

Venózný tromboembolizmus u onkologického pacienta

MUDr. Katarína Dostálová¹, MUDr. Patrik Palacka²

¹ Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

² II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného onkologického ústavu, Bratislava

Riziko venózneho tromboembolizmu (VTE) a jeho recidívy sú u onkologických pacientov oproti iným pacientom viacnásobne zvýšené. Prehľadný článok sa zaoberá patofyziológiou tohto závažného problému, rizikovými faktormi, prevenciou a liečbou. Autori porovnávajú odporúčania ASCO (American Society Clinical Oncology) z roku 2007 a ACCP (American College of Chest Physicians) z roku 2008, venujú sa výhodám heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (HNMH) v prevencii a liečbe VTE u onkologických pacientov a možnému priaznivému vplyvu HNMH na ich celkové prežívanie. V závere autori zdôrazňujú, že VTE môže byť prvým signálom doteraz nepoznaného onkologického ochorenia. Je dôležité na túto skutočnosť vždy myslieť a pacienta s VTE podrobiť ďalšiemu vyšetreniu so zameraním na skrining onkologických ochorení.

Kľúčové slová: venózný tromboembolizmus, heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou, odporúčania, tromboprophylaxia, rakovina.

Venous thromboembolism in patients with cancer

In patients with cancer, the risk of venous thromboembolism (VTE) and its recurrence are manyfold higher than in the other patients. The pathophysiology, risk factors, VTE prevention and treatment in oncological patients are discussed in the review. The ASCO (American Society Clinical Oncology) recommendations published in 2007 are compared with the ACCP (American College of Chest Physicians) recommendations from 2008. The authors also discussed the advantages of low molecular weight heparins (LMWH) in the VTE prevention and treatment, as well as the LMWH effects on overall survival of cancer patients. The fact, that VTE might be the first sign of until unknown oncological disease, is emphasized in the end of the review. It is always important to keep this knowledge in the mind, and every patient with VTE should undergo the oncological screening.

Key words: venous thromboembolism, low molecular weight heparins, guidelines, thromboprophylaxis, malignancy.

Vask. med., 2010, 2 (1): 28–32

Z histórie

Poznatky 19. storočia priniesli skutočne svetlo do poznávania venózneho tromboembolizmu (VTE). Rudolf Virchow v roku 1856 formuloval podmienky, ktoré musia byť splnené, aby vznikla trombóza. Poznáme ich pod názvom Virchowova triáda. Prvenstvo v objavení súvislosti medzi vznikom trombózy a prítomnosťou nádorového ochorenia sa pripisuje Armandovi Trousseauovi a datuje sa do roku 1865 (21).

Trousseauov syndróm

Niektoré pramene uvádzajú, že francúzsky lekár Jean-Baptiste Bouillaud popísal flebotrombózu u troch pacientov s rakovinou už v roku 1823. V roku 1860 J. Werner vo svojej dizertácii publikuje, že jeho učiteľ Trousseau už v roku 1843 učil svojich žiakov o spojitosti medzi žilovou trombózou a onkologickým ochorením. **Armand Trousseau** pôsobil v nemocnici Hôtel-Dieu v Paríži, ktorá bola založená v roku 651 a doteraz funguje. Trousseau pozoroval flebitídu na svojej ľavej ruke a o krátky čas si diagnostikoval nádor žalúdka, ktorému neskôr podľahol. Možno práve tragický osud autora a veľká tradícia jeho pracoviska spôsobili, že syndróm nesie naďalej jeho meno (16).

Epidemiológia

Približne **každá piata epizóda VTE** sa vyskytne u pacienta s diagnostikovanou rakovinou.

Odhaduje sa, že u **4 až 20 % onkologických pacientov** sa vyskytne **symptomatická tromboembolická príhoda** v priebehu ochorenia. Skutočný výskyt VTE je zrejme vyšší. Asymptomatický VTE by mohol byť odhalený rutinne vykonávanými zobrazovacími metódami a vyšetrením post mortem (2).

Pacienti s rakovinou, u ktorých je diagnostikovaný VTE, majú vyššie riziko recidívy a včasnej smrti. **VTE je hlavnou príčinou smrti u pacientov s rakovinou** (10).

Pri onkologických ochoreniach je riziko vzniku VTE oproti iným stavom zvýšené niekoľkonásobne (4,1-krát), u hospitalizovaných pacientov s aktívnou terapiou je riziko rozvoja VTE zvýšené najviac (6,5-krát). Recidivujúci VTE je u onkologických pacientov 3-krát častejší ako u ostatných chorých (20).

Priemerná **incidencia rakoviny do 3 rokov od VTE epizódy** u pacientov starších ako 40 rokov je 9 % (v literatúre 3 – 26 %), pričom rakovina sa stále klinicky zrejme v priebehu 6 mesiacov (15).

Patofyziológia

Koagulačný systém hrá úlohu pri vzniku trombózy vznikajúcej v súvislosti s rakovinou, ale aj dôležitú rolu v **biológii samotného maligného tumoru**. Nádorové bunky sú v interakcii s koagulačným systémom pri svojom raste, angiogenéze a metastázovaní. Veľa zložiek koagulačného systému je súčasťou procesu neovaskularizácie tumoru. **Fibrín**, prítomný v okolí maligných buniek, napomáha rastu nádoru. Interakcia nádorových buniek s koagulačným systémom vedie k ďalšej aktivácii koagulácie. Vzniknutý **hyperkoagulačný stav** je určujúci pre zvýšený výskyt VTE u pacientov s onkologickým ochorením.

Prokoagulačne pôsobiaci **tkaninový faktor** (TF) je produkovaný endotelovými bunkami, monocytmi, ako aj samotnými nádorovými bunkami. Endotelové bunky za normálnych okolností neprodukujú tkaninový faktor, avšak k produkcii tkaninového faktora dochádza po stimulácii tumor-nekrotizujúcim faktorom α (TNF α) a interleukínom 1 (IL-1), ktoré sú produkované nádorovými bunkami. Nádorové bunky tvoria okrem TF aj cysteinovú proteázu nazývanú **nádorový prokoagulant**, ktorý priamo aktivuje

faktor X. **Vaskulárny endotelový rastový faktor** (VEGF) hrá dôležitú rolu v angiogenéze, stimuluje endotelové bunky k adhézii a aktivuje trombocyty. U pacientov s rakovinou je do rastu nádoru a metastázovania zainteresovaný **von Willebrandov faktor** (vWF) ako aj **trombocyty**. V experimentálnych prácach trombocytopenia inhibuje metastázovanie a naopak transfúzia trombocytov stimuluje proces tvorby metastáz u experimentálnych zvierat. Znížená aktivácia antikoagulačného faktora **inhibitorom cesty tkanivového faktora** (TFPI), **antitrombínu a proteínu C** vedie rovnako k aktivácii hemostázy u onkologických pacientov. Jedinci s nádormi mávajú získanú rezistenciu na aktivovaný proteín C (APC). Plazmín je protéza schopná degradovať extracelulárnu matrix, a tak aktivovať metaloproteinázy. **Metaloproteinázy** degradujú kolagén a ďalšie bielkoviny matrixu, a tak umožňujú nádorovým bunkám a monocytom prenikať do extracelulárneho matrixu a okolitých tkanív. Aktiváciou hemokoagulačného systému nádorové bunky indukujú produkciu **proangiogénnych faktorov trombínu, TF a faktora**

Tabuľka 1. Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov.

Faktory vo vzťahu k pacientovi

- vek
- rasa (vyšší výskyt u Afroameričanov)
- komorbidita (obezita, infekcie, renálne alebo pľúcne ochorenie, artériový tromboembolizmus)
- anamnéza prekonaného VTE
- trombocytóza pred chemoterapiou (> 350 g/l)
- vrodené protrombotické mutácie

Faktory vo vzťahu k onkologickému ochoreniu

- primárne miesto postihnutia
- obdobie 3 – 6 mesiacov po stanovení diagnózy
- prítomnosť metastáz

Faktory vo vzťahu k liečbe

- predchádzajúci veľký chirurgický výkon
- súčasná hospitalizácia
- prebiehajúca chemoterapia
- hormonálna terapia
- súčasná alebo nedávna antiangiogénna liečba (talidomid, lenalidomid, bevacizumab)
- erytropoézu stimulujúca liečba
- zavedený centrálny venózný katéter

Tabuľka 2. Nádory najčastejšie sprevádzané výskytom VTE (13).

Karcinómy pankreasu

Primárne nádory mozgu

Karcinómy endometria

Karcinómy žalúdka

Karcinómy prostaty

Primárne germinatívne nádory testis

Karcinómy pažeráka

Karcinómy obličky

VII. V dôsledku toho sa vytvára prostredie pre formáciu nových ciev (14).

Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov

Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov sa zásadne neodlišujú od rizikových faktorov u pacientov s inými ochoreniami, avšak zohľadňujúc špecifiká malígneho ochorenia môžeme rizikové faktory u onkologických chorých rozdeliť do troch skupín: faktory vo vzťahu k pacientovi, faktory vo vzťahu k onkologickému ochoreniu a faktory vo vzťahu k liečbe (13) (tabuľka 1 a 2).

Prevenencia a liečba

V pozornosti mnohých autorov sú **hospitalizovaní pacienti s rakovinou**, u ktorých je obzvlášť zvýšené riziko VTE vzhľadom na povahu ochorenia, imobilizáciu a časté invazívne zákroky. Za posledné desaťročia sa u týchto pacientov výskyt VTE zvyšuje. Súvisí to zrejme

Tabuľka 3. Odporúčania ASCO (American Society of Clinical Oncology) z roku 2007 pre profylaxiu a liečbu VTE u pacientov s rakovinou (13).

- U všetkých hospitalizovaných pacientov s rakovinou je potrebné zvážiť podávanie antikoagulačných látok ako prevenciu VTE pri neprítomnosti krvácania alebo iných kontraindikácií
- Rutinná profylaxia onkologických pacientov liečených ambulantnou formou nie je odporúčaná s výnimkou tých, ktorí sú liečení talidomidom/lenalidomidom
- U všetkých pacientov liečených chirurgicky pre malígne ochorenie je potrebné zvážiť farmakologickú tromboprophylaxiu
- HNMH predstavujú prioritnú liečbu u všetkých chorých s rakovinou a dokázaným VTE
- Vplyv antikoagulačných látok na prežívanie vyžaduje doplňujúce štúdie a v súčasnosti nemôžu byť odporúčané

Tabuľka 4. Odporúčania ACCP z roku 2008 pre prevenciu VTE (6).

- U pacientov operovaných pre malígne ochorenie sa odporúča rutinná tromboprophylaxia
- U onkologických pacientov pripútaných na lôžko pre akútne ochorenie sa odporúča rutinná tromboprophylaxia ako pre iných vysoko rizikových pacientov
- Pre onkologických pacientov s centrálnym venóznym katétrom (CVK) sa neodporúča podávanie HNMH alebo warfarínu ako prevencia CVK indukovanej trombózy
- U pacientov liečených CHT alebo hormonálnou liečbou sa neodporúča rutinné použitie tromboprophylaxie ako primárnej prevencie VTE
- Rutinné použitie primárnej tromboprophylaxie na zlepšenie prežívania sa neodporúča

s dokonalejšou diagnostikou VTE, ale aj s agresívnou liečbou onkologických ochorení (8).

Hoci hospitalizovaní pacienti s rakovinou majú zvýšené riziko VTE, nerealizovala sa žiadna randomizovaná kontrolovaná štúdia zameraná na profylaxiu u týchto pacientov. Niekoľko klinických štúdií sa uskutočnilo u interných hospitalizovaných pacientov. Časť z nich malo diagnostikovanú rakovinu. Štúdie ukázali, že **enoxaparín** (Medenox), **dalteparín** (Prevent) a **fondaparín** (Artemis) sú efektívne v prevencii VTE na základe sonografického alebo venografického skríningu (5, 12, 18).

Odporúčania ASCO

Americká spoločnosť klinickej onkológie (ASCO) sformulovala pre klinickú prax odporúčania pre prevenciu a liečbu VTE u pacientov s rakovinou. Odporúčajú zváženie prevencie VTE u pacientov s rakovinou, ktorých stav si vyžaduje hospitalizáciu. ASCO považuje za nutné profylaxiu aj u ambulantných pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sú liečení talidomidom alebo lenalidomidom (tabuľka 3). U takýchto pacientov je aj pri ambulantnej liečbe zvýšené riziko VTE. Pri liečbe samotným dexametazónom sa vyskytuje VTE v 3%. Ak sa kombinuje dexametazón s talidomidom, je výskyt VTE oveľa vyšší – až o 17% (17). Rovnako jednoznačné sú odporúčania u onkologických pacientov, ktorí postúpili veľký chirurgický výkon, pričom optimálna dĺžka podávania HNMH je 4 týždne. ASCO odporúča predĺženie antikoagulačnej liečby na 6 mesiacov alebo dlhšie u pacienta s aktívnym malígnym ochorením po prekonaní VTE (13).

Odporúčania amerických interných lekárov ACCP

Pohľad internistov na prevenciu a liečbu VTE je zhrnutý v odporúčaniach ACCP (American College of Chest Physician) 2008 (tabuľka 4), ktoré sú v zásade zhodné s odporúčaniami ASCO. Celkom prirodzene v nich absentujú konkrétne skúsenosti s cytostatickou alebo biologickou liečbou. ACCP 2008 odporúča u pacientov s malígnym ochorením, ktorí prekonalí VTE, podávanie HNMH prvých 3 – 6 mesiacov (1A) po tromboembolickej príhode. Následná antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K (VKA) alebo heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou by mala byť natrvalo alebo do času, kým sa nádor nepovažuje za vyliečený (1C).

Onkologický pacient má 3-krát vyššie riziko krvácania. Zvýšenému riziku krvácania podľa autorov registra RIETE napomáha imobilizácia

(OR: 1,8; 95 % CI: 1,2 – 2,7), prítomnosť metastáz (OR: 1,6; 95 % CI: 1,1 – 2,3), nedávne krvácanie (OR: 2,4; 95 % CI: 1,1 – 5,1) a klírens kreatinínu < 30 ml/min (OR: 2,2; 95 % CI: 1,5 – 3,4) (22). V štúdiu CLOT bol vyšší výskyt krvácajúcich komplikácií u onkologických pacientov liečených VKA oproti chorým liečeným dalteparínom (11).

Okrem zníženého výskytu krvácajúcich komplikácií liečba HNMH prináša aj ďalší prospech: neobmedzuje pacienta v diétnom režime, nevyžaduje pravidelné kontroly účinnosti liečby, nie je ovplyvnená konkomitantnou medikáciou základného ochorenia alebo komplikujúcich ochorení.

Odporúčania Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

Nedávno publikovaná štúdia PROTECHT (1) zameraná na ambulantných onkologických pacientov liečených chemoterapiou upozornila na takmer dvojnásobný výskyt VTE u jedincov bez tromboprophylaxie. Do štúdie bolo zaradených 1150 pacientov, z toho 769 chorým bol podávaný nadroparín a 381 pacientom placebo. V nadroparínovej skupine sa VTE vyskytol v 2 % prípadov, v placebovej skupine v 3,9 % ($p = 0,02$). V rozhodovaní o spôsobe liečby (ambulantná liečba vs. hospitalizácia) prichádza do úvahy množstvo faktorov. Ako dokázala štúdia PROTECHT, ambulantní onkologickí pacienti sú ohrození VTE, pričom časti týchto tromboembolických príhod je možné zabrániť podávaním HNMH.

Je otázne, či by aj ambulantní onkologickí pacienti mali dostávať počas systémovej terapie preventívne antikoagulačnú liečbu. **Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu (SSHT)** tieto skutočnosti zohľadnila v aktuálnom odporúčaní pre prevenciu a liečbu VTE u pacientov s malignitou. Vzhľadom na nové výsledky štúdie PROTECHT, ktorá dokázala významné zníženie incidence tromboembolických príhod pri podávaní nadroparínu počas systémovej chemoterapie u ambulantných pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým solídnym nádorom, odporúča sa u týchto jedincov profylaktické podávanie LMWH počas systémovej liečby. SSHT zároveň konštatuje, že existuje urgentná potreba výskumu nových lepších markerov rozvoja VTE u ambulantných onkologických pacientov (23).

Efektivita tromboprophylaxie

Napriek silným a konzistentným odporúčaniam ASCO a ACCP v profylaxii VTE u hospitali-

zovaných pacientov s rakovinou, kompliance s odporúčaniami je iba suboptimálna (4). Autori práce zaoberajúcej sa efektivitou tromboprophylaxie u onkologických pacientov uvádzajú, že zo sledovaných 30 707 hospitalizovaných pacientov dostávalo určitú formu tromboprophylaxie 56 %. Z nich iba 28 % malo prislúchajúcu profylaxiu, 11 % dostávalo len mechanickú profylaxiu a 16 % suboptimálnu dávku, resp. len nedostatočne dlho (3). Trombocytopenia vznikajúca v dôsledku podávanej chemoterapie ovplyvňuje profylaxiu VTE. Pri počte trombocytov < 50 g/l sa podávanie HNMH odporúča prerušiť, pokiaľ sa ich počet nezvýši nad 50 g/l. Pri počte trombocytov 50 – 100 g/l sa odporúča dávku HNMH znížiť v porovnaní s bežne užívanou o 17 až 33 % v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta, pokiaľ sa počet trombocytov nezvýši nad úroveň 100 g/l.

Účinok HNMH na prežívanie onkologických pacientov

Koagulačný systém zohráva významnú úlohu pri vzniku trombózy vznikajúcej v súvislosti s rakovinou, pri raste malígneho nádoru, angiogenéze a tvorbe metastáz. Celkom logickou je otázka, či antikoagulačná liečba môže ovplyvniť aj celkové prežívanie onkologických pacientov. V štúdiu FAMOUS autori sledovali účinok dalteparínu v profylaktickej dávke oproti placebo u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, ktorí neprekonali VTE. Zistilo sa, že u jedincov s dlhším očakávaným prežívaním (minimálne 17 mesiacov) pri zaradení do štúdie bolo po troch rokoch signifikantne dlhšie prežívanie v dalteparínovej skupine v porovnaní s placebom (60 % vs. 36 %; $p = 0,03$) (7). V ďalšej štúdiu podrobili autori podobnému skúmaniu HNMH nadroparín, ktorého účinok porovnávali s placebom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nádorovým ochorením. Medián prežitia bol dlhší v skupine s podávaným nadroparínom v porovnaní s placebom (8 vs. 6,6 mesiacov). Ešte výraznejší bol rozdiel (15,4 vs. 9,4 mesiacov) v podskupine pacientov s dlhšou očakávanou dĺžkou života pri zaradení do štúdie (viac ako 6 mesiacov) (9).

Odborné spoločnosti predbežne neodporúčajú podávanie HNMH na zlepšenie celkového prežitia u onkologických pacientov bez VTE. Či pridanie HNMH k štandardnej protinádorovej liečbe v rozhodujúcej miere prispeje k predĺženiu celkového prežitia onkologických pacientov, môžu rozhodnúť len ďalšie klinické štúdie.

VTE ako prvý príznak doteraz nepoznanej malignity

VTE môže byť **prvým signálom**, že pacient má doteraz **nepoznané onkologické ochorenie**. Je dôležité na túto skutočnosť myslieť a pacienta podrobiť **ďalšiemu vyšetreniu, skríningu onkologických ochorení**. Rozsah týchto vyšetrení nie je stanovený záväznými odporúčaniami, avšak je potrebné uvedomiť si požiadavky kladené všeobecne na skrining. Skrining prichádza do úvahy, keď skriningové testy majú vysokú špecifitu, senzitivitu, daná choroba je dobre preštudovaná a je známa jej liečba. Dôsledné odobratie anamnézy a fyzikálne vyšetrenie môže priniesť prvé oporné body pre ďalšie pátranie po doteraz nepoznanej malignite. Niektorí autori (15) navrhujú nasledovné pomocné a laboratórne parametre: krvný obraz, pečeňové testy, ELFO bielkovín, vyšetrenie močového sedimentu, vyšetrenie stolice na okultné krvácanie a RTG hrudníka.

Je na zváženie, či s ohľadom na typ nádorov najčastejšie sprevádzaných VTE rozšíriť rozsah vyšetrovacích metód o sonografiu brucha, eventuálne CT vyšetrenie brucha, urologické vyšetrenie u mužov a gynekologické vyšetrenie u žien. Takéto úvahy si však vyžadujú realizáciu ďalších štúdií.

Záver

- VTE svojou vysokou prevalenciou u pacientov s onkologickým ochorením predstavuje závažný problém. Každý všeobecný praktický lekár či špecialista, ktorý lieči onkologického pacienta, by mal myslieť na prevenciu VTE, jej správne načasovanie, dávkovanie a trvanie.
- Na strane druhej tromboflebitída, flebotrombóza či pľúcna embólia by nemali uniknúť pozornosti všeobecného praktického lekára alebo špecialistu a mali by viesť ku skríningu onkologických ochorení.
- Onkologické aj internistické spoločnosti zhodne preferujú podávanie HNMH v profylaxii VTE u hospitalizovaných onkologických pacientov. U jedincov s malígnym ochorením, ktorí prekonali VTE, sa odporúča HNMH podávať 3 – 6 mesiacov po tromboembolickej príhode. Následná antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K alebo HNMH by mala byť natrvalo, respektíve do času, kým sa nádor nepovažuje za vyliečený.
- Zaujímavé sú výsledky štúdií venovaných zlepšeniu celkového prežitia onkologických pacientov, u ktorých sa HNMH aplikovali aj bez dokázaného VTE. Avšak ich podávanie v tejto indikácii sa zatiaľ neodporúča.

Literatúra

1. 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. *Lancet Oncol* 2009; 10(10): 943–949.
2. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB et al. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975; 6: 61–64.
3. Amin AN, Lin J, Yang G et al. Are there any differences in the clinical and economic outcomes between US cancer patients receiving appropriate or inappropriate venous thromboembolism prophylaxis? *J Oncol Pract* 2009; 5: 159–164.
4. Burleigh E, Wang C, Foster D et al. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: S23–S29.
5. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325–329.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
7. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22(10): 1944–1948.
8. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339–2346.
9. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MM, Richel DJ, van Tienhoven G, Büller HR. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2130–2135.
10. Kuderer NM, Francis CW, Culakova E et al. Venous thromboembolism and all-cause mortality in cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 507 s, (suppl; abstr 9521).
11. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 146–153.
12. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
13. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–5505.
14. Nijziel et al. Link between haemostatic system and cancer. *The Netherlands Journal of Medicine* 2006; 64 (11).
15. Ottena SM, Smorenburg MA, de Meijb CA, van der Schoor DP, Brandjes HR, Büller B. Screening for Cancer in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism: The Clinical Practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 76–79.
16. Prins MH, Otten HMMB. Thrombosis and cancer: a short history of Trousseau's syndrome. In: *Thrombosis and Cancer*, chapter 1. Taylor and Francis, 1st print 2004.
17. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 431–436.
18. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.
19. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: Is heparin prophylaxis justified. *South Med J* 1980; 73: 841–843.
20. Štvrtinová et al. Venózný tromboembolizmus, prevencia, diagnostika, liečba, Herba, Bratislava 2009: 240 s.
21. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A (ed). *Clinique medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Ballière Paris 1865; 654–712.
22. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccoli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M. RIETE Registry: Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008; 100(3): 435–439.
23. www.ssht.sk: Chudej J, Ornst P, Mištuna D, Chudý P, Staško J, Štvrtinová V, Kubisz P. Odporúčania pre prevenciu a liečbu venózneho tromboembolizmu u pacientov s malignitou, schválené SSHT dňa 19.12.2009.

MUDr. Katarína Dostálová

Katedra preventívnej a klinickej medicíny
Fakulta verejného zdravotníctva SZU
Limbová 14, 833 04 Bratislava
katarina.dostalova@kramare.fnspsba.sk



- Slovenská internistická spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Via Practica

organizujú

Medicína

PRE PRAX

kongres lekárov 1. kontaktu

6.

ročník

10. – 11. september 2010

City Hotel Bratislava, Bratislava

www.solen.sk

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384

e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk

SOLEEN
MEDICAL EDUCATION