

Prevenencia venózneho tromboembolizmu a metastatický karcinóm prsníka

MUDr. Andrej Rosík¹, MUDr. Matej Hrnčár², MUDr. Juraj Sokol, PhD.³, MUDr. Juraj Chudej, PhD.³, MUDr. Filip Kohútek¹, MUDr. Branislav Bystrický¹, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.³, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.³

¹Onkologické oddelenie FN, Trenčín

²Onkologická klinika FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

Venózny tromboembolizmus (VTE) predstavuje závažný klinický problém. Malignity sú častou príčinou VTE a súčasne venózna trombóza môže predchádzať nádorovému ochoreniu. Približne 20 % všetkých prípadov VTE sa vyskytuje u onkologických pacientov, pacienti liečení chemoterapiou tvoria 13 %. VTE je druhou najčastejšou príčinou smrti u pacientov s nádorovým ochorením. Medzi rizikové faktory VTE v onkológii patrí okrem iných aktívne ochorenie, prítomnosť metastáz, aktívna chemoterapia, rádioterapia a hormonálna liečba. V súčasnosti sa zvyšuje incidencia karcinómu prsníka. 5 – 10 % pacientok je diagnostikovaných iniciálne v metastatickom štádiu, u ďalších 30 % dochádza k rekurencii vo forme metastatickej choroby. Pacientky s metastatickým ochorením môžu byť z pohľadu VTE zaujímavou skupinou. Malignita zvyšuje riziko VTE. Tromboembolické komplikácie sa vyskytujú aj u žien s metastatickým karcinómom prsníka liečených ambulantne vo svete aj na našich pracoviskách. Otázka primárnej profylaxie VTE je dôležitá a otvorená.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus, metastatický karcinóm prsníka, profylaxia

The prophylaxis of venous thromboembolism and metastatic breast cancer

The venous thromboembolism (VTE) is a very serious clinical problem. Malignancies are often reason of VTE and, on the other hand, the venous thrombosis can be before oncological disease. Approximately 20 % of all cases of VTE occur in oncological patients, patients treated with chemotherapy represent about 13 %. VTE is the second most common reason of the death in patients with oncological disease. The risk factors of VTE in oncology include active disease, presence of metastases, chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy. The incidence of the breast cancer rises on the present. 5 – 10 % of women with breast cancer are diagnosed initially in the metastatic stage, the disease recures in other 30 % of patients in metastatic form. Female patient with the metastatic breast cancer can be interesting group in regard of the VTE. The malignance increases the risk of the VTE. Thromboembolic complications affect also female patients with metastatic breast cancer, that are treated ambulatory. The question of the primary prevention of the VTE is very important.

Key words: venous thromboembolism, metastatic breast cancer, prophylaxis

Vask. med., 2016, 8(2): 82–85

Úvod

Súvislosť medzi onkologickým ochorením a venóznym tromboembolizmom je známa od 19. storočia. Za priekopníka tejto problematiky ja považovaný francúzsky lekár Armando Trousseau. V roku 1856 Rudolf Virchow sformuloval 3 základné podmienky vzniku trombózy, ktoré sú známe ako Virchowov triás. Triáda zahŕňa venóznú stázu, alteráciu zloženia krvi a zmeny endotelu (1).

Hlboká žilová trombóza (HŽT) a pľúcna embólia (PE) sa považujú za dve chorobné jednotky, sú však na seba veľmi úzko naviazané, preto sa v poslednom období považujú za rôzne prejavy toho istého chorobného procesu, označovaného termínom – venózny tromboembolizmus (VTE) alebo tromboembolická príhoda žilového pôvodu (2).

Venózny tromboembolizmus a nádorové ochorenie

Podľa klinických údajov prospektívne zozbieraných v populácii Olmsted County, štát Minnesota od 1966, ročná incidencia prvej epizódy

Tabuľka 1. Rizikové faktory VTE (Štvrtinová V, et al. Venózny tromboembolizmus. Bratislava, Slovakia: Herba, spol. s r. o.; 2009)

Pacient	Tumor	Terapia
celkové: vek, obezita, znížená mobilita, dehydratácia	lokalizácia	chirurgický výkon
komorbidity: infekcia, renálne a pľúcne poruchy	prvé mesiace (3 – 6) po diagnóze	hospitalizácia, centrálny venózny katéter (CVK)
zvýšený počet trombocytov	metastázy (mts)	aktívna chemoterapia
trombofilné stavy (vrodené, získané)		aktívna hormonálna liečba
VTE v anamnéze		antiangiogenetická liečba
		erytropoetíny

dy HŽT alebo PE v celej populácii je 117/100 000. Rakovina je spojená so 4,1-násobným rizikom VTE, u onkologických pacientov liečených chemoterapiou je riziko 6,5-násobne vyššie ako v zdravej populácii (3).

K pacientom s najvyššou incidenciou VTE patria pacienti s pokročilou malignitou mozgu, pľúc, maternice, močového mechúra, pankreasu, žalúdka a obličky. Pre uvedené histologické typy je výskyt VTE 4 – 11-krát vyšší pri metastatickom

ochorení v porovnaní s lokalizovanými štádiami (4). Rizikové faktory môžu potenciovateľ, podieľať sa, iniciovať rozvoj hyperkoagulačného stavu a VTE.

Karcinóm prsníka

A *Cancer Journal for Clinicians* každoročne zverejňuje predpokladaný počet nových nádorových ochorení a odhadovaný počet úmrtí na nádorové ochorenie v danom roku v Spojených

štátoch amerických. Pre rok 2016 je odhadovaný počet nových prípadov rakoviny 1 685 210 a počet úmrtí na nádorové ochorenie 595 690 u obidvoch pohlaví. Počet nových prípadov karcinómu prsníka u žien by mal dosiahnuť 246 660, počet úmrtí žien na karcinóm prsníka 40 450 (5).

Na Slovensku sa v štatisticky spracovanom období v roku 2007 diagnostikovalo 2 423 prípadov zhubných nádorov u žien, čo predstavovalo hrubú incidenciu 87,3/100 000 žien a štandardizovanú incidenciu 56,5/100 000. Zhubný nádor prsníka sa v roku 2007 podieľal 17,3 % na výskyte všetkých zhubných nádorov u žien, a tak sa umiestnil na prvom mieste vo výskyte zhubných nádorov (s výnimkou nemelanómových nádorov kože). Vekovo-špecifická incidencia karcinómu prsníka u žien začína stúpať od 3. decénia a vrcholí vo veku 75 – 79 rokov. V roku 2007 zomrelo na Slovensku 781 žien so zubným nádorom prsníka, čo predstavovalo hrubú mortalitu 28,1/100 000 a štandardizovanú mortalitu 15,9/100 000. Od roku 2000 – 2007 sa sleduje medziročný pokles mortality o -2,5 % (6).

Metastatický karcinóm prsníka

Liečba pacientky s metastatickým karcinómom prsníka (MBC) predstavuje závažný problém. Približne 5 – 10 % pacientok je diagnostikovaných iniciálne v metastatickom štádiu, u ďalších 30 % pozorujeme rekurenciu vo forme metastatického ochorenia (7).

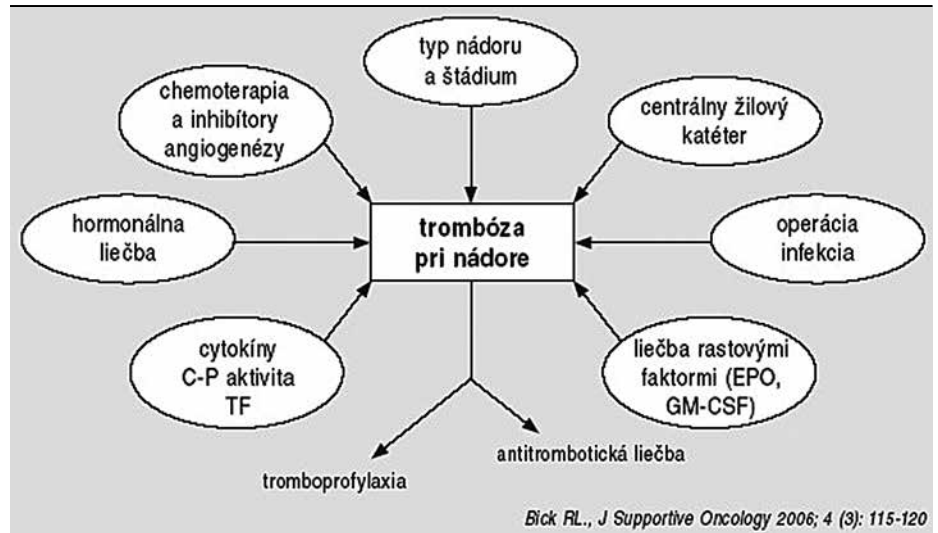
Za posledné roky sa prežívanie pacientok s metastatickým karcinómom prsníka signifikantne predĺžilo (8). Metastatický karcinóm prsníka zostáva napriek významnému pokroku počas posledných dekád nevyliciteľným ochorením. Cieľom liečby MBC je predĺženie prežívania a zlepšenie kvality života (9).

Metastatický karcinóm prsníka a VTE

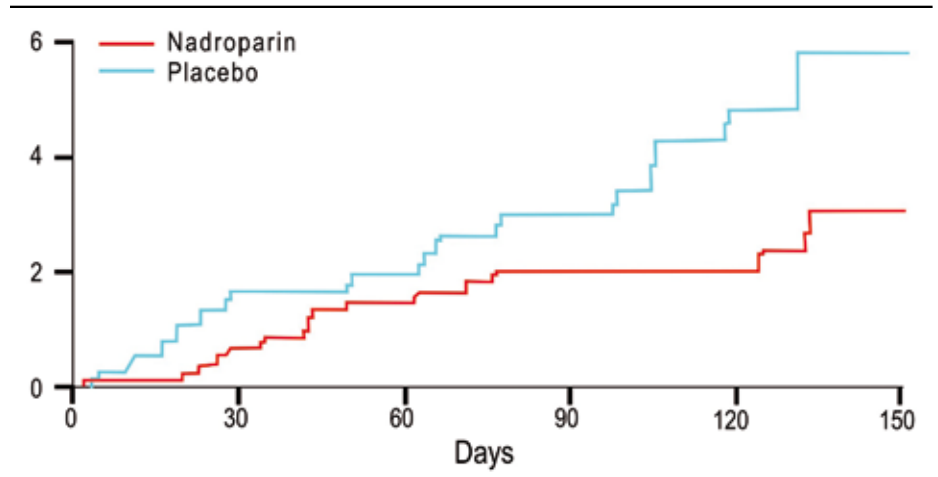
Podľa metaanalýzy sa karcinóm prsníka spája s pomerne nízkym stupňom incidencie VTE v skupine žien s priemerným rizikom, kým u vysokorizikových pacientok (metastázy, riziková terapia) podstatne vzrastá (10).

Ženy s karcinómom prsníka liečené tamoxifénom (selektívny modulátor estrogénových receptorov) majú mierne zníženú hladinu antitrombínu III, proteínu S a fibrinogénu. Toto zistenie súvisí so zvýšeným rizikom trombózy u pacientok užívajúcich tamoxifen. Kombinácia tamoxifenu s chemoterapiou riziko VTE ešte zvyšuje (11). Tamoxifen zvyšuje riziko pľúcnej embólie približne trojnásobne. Incidencia cievnych mozgových príhod bola pri terapii tamoxife-

Obrázok 1. Príčiny trombózy pri nádore



Obrázok 2. Význam profylaxie LMWH u ambulantne liečených pacientov s pokročilým alebo metastatickým ochorením (Agneli G, et al. 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. The Lancet. 2010; 10(10):943–949)



nom oproti placebo asi dvojnásobná. Riziko je podobné ako pri liečbe estrogénmi alebo inými selektívnymi inhibítormi estrogénových receptorov (12).

Cirkulujúce nádorové bunky (CTCs) sú nádorové bunky v periférnej krvi, ktoré hrajú kľúčovú úlohu v metastatickej kaskáde. Počet CTCs pred liečbou je nezávislým prediktívnym faktorom času do progresie a celkového prežívania u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka (13). V retrospektívnej štúdii pacienti s počtom CTCs ≥ 1 a ≥ 5 mali vyššiu incidenciu VTE v porovnaní s pacientmi s 0 a < 5 CTCs. Výsledky potvrdzujú, že CTCs u pacientov s MBC sú spojené s vyšším rizikom VTE. Títo pacienti by mali byť prísnejšie sledovaní pre riziko VTE (14). Záver ďalšej prospektívnej štúdie zdôrazňuje, že prítomnosť CTCs je asociovaná s vyššou plazmatickou hladinou D-dimérov u pacientov s MBC. Táto štúdia tiež potvrdzuje asociáciu medzi CTCs a rizikom VTE (15).

Pacientky s rakovinou prsníka majú zvýšenú produkciu oxidu uhoľnatého v dôsledku zvýšenej aktivity heme oxygenázy-1. Vďaka tomu oxid uhoľnatý zvyšuje plazmatickú koaguláciu in vitro aj in vivo. Zistilo sa, že pacientky s karcinómom prsníka majú abnormálne zvýšenú koncentráciu karboxyhemoglobínu svedčiacu o zvýšenej aktivite heme oxygenázy-1. U pacientok s karcinómom prsníka sa plazma zráža o 73 % rýchlejšie a vytvára o 32 % pevnejší trombus ako plazma zdravých ľudí (16).

Profylaxia venózneho tromboembolizmu u onkologických pacientov – klinické štúdie

Klinická štúdia sledovala v čase 05/1996 – 02/2003 prežívanie v skupine 302 pacientov s pokročilým nádorovým ochorením. Pacienti boli randomizovaní do skupiny s profylaxiou nízkomolekulovým heparínom (LMWH) a skupiny s placebom. V nadroparinovom ramene bolo

Tabuľka 2. Prediktívny model rizika asociovaného s chemoterapiou u ambulantných pacientov (Khorana AA, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902–4907)

Charakteristika pacienta	Počet bodov
Lokalizácia nádoru	
<ul style="list-style-type: none"> • veľmi vysokorizikový (žalúdok, pankreas, primárny nádor mozgu) • vysokorizikový (pľúca, lymfóm, gynekologické malignity, močový mechúr, testes, obličky) 	2
Počet trombocytov pred chemoterapiou $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Počet leukocytov pred chemoterapiou $> 11 \times 10^9/l$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Počítanie rizika	
<ul style="list-style-type: none"> • vysoké ≥ 3 body • stredné od 1 do 2 body • nízke 0 bodov 	

148 pacientov a v placebovom 154 pacientov. Medián prežívania bol 8 mesiacov verus 6,6 mesiaca v prospech pacientov s nadroparínom (17).

Lazo-Langner et al. publikovali systematický prehľad a metaanalýzu randomizovaných štúdií, ktorá preukázala, že LMWH zlepšuje celkové prežívanie onkologických pacientov, dokonca aj v skupine pacientov s pokročilým ochorením (18).

Štúdia PROTECHT sledovala 1 150 ambulantných pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nádorovým ochorením (pľúca, gastrointestinálny trakt, pankreas, prsník, ovárium, nádory hlavy a krku), ktorí v období 10/2003 – 05/2007 podstúpili chemoterapiu. Skupina 769 pacientov dostávala profylakticky subkutánne (s. c.) nadroparín (3 800 IU), skupina 381 pacientov placebo jedenkrát denne (randomizácia 2 : 1). TE komplikácie sa vyskytli u 15 pacientov v skupine s LMWH (2 %) a u 15 pacientov, ktorí profylaxiu nedostávali (3,9 %). Ide o štatisticky významný rozdiel. Závažné krvácanie sa vyskytlo u 5 chorých v nadroparínovej skupine a u žiadneho pacienta v skupine s placebo. Podľa záverov štúdie nadroparín redukuje incidenciu VTE u ambulantných pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým ochorením počas chemoterapie (obrázok 2) (19).

Štúdia SAVE-ONCO hodnotila použitie semuloparínu u pacientov s lokalizovaným alebo metastatickým nádorovým ochorením. Tritisícdeväťsto pacientov bolo randomizovaných do skupiny so semuloparínom a skupiny s placebo. U pacientov v ramene so semuloparínom sa zaznamenala 64 % redukcia VTE rizika bez zvýšenia rizika krvácajúcich komplikácií (20).

European Oncology Disease prezentuje staršiu dvojito zaslepenú randomizovanú štúdiu profesora Levina z roku 1994. Zaoberala sa skupinou 311 žien s metastatickým karcinómom prsníka, ktoré dostávali chemoterapiu a boli randomizované do dvoch skupín, jedna skupina

(152 žien) dostávala profylakticky nízku dávku warfarínu s cieľovým INR (international normalized ratio) 1,3 – 1,9, druhá skupina (159 žien) dostávala placebo. Symptomatický venóznym tromboembolizmus sa znížil zo 4,5 % v skupine s placebo na 0,5 % u žien, ktoré dostávali warfarín. Závažné krvácanie sa vyskytlo u jednej pacientky s warfarínom a u 2 žien s placebo. Nezistil sa významný rozdiel v prežívaní medzi sledovanými skupinami (21). V novej dvojito zaslepenej štúdií boli pacienti s MBC a pacienti s pokročilým alebo metastatickým nemalobunčovým karcinómom pľúc randomizovaní do skupiny s certoparínom 3 000 IU s. c. a skupiny s placebo jedenkrát denne 6 mesiacov. V skupine pacientov s MBC nebol rozdiel vo výskyte VTE medzi ramenami s certoparínom a placebo. Certoparín signifikantne redukoval VTE u pacientov s metastatickým pľúcny karcinómom (3,5 % verus 10,2 %) bez zvýšeného krvácania (22).

V súčasnosti bola realizovaná len jedna štúdia fázy II, ktorá hodnotila použitie nových perorálnych antikoagulantov (NOAK) u onkologických pacientov liečených ambulantne. V štúdií bol porovnávaný apixaban verus placebo. Výsledky boli povzbudivé, preto sú v súčasnosti realizované klinické štúdie fázy III (23).

Profylaxia venózneho tromboembolizmu u onkologických pacientov v praxi

Podľa European Society of Medical Oncology (ESMO) z 10/2011 sa u všetkých hospitalizovaných pacientov s nádorovým ochorením odporúča profylaxia s nefrakcionovaným heparínom, nízkomolekulovým heparínom alebo fondaparínom ako prevencia VTE pri neprítomnosti kontraindikácií (I, A). Extenzívna rutinná profylaxia u ambulantných pacientov s pokročilým nádorom liečeným ambulantnou chemoterapiou sa neodporúča s výnimkou tých

pacientov, ktorí sú liečení talidomidom a lenalidomidom (II, B), ale môže sa zväziť u vysokorizikových ambulantných pacientov s nádorom (24).

Profylaxia u ambulantne liečených onkologických pacientov

Aktualizované odporúčania The American Society of Clinical Oncology (ASCO) pre pacientov, ktorí podstupujú chemoterapiu ambulantne, navrhujú používanie viacerých markerov/faktorov na stanovenie rizika VTE (25).

Často používaným modelom pre ambulantne liečených pacientov je Khoranov model (RAM) (tabuľka 2), ktorý je založený na piatich prediktívnych markeroch (lokalizácia nádoru, počet trombocytov, hladina hemoglobínu alebo použitie erytropoézu stimulujúcich faktorov, počet leukocytov, body mass index) (26).

Kazuistiky – vlastná skúsenosť

Kazuistika 1

63-ročná pacientka s karcinómom ľavého prsníka diagnostikovaným v roku 2009, iničiálne pT1cpN0M0 (štádium I). V januári 2009 podstúpila kvadrantektómiu s exenteráciou ľavej axily. Histologicky bol potvrdený invazívny ductálny karcinóm grade 2, ER (estrogénové receptory) 25 %, PR (progesterónové receptory) negatívne, HER-2 (receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor) negatívny. Následne pacientka absolvovala 6 cyklov postoperačnej chemoterapie (5-fluorouracil, epirubicín, cyklofosfamid) a adjuvantnú rádioterapiu na ľavý prsník v celkovej dávke 50 Gy plus boost na lôžko tumoru – intersticiálnu brachyterapiu – 2 frakcie á 7,5 Gy, liečba ukončená v júli 2009. Vo februári 2012 došlo ku generalizácii ochorenia do skeletu, začala sa s hormonálnou liečbou (anastrozol) a liečbou bisfosfonátmi. V marci 2013 ochorenie progredovalo, liečba zmenená na exemestan. Pre progresiu ochorenia v septembri 2013 exemestan ukončený, pacientka absolvovala 4 cykly chemoterapie (epirubicín, cyklofosfamid). V novembri 2013 vzhľadom na ďalšiu progresiu chemoterapia zmenená na taxol jedenkrát týždenne. V marci 2014 ochorenie opäť progredovalo, začatá liečba kapecitabínom. Po 4. cykle chemoterapie bola pacientka 4. 7. 2014 hospitalizovaná na internom oddelení pre edémy dolných končatín, laboratórne stanovená hladina D-dimérov 24,70 mg/l FEU (fibrinogén ekvivalentná jednotka), dopplerovské vyšetrenie venózneho systému potvrdilo vysokú femoro-popliteo-krurálnu trombozu ľavej dolnej končatiny a trombozu vena tibialis posterior I. dx.

Pacientke bol aplikovaný LMWH – nadroparín forte s. c. jedenkrát denne (0,1 ml/10 kg hmotnosti), každé 3 mesiace absolvovala dopplerovské vyšetrenie, po 6 mesiacoch dopplerovské vyšetrenie venózneho systému preukázalo úplnú rekanalizáciu. Následne liečba LMWH ukončená, pacientka užívala sulodexid perorálne (p. o.) dvakrát denne. Pacientka exitovala 5. 10. 2015, teda 15 mesiacov od rozvoja metastatickej choroby.

Kazuistika 2

61-ročná pacientka s karcinómom pravého prsníka diagnostikovaným v júli 2014, iniciálne T4dN2M1 (štádium IV.) s metastázami do skeletu, pľúc a pečene, histologicky (z core cut biopsie) zistený invazívny duktálny karcinóm grade 3, ER a PR neg., HER-2 pozit., Ki-67 (proliferatívny index) 70 %. Bola začatá paliatívna chemoterapia – podané 2 cykly FEC (5-florouracil, epirubicín, cyklofosfamid), následne zmena na taxol jedenkrát týždenne plus trastuzumab. 10. 12. 2014 došlo k rozvoju edému ľavej dolnej končatiny, laboratórne stanovená hladina D-dimérov 2,70 mg/l FEU, realizované dopplerovské vyšetrenie venózneho systému, ktoré potvrdilo subakútnu fokálnu flebotrombózu ľavého predkolenia. Pacientke bol aplikovaný LMWH – nadroparín forte s. c. jedenkrát denne (0,1 ml/10 kg hmotnosti), každé 3 mesiace absolvovala dopplerovské vyšetrenie, až po 12 mesiacoch došlo k úplnej rekanalizácii venózneho systému. Následne liečba LMWH ukončená, pacientka začala užívať sulodexid p. o. dvakrát denne. Pokračuje v onkologickej liečbe, pacientka je stále nažive, teda 22 mesiacov od stanovenia metastatickej choroby.

Záver

Malignita zvyšuje riziko VTE. Riziko VTE je zvýšené aktivitou onkologického ochorenia, prítomnosťou metastáz, aktívnou liečbou. Tromboembolizmus sa vyskytuje u hospitalizovaných onkologických pacientov a tiež u pa-

cientov liečených ambulantne. Hospitalizovaní pacienti majú vysoké riziko VTE, preto je u nich indikovaná rutinná tromboterapia. U ambulantných pacientov rutinná tromboterapia nie je indikovaná, treba však pomocou prediktívnych modelov vyselektovať vysokorizikových pacientov a zväziť u nich profylaxiu.

Incidencia karcinómu prsníka u žien na Slovensku sa zvyšuje. Pribúdajú aj pacientky s metastatickým ochorením. Prežívanie žien s MBC sa za posledné roky predĺžilo.

Tromboembolické komplikácie sa vyskytujú aj u žien s metastatickým karcinómom prsníka liečených ambulantne, hoci riziko VTE je u nich menšie ako pri niektorých iných malignitách. I keď v skupine pacientok s MBC sú údaje o prevencii a výskyte VTE limitované, tieto pacientky si zaslúžia pozornosť a posúdenie otázky primárnej profylaxie VTE.

Literatúra

1. Dostálová K, Palacká P. Venózne tromboembolizmus u onkologického pacienta. *Vask. Med.* 2010;2(1):28–32.
2. Štvrtinová V. Venózne tromboembolizmus v internej medicíne. *Vask. Med.* 2010;2(1):8.
3. Lee A, Levine MN. VTE and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation.* 2003;107:7–19.
4. Chew HK, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166:458–464.
5. Siegel RL, et al. Cancer statistics. *A cancer Journal for Clinicians.* 2016;66:7–30.
6. Ondrušová M. Vybrané epidemiologické ukazovatele vývoja karcinómu prsníka na Slovensku vo vzťahu k (ne)aplikovanému skríningu. *Via practica.* 2013;10(3–4):117–119.
7. Jemla A, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2010;60:277–300.
8. Mauri D, et al. Multiple-treatment meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(24):1780–1791.
9. Cardoso F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of oncology.* 2014;No 00:1–18.
10. West J, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. A systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):1–19.
11. Furie B, Furie BC. Mechanism of Thrombus Formation. *N Engl J Med.* 2008;358:939.

12. Esmon CT. Basic mechanism and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23:225–229.
13. Cristofanilli M, et al. Circulating tumour cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:781–791.
14. Mego M, et al. Circulating tumour cells and venous thromboembolism. *British Journal of Cancer.* 2009;1–4.
15. Mego M, et al. CTCs and D-dimer. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015;113(2):1–6.
16. Nielsen Vance G, et al. Plasmatic hypercoagulation in patients with breast cancer: role of heme oxygenase-1. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2013;24(8):809–813.
17. Clara Klerk PW, et al. The Effect of Low Molecular Weight Heparin on Survival in Patients with Advanced Malignancy. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(10):2130–2135.
18. Lazo-Langner A, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007;7:729–737.
19. Agnelli G, et al. 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. *The Lancet.* 2010;10(10):943–949.
20. Agnelli G, et al. SAVE-ONCO Investigators-Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601–609.
21. Piovella F, et al. Clinical Experience of Nadroparin in Patients with Cancer. *European Oncology Disease.* 2008;4(1):5.
22. Haas SK, et al. 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.* 2012;18(2):159–65.
23. Goldhaber SZ, et al. ADOPT Trial Investigators Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2167–2177.
24. Staško J, et al. Prevencia venózneho tromboembolizmu u onkologických pacientov. *Slov. chir.* 2012;9(1):35–37.
25. Lyman GH, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(17):2189–2204.
26. Khorana AA, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy – associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–4907.

MUDr. Andrej Rosík
Onkologické oddelenie FN
Legionárska 28, 91171 Trenčín
andrejrosik@gmail.com

