88: 80–84.
98. Dentali F, Malato A, Ageno W et al (2008) Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 135: 705–706.
99. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, Petzold T, Gams E (1996) Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*; 104: 242–247.
100. White RH, Zhou H, Romano PS (2003) Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*; 903:446–455.
101. Mason DP, Quader MA, Blackstone EH et al (2006) Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 1313: 711–718.
102. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE et al (2010) Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 139: 1424–1430.
103. Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP et al (2016) Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for post-discharge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 151: 37–44.
104. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R et al (2004) Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 1281: 138–146.
105. Christensen TD, Vad H, Pedersen S et al (2014) Venous thromboembolism in patients undergoing operations for lung cancer: a systematic review. *Ann Thorac Surg*; 97: 394–400.
106. Gómez-Hernández MT, Rodríguez-Pérez M, Novoa-Valentín N, Jiménez-López M, Aranda-Alcaide JL, Varela-Simó G (2013) Prevalence of venous thromboembolism in elective thoracic surgery. *Arch Bronconeumol*; 49: 272–302.
107. Świniarska J, Zekanowska E, Danczewicz M, Bella M, Szczesny TJ, Kowalewski JJ (2009) Pneumonectomy due to lung cancer results in a more pronounced activation of coagulation system than lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*; 36: 1064–1068.
108. Yang Y, Zhou Z, Niu XM et al (2012) Clinical analysis of post-operative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients. *J Surg Oncol*; 106: 736–741.
109. Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, Dusek L, Jarkovsky J (2014) The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer. *Scientific World J*; 125706.
110. Ziomek S, Read RC, Tobler HG et al (1993) Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg*; 562: 223–227.
111. Ljungström KG (1985) Deep-vein thrombosis after major non-cardiovascular thoracic surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*; 192: 161–164.
112. Daddi G, Milillo G, Lupattelli L et al (2006) Pulmonary Embolism in Thoracic Surgery Study Group Pulmonary Embolism in Thoracic Surgery Study Group Postoperative pulmonary embolism detected with multislice computed tomography in lung surgery for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 1321: 197–198.
113. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N (2004) Intermittent pneumatic compression is effective in preventing symptomatic pulmonary embolism after thoracic surgery. *Surg Today*; 34: 6–10.
114. Geerts W, Bergqvist D, Pineo G et al (2008) Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*; 133: 381S–453S.
115. Detterbeck FC (2001) Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders, Philadelphia.
116. Cade JF, Clegg EA, Westlake GW (1983) Prophylaxis of venous thrombosis after major thoracic surgery. *Aust NZJ Surg*; 53: 301–304.
117. Azorin JF, Regnard JF, Dahan M et al (1997) Efficacy and tolerability of Fraxiparine in the prevention of thromboembolic events in lung cancer. *Ann Cardiol Angiol*; 271: 341–347.
118. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AW (2015) Primary prophylaxis for venous thromboembolism in patients undergoing cardiac or thoracic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*; 6: CD009658.
119. Rahn DD, Mamik MM, Sanses TV et al (2011) Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review. *Obstet Gynecol*; 118: 1111–1125.
120. Morimoto A, Ueda Y, Yokoi T et al (2014) Perioperative venous thromboembolism in patients with gynecological malignancies: a lesson from four years of recent clinical experience. *Anticancer Res*; 34: 3589–3595.
121. Tateo S, Mereu L, Salamano S et al (2005) Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol*; 99: 119–125.
122. Abu Saadeh F, Norris L, O'Toole S, Gleeson N (2013) Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 170: 214–218.
123. Morimoto A, Ueda Y, Yokoi T et al (2014) Perioperative venous thromboembolism in patients with gynecological malignancies: a lesson from four years of recent clinical experience. *Anticancer Res*; 34: 3589–3595.

124. Peedicayil A, Weaver A, Li X (2011) Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol*; 121: 64–69.
125. Oranratanaphan S, Termrungruanglert W, Khemapech N (2015) Incidence and Clinical Characteristic of Venous Thromboembolism in Gynecologic Oncology Patients attending King Chulalongkorn Memorial Hospital over a 10 Year Period. *Asian Pac Cancer Prev*; 16: 6705–6709.
126. Heath OM, van Beekhuizen HJ, Nama V et al (2016) Venous thromboembolism at time of diagnosis of ovarian cancer: Survival differs in symptomatic and asymptomatic cases. *Thromb Res*; 137: 30–35.
127. Krasinski Z, Szperek D, Staniszewski R et al (2014) The value of extended preoperative thromboprophylaxis with dalteparin in patients with ovarian cancer qualified to surgical treatment. *Int Angiol*; 33: 365–367.
128. Clarke-Pearson DL, Abaid LN (2012) Prevention of venous thromboembolic events after gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*; 119: 155–167.
129. Heilmann L, von Tempelhoff GF, Schneider D (1998) Prevention of thrombosis in gynecologic malignancy. *Clin Appl Thromb Hemost*; 4: 153–159.
130. Ward B, Pradhan S (1998) Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*; 38: 91–92.
131. Baykal C, Al A, Demirtas E et al (2001) Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaec Oncol*; 22: 127–130.
132. Maxwell GL, Synan I, Dodge R et al (2001) Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*; 98: 989–995.
133. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B (2003) Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*; 4: CD003679.
134. Baykal C, Al A, Demirtas E et al (2001) Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaec Oncol*; 22: 127–130.
135. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R et al (1988) Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest*; 18: 561–567.
136. Heilmann L, von Templehoff GF, Kirkpatrick C et al (1998) Comparison of unfractionated versus low molecular weight heparin for deep vein thrombosis prophylaxis during breast and pelvic cancer surgery: efficacy, safety, and follow-up. *Clin Appl Thromb/Hemost*; 4: 268–273.
137. Bouchard-Fortier G, Geerts WH, Covens A, Vicus D, Kupets R, Gien LT (2014) Is venous thromboprophylaxis necessary in patients undergoing minimally invasive surgery for a gynecologic malignancy? *Gynecol Oncol*; 134: 228–232.
138. Ageno W, Manfredi E, Dentali F et al (2007) The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. *J Thromb Haemost*; 5: 503–506.
139. Abu-Rustum NR, Chi DS, Sonoda Y et al (2003) Transperitoneal laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node dissection using the argon-beam coagulator and monopolar instruments: an 8-year study and description of technique. *Gynecol Oncol*; 89: 504–513.
140. Panici PB, Plotti F, Zullo MA et al (2006) Pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: laparotomy extraperitoneal, transperitoneal or laparoscopic approach? A randomized study. *Gynecol Oncol*; 103: 859–864.
141. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM (2007) Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol*; 105: 813–819.
142. Clarke-Pearson DL, DeLong E, Synan IS et al (1990) A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol*; 75: 684–689.
143. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R et al (1993) A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol*; 168: 1146–1154.
144. Stroud W, Whitworth JM, Miklic M et al (2014) Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*; 134: 160–163.
145. Maxwell GL, Synan I, Dodge R et al (2001) Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*; 98: 989–995.
146. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Origitano TC (2011) Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg*; 114: 40–46.
147. Portillo J, de la Rocha IV, Font L et al (2015) Venous thromboembolism in patients with glioblastoma multiforme: Findings of the RIETE registry. *Thromb Res*; 136: 1199–1203.
148. Streiff MB, Ye X, Kickler TS et al (2015) A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors. *J Neurooncol*; 124: 299–305.
149. Taillibert S, Taillandier L, Le Rhun E (2015) Venous thrombosis in patients with high-grade glioma. *Curr Opin Oncol*; 27: 516–521.
150. Salmaggi A, Simonetti G, Trevisan E et al (2013) Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: a systematic review. *J Neurooncol*; 113: 293–303.
151. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK (2008) Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Chest*; 134: 237–249.
152. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA (2011) Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and metaanalysis. *Neurosurgery*; 68: 571–581.
153. Smith TR, Nanney AD 3rd, Lall RR et al (2015) Development of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery for brain tumors: results from a single center over a 10 year period. *J Clin Neurosci*; 22: 519–525.
154. Smith TR, Lall RR, Graham RB et al (2014) Venous thromboembolism in high grade glioma among surgical patients: results from a single center over a 10 year period. *J Neurooncol*; 120: 347–352.
155. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G et al (1997) Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer*; 33: 1592–1596.

156. Marras LC, Geerts WH, Perry JR (2000) The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer*; 89: 640–646.
157. Ruff RL, Posner JB (1983) Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol*; 13: 334–336.
158. Walsh DC, Kakkar AK (2001) Thromboembolism in brain tumors. *Curr Opin Pulm Med*; 7: 326–331.
159. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T et al (2007) Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg*; 106: 601–608.
160. Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, Key NS (2010) Venous thromboembolism in malignant gliomas. *J Thromb Haemost*; 8: 221–227.
161. Yust-Katz S, Mandel JJ, Wu J et al (2015) Venous Thromboembolism (VTE) and glioblastoma. *J Neurooncol*; 124: 87–94.
162. Chan AT, Atiemo A, Diran LK et al (1999) Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis*; 8: 139–142.
163. Simanek R, Vormittag R, Hassler M et al (2007) Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol*; 9: 89–95.
164. Kimmel KT, Walter KA (2014) Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for neoplastic disease. *J Neurooncol*; 120: 567–573.
165. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J (1977) Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology*; 27: 435–438.
166. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP et al (1978) Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery*; 83: 354–358.
167. Bucci MN, Papadopoulos SM, Chen JC et al (1989) Mechanical prophylaxis of venous thrombosis in patients undergoing craniotomy: a randomized trial. *Surg Neurol*; 32: 285–288.
168. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P et al (1998) Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*; 339: 80–85.
169. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J (1989) Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med*; 149: 679–681.
170. Wautrecht JC, Macquaire V, Vandesteene A et al (1996) Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients with brain tumors: a controlled, randomized study comparing graded compression stockings alone and with intermittent sequential compression: correlation with pre- and post-operative fibrinolysis; preliminary results. *Int Angiol*; 15 (suppl 1): 5–10.
171. Sobieraj-Teague M, Hirsh J, Yip G et al (2012) Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thrombosis in high-risk neurosurgical patients. *J Thromb Haemost*; 10: 229–235.
172. Iorio A, Agnelli G (2000) Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*; 160: 2327–2332.
173. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK (1998) Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery*; 43: 1074–1081.
174. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM et al (1996) Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost*; 75: 233–238.
175. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F (1978) Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg*; 49: 378–381.
176. Constantini S, Kanner A, Friedman A et al (2001) Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *J Neurosurg*; 94: 918–921.
177. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM (2002) Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest*; 122: 1933–1937.
178. MacDonald RL, Amidei C, Baron J et al (2003) Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Surg Neurol*; 59: 363–372.
179. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D et al (2006) Venous thromboembolism Prevention in surgery and obstetrics: clinical practical guidelines. *Eur J Anaesthesiol*; 23: 95–116.
180. Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P (2009) AUA best practice statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol*; 181: 1170–1177.
181. Colby FU (1948) The prevention of fatal pulmonary emboli after prostatectomy. *J Urol*; 59: 920.
182. Gordon-Smith IC, Hickman JA, el-Masri SH (1972) The effect of the fibrinolytic inhibitor epsilonaminocaproic acid on the incidence of deep-vein thrombosis after prostatectomy. *Br J Surg*; 59: 599.
183. Nicolaides AN, Fidel ES, Kakkar VV et al (1972) Prostatectomy and deep vein thrombosis. *Br J Surg*; 59: 487.
184. Thomas PJ, Nurse DE, Deliveliotis C et al (1992) Cystoprostatectomy and substitution cystoplasty for locally invasive bladder cancer. *Br J Urol*; 70: 40.
185. Alberts BD, Woldu SL, Weinberg AC, Danzig MR, Korets R, Badani KK (2014) Venous thromboembolism after major urologic oncology surgery: a focus on the incidence and timing of thromboembolic events after 27,455 operations. *Urology*; 84: 799–806.
186. Potretzke AM, Wong KS, Shi F, Christensen W, Downs TM, Abel EJ (2015) Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. *Urol Ann*; 7: 355–360.
187. VanDiac AA, Cowan NG, Chen Y et al (2014) Timing, incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing radical cystectomy for malignancy: a case for extended duration pharmacological prophylaxis. *J Urol*; 191: 943–947.
188. Rosario DJ, Becker M, Anderson JB (2000) The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int*; 85: 427–430.
189. James AC, Holt SK, Wright JL, Porter MP, Gore JL (2014) Burden and timing of venothrombotic events in patients younger

- than 65 years undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*; 32: 815–819.
190. White RH, Zhou H, Romano PS (2003) Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*; 90: 446–455.
  191. Heinzer H, Hammerer P, Graefen M et al (1998) Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy. Impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphocele and hematomas. *Eur Urol*; 33: 86–90.
  192. Leibovitch I, Foster RS, Wass JL et al (1995) Color Doppler flow imaging for deepvenous thrombosis screening in patients undergoing pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for prostatic carcinoma. *J Urol*; 153: 1866–1869.
  193. Hautman RE, Sauter TW, Wendroth UK (1994) Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive casus. *Urology*; 43 (2 Suppl); 47–51.
  194. Leandri P, Rossignol G, Gautier JR, Ramon J (1992) Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. *J Urol*; 147: 883.
  195. Pedersen KV, Herder A (1993) Radical retropubic prostatectomy for localized prostatic carcinoma: a clinical and pathological study of 201 cases. *Scand J Urol Nephrol*; 27: 2219.
  196. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP (2001) Intraoperative, perioperative and long term complications of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*; 28: 639–643.
  197. Andriole GL, Smith DS, Rao G et al (1994) Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol*; 152: 1858–1960.
  198. Dilliogluligil O, Leibman BD, Leibman NS et al (1997) Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*; 157: 1760–1767.
  199. Lerner SE, Blute ML, Lieber MM et al (1995) Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology (Huntingt)*; 9: 375.
  200. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE et al (1999) Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*; 162: 433.
  201. Hammond J, Kozma C, Hart JC et al (2011) Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*; 18: 3240–3247.
  202. Kakkar V (1972) The diagnosis of deep vein thrombosis using the I251 fibrinogen test. *Arch Surg*; 104: 152–159.
  203. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW et al (2009) Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost*; 7: 597–604.
  204. Chan SY, Leung VF, Yee CH et al (2014) Incidence of postoperative deep vein thrombosis after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a prospective study in Chinese patients. *Int Urol Nephrol*; 46: 2139–2142.
  205. Sawczuk IS, Williams D, Chang DT (2002). Low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in urologic oncologic surgery. *Cancer Invest*; 20: 7/8: 889–892.
  206. Kibel AS, Loughlin KR (1995) Pathogenesis and prophylaxis of postoperative thromboembolic disease in urological pelvic surgery. *J Urol*; 153: 1763.
  207. Potretzke AM, Wong KS, Shi F, Christensen W, Downs TM, Abel EJ (2015) Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. *Urol Ann*; 7: 355–360.
  208. O'Farrell S, Sandström K, Garmo H et al (2016) Risk of thromboembolic disease in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation. *BJU Int*; 118: 391–398.
  209. Pettus JA, Eggener SE, Shabsigh A et al (2006) Perioperative clinical thromboembolic events after radical or partial nephrectomy. *Urology*; 68: 988–992.
  210. Smith AB, Horvath-Puhó E, Nielsen ME, Lash T, Baron JA, Sorensen H (2014) Effect of comorbidity on risk of venous thromboembolism in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol*; 32: 466–472.
  211. Ihaddadene R, Yokom DW, Le Gal G et al (2014) The risk of venous thromboembolism in renal cell carcinoma patients with residual tumor thrombus. *J Thromb Haemost*; 12: 855–859.
  212. Yokom DW, Ihaddadene R, Moretto P et al (2014) Increased risk of preoperative venous thromboembolism in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *J Thromb Haemost*; 12: 169–171.
  213. Kavoussi LR, Sosa E, Chandhoke P et al (1993) Complications of laparoscopic pelvis lymph node dissection. *J Urol*; 149: 322.
  214. Cadeddu JA, Wolf JS, Nakada S et al (2001) Complications of laparoscopic procedures after concentrated training in urological laparoscopy. *J Urol*; 166: 2109.
  215. Fahlenkamp D, Rassweiler J, Fornanra P et al (1999) Complications of laparoscopic procedures in urology: experience with 2407 procedures at 4 German centers. *J Urol*; 162: 765.
  216. Rassweiler JJ, Semmann O, Frede T et al (1998) Retroperitoneoscopy: experience with 200 cases. *J Urol*; 160: 1265.
  217. Trabulsi EJ, Guillonneau B (2005) Laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*; 173: 1072–1079.
  218. Montgomery JS, Wolf JS Jr (2005) Venous thrombosis prophylaxis for urological laparoscopy: fractionated heparin versus sequential compression devices. *J Urol*; 173: 1623–1626.
  219. Permpongkosol S, Link RE, Su LM et al (2007) Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *J Urol*; 177: 580–585.
  220. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS et al (2008) Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*; 53: 134–145.
  221. Chalmers DJ, Scarpato KR, Staff I et al (2013) Does heparin prophylaxis reduce the risk of venous thromboembolism in patients undergoing robot-assisted prostatectomy? *J Endourol*; 27: 800–803.
  222. Patel T, Kirby W, Hruby G, Benson MC, McKiernan JM, Badani K (2011) Heparin prophylaxis and the risk of venous thromboembolism after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *BJU Int*; 108: 729–732.
  223. Abel EJ, Wong K, Sado M et al (2014) Surgical operative time increases the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in robotic prostatectomy. *JSL*; 18: 282–287.
  224. Donat R, Mancey-Jones B (2002) Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP). A study of TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol*; 36: 119–123.
  225. Tikkinen KA, Agarwal A, Craigie S (2014) Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. *Syst Rev*; 3: 150.
  226. Kutnowski M, Vandendris M, Steinberger R, Kraytman M (1977) Prevention of postoperative deep vein thrombosis by low dose



- heparin in urological surgery. A double blind, randomized study. *Urol Res*; 5: 123.
227. Sebeseri O, Kummer H, Zingg E (1975) Controlled prevention of post-operative thrombosis in urological disease with depot heparin. *Eur Urol*; 1: 229.
  228. Bigg SW, Catalona WJ (1992) Prophylactic mini-dose heparin patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology*; 39: 309–313.
  229. Vandendris M, Kutnowski M, Futeral B, Giankopoulos X, Kraytman M, Gregoir W (1980) Prevention of postoperative deep vein thrombosis by low dose heparin in open prostatectomy. *Urol Res*; 8: 219.
  230. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R (1988) Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *New Engl J Med*; 318: 1162.
  231. Le Gagneux F, Steg A, Le Guillou M (1987) Subcutaneous enoxaparine (Lovenox) versus placebo for preventing deep vein thrombosis (DVT) after transurethral prostatectomy (TUP). *Thromb Haemost*; 58: 116.
  232. Sawczuk IS, Williams D, Chang DT (2002) Low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in urologic oncologic surgery. *Cancer Invest*; 20: 889–892.
  233. Koch MO, Smith JA Jr (1997) Low molecular weight heparin and radical prostatectomy: a prospective analysis of safety and side effects. *Prostate Cancer Prost Dis*; 1: 101–104.
  234. Koonce J, Selikowitz S, McDougal WS (1986) Complications of low-dose heparin prophylaxis following pelvic lymphadenectomy. *Urology*; 28: 21–25.
  235. Tomic R, Granfors T, Sjödin JG, Ohberg L (1994) Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. *Scand J Urol Nephrol*; 28: 273–275.
  236. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D (2008) Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol*; 179: 923–928.
  237. Khoder WY, Trottmann M, Buchner A et al (2011) Risk factors for pelvic lymphoceles post-radical prostatectomy. *Int J Urol*; 18: 638–643.
  238. Sieber PR, Rommel FM, Augusta VE et al (1997) Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? *J Urol*; 158: 869–871.
  239. Nakamura K, Kasraeian A, Yacoub S, Pendleton J, Anai S, Rosser CJ (2007) The use of enoxaparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: feasibility and utility. *Int Braz J Urol*; 33: 347–352.
  240. Grasso M, Confalonieri S, Blanco S, Grasso A, Angelo S (2009) Preoperative blood donation program and postoperative low molecular weight heparine (LMWH) prophylaxis in patients undergoing radical prostatectomy. *Arch Esp Urol*; 62: 161–166.
  241. Donat R, Mancey-Jones B (2002) Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP) — a study on TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol*; 36: 119–123.
  242. Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G et al (2007) Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS Study. *Eur Urol*; 51: 130–135.
  243. Cerruto MA, D'Elia C, Piccoli M et al (2016) Association between postoperative thromboembolism prophylaxis and complications following urological surgery. *Exp Ther Med*; 11: 157–163.
  244. Coe NP, Collins RE, Klein LA et al (1978) Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery*; 83: 230–234.
  245. Koya MP, Manoharan M, Kim SS et al (2005) Venous thromboembolism in radical prostatectomy: is heparinoid prophylaxis warranted? *BJU Int*; 96: 1019–1021.
  246. Cisek L, Walsh P (1993) Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy. Influence of external sequential compression devices. *Urology*; 42: 406–408.
  247. Cindolo L, Salzano L, Mirone V et al (2009) Thromboprophylaxis in radical retropubic prostatectomy: efficacy and patient compliance of a dual modality. *Urol Int*; 83: 12–18.
  248. Coe W, Collins REC, Klein LA et al (1978) Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: controlled randomized trial of low dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery*; 83: 230.
  249. Hansberry KL, Thompson IM Jr, Bauman J, Deppe S, Rodriguez FR (1991) A prospective comparison of thromboembolic stocking, external Sequential pneumatic compression stocking and heparin sodium/dihydroerogamine mesylate for the prevention of thromboembolic complications in urological surgery. *J Urol*; 145: 1205–1208.
  250. Montgomery JS, Wolf JS (2005) Venous thrombosis prophylaxis for urological laparoscopy: fractionated heparin versus sequential compression device. *J Urol*; 173: 1623–1626.
  251. Alberts BD, Woldu SL, Weinberg AC, Danzig MR, Korets R, Badani KK (2014) Venous thromboembolism after major urologic oncology surgery: a focus on the incidence and timing of thromboembolic events after 27,455 operations. *Urology*; 84: 799–806.
  252. VanDluc AA, Cowan NG, Chen Y et al (2014) Timing, incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing radical cystectomy for malignancy: a case for extended duration pharmacological prophylaxis. *J Urol*; 191: 943–947.
  253. Kukreja JE, Levey HR, Scosyrev E et al (2015) Effectiveness and safety of extended-duration prophylaxis for venous thromboembolism in major urologic oncology surgery. *Urol Oncol*; 33: 387.
  254. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141 (2 Suppl): e195S–226S.
  255. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*; 341: 793–800.
  256. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al (2004) Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*; 110: 874–879.
  257. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al (2006) Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thrombo-

- embolism in older acute medical patients: randomized, placebo controlled trial. *BMJ*; 332: 325–329.
258. Bergmann JF, Neuhart E (1996) A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost*; 76: 529–534.
  259. Harenberg J, Roebruck P, Heene DL (1996) Subcutaneous low-molecularweight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis*; 26: 127–139.
  260. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW (1996) The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The PRIME Study Group. *Haemostasis*; 26 (suppl 2): 49–56.
  261. Kleber FX, Witt C, Vogel G et al (2003) Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*; 145: 614–621.
  262. Schellong SM, Haas S, Greinacher A et al (2010) An open-label comparison of the efficacy and safety of certoparin versus unfractionated heparin for the prevention of thromboembolic complications in acutely ill medical patients: CERTAIN. *Expert Opin Pharmacother*; 11: 2953–2961.
  263. Riess H, Haas S, Tebbe U et al (2010) A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *J Thromb Haemost*; 8: 1209–1215.
  264. Akl, EA, Vasireddi SR, Gunukula S et al (2011) Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*; CD006468.
  265. Goldhaber SZ (2010) Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*; 56: 1–7.
  266. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH et al (2013) Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*; 122: 1712–1723.
  267. Walker AJ, West J, Card TR, Humes DJ, Grainge MJ (2014) Variation in the risk of venous thromboembolism in people with colorectal cancer: a population-based cohort study from England. *J Thromb Haemost*; 12: 641–649.
  268. Streiff MB (2013) Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in medical oncology patients. *Clin Adv Hematol Oncol*; 11: 349–357.
  269. Sood S (2009) Cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Hematol*; 16: 378–385.
  270. Roselli M, Ferroni P, Riondino S et al (2013) Impact of chemotherapy on activated protein C-dependent thrombin generation — association with VTE occurrence. *Int J Cancer*; 133: 1253–1258.
  271. Falanga A, Marchetti M (2012) Anticancer treatment and thrombosis. *Thromb Res*; 129: 353–359.
  272. Deitcher SR, Gomes MP (2004) The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer*; 101: 439–449.
  273. Perry JR (2010) Anticoagulation of malignant glioma patients in the era of novel antiangiogenic agents. *Curr Opin Neurol*; 23: 592–596.
  274. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al (2008) Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*; 111: 4902–4907.
  275. Ay C, Dunkler D, Simanek R et al (2010) Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*; 116: 5377–5382.
  276. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, Shpilberg O, Sulkes A, Gafter-Gvili A (2014) Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies — systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*; 53: 1230–1237.
  277. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C ET al (2009) Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*; 10: 943–949.
  278. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E et al (2004) Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol*; 126: 715–721.
  279. De Stefano V, Za T, Rossi E (2014) Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost*; 40: 338–347.
  280. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S et al (2011) Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*; 10: 29.
  281. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE et al (2008) A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*; 34: 442–452.
  282. Maraveyas A, Waters J, Roy R et al (2012) Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*; 48: 1283–1292.
  283. Haas SK, Freund M, Heigener D et al (2012) Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*; 18: 159–165.
  284. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al (2009) Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*; 10: 943–949.
  285. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ et al (2010) PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*; 8: 1959–1965.
  286. Verso M, Gussoni G, Agnelli G (2010) Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECT and TOPIC-2 studies. *J Thromb Haemost*; 8: 1649–1651.
  287. Riess H, Pelzer U, Opitz B et al (2010) A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol*; 28: 15.
  288. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW (2014) Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*; 8: CD008500.
  289. Che DH, Cao JY, Shang LH, Man YC, Yu Y (2013) The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: a meta-analysis. *Eur J Intern Med*; 24: 433–439.
  290. Akl EA, Kahale LA, Ballout RA et al (2014) Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; 12: CD006652.
  291. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al (2010) EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 153: 8–18.