

Biedka Marta^{1,2}, Makarewicz Adrianna³,
Makarewicz Roman¹, Ziółkowska Ewa²

¹ Katedra Onkologii i Klinika Brachy-
terapii UMK w Toruniu, Collegium
Medicum w Bydgoszczy

² Oddział Radioterapii 1, Centrum
Onkologii w Bydgoszczy

³ Oddział Chemioterapii, Centrum
Onkologii w Bydgoszczy

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Lek. Adrianna Makarewicz
Oddział Chemioterapii
Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka
ul. I. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
tel. +48523743351
e-mail: aduniam@op.pl

Received: 04.02.2012
Accepted: 15.02.2012
Published: 29.03.2012

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2767/2329
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	1
References Piśmiennictwo	17

The venous thromboembolism disease in process of cancer

Choroba zakrzepowo-zatorowa w przebiegu choroby nowotworowej

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Venous thromboembolism (VTE) contributes to morbidity and mortality in cancer patients and is one of the most common complications of cancer patients and anticancer therapy. Complication of VTE can increase the mortality of cancer patients for 2- to 8-fold. The risk of thromboembolism is associated with the site and pathologic type of primary tumor. The entities with the highest incidence of VTE are pancreatic cancer, ovarian cancer, and malignancies of the central nervous system, followed by gastrointestinal malignancies, bladder cancer, and lung cancer. Clinical presentation of VTE is often nonspecific, most patients with cancer have blood coagulation test abnormalities indicative of up-regulation of the coagulation cascade, increased platelet activation and aggregation, and increased proteolysis. The incidence of venous thromboembolism (VTE) is increased by surgery, chemotherapy, radiotherapy, disease progression, and especially those with risk factors such as immobility for a long period of time, endocrine therapy, and application of indwelling central venous catheters. Diagnostic algorithms utilizing various noninvasive tests have been developed to determine the pretest probability of VTE results of D-dimer assay, doppler ultrasonography and angio-Computed Tomography. The objective of this study is to signal problems that may arise during the diagnostic and therapeutic procedure in patients with cancer and venous thromboembolism.

Key words: cancer, thrombosis, embolus

Streszczenie

Choroba zakrzepowo-zatorowa ma istotny wpływ na przeżywalność i śmiertelność u pacjentów z chorobą nowotworową. Jest to najczęstsze powikłanie towarzyszące chorobie nowotworowej i wiąże się często ze stosowanym leczeniem onkologicznym. Powikłania choroby zakrzepowo-zatorowej zwiększają ryzyko zgonu 2-8 krotnie. Ryzyko jest skojarzone z typem i lokalizacją pierwotną nowotworu. Do nowotworów wśród, których odnotowuje się najwięcej incydentów zakrzepowo-zatorowych należą: rak trzustki, rak jajnika, nowotwory centralnego układu nerwowego i przewodu pokarmowego, rak pęcherza moczowego, rak płuc. Kliniczna prezentacja choroby jest niespecyficzna, natomiast u chorych obserwuje się zaburzenia w koagulogramie, testy wykazują nadmierną aktywację kaskady krzepnięcia, zwiększoną agregację i liczbę płytek krwi. Ilość incydentów zakrzepowo-zatorowych wzrasta wraz z leczeniem chirurgicznym, chemioterapią, radioterapią, progresją choroby, zwłaszcza gdy towarzyszą temu czynniki ryzyka takie jak: długotrwałe unieruchomienie, terapia hormonalna, założone wkłucie centralne. W algorytmie postępowania znajdują się nieważne badania takie jak: oznaczanie D-dimerów, ultrasonografia Dopplera czy angio-tomografia komputerowa. Celem pracy jest zasygnalizowanie problemów w trakcie procedur diagnostycznych i leczniczych u pacjentów z chorobą nowotworową współistniejącą z chorobą zakrzepowo-zatorową.

Słowa kluczowe: nowotwór, zakrzepica, zator

INTRODUCTION

Vein thromboembolic disease involves two closely inter-related medical conditions: deep vein thrombosis DVT and pulmonary embolism PE. The risk of thromboembolic disease is seen in mutations of the genes encoding the proteins of the coagulation system, congenital vascular malformations and in acquires hyper coagulation conditions. The major acquired factors feature: surgical treatment, oral anti-conception, hormone replacement therapy, neoplasms of the central nervous system (cancer of the pancreas, ovary, central nervous system and alimentary tract as well as urinary bladder and lungs) [1,2].

Persons with an active form of neoblastic disease subjected to surgical treatment, in particular within the abdominal or pelvis minor area, run a 3-5-fold higher risk of thromboembolic disease. The factor at play is the neoplasm itself as well as other causes such as age, obesity, surgical procedure duration, long-term convalescence. Chemotherapy and hormonal therapy may cause both venous and arterial thrombosis. The factors that affect the frequency of the episodes include: type of neoplasm, its development stage, type of chemotherapy, its duration, response to treatment (tumor lysis syndrome), nutrition, mobility of the patient, functional renal and hepatic efficiency [1].

Irrespective of whether thromboembolic disease is symptomatic or not, its incidence in neoplastic patients amount to approximately 15%, [3].

OVERVIEW

1. RISK FACTORS

Thrombophilia is a term applying to conditions in which the susceptibility to thrombosis occurs. Along with a major progress in the understanding of the biochemical and molecular mechanisms in the pathogenesis of thrombosis came the possibility to identify a number of causes and defects leading to thrombotic events.

Hypercoagulation detected in the course of the neoplastic disease may arise as a result of multiple factors. Prothrombotic molecules may be expressed in tumors. Some neoplastic cells produce substances such as cysteine and/or serine proteases that directly contribute to coagulation via the activation of factor X. It is also possible for the neoplasm to produce the physiological tissue factor (TF) that is responsible for the activation of the exogenous blood coagulation path. Neoplastic cells may also contribute to the coagulation indirectly, by means of the secretion of the factor for neoplasm necrosis or interleukin-like proteins that impact endothelial cells or mononuclear cells by stimulating prothrombotic molecules that may, in turn, play a role in platelet activation[3,4].

WSTĘP

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje ze sobą ściśle powiązane dwie jednostki chorobowe: zakrzepicę żył głębokich ZZG (deep vein thrombosis-DVT) i zator tętnicy płucnej (pulmonary embolism PE). Zagrożenie chorobą zakrzepowo-zatorową obserwuje się w przypadku mutacji genów kodujących białka układu krzepnięcia, wrodzonych żylnych malformacjach naczyniowych oraz w nabytych stanach nadkrzepliwości. Do najważniejszych nabytych czynników zaliczamy: leczenie operacyjne, doustną antykoncepcję, hormonalną terapię zastępczą a także choroby nowotworowe (rak trzustki, rak jajnika, nowotwory centralnego układu nerwowego i przewodu pokarmowego, rak pęcherza moczowego, rak płuc), [1,2].

Osoby z czynną chorobą nowotworową poddane leczeniu operacyjnemu szczególnie w obrębie jamy brzusznej lub miednicy małej są obciążone 3-5 krotnie większym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Wpływa na to sama choroba nowotworowa jak i inne czynniki: wiek, otyłość, czas trwania zabiegu, długa rekonwalescencja, radioterapia, leczenie systemowe. Chemioterapia i hormonoterapia mogą być przyczyną zakrzepicy zarówno żyłnej jak i tętniczej. Wpływ na częstość epizodów mają: typ nowotworu i stadium jego zaawansowania, rodzaj chemioterapii, czas jej trwania, stopień odpowiedzi na leczenie (zespół lizy guza), stan odżywienia, mobilność chorego, czynnościowa sprawność wątroby i nerek [1].

Niezależnie od tego czy choroba zakrzepowo-zatorowa jest objawowa czy nie, jej wystąpienie u chorego na nowotwór wynosi około 15%. [3].

OMÓWIENIE

1. CZYNNIKI RYZYKA

Trombofilia to termin określający sytuacje, w których istnieje skłonność do występowania zakrzepicy. Wraz ze znacznym postępowaniem w zrozumieniu mechanizmów biochemicznych i molekularnych w patogenezie powstawania zakrzepicy, można już zidentyfikować sporą część przyczyn i defektów prowadzących do incydentów zakrzepowych.

Stan nadkrzepliwości stwierdzany w przebiegu choroby nowotworowej ma podłoże wieloczynnikowe. W guzach może następować ekspresja cząsteczek o działaniu prozakrzepowym. Niektóre komórki nowotworowe wytwarzają substancję jak proteazy cysteinowe i/lub serynowe, które bezpośrednio sprzyjają wykrzepianiu poprzez aktywację czynnika X. Możliwe jest także wytwarzanie przez nowotwór fizjologicznego czynnika tkankowego (TF), który jest odpowiedzialny za aktywację zewnątrzopodnego szlaku krzepnięcia krwi. Komórki nowotworowe mogą również sprzyjać wykrzepianiu pośrednio, poprzez wydzielanie czynnika martwicy nowotworu lub białek podobnych do interleukin, które działają na komórki śródbłonna i komórki jednojądrzaste, pobudzając wydzielanie cząsteczek prozakrzepowych, mogących z kolei odgrywać rolę w aktywacji płytek krwi [3,4].

2. CLINICAL PICTURE

Deep vein thrombosis is the most common complication resulting from neoplasms. The presence of the tumor mass and/or enlarged lymph nodes within the abdominal cavity or the pelvis minor area may exert pressure on the veins from without, imitating deep vein thrombosis of the lower limbs and producing false positive results of supplementary tests [3,5].

Venous thrombosis of the upper limbs is also feasible in neoplastic patients. It mainly affects patients with lymphomas and tumors of the mediastinum as well as with central access ports. It sometimes occurs that deep vein thrombosis is complicated with pulmonary embolism in 8-36% of cases and chronic venous insufficiency, 20-50% [6].

Subjective and objective symptoms of prothrombotic condition may vary. Usually, the disease takes an asymptomatic course. However, in approximately 10-20% of subjects it progresses, affecting the proximal deep vein segment (femoral and iliac artery). In a part of patients with asymptomatic DVT thrombotic pulmonary embolism develops, which is then the first clinical symptom of venous thromboembolic disease. Upon supplementary tests, either discrete abnormal results of the functional tests of the coagulation system are seen or a massive thromboembolic disease and disseminated intravascular coagulation DIC are detected [5].

The most frequent symptoms to indicate deep vein thrombosis involve: edema, sensitivity, raised temperature, reddening of the limb. It must be borne in mind that long-term ischemia may lead to necrosis.

3. DIAGNOSTICS

The diagnosis of thromboembolic disease exclusively on the grounds of the clinical picture is challenging. The very suspicion of DVT is an indication for anticoagulative therapy with concurrent diagnostics leading up to ultimate diagnosis. Of use are the following examinations: Doppler ultrasonography, phlebography, D-dimers, magnetic resonance angiography [6].

The most commonly used examination in virtue of the ready repeatability of the test and no ionizing irradiation is Doppler ultrasonography. Furthermore, it is possible to perform the test at the patient's bed but the sensitivity of the method not resulting in the occlusion of the thrombus in the iliac vein and in the vein of the calf is lower than in ascending phlebography.

Phlebography belongs to invasive examinations as it uses ionizing irradiation and a contrastive agent. Currently, this examination is in place in dubious cases or if interpretation is challenging solely on the grounds of an ultrasonography image [5].

D-dimer assay proves of limited clinical utility in view of low specificity (sensitivity 79-100%, specificity 25-100%). It is applied to exclude thromboembolic disease (negative result), while a positive result may suggest the presence of a thrombus. Furthermore, an increased D-

2. OBRAZ KLINICZNY

Zakrzepica żył głębokich jest zdecydowanie najczęstszym powikłaniem nowotworów, obecność masy guza i/lub powiększonych węzłów chłonnych w jamie brzusznej bądź miednicy mniejszej może powodować ucisk żył z zewnątrz, naśladując zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych oraz dając fałszywe dodatnie wyniki badań dodatkowych [3,5].

Możliwa jest także u chorych na nowotwory zakrzepica żył kończyn górnych. Głównie dotyczy pacjentów z chłoniakami i guzami śródpiersia oraz osób z założonymi wkłuciami centralnymi. Zdarza się, że zakrzepica żył głębokich wiązana jest zatorowością płucną 8-36% i przewlekłą niewydolnością żylną 20-50% [6].

Objawy podmiotowe i przedmiotowe stanu prozakrzepowego mogą być różne, najczęściej choroba przebiega bezobjawowo jednak u około 10-20% osób dochodzi do progresji, która obejmuje proksymalny segment żył głębokich (żyłę udową i biodrową). U części pacjentów z bezobjawową ZZG dochodzi do skrzepinowej zatorowości płucnej, która jest wówczas pierwszym klinicznym objawem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W badaniach dodatkowych obserwuje się od dyskretnie nieprawidłowych wyników testów czynnościowych układu krzepnięcia, do masywnej choroby zakrzepowo-zatorowej i rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego DIC [5].

Do najczęstszych objawów wskazujących na chorobę zakrzepową żył głębokich należą: obrzęk, tkliwość, ocieplenie i zaczerwienienie kończyny, ale należy pamiętać, że w skrajnych przypadkach długotrwałe niedokrwienie może prowadzić do martwicy.

3. DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie choroby zakrzepowo-zatorowej na podstawie tylko obrazu klinicznego bywa trudne, samo podejrzenie ZZG nakazuje włączenie leczenia przeciwzakrzepowego z jednoczesną diagnostyką mającą na celu postawienie ostatecznego rozpoznania. Do badań, które mogą być użyteczne należą: ultrasonografia dopplerowska, flebografia, D-dimery, angiografia rezonansu magnetycznego [6].

Najczęściej stosowanym badaniem z racji łatwej powtarzalności badania, braku promieniowania jonizującego jest badanie ultrasonograficzne z dopplerem. Ponadto możliwe jest wykonanie badania przy łóżku chorego, ale dokładność oceny niepowodującego okluzji skrzepu w żyłach biodrowej i w żyłach łydki jest mniejsza niż dokładność flebografii wstępującej.

Flebografia należy do badań inwazyjnych, z wykorzystaniem promieniowania jonizującego i podania środka kontrastowego. Aktualnie badanie to wykonuje się w sytuacjach wątpliwych lub trudnych w interpretacji na podstawie badania usg [5].

Oznaczanie D-dimerów ma ograniczoną przydatność kliniczną ze względu na niską swoistość (czułość 79-100%, swoistość 25-100%). Jest ono stosowane do wykluczenia obecności choroby zakrzepowo zatorowej

dimer level is seen in cases accompanying the production or degradation of fibrin, namely, the processes that occur in patients: with neoplasms, infections, cardiac and renal failure, sepsis, leukocytosis and in elderly people. This makes this marker of little use for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with neoplastic disease [3,5,7].

An efficient diagnostic method of thromboembolic disease is magnetic resonance angiography, a non-invasive test, that proves of limited application owing to the development stage of patients and a small number of apparatuses available.

4. TREATMENT

The baseline therapeutic method of venous thromboembolic disease is to administer anticoagulant agents and physiotherapy methods (elastic pantyhose, pneumatic pressure, limb elevation, venous foot pump). The initial therapy of thromboembolic disease resembles that implemented in pulmonary embolism. Upon initial therapy, anti-aggregation agents are recommended - acetylsalicylic acid and other medicines that inhibit platelet aggregation (warfarine) as well as anticoagulative agents, namely unfractionated heparin-UFH or low-molecular weight heparin-LMWH [8]. Unfractionated heparin exerts immediate effect. However, owing to a high incidence of hemorrhagic events low-molecular weight heparins are advised that show effect after 1-2 hours. LMWH are more efficient and their action is better anticipated in subcutaneous administration, they are to be taken every 12-24 hrs. In the administration of the medicine twice a day, the therapeutic dose amounts to 0,6-1,0 IU./ml. The therapy prevents the growth of clots, which in turn enables the rechanneling of vessels through the endogenous fibrinolytic system. In a controlled study, the predominance of LMWH over warfarine was unequivocally established in chronic neoplastic patients treated for venous thromboembolic disease (VTD). After 6 months of treatment, the neoplastic patients receiving LMWH had a significantly lower recurrence rate of VTD (9%) as opposed to those given warfarine (17%), without differences resulting from bleeding incidence [9]. Furthermore, intravenous fibrinolytic treatment may be also administered that should dissolve the clots. The most commonly used are streptokinase 1,5mln.IU/1hr, or t - PA (Alteplase) 100 mg/hr, with this treatment showing peak efficiency within the first 24-36 hours of the onset of thrombosis and it proves the most efficient in the treatment of life-threatening venous pulmonary embolism. The medicine of choice in long-term venous thromboembolic disease treatment is the antagonist of vitamin K. This treatment is to be introduced only if closely controlled by means of INR assays performed at least once every 2-3 weeks. In case of edema and hypersensitivity anti-inflammatory and anti-analgesic medicines of the NSAID group should be administered. In case of recurrent deep vein thrombosis, filter insertion in the main vein should be considered in order to prevent pulmonary embolism. The surgical re-

(wynik ujemny), wynik dodatni może jedynie sugerować możliwość występowania zakrzepu. Ponadto podwyższone stężenie D-dimerów obserwuje się w przypadkach związanych z tworzeniem lub rozpadem fibryny, czyli procesów obecnych u chorych: z nowotworami, infekcjami, niewydolnością serca i nerek, posocznica, leukocytozą i u osób starszych co dyskryminuje ten wskaźnik jako użyteczny marker w rozpoznawaniu zatorowości płucnej u chorych z chorobą nowotworową [3,5,7].

Bardzo dobrą metodą do diagnostyki choroby zakrzepowo-zatorowej jest angiografia rezonansu magnetycznego, badanie nieinwazyjne, jednak ze względu na stopień zaawansowania pacjentów i małą liczbę aparatów wykorzystanie tej metody bywa ograniczone.

4. LECZENIE

Podstawową metodą leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych i metod fizykoterapeutycznych (pończochy elastyczne, ucisk pneumatyczny, elewacja kończyn, żylna pompa stopy). Wstępne leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej jest podobne jak w zatorowości płucnej. W leczeniu początkowym zaleca się leki przeciwagregacyjne - kwas acetylosalicylowy i inne leki blokujące agregację płytek (warfaryna) oraz leki przeciwzakrzepowe tj. heparyny: niefrakcjonowaną (unfractionated heparin-UFH) lub heparynę niskocząsteczkową (low-molecular weight heparin-LMWH) [8]. Początek działania heparyny niefrakcjonowanej jest natychmiastowy, jednak ze względu na większą częstość powikłań krwotocznych zalecane jest stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, których efekt działania zaczyna się po około 1-2 godzinach. LMWH lepiej i w bardziej przewidywalny sposób wchłaniają się po podaniu podskórnym, należy je stosować co 12-24 h. Przy podawaniu leku 2 razy dziennie dawka terapeutyczna wynosi 0,6-1,0 j./ml. To leczenie zapobiega narastaniu skrzeplin, co umożliwia rekanalizację naczyń po przez endogenny układ fibrynolityczny. W kontrolowanym badaniu stwierdzono jednoznaczną przewagę LMWH nad warfaryną u chorych na raka leczonych przewlekłe z powodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻCHZZ). Po 6 miesiącach leczenia chorzy na raka otrzymujący LMWH mieli istotnie mniejszą częstość nawrotów ŻCHZZ (9%) niż leczeni warfaryną (17%), bez różnic dotyczących częstości krwawień [9]. Ponadto można zastosować dożylne leczenie fibrynolityczne rozpuszczające zakrzepy. Najczęściej stosuje się streptokinazę 1,5mln.j /1h, lub t - PA (Alteplazę) 100 mg/h, leczenie to jest najbardziej skuteczne w ciągu pierwszych 24-36 godzin po wystąpieniu zakrzepicy i jest ono najbardziej skuteczne w zagrażającej życiu zatorowości płucnej. Lekiem z wyboru w długoterminowym leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej jest antagonistą witaminy K, leczenie to można prowadzić jedynie wówczas, kiedy ściśle kontroluje się ich działanie oznaczeniami INR wykonywanym nie rzadziej niż raz na 2-3 tygodnie. W przypadku obrzęku i tkliwości powinno się stosować leki przeciwwzpalno-przeciwbólowe z grupy

removal of the clot or thrombus is applied in massive pulmonary embolisms or if the thrombus is restricted to the femoral vein or below of one limb only. It is possible to ligate the superficial femoral vein. In case of venous necrosis the venous clot shall be excised by means of the ligation of the superficial femoral vein. In severe deep vein thrombosis with concurrent extensive necrosis the limb may have to be amputated [5,10,11,12].

Prior to anticoagulative treatment in patients with advanced neoplastic disease, the grounds for such a therapy should be carefully considered. It should be borne in mind that such patients are exposed to hemorrhage owing to a number of causes: disseminated intravascular coagulation, significant exploitation of coagulation factors, platelet function disorders, thrombocytopenia, hepatic failure (caused by metastases).

5. PROGNOSIS

Irrespective of whether thromboembolic disease is symptomatic or not, its incidence in neoplastic patients amount to approximately 15%, with the risk of death soaring within 6 months from 15% in patients with neoplastic disease to 80% in case of concurrent thromboembolic disease. It is estimated that this is the second most frequent cause of death among patients with malignant neoplasms. The risk of pulmonary embolism recurrence is the highest within 4-6 weeks of the first thromboembolic episode, with effective therapy capable of reducing the risk to 8%[13].

The aim of the study is to signal difficulties that may arise during diagnostic and therapeutic steps in patients with neoplastic disease and thromboembolic disease.

CASE STUDY

A woman aged 46 was admitted to the Centre of Oncology in Bydgoszcz with a suspicion of right breast tumor in June 2010. Upon physical examination, a palpable tumor was detected at the borders of outer quadrants with a diameter of approximately 4,5cm, with an accompanying skin bruising. Diagnostic tests were performed, including mammography, whereupon a polycyclic occlusion with the diameter of 5,5x5,0cm was described, Birads 5, core biopsy revealed a possible adenomyxoma. The remainder of results of laboratory tests and imaging tests were normal. In effect, the patient was set to undergo breast amputation by means of Patey method, which took place in July 2010. Upon postoperative histopathological examination it was established that the tumor showed myodifferentiation: leiomyosarcoma mammae, Grade 2, lesion with the maximum dimension of 6,5cm, no skin infiltration was found nor of the mamilla, no metastases to lymph nodes were detected. Upon immunohistochemical examination the following results were obtained:

NLPZ. W przypadku nawracającej zakrzepicy żył głębokich do rozważenia jest możliwość założenia filtru w żyłę głównej dolnej celem zapobieżenia wystąpienia zatorowości płucnej. Operacyjne usunięcie zakrzepu lub skrzepiny stosowane jest w przypadkach masywnych zatorów płucnych lub wówczas gdy skrzepina ograniczona jest do żyły udowej lub poniżej i w jednej kończynie. W przypadku żyły udowej powierzchownej możliwe jest jej podwiązanie. W przypadku martwicy żyłnej należy wyciąć zakrzep żylny podwiązanie żyły udowej powierzchownej. W ciężkiej chorobie ZZG z obecną rozległą martwicą konieczna może być amputacja kończyny [5,10,11,12].

Przed wprowadzeniem leczenia przeciwwzakrzepowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową należy bardzo dokładnie rozważyć celowość takiego leczenia. Pamiętając, że chorzy są narażeni na wystąpienie krwotoku z kilku powodów: obecność rozсіяnego wykrzepiania śródnaczyniowego, dużego zużycia czynników krzepnięcia, zaburzenia funkcji płytek krwi, małopłytkowości, niewydolności wątroby (spowodowana przez przerzuty).

5. ROKOWANIE

Niezależnie od tego czy choroba zakrzepowo-zatorowa jest objawowa czy nie, jej wystąpienie u chorego na nowotwór wynosi około 15%, ryzyko zgonu w ciągu 6 miesięcy wzrasta z 15% u chorych z chorobą nowotworową do 80% w przypadku współistnienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Szacuje się, że jest to 2 przyczyna zgonów wśród chorych na nowotwory złośliwe. Ryzyko nawrotu zatorowości płucnej jest największe w ciągu 4-6 tygodni od pierwszego epizodu zatorowo-zakrzepowego, skuteczne leczenie zmniejsza je do 8%[13].

Celem tej pracy jest zasygnalizowanie problemów, które mogą się pojawić w trakcie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z chorobą nowotworową i chorobą zakrzepowo-zatorową.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka lat 46 zgłosiła się do Centrum Onkologii w Bydgoszczy z podejrzeniem guza piersi prawej w czerwcu 2010 roku. U chorej w badaniu przedmiotowym był wyczuwalny guz na pograniczu kwadrantów zewnętrznych średnicy około 4,5cm, z towarzyszącym zasinieniem skóry. Wykonano badania diagnostyczne w tym mammografię, gdzie opisano policykliczny cień średnicy 5,5x5,0cm, Birads 5, z biopsji gruboigłowej uzyskano podejrzenie guza liściastego. Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych były prawidłowe. W związku z czym chorą zakwalifikowano do amputacji piersi metodą Patey'a, którą wykonano w lipcu 2010 roku. W pooperacyjnym wyniku histopatologicznym ustalono: guza o zróżnicowaniu mięśniowym: leiomyosarcoma mammae, Grade 2, zmiana o maksymalnym wymiarze 6,5cm, nie stwierdzono naciekania skóry ani brodawki sutkowej, bez przerzutów do węzłów chłonnych. W badaniu immunohistochemicznym uzyskano: CD34(-),

CD34(-),CD117(-),CK AE/AE3 (-),Desmin (-),Ki-67(+ in 50-60% of cells),Muscle Actin (+), S-100 (+), SMA (+), Vimentin (+). On the strength of these data the development stage was established at pT2N0M0, the patients was prescribed complementary treatment. The patient underwent chemotherapeutic consultation. No adjuvant systemic treatment was introduced in view of the development stage. In October 2010 the patient commenced a complementary radiological treatment with external irradiation within the right thoracic wall area with a total dose of 60Gy, comprising a boost within the tumor compartment of 50Gy. In April 2011, the patient was admitted in an Outpatient Clinic of Oncology with a 3 weeks' cough showing blood-containing secretion, fever, painfulness and right foot edema. In order to qualify the patient for chemotherapy, the patient was subjected to diagnostic tests. Upon the radiological examination of the lungs it was found that the upper pulmonary field was occluded, suggesting atelectasis. Furthermore, bilateral concentric occlusion areas of up to 6cm were detected, both recesses were extended and dense, suggestive metastatic lesions. On bone scintigraphy a pathological focus of radio-pharmaceutical agent aggregation was found in the head of the right humerus as well as the absence of the radiological marker re-uptake in the distal section of the right lower limb beginning midway of the lower leg. The overall picture indicated an active proliferative process in the humerus and ischemic changes in the right lower limb (Fig1). The subject was transferred to the Ward of Chemotherapy to undergo systemic treatment. Upon admission she was seated in a wheelchair, complained about severe pain in the lower leg and right foot, on physical examination the bottom 1/3 of the lower leg blue and black, with paraesthesias, muscle stiffness, blister-covered skin and impalpable pulse in the popliteal artery (Fig.1). In view of overall clinical picture and supplemen-

CD117(-), CK AE/AE3 (-), Desmin (-), Ki-67(+ w 50-60%komórek), Muscle Actin (+), S-100 (+), SMA (+), Vimentin (+). Na tej podstawie ustalono stopień zaawansowania pT2N0M0, chorą skierowano na leczenie uzupełniające, chora konsultowana chemioterapeutycznie, ze względu na stopień zaawansowania brak wskazań do adjuwanowego leczenia systemowego. W październiku 2010 r. pacjentka rozpoczęła uzupełniające napromienianie wiązką zewnętrzną na obszar ściany klatki piersiowej po stronie prawej do całkowitej dawki 60Gy, w tym boost na obszar łoży po guzie po dawce 50Gy. W kwietniu 2011 roku zgłosiła się do Poradni Onkologicznej zgłaszając od 3 tygodni kaszel z odpluwaniem krwistej wydzieliny, stanami gorączkowymi, z bólem, obrzękiem stopy prawej. Celem kwalifikacji do chemioterapii skierowano pacjentkę na badania diagnostyczne. W badaniu radiologicznym płuc stwierdzono: zacinienie pola górnego płuca prawego- sugerujące obszar niedodmy, ponadto stwierdzono obustronnie w polach płucnych krągłe cienie wielkości do 6cm, poszerzone i zagęszczone obie wnęki sugerujące zmiany o charakterze przerzutowym. W scyntygrafii kości: opisywano patologiczne ognisko gromadzenia radiofarmaceutyku w głowie prawej kości ramiennej, ponadto brak wychwytu radioznacznika w dystalnym odcinku prawej kończyny dolnej od połowy podudzia. Całość obrazu przemawiała za aktywnym procesem wzrostowym w kości ramiennej oraz zmianami niedokrwienymi prawej kończyny dolnej (Ryc. 1). Chora skierowana do Oddziału Chemioterapii w celu leczenia systemowego, w dniu przyjęcia chora poruszająca się na wózku, zgłaszająca silny ból podudzia i stopy prawej, w badaniu przedmiotowym: 1/3 dolna podudzia sino-czarna, z zaburzeniami czucia, sztywnością mięśni, skórą pokrytą pęcherzami, z nieobecny tętnem w tętnicy podkolanowej (Ryc.1). Ze względu na całość obrazu klinicznego i badań dodatkowych (D-dimery 35,64 ugFEU/ml norma

Fig. 1. Deep vein thrombosis with necrosis in patient with leiomyosarcoma of breast

Ryc. 1. Zakrzepica żył głębokich z martwicą u chorej z mięśniakiem gładkokomórkowym piersi



tary test results (D-dimers 35,64 ugFEU/ml, norm 0-0,49ugFEU/ml, INR 1,34 norm 0,79-1,33, prothrombin index 81% norm 80-120%, APTT 35,9s norm 23-35 s) palliative therapy was not introduced. The patient underwent surgical consultation and qualified for emergency surgery. In April 2011 the patient was transferred to the Ward of Oncological Surgery, where the amputation of the right lower leg was performed due to extensive tissue necrosis. No complications ensued, the patient reported severe phantom pains. The patient was to be subjected to home hospice care at the location of residence.

DISCUSSION

Oncological therapy such as radiotherapy, chemotherapy and hormonal therapy raises the risk of thrombosis and embolism due to, among other factors, the release of procoagulants and cytokines from neoplastic cells as well as the toxic effect on vascular endothelial cells and low levels of natural anticoagulants [6,14].

Concurrently with the introduction of intense chemotherapeutic regimes, an increase in thrombotic microangiopathies has been detected, becoming ever more common in patients treated with large dosage chemotherapy combined with autologous or allogenic transplant of hematopoietic cells [15,16]. It is estimated that this syndrome occurs in 2 to 8% of patients subjected to systemic therapy. The said condition usually develops within 2-9 months of chemotherapy onset when the neoplasm itself is in remission. In early years, it was associated with the administration of mitomycin C, but it has been shown to follow upon the administration of many other chemotherapeutic agents. Of importance is not only the type of the cytostatic used but also a single and total dose of the drug. Radiotherapy increases the predisposition to develop thromboembolic disease in itself and chemotherapy combined with the irradiation of the entire body shows an additive effect [13]. It is also known that the deployment of cyclosporin A involves an elevated prevalence of thrombotic microangiopathy. In case of the complication in question, prognosis is unfavourable and the mortality rate reaches approximately 31%. What is more, in surviving patients sometimes chronic or progressive renal failure is found. Levine et al. has conducted a prospective study in patients at the IV stage of breast cancer development. One group of subjects were treated with warfarine during chemotherapy in a daily dose of 1mg during chemotherapy, while another received placebo. The author has indicated a relative decrease in the prevalence of thromboembolic complications by 85% ($p=0,031$) without a statistically significant effect on bleeding events [13,17]. Despite the study mentioned, oncologists fail to apply comprehensive prophylaxis by means of oral antithrombotic drugs during chemotherapy, mainly due to the likelihood of bleeding as well as the logistics of laboratory control and dosage alteration consequent upon platelet count change and interactions with concurrently used medicines.

0-0,49ugFEU/ml, INR 1,34 norma 0,79-1,33, wskaźnik protrombinowy 81% norma 80-120%, APTT 35,9s norma 23-35 s) odstąpiono od rozpoczęcia chemioterapii paliatywnej. Chora konsultowana chirurgicznie, zakwalifikowana do leczenia operacyjnego w trybie pilnym. W kwietniu 2011r. chorą przekazano do Oddziału Chirurgii Onkologicznej, gdzie ze względu na rozległą martwicę tkanek wykonano zabieg amputacji podudzia prawego. Przebieg zabiegu bez powikłań, u chorej obserwowano silne bóle o charakterze fantomowym, pacjentkę skierowano do domowej opieki hospicyjnej w miejscu zamieszkania.

DYSKUSJA

Leczenie onkologiczne takie jak: radioterapia, chemioterapia i hormonoterapia zwiększają ryzyko zakrzepicy i zatoru, między innymi wskutek uwalniania prokoagulantów i cytokin z komórek nowotworowych oraz efektu toksycznego działającego na śródbłonek naczyń oraz obniżania stężenia naturalnych antykoagulantów [6,14].

Wraz z wprowadzeniem intensywnych schematów chemioterapeutycznych, zaobserwowano wzrost mikroangiopatii zakrzepowych, który występuje u coraz większej liczby pacjentów po chemioterapii dużymi dawkami połączonej z transplantacją autologiczną lub allogeniczną komórek krwiotwórczych [15,16]. Szacuje się występowanie tego zespołu na 2 do 8% pacjentów poddanych leczeniu systemowemu. Stany te na ogół występują po 2-9 miesiącach od zastosowania chemioterapii, kiedy sam nowotwór znajduje się w okresie remisji. We wcześniejszych latach zespół ten utożsamiano ze stosowaniem mitomycyny C, ale obecnie występują one po zastosowaniu wielu innych chemioterapeutyków. Wpływ ma nie tylko rodzaj zastosowanego cytostatyku, ale też jednorazowa i całkowita dawka leku. Sama radioterapia zwiększa predyspozycję do wystąpienia choroby zakrzepowozatorowej, a chemioterapia skojarzona z napromienianiem całego ciała ma działanie addytywne [13]. Wiadomo też, że stosowanie cyklosporyny A wiąże się z większą częstością występowania mikroangiopatii zakrzepowej. Rokowanie w przypadku tego powikłania jest niekorzystne, śmiertelność wynosi około 31%, co więcej u chorych, którzy przeżyją, stwierdza się niekiedy trwałą lub nawet postępującą niewydolność nerek. Levine i wsp. prowadził prospektywne badanie u chorych w IV stopniu zaawansowania raka sutka. W jednej grupie chore w trakcie chemioterapii otrzymywały warfarynę w dawce 1mg na dobę, w 2 grupie podawano placebo. Autor wykazał względne zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych o 85% ($p=0,031$) bez statystycznie istotnego wpływu na częstość krwawień [13,17]. Pomimo tego badania onkolodzy nie stosują powszechnej profilaktyki za pomocą doustnych leków przeciwzakrzepowych w trakcie chemioterapii, głównie ze względu na prawdopodobne ryzyko krwawienia, oraz logistyki monitorowania laboratoryjnego i modyfikacji dawek, które są konieczne ze względu na zmiany liczny płytek i interakcji z innymi jednocześnie stosowanym lekami.

On the other hand, there is no evidence of elevated prevalence of thrombophilia among neoplastic patients. It is common knowledge that thromboembolic disease in neoplastic patients occurs but at an advanced disease stage and is associated with poor prognosis [5,13]. Research findings demonstrate that the incidence of acquired resistance to activated protein C is higher in neoplastic patients than in non-neoplastic patients. Dahlback was the first to depict the phenomenon of resistance to activated protein C, the most common cause of acquired thrombophilia [1]. According to the author, the said condition is associated with Leiden factor V mutation. Bloom et al. performed a retrospective study among 1267 subjects after their first vein thromboembolic event or embolism and established that the Leiden factor V mutation in patients with neoplastic disease increased the risk of thromboembolic complications 2.7-fold [2]. Another reason behind thromboembolic events may be the correlation between a neoplasm and antiphospholipid antibodies (APA). In patients suffering from solid tumors coupled with augmented level of antibodies against cardiolipin, the incidence of thromboembolic events reached 28% as opposed to subjects in whom the levels were found to be normal, at 14%, $p < 0,05$ [5]. Yet another factor responsible for the susceptibility to arterial thrombosis features hyperhomocysteinemia that may be due to congenital enzymatic defects but also to acquired conditions such as breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer or acute lymphoblastic leukemia,.

Persons with an active form of neoplastic disease subjected to surgical treatment, in particular within the abdominal or pelvic area, run a 3-5-fold higher risk of thromboembolic disease. The factor at play is the neoplasm itself as well as other causes such as age, obesity, surgical procedure duration, long-term convalescence. It is for these reasons that such patients should undergo pharmacological prophylaxis and mechanical methods [5].

The case of the patient describes testifies to the fact that deep vein thrombosis affects neoplastic disease progression since no intensive oncological treatment was implemented that could account for the severity and vastness of DVT. In this particular case of greatest diagnostic value was bone scintigraphy.

SUMMARY

In daily practice it is not uncommon for an oncologist to encounter a patient with diagnosed thromboembolic disease. By focusing on anti-neoplastic therapy, aggravation or even an immediate life-threatening situation due to thromboembolic disease is not taken into consideration.

Many disorders are mentioned in the publications that may significantly affect the process of coagulation in patients with neoplastic disease but the exact mechanism remains unknown and research on the elucidation of the pathomechanism of this phenomenon is underway.

Z drugiej strony nie ma dotychczas dowodów zwiększonej częstości występowania trombofilii wśród chorych na nowotwory. Powszechnie wiadomo że choroba zakrzepowo-zatorowa u chorych z nowotworem występuje w z zaawansowanym stadium choroby i wiąże się ze złym rokowaniem [5,13]. Badania wskazują, że częstość występowania nabytej oporności na aktywowane białko C jest większe u chorych na nowotwory niż u pacjentów bez nowotworu. Zjawisko oporności na aktywne białko C, które jest najczęstszą przyczyną nabytej trombofilii. Jako pierwszy opisał Dahlback [1] w opinii autora jest ona związana z mutacją Leiden czynnika V. Bloom i wsp. przeprowadził retrospektywne badanie wśród 1267 chorych z pierwszym incydem zakrzepowo-zatorowym żył lub zatorowości i stwierdził, że mutacja Leiden czynnika V u pacjentów z chorobą nowotworową zwiększała ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych o 2,7 razy [2]. Kolejną przyczyną incydentów zakrzepowo-zatorowych może być korelacja pomiędzy nowotworem a przeciwciałami antyfosfolipidowymi (APA). U chorych na nowotwór lity i ze zwiększonym stężeniem przeciwciał przeciwko kardioliplinie częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych wynosiła 28% w porównaniu do chorych, u których nie stwierdzono zwiększonego stężenia 14%, $p < 0,05$ [5]. Innym czynnikiem predysponującym do zakrzepicy tętniczej jest hiperhomocysteinemia, która może wynikać z wrodzonych defektów enzymatycznych, ale także stanów nabytych jak rak sutka, nowotwór jajnika, rak trzustki czy ostra białaczka limfoblastyczna.

Osoby z czynną chorobą nowotworową poddane leczeniu operacyjnemu szczególnie w obrębie jamy brzusznej lub miednicy małej są obciążone 3-5 krotnie większym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Wpływa na to sam nowotwór oraz inne czynniki jak wiek, otyłość, czas trwania zabiegu, długa rekonwalescencja. Dlatego u tych chorych należy stosować profilaktykę farmakologiczną oraz metody mechaniczne [5].

Przypadek opisanej chorej wskazuje, że na wystąpienie zespołu zakrzepicy żył głębokich istotny wpływ miała progresja choroby nowotworowej. Ponieważ u pacjentki nie prowadzono intensywnego leczenia onkologicznego, czym można by było tłumaczyć intensywność i rozległość ZZG. W tym konkretnym przypadku najbardziej użytecznym badaniem diagnostycznym okazała się scyntygrafia kości.

PODSUMOWANIE

W codziennej praktyce lekarza onkologa leczenie pacjenta z rozpoznaniem choroby zakrzepowo-zatorowej nie należy do rzadkości. Skupiając się na terapii przeciwnowotworowej, zapomina się o możliwości pogorszenia stanu zdrowia lub wręcz sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia wywołanego chorobą zakrzepowo-zatorową.

W publikacjach wspomina się o wielu zaburzeniach, które mogą w sposób istotny wpływać na procesy krzepnięcia u pacjentów z chorobą nowotworową ale dokładny mechanizm nie jest dokładnie poznany i nadal trwają badania nad wyjaśnieniem patomechanizmu tego zjawiska.

References/Piśmiennictwo:

1. Dahlback B, Carlsson M, Svensson P.: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C., *Proc Natl Acad Sci USA* 199;90:1004-1008.
2. Bloom J, Doggen C, Rosendaal F.: The risk of venous thrombosis in cancer patients with or without the factor V Leiden mutation., *Haemostasis* 2001;31:73.
3. Lugassy G, Falanga A, Kakkar A, Rickles F.: "Zakrzepica a nowotwory.", *Wyd. Medipage* 2006;1-255.
4. Ziółkowska E.: „Wpływ leczenia energią promienistą na układ fibrynolityczny osocza chorych na raka płuca.", *Rozprawa doktorska, Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy*, 1999;9-10.
5. Pruszczyk P, Gacionga Z.: „Żylna choroba zakrzepowozatorowa w praktyce lekarskiej". *Medycyna po Dyplomie* 2005;9:3-32.
6. Jassem E.: „Zatorowość płucna." *Polska Medycyna Paliatywna* 2003;2:93-98
7. Budaj A.: „Ostra zatorowość płucna- jak rozpoznawać, leczyć i skutecznie zapobiegać innym epizodom.", *Przew Lek* 2007;7:53-61.
8. Lee A, Levine M, Baker R et al.: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patient with cancer., *N Engl J Med.* 2003;349:146-153.
9. Flessinger J, Huisman M, Davidson B.: Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial., *J Am Med Assoc.* 2005;293:681-689.
10. Dolovich L.R., Ginsberg J.S., Douketis J.D., et al.: A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch. Intern. Med.*, 2000; 160: 181-188.
11. Quinlan D.J., McQuillan A., Eikelboom J.W.: Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140: 175-183.
12. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., et al.: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 146-153.
13. Griffiths g, Burns S, Noble S et al.: FRAGMENTIC: A randomized phase III clinical trial investigating the effect of fragmin added to standard therapy in patients with lung cancer.,
14. Fox A, Banning A, Channon K, Hands L.: saddle embolus of the carotid bifurcation. A late complication of mediastinal radiotherapy., *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:360-362.
15. Batra R, Davies j, Wheatley D.: Extensive arterial and venous thrombo-embolism with chemotherapy for testicular cancer: a case report., *Cases J* 2009;11:9082.
16. Stine K, Saylor R, Saccente S, Becton D.: Treatment of deep vein thrombosis with enoxaparin in pediatric cancer patients receiving chemotherapy., *Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis* 2007;13:161-165.
17. Fox A, Banning A, Channon K, Hands L.: Saddle Embolus of the Carotid Bifurcation. A Late Complication of Mediastinal Radiotherapy., *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:360-362.