

Zatorowość płucna wysokiego ryzyka w onkologii

High risk pulmonary embolism in oncology

*lek. Magdalena Zaborowska¹, dr n. med. Sebastian Szmit^{1,2},
prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik¹*

¹Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

²I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



STRESZCZENIE

Zatorowość płucna jest częstym powikłaniem zarówno choroby nowotworowej, jak i prowadzonej terapii onkologicznej. Przedmiotem dyskusji jest stosowanie optymalnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w onkologii.

Artykuł prezentuje przypadek chorego z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, który doświadczył powikłań w trakcie skojarzonej terapii lenalidomidem i docetakselem. Na szpitalnym oddziale ratunkowym u chorego rozpoznano gorączkę neutropeniczną z podejrzeniem zapalenia płuc i opłucnej. Tymczasem w klinice onkologii, przeprowadziwszy diagnostykę zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, rozpoznano dodatkowo zatorowość płucną wysokiego ryzyka.

Artykuł prezentuje przykład interdyscyplinarnej efektywnej diagnostyki i leczenia pacjenta onkologicznego z powikłaniami po chemioterapii. W dyskusji przedstawiono obowiązujące rekomendacje amerykańskich i europejskich towarzystw naukowych dotyczące przeciwzakrzepowej profilaktyki pierwotnej i wtórnej u chorych na nowotwory.

SŁOWA KLUCZOWE: zatorowość płucna, leczenie przeciwzakrzepowe, lenalidomid, dalteparyna, profilaktyka przeciwzakrzepowa

ABSTRACT

Pulmonary embolism is a frequent complication of both cancer and the oncologic therapy. There is still discussed the subject of optimal antithrombotic prophylaxis in oncology.

This article presents the patient with metastatic prostate cancer who experienced complications during therapy with lenalidomide and docetaxel. The doctors from emergency department diagnosed in this patient neutropenic fever with suspicion of pneumonia and pleuritis. Meanwhile the diagnostic scheme proceeded in the Department of Oncology according to the guidelines of European Society of Cardiology helped to diagnose high risk pulmonary embolism.

The article presents a case report of effective multi-disciplinary diagnosis and treatment of oncological patients with complications after chemotherapy. The discussion includes current obligatory recommendations of the American and European scientific societies for primary and secondary antithrombotic prevention in patients with cancer.

KEY WORDS: pulmonary embolism, antithrombotic therapy, lenalidomide, dalteparin, antithrombotic prevention

OPIS PRZYPADKU – DIAGNOSTYKA

67-letni chory z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego (przerzutowe zmiany osteosklerotyczne w kościach, zmiany w węzłach chłonnych klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz pojedyncza zmiana w wątrobie) został przyjęty w stanie ogólnym ciężkim na szpitalny oddział ratunkowy (SOR). W wywiadzie stwierdzono postępujące istotne osłabienie, nudności, wymioty, biegunkę, nasilający się od tygodnia uporczywy kaszel, duszność spoczynkową oraz gorączkę ~39°C trwającą od kilkunastu godzin. Ponadto uzyskano informację, że pacjent w innym szpitalu rozpoczął leczenie onkologiczne: docetaksel w skojarzeniu z lenalidomidem.

W chwili przyjęcia na SOR pacjent w stanie ogólnym ciężkim, temperatura 39,4°C, blade powłoki skórne, RR ~85/60 mmHg, HR ~130/min. Nad polami płucnymi szmer oddechowy pęcherzykowy prawidłowy, osłabiony u podstawy obu płuc, zwłaszcza płuca prawego. Brzuch wysklepiony powyżej poziomu klatki piersiowej, bez wyraźnej bolesności palpacyjnej, obecne obrzęki podudzi, zmiany troficzne na skórze podudzi.

W badaniach zleconych na SOR stwierdzono:

- w badaniach laboratoryjnych: leukopenię z $WBC=1,1 \times 10^3/\mu l$, fibrynogen=449 mg/dl, hiponatremię $Na=134$ mmol/l;
- w badaniu RTG klatki piersiowej: zagęszczenia miąższowe w okolicy przywnękowej i podobojczykowej lewego płuca, płuco prawidłowo powietrzne, bez cech odmy, krążenie małe wydolne, zatarty zarys lewej kopuły przepony – niewielka ilość płynu w prawej jamie opłucnowej;
- w badaniu USG jamy brzusznej – nie wykazano istotnych odchyleń.

W warunkach SOR przetoczono choremu 500 ml 0,9% NaCl,

1000 mg paracetamolu (Perfalganu) i.v., podano 100 mg enoksaparyny (Clexane) s.c. Decyzją lekarza dyżurnego SOR chory został przyjęty do Kliniki Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego z rozpoznaniem: *gorączka neutropeniczna u chorego leczonego docetaksem z powodu raka prostaty. Podejrzenie zapalenia płuc i opłucnej.*

W chwili przyjęcia do Kliniki Onkologii 17 grudnia 2010 r. około godz. 23.30: pacjent w stanie ogólnym ciężkim, z dusznością spoczynkową, hipotonią z RR ~80/45 mmHg, HR ~130/min z hipoperfuzją obwodową, sinicą. Pacjent oddał 2 luźne stolce, zgłaszał nudności. W klinice wdrożono tlenoterapię, czynnik wzrostowy kolonii granulocytarnej G-CSF (Neupogen 48 MIU s.c.), antybiotykoterapię empiryczną, leki przeciwgrzybicze, przeciwwymiotne, podłączono 500 ml PWE. Zlecono kontrolne badania laboratoryjne: morfologię z rozmazem, koagulogram z oceną D-dimerów, antytrombiny III (AT III), posiew krwi i kału.

W ciągu godziny od przyjęcia do kliniki obserwowano pogorszenie stanu ogólnego chorego, nasilenie duszności, pojawienie się cech zastoju nad polami płucnymi, RR ~80/40 mmHg z HR ~130/min pomimo płynoterapii. Chorego zacewnikowano, zlecono diurezę godzinową, automatyczny monitoring ciśnienia tętniczego, monitoring EKG i saturacji. Z uwagi na hipotonię zlecono wlew dobutaminy. U chorego pojawiło się krwioplucie. Saturacja ~80%. Pobrano krew tętniczną na gazometrię – w badaniu stwierdzono hipoksemię z hipokapnią, a w badaniach laboratoryjnych – podwyższone wartości D-dimerów (wysokie stężenie – poza zakresem pomiaru). Postawiono wstępne rozpoznanie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka ze wstrząsem.

Z uwagi na cechy zastoju nad polami płucnymi choremu zlecono 20 mg furosemidu i.v. Pomimo stopniowego zwiększania dawki

dobutaminy utrzymywała się hipotonia, z diurezą około 100 ml/godzinę, chory wymagał dołączenia wlewu drugiej aminy presyjnej – norepinefryny (Levonor).

Po zwiększeniu dawki Levonoru RR w granicach 110/70, HR=120/min, poprawa diurezy godzinowej, utrzymywało się krwioplucie, duszność (hipoksemia z hipokapnią), stany gorączkowe.

Zgodnie ze standardami European Society of Cardiology (ESC) [1] wykonano choremu badanie echokardiograficzne przyłożkowe, stwierdzono obecność cech przeciążenia prawej komory serca. W badaniu ECHO przyłożkowym: LVdD=4,5 cm, RVdD=3,3 cm, LA=3,8, IVS=1,20, AcT=64 ms!, pień płucny=2,6 cm, RVSP=55 mmHg, Ao=4,4 cm, znaczna hipokineza ścian lewej komory serca (wstrząs). Powiększony prawy przedsionek i prawa komora, pozostałe wymiary w normie. Graniczna grubość mięśnia lewej komory. Duża TR z umiarkowaniem podwyższonym RVSP – ok. 55 mmHg. Mała AR z prawidłowym przepływem. Przepływ płucny ze skróconym istotnie czasem akceleracji i paradoksalnym ruchem przegrody międzykomorowej – cechy przeciążenia prawej komory. Ślad płynu w osierdziu, ok. 3–4 cm – bez znaczenia.

Rozpoznano zatorowość płucną wysokiego ryzyka.

LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE

Wziąwszy pod uwagę stan chorego, rokowanie i ryzyko krwawienia, zgodnie ze standardami ESC odstąpiono od leczenia fibrinolitycznego. Rozpoczęto wlew heparyny niefrakcjonowanej z modyfikacją dawki pod kontrolą APTT (utrzymywano w zakresie terapeutycznym 1,5–2,5×N). Kontynuowano tlenoterapię. Z uwagi na obniżony poziom aktywności antytrombiny III – 28%, zważywszy, że przy takiej aktywności AT III terapia heparyną jest nieskuteczna, w 4. dobie hospitalizacji przetoczono choremu 3000 j.m. preparatu AT III.

Podczas terapii heparyną niefrakcjonowaną obserwowano przejściowy spadek HGB oraz płytek krwi z samoistną poprawą, bez konieczności przetaczania preparatów krwiopochodnych. Po pięciu pełnych dobach wlewu HNF zmieniono terapię na heparynę drobnocząsteczkową – dalteparyną (Fragmin) w dawce terapeutycznej (200 j./kg m.c.).

Obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego chorego. W 6. dobie hospitalizacji odstawiono wlew Levonoru, a dwa dni później również wlew dobutaminy i obserwowano prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego krwi w kontroli. Z powodu obturacji oskrzeli chory wymagał doraźnego podawania GKS i.v., nie gorączkował. W posiewie kału nie wyhodowano szczepów flory bakteryjnej, posiew krwi był jałowy.

W 11. dobie hospitalizacji pacjent bez cech duszności spoczynkowej, odstawiono antybiotyki, nie obserwowano gorączki, kon-

tynuowano terapię heparyną drobnocząsteczkową, prowadzono rehabilitację oddechową pacjenta. Wykonano badanie angio-TK klatki piersiowej. Potwierdziło ono rozpoznanie zatorowości płucnej – wykazało obecność skrzeplin w miejscu podziału prawej tętnicy płucnej oraz w tętnicy do płata środkowego i tętnic segmentalnych do płata dolnego (zmiany wypełniają ok. 50–60% światła naczyń) oraz przyścienną skrzeplinę w tętnicy górnopłątowej płuca prawego, skrzepliny w tętnicy górnopłątowej płuca lewego wypełniające ~70% światła naczyń, przyścienną skrzeplinę w tętnicy do języzka płuca lewego, płyn w obu jamach opłucnowych. Przy próbie torakocentezy leczniczej uzyskano jedynie niewielką ilość krwistego płynu.

Po 25 dobach hospitalizacji pacjent w stanie ogólnym dobrym, bez duszności, w pełni usprawniony został wypisany do domu z zaleceniem kontynuacji terapii heparyną drobnocząsteczkową w dawce 200 j.m./kg m.c., a następnie redukcji dawki do 150 j.m./kg m.c. Zalecono wykonanie za mniej więcej 3 miesiące kontrolnej angio-TK klatki piersiowej w celu oceny efektywności leczenia przeciwkrzepliwego.

Kontrolne badanie angio-TK klatki piersiowej (w porównaniu z badaniem sprzed 3 miesięcy) wykazało: brak obecności materiału zatorowego w pniu płucnym oraz prawej i lewej tętnicy płucnej, także w miejscu ich podziału, nadal widoczne cechy zatorowości w naczyniach tętnicznych do segmentów nadprzeponowych płuca prawego, obecnie jedynie śladową ilość płynu w jamach opłucnowych, mniej wyrażone zmiany w szczycie płuca lewego oraz regresję zmian w mięszu płucnym wokół tej zmiany, obecnie również niewidoczny jest obszar konsolidacji w mięszu w segmencie 10 i 9 PL.

Pacjent został przekazany do ośrodka macierzystego w celu dalszego leczenia onkologicznego.

DYSKUSJA

Zatorowość płucna jest stanem klinicznym trudnym do rozpoznania w codziennej praktyce z uwagi na nietypowe objawy. Jednakże dążenie do jej prawidłowego rozpoznania i oszacowania ryzyka ma kluczowe znaczenie, bowiem wdrożone odpowiednie leczenie przeciwkrzepliwie istotnie poprawia rokowanie.

Bardzo ważne jest, aby oceny prawdopodobieństwa zatorowości płucnej i jej nasilenia dokonywać już wstępnie przy łóżku chorego. Prawdopodobieństwo kliniczne można szacować albo na podstawie całościowej oceny badania klinicznego, albo przez stosowanie skal punktowych jeszcze przed uzyskaniem wyników zleconych badań dodatkowych (skala genewska, Wellsa). Opisany pacjent już przy przyjęciu do kliniki manifestował niemal wszystkie objawy zatorowości płucnej, zarówno podmiotowe (duszność, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, kaszel),

jak i przedmiotowe (*tachypnoe*, tachykardię, sinicę, gorączkę). W wywiadzie obecne były czynniki ryzyka: przerzutowa choroba nowotworowa, prowadzona terapia o dużym potencjale prozakrzepowym (lenalidomid), stan ECOG 3 (chory większą część doby spędzał, leżąc w łóżku). W skali Wellsa chory uzyskał 8 punktów.

Ponadto wyniki badań dodatkowych (wysięk w opłucnej w RTG klatki piersiowej, hipoksemia z hipokapnią w gazometrii krwi tętniczej oraz znacznie podwyższone D-dimery) również wskazywały na możliwość rozpoznania zatorowości płucnej.

Rekomendacje ESC klasy I B mówią, że w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej zaleca się wstępną stratyfikację ryzyka na podstawie obecności objawów wstrząsu lub hipotonii w celu różniczenia chorych obciążonych wysokim i niewysokim ryzykiem wczesnego zgonu związanego z zatorowością płucną [1].

Podczas wstępnej oceny przy łóżku chorego z uwagi na objawy wstrząsu – hipotonię, hipoperfuzję obwodową (obecność markerów klinicznych w stratyfikacji ryzyka) – postawiono podejrzenie zatorowości płucnej wysokiego ryzyka. W takiej sytuacji zgodnie z wytycznymi ESC zalecane jest wykonanie w trybie pilnym angio-TK klatki piersiowej, jeśli stan chorego pozwala na wykonanie takiego badania. W naszym przypadku chory był niestabilny hemodynamicznie i jego stan pozwalał jedynie na wykonanie badań diagnostycznych przyłóżkowych. Zgodnie z zaleceniami ESC wykonano badanie echokardiograficzne przyłóżkowe. Badanie wykazało rozstrzeń prawej komory serca (RV), hipokinezę i przeciążenie ciśnieniowe, czyli obecność markerów dysfunkcji RV, ale bez stwierdzenia podwyższonych wartości troponin sercowych, a więc bez markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. Z uwagi na niestabilny stan chorego bez potwierdzenia wyniku w badaniu angio-TK rozpoznano u chorego zatorowość płucną wysokiego ryzyka.

Zgodnie z rekomendacjami (zalecenia klasy I, poziom A) rozpoczęto bez opóźnienia terapię przeciwkrzepliwą – wlew dożylny heparyny niefrakcjonowanej z modyfikacją dawki na podstawie APTT. Korygowano również hipotonię systemową, zastosowano aminy presyjne w celu uniknięcia progresji niewydolności prawej komory serca (zalecenia klasy I, poziom C) oraz stosowano tlenoterapię z powodu hipoksemii (zalecenia klasy I, poziom C). Odstąpiono od trombolizy z uwagi na wysokie ryzyko krwawienia (rozpoznana przerzutowa choroba nowotworowa w przebiegu raka stercza, prowadzona terapia lekami antyangiogennymi i chemioterapią). W 5. dobie terapii zamieniono wlew dożylny heparyny na podskórne wstrzyknięcia heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz). Zgodnie z zaleceniami American Society of Clinical Oncology (ASCO) [2] u chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową początkowo należy stosować HDCz w dawce leczniczej

dostosowanej do masy ciała zgodnie z zaleceniami producenta (zalecenie klasy A).

PROFILAKTYKA WTÓRNA

Zgodnie z zaleceniami ESC u chorych na nowotwory należałoby stosować profilaktykę wtórną przez pierwsze 3–6 miesięcy, a następnie dopuszczalne jest leczenie przeciwkrzepliwie doustnym antagonistą witaminy K (zalecenie klasy IIa, poziom C) lub należałoby kontynuować nieprzerwanie lub do wyleczenia choroby nowotworowej terapię heparyną drobnocząsteczkową (HDCz) (zalecenie klasy I, poziom C) [1].

Zalecenia American Society of Clinical Oncology (ASCO) rekomendują stosowanie HDCz we wtórnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jako metodę z wyboru u chorych z nowotworami, a zalecana dawka to 100% dawki terapeutycznej przez 1. miesiąc terapii (200 j. dalteparyny/kg m.c./dobę – preferowana metoda [zalecenie klasy B]), następnie 75–80% dawki terapeutycznej przez 5 kolejnych miesięcy (dalteparyna – 150–160 j./kg m.c./dobę [preferowana, zalecenie klasy B]), a w dalszej kolejności można zastosować połowę dawki terapeutycznej [2]. Natomiast doustne antykoagulanty można stosować jedynie u chorych z wyleczonym procesem nowotworowym [3].

Polski konsensus jest zgodny z powyższymi rekomendacjami amerykańskich ekspertów [4, 5, 17]. W kwestii zastosowań antagonistów witaminy K polskie stanowisko jest również podobne [6].

PROFILAKTYKA PIERWOTNA

Nowotwory złośliwe są z pewnością stanem predysponującym do wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). W jednym z badań klinicznych oszacowano, że iloraz szans wystąpienia ŻChZZ wyniósł 6,5 u chorych z nowotworami [7]. Inne publikacje podają, że powikłania zakrzepowo-zatorowe występują blisko 4 razy częściej u chorych z nowotworami [8]. Ryzyko uwarunkowane jest oczywiście zarówno typem nowotworu, czynnikami zależnymi od chorego (choroby współistniejące, stan wg ECOG – tj. między innymi fakt unieruchomienia chorego), jak również rodzajem prowadzonej terapii nowotworu (chirurgiczne, chemioterapia, hormonoterapia). Uważa się, że nie tylko leczenie operacyjne i związane z tym czasowe unieruchomienie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy, ale również chemioterapia może predysponować do zakrzepicy. Zgodnie z najnowszymi danymi chemioterapia może zwiększać ryzyko zakrzepicy 2–6-krotnie w porównaniu z ryzykiem w populacji ogólnej [9, 10].

Nowoczesne terapie celowane mogą również mieć swój udział w zwiększaniu ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Implikacje takie wykazano zwłaszcza dla dwóch terapeutyków – talidomidu oraz lenalidomidu [11, 12].

Nie budzi wątpliwości to, że pierwotna profilaktyka zakrzepowo-zatorowa powinna być rozważana u każdego chorego z rozpoznaną chorobą nowotworową hospitalizowanego i poddawanego procedurze zabiegowej. W tej kwestii zgodne są zalecenia American Society of Clinical Oncology (ASCO) [2], the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [13] oraz European Society of Medical Oncology (ESMO) [14]. Problematyczna pozostaje kwestia profilaktyki u chorych leczonych chemioterapią, radioterapią bądź hormonoterapią. W przypadku chorych hospitalizowanych zdania są podzielone:

- wg zaleceń ASCO należy wdrożyć profilaktykę zakrzepowo-zatorową, gdy nie mają oni przeciwwskazań, zwłaszcza w przypadku nowotworów predysponujących do zakrzepicy (m.in. nowotwory układu moczowego) oraz u chorych z infekcją, neutropenią (tak jak nasz pacjent), unieruchomionych [2];
- zalecenia NCCN są takie, aby wdrażać profilaktykę u wszystkich chorych z rozpoznanym nowotworem [13];
- zalecenia ESMO wskazują na konieczność wdrażania profilaktyki przeciwzakrzepowej jedynie u pacjentów leżących [14].

Zalecenia ESMO, ASCO oraz NCCN są zgodne, że nie należy stosować rutynowo profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ambulatoryjnych, podobne stanowisko zajmują eksperci American College of Chest Physicians [15, 16]. Eksperti wszystkich towarzystw zgodni są co do tego, że wyjątkową grupę stanowią pacjenci leczeni talidomidem lub lenalidomidem w połączeniu z chemioterapią lub deksametazonem. Powinni otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową, gdyż oszacowano, że u tych chorych ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wzrasta do 25% [2]. Dotyczy to w szczególności chorych ze szpiczakiem mnogim otrzymujących talidomid lub lenalidomid.

Wziąwszy pod uwagę fakt, że nasz chory miał rozpoznany nowotwór predysponujący do zakrzepicy (rak gruczołu krokowego z przerzutami), był leczony terapeutykami o dużym potencjale prozakrzepowym (lenalidomid + prednizolon), był w znacznej mierze pacjentem „unieruchomionym”, tj. był w stanie ogólnym ECOG 3 (spędzał większą część dnia w łóżku), nie ulega wątpliwości, że należało u niego rozważyć wdrożenie pierwotnej profilaktyki zakrzepowo-zatorowej.

Piśmiennictwo

1. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galič N., Pruszczyk P., Bengel F., Brady A.J., Ferreira D., Janssens U., Klepetko W., Mayer E., Remy-Jardin M., Bassand J.P.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008 Sep; 29(18): 2276-315.
2. Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A., Clarke-Pearson D., Flowers C., Jahanzeb M., Kakkar A., Kuderer N.M., Levine M.N., Liebman H., Mendelson D., Raskob G., Somerfield M.R., Thodiyil P., Trent D., Francis C.W.; 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.* 2007 Dec 1; 25(34): 5490-505.
3. Khorana A.A., Streiff M.B., Farge D., Mandala M., Debourdeau P., Cajfinger F., Marty M., Falanga A., Lyman G.H.: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J. Clin. Oncol.* 2009 Oct 10; 27(29): 4919-26. Epub 2009 Aug 31.
4. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” — aktualizacja styczeń 2009. *Acta Angiologica* 2009; 15(2).
5. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” — aktualizacja 2011. *Acta Angiologica* 2011; 17(Supl. A).
6. Krzanowski M., Splawiński J.: Czy można stosować antywitamina K w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej? – na marginesie zaleceń Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Acta Angiol.* 2009; 15(2): 96-100.
7. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al.: Risk factors for chemotherapy-induced venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822-2829.
8. Stanisławiak J., Markowska J.: Powikłania zakrzepowe w onkologii. *Przegląd Menopauzalny* 2010; 4: 203-206.
9. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. et al.: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 529-35.
10. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al.: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809-15.
11. Cavo M., Zamagni E., Tosi P. et al.: First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 826-31.
12. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D. et al.: 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: 431-6.
13. Wagman L.D., Baird M.F., Bennett C.L. et al.: Venous thromboembolic disease: Clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2006; 4: 838-869.
14. Mandala M., Falanga A., Roila F.: Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2008; 19(suppl 2): ii126-127.
15. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G.: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126(Suppl 3): 338S-400S.

16. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W.; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 Jun; 133(Suppl 6): 381S-45.
17. Opolski G., Krzakowski M., Szmit S., Banach J., Chudzik M., Cygankiewicz I., Drożdż J., Filipiak K.J., Grabowski M., Kaczmarek K., Kochman J., Lewek J., Maciejewski M., Miśkiewicz Z., Niwińska A., Pieńkowski T., Piestrzeniewicz K., Sinkiewicz W., Wranicz J.K., Zawilska K.: Recommendations of National Team of Cardiologic and Oncologic Supervision on cardiologic safety of patients with breast cancer. The prevention and treatment of cardiovascular complications in breast cancer The Task Force of National Consultants in Cardiology and Clinical Oncology for the elaboration of recommendations of cardiologic proceeding with patients with breast cancer. Kardiol. Pol. 2011; 69(5): 520-530.

Adres do korespondencji:

lek. Magdalena Zaborowska
Klinika Onkologii
Wojskowego Instytutu Medycznego
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
tel.: (22) 610-30-98
e-mail: m.zaborowska3@gmail.com