

Gondolatok a daganatos betegek vénás trombólízisprofilaxisáról

*Pikó Béla¹, Krémer Ildikó Mária², Rahóty Pál³, Bassam Ali¹, Dimák Sándor¹,
Kis Anita¹, Csiffári Margit¹, Rus-Gal Paul¹, Szabó Zsolt¹,
Veréb Blanka¹, Zsilák János^{1,4}*

¹Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Megyei Onkológiai Központ, Gyula, ²Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Kistarcsa, ³HM Állami Egészségügyi Központ (ÁEK) II. sz. Sebészeti Osztály, Budapest, ⁴Békéscsaba Városi Önkormányzat Réthy Pál Kórháza, Sebészeti Osztály, Békéscsaba

A daganatos betegekben a vénás tromboembóliás események (VTE) kockázata magasabb, mint az átlagnépességben, s ezt a kezelés is fokozza. Megfelelő szempontrendszereket - melyek legfontosabbika az aktuális minisztériumi irányelv - alapul véve, megállapítható azon betegek köre, akiknél (ellenjavallat hiányában) a trombólízisprofilaxist meg kell kezdeni, és a kockázati tényezők fennállásának idején (ezek állandósulása esetén akár beteg haláláig) folytatni. A választandó kezelés az alacsony molekulatömegű heparin (LMWH), mely az orális K-vitamin-antagonistáknál hatásosabb és biztonságosabb; a trombocitaaggregáció gátlása nem bizonyult ebben a betegcsoportban sikeresnek. Az eddigi eredmények arra utalnak, hogy az LMWH (a VTE-profilaxis mellett) a tumoros betegség lefolyását is kedvezően befolyásolhatja, s talán a későbbiekben javallatként is törzskönyvezésre kerül. Magyar Onkológia 55:164-169, 2011

Kulcsszavak: daganatos betegség, vénás tromboembóliás esemény, kockázati tényezők, profilaxis, alacsony molekulatömegű heparin

The risk of venous thromboembolic events (VTE) in cancer patients is higher than in the general population. Treatment may also increase this risk in these patients. Based on the appropriate criteria (of which the most important are the current ministerial guidelines) thrombosis prophylaxis should be started (given that there is no contraindication) on these patients and be continued while they are at risk. In the event of permanent risk thrombosis prophylaxis should be given lifelong. The drug of choice is low-molecular-weight heparin (LMWH) which is safer and more effective than the oral vitamin K antagonists. Platelet aggregation inhibitors have proved unsuccessful in this patient group. The evidence so far suggests that LMWH (during VTE prophylaxis) can have a positive impact on the course of cancer and perhaps it will be registered under the indication section for cancer patients in the future.

Pikó B, Krémer IM, Rahóty P, Ali B, Dimák S, Kis A, Csiffári M, Rus-Gal P, Szabó Z, Veréb B, Zsilák J. Thoughts about thromboembolic events prophylaxis in cancer patients. Hungarian Oncology: 55:164-169, 2011

Keywords: cancer, venous thromboembolic events, risk factors, prophylaxis, low-molecular-weight heparin

Levelezési cím: Dr. Pikó Béla, Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Megyei Onkológiai Központ, 5700, Gyula, Semmelweis u. 1. Telefon: (06-66) 526-526, Fax: osztály: (06-66) 561-650, főorvos: (06-66) 526-662, E-mail: dr.piko.bela@gmail.com, piko_bhome@freemail.hu

A daganatos betegségek és a vénás trombózisok kapcsolata már régen ismert. Köztudott, hogy Trousseau már 1835-ben megfogalmazta a belső szervi rosszindulatú folyamatok és az (ismétlődő) vénás trombózisok együttes előfordulását (48; cit.: 6), melynek tünetcsoportját később róla nevezték el. Az orvostudomány rendkívül sok területére kiterjedő munkássága miatt – a félreértések elkerülésére – a számos belső szervi daganat, elsősorban hasnyálmirigyrák gyanúját keltő tünetegyüttes „thrombophlebitis migrans” megjelöléssel ismertebb a magyar orvosi, és elfogadott a nemzetközi szakirodalomban (5). Az elmúlt évtizedek tapasztalatai és az ezek megerősítésére szervezett klinikai vizsgálatok eredményei igazolták, hogy nemcsak „klinikai érdekesség-ről”, vagy az elkülönítő kórismézés sajátos eleméről, hanem a mindennapos orvosi gyakorlatban jelentős szerepet játszó összefüggésről van szó a tumorok és a trombózis között. A szakirodalomban a rosszindulatú daganatokban előforduló vénás tromboembóliás események (VTE) gyakoriságát 10–30% közöttinek, azaz a normális népességhez képest 5–7-szer nagyobb kockázatúnak adják meg (8, 17, 20, 22, 24, 25, 28, 32, 34, 36, 38, 40, 44). Egyes szerzők még ennél nagyobb, 50%-ot meghaladó, vagy speciális esetekben akár 80%-ot elérő rizikóról is beszámolnak (21, 22, 34).

Az adatokat tekintve szinte az tűnik a legcélszerűbbnek, ha valamennyi rosszindulatú folyamatban szenvedő beteget valamiféle trombózis megelőző kezelésben részesítünk. Ez természetesen – sem szakmai mérlegelés alapján, sem a költségek oldaláról – nem valósítható meg, ezért három alapvető kérdés merül fel: kiknek van leginkább szükségük a preventív kezelésre, ezt milyen szerrel végezhetjük a legeredményesebben és legbiztonságosabban, s végül, hogy mennyi ideig történjen a terápia.

Terjedelmi okokból a műtétekhez (különösen a több szempontból speciális megközelítést igénylő daganatoperációkhoz) javasolt kockázatcsökkentéssel nem foglalkozunk.

Azt a kérdést, hogy kiknek van leginkább szükségük a trombózis megelőző kezelésre, hazánkban a legutóbb 2010-ben kibocsátott minisztériumi irányelvek (36) szabályozzák. Az anyag leszögezi, hogy 1A ajánlásokkal nem rendelkezünk, de a konkrét evidenciaszinteket nem definiálja. Ennek megfelelően nem tudhatjuk, hogy a szerzők az 1-es szintű ajánlásokat („legtöbb betegre, legtöbb – vagy számos – esetben érvényes, de újabb, jobb minőségű kutatások befolyásolhatják, vagy valószínűleg befolyásolják az ajánlást”) vagy a 2-es szintűt („a beteg és körülményei, a társadalmi megítélés függvénye, s – különböző valószínűséggel – változhat”) vélik követendőnek (36). Ez a bizonytalansági tényező jogvita esetén lényeges lehet, mivel az „1. szintek” feltételezése aktuális ismereteink mellett az elvárhatóság, a „2. szintek” a jóval szabadabb mérlegelés mellett szólnak. A daganatos betegek trombózis megelőzésével kapcsolatban

nem született annyi ítélet, hogy „bírói gyakorlatról” beszélhessünk. A szerzők álláspontja szerint a beteg – és az említett relációban az orvos – érdekét az szolgálja, ha ellenjavallat hiányában megkezdjük, vagy legalább dokumentáltan javasoljuk a trombózisprofilaxist. (A betegnek a kezelésbe történő beleegyezése, vagy megfelelő tájékoztatás ellenére annak elutasítása már a betegjogok, és nem az orvosi felelősség kérdéskörét érinti.) A hivatkozott ajánlásban a tumoros betegekben kialakult magasabb trombóziskockázat kóreléleti és biológiai magyarázata mellett két táblázatot is találhatunk: az egyik a betegek körülményeire, a másik laboratóriumi és egyéb mérhető paraméterekre (testtömegindex) helyezi a hangsúlyt (24, 26, 36). Emellett a „kvázi jogszabálynak”, vagy a „jogi szabályozás egyéb eszközének” tekinthető irányelv mellett, jogilag talán kisebb kötőerővel, de szakmailag meghatározó érveként – a beteg és a körülmények figyelembevételével történő mérlegelést segítő –

1. táblázat. A VTE kockázati tényezői daganatos megbetegedésben (15, 24, 26, 36, 44)

- daganat típusa (mucinózus, prokoaguláns-termelő, nagy viszkozitással járó, stb.)
- daganat lokalizációja (húgyhólyag, agy, vese, nőgyógyászati, tüdő, malignus limfóma, mieloproliferatív kórkép, hasnyálmirigy, gyomor, here)
- daganat stádiuma, mérete, metasztázis léte vagy hiánya
- nagy regionális nyirokcsomóáttétek, melyek az erekre nyomást gyakorolnak
- veleszületett és szerzett trombofilia (beleértve a terhességet is)
- korábbi VTE az egyéni kórelőzményben vagy ennek családi halmozódása
- komorbiditási tényezőként szereplő megbetegedések (fertőzések, vese-, májbetegség, kongesztív szívbetegség, artériás tromboembóliás események)
- rossz általános állapot (alacsony PS = „performance status”)
- idősebb életkor
- a kezelés előtti magas vérelemzesszám (≥ 350 G/l)
- a kezelés előtti magas fehérvérsejtszám (≥ 11 G/l)
- alacsony hemoglobinnérték (< 100 g/l) vagy vörösvértestképzést serkentő készítmények (ESA = „erythropoietic stimulating agent”) alkalmazása
- elhízás: testtömegindex (BMI = „body mass index”) ≥ 35 kg/m²
- nagyobb műtétek a kórelőzményben
- centrális vagy perifériás vénás katéterek (kanülök)
- daganatellenes kezelés (kemo- és/vagy sugárterápia)
- célzott terápiák (pl. angiogenezisgátlók, monoklonális antitestek)
- hormonkészítmények (ideértve a fogamzásgátlókat és a hormonpótló kezeléseket is)*
- kiegészítő kezelések (glükokortikoidok, sejt képzést stimuláló faktorok)
- immobilitás vagy alacsony fizikai aktivitási szint
- dohányzás, bagózás
- friss alsó végtagi trauma
- hosszú ideig tartó utazás (elsősorban repülőgépen)

*Ne feledkezzünk meg arról, hogy a jellegzetesen a kóros alutápláltság (kahexia) kezelésére szolgáló megasztrol-acetát hormonkészítmény, melynek kockázatát figyelembe kell venni!

2. táblázat. A VTE kockázatának felmérésére szolgáló pontrendszer (24, 36)

Betegjellemzők	Pontérték
halmozottan nagy kockázattal járó daganatok (gyomor, hasnyálmirigy, agy, vese)	2
nagy kockázattal járó daganatok (tüdő, limfóma, nőgyógyászati, húgyhólyag, here)	1
a kezelés előtti vérelemzések szám (≥ 350 G/l)	1
hgb-érték < 100 g/l, vagy eritropoietin* alkalmazása	1
emelkedett fehérvérsejtszám (≥ 11 G/l)	1
BMI (≥ 35 kg/m ²)	1

- alacsony kockázat – pontérték: 0; VTE százalékos előfordulása 0,3%
- közepes kockázat – pontérték: 1–2; VTE százalékos előfordulása 2%
- magas kockázat – pontérték: ≥ 3 ; VTE százalékos előfordulása 6,7% – ezeket a betegeket, tekintet nélkül arra, hogy kórházi körülmények között vagy járóbetegként kezeltek, a kemoterápia idejére gyógyszeres VTE-profilaxisban kell részesíteni!

*A jelenleg általában használatos megnevezés ESA („erythropoietic stimulating agent”)

szerepelnek a különféle szakmai javaslatok (2, 43, 45). Ilyenek különösen az NCCN („National Comprehensive Cancer Network”) 2010. évi irányelvei (44), illetve a legújabb, s már az interneten is hozzáférhető belgyógyászati tankönyvek ajánlásai (15, 26). A minisztériumi és egyéb ajánlásoknak és elveknek az összegzését az 1. táblázat tartalmazza. Az irányelv külön hangsúlyozza, hogy természetesen nem szükséges minden beteget tromboprofilaxisban részesíteni, és ehhez segítségül Khorana (24) ajánlásának pontértékeit javasolja (2. táblázat). Bár a szerzők praktikus iránymutatónak tartják a tromboziszprofilaxis pontértékek szerinti indikálását, nyomatékosan hangsúlyozzák, hogy „mechanikus alkalmazása” semmiképpen sem helyettesítheti a józan klinikai mérlegelést, az orvosi megfontolás szempontjainak figyelembevételét. (Például multiplex májattétet és mindkét alsó végtag kompressziós ödémáját eredményező nyirokcsomómetasztázisokat adó végbélrák-recidívában szenvedő, érújdonszövődés-gátló és citosztatikus kezelésben részesülő beteget mindenképpen kezelni javasolt – akkor is, ha a „pontérték” nem jelez magas kockázatot.) Alapvető fontosságú, és a későbbiekben sok kellemetlenséget – panasz, büntető feljelentés, kárigény peren kívüli (mediációs) vagy peres érvényesítése – előzhet meg, ha a betegben (és szükség szerint a hozzátartozókban) tudatosítjuk, hogy „az előírások pontos betartása, megfelelő profilaxis esetén sem érhetünk el százszázalékos védelmet, olykor pedig mellékhatásokkal is számolni kell” (11, 36, 37, 43).

Miután felvázoltuk, hogy kiknél van előreláthatóan szükség a VTE megelőzését célzó kezelésre, érdemes az erre leginkább alkalmas gyógyszercsoportot kiválasztani.

A nemzetközi – és ezt tükröző hazai – ajánlásoknak megfelelően az általában választandó szer az alacsony molekulatömegű heparin (LMWH – „low molecular weight heparin”). A szájon át adható K-vitamin-antagonistákkal szemben komoly ellenérvek merülnek fel (3. táblázat). Nem feledkezhetünk meg viszont arról sem, hogy az orális készítmény alkalmazásával elkerülhető a betegek egy részénél ellenállást eredményező, betanítást, vagy a beadás megszervezését szükségessé tevő injekciózás, ennek lehetséges szövődményeivel. Figyelembe kell venni azt is, hogy a jelenlegi finanszírozási szabályok mellett az „emelt” (90%-os támogatású) LMWH-készítmények nagyobb anyagi terhet jelentenek a betegnek, mint az acenokumarol vagy a warfarin. A „pro” és „kontra” érvek összevetése viszont mindenképpen a hatásosabb és biztonságosabb LMWH alkalmazása mellett szól, ezért érdemesnek tartjuk a korábban K-vitamin-antagonistákra beállított daganatos betegek kezelésének LMWH-ra váltását is. A trombocitaaggregáció gátlásán alapuló készítményekre – melyek tumoros betegekben a VTE megelőzésére nem alkalmasak – ugyanezek a megfontolások vonatkoznak (32, 36, 44).

Az LMWH hatásosságát belgyógyászati betegek trombozismegelőzésében placebo-kontrollált klinikai vizsgálatban Samama és mtsai közölték elsőként, a heparinizált betegek-

3. táblázat. A szájon át adható K-vitamin-antagonistákkal szemben felmerülő érvek (1, 5, 12, 20, 24, 27, 29-31, 34, 36, 42, 50, 52)

- az LMWH-nál alacsonyabb hatásosság
- az LMWH-nál magasabb vérzéses szövődmény-kockázat; szűkebb „terápiás ablak” a hatásos és toxikus adagok között
- lassabban felépülő és csak gyakori kontrollokkal ellenőrizhető hatás
- a későbbiekben is folyamatos kontrollok szükségessége (melyek a betegek – kezelés által amúgy is igénybe vett – vénáit tovább károsítják, vagy a tartós vénabiztosítás eszközeinek alkalmazásával további tromboziszveszélyt teremtenek)
- a szükséges kontrollokkal járó szervezési, logisztikai és költség-elemek (különösen előrehaladott tumorban szenvedő, nehezen mobilizálható betegek esetében)
- a hatás lassúbb megszűnése, ami onkológiai sürgősségi esetekben veszedelmes késedelmet jelent, vagy speciális és költséges gyógyszerelést tesz szükségessé
- bizonytalan felszívódás a daganatos betegekben az alapbetegségtől vagy kezeléstől függő passzázs-zavar, hányás miatt
- a hatást befolyásoló genetikai polimorfizmus
- a daganatos betegekben gyakran nem intakt, esetleg a kezelés által is károsodó máj- és vesefunkciótól való függés
- gyakori gyógyszer-kölcsönhatások
- élelmiszerekkel kapcsolatos interakciók

ben 5,5%-ban, a kontroll csoportban 14,9%-ban észlelte VTE-t (41). Mások – különféle betegcsoportokat elemezve – megállapították, hogy az LMWH adásával a VTE kockázata negyedére vagy akár harmadára is csökkenthető a kezeletlen betegekhez képest (36, 46).

Elsősorban daganatos betegekből álló csoportban Harrison és mtsai az LMWH-t eredményes, biztonságos szernek találták, hangsúlyozva, hogy a betegek jelentős része (75%) 30 perces képzés után elsajátította az öninjekciózást (16). Hull és mtsai eredményei szerint a VTE gyakorisága az alacsony molekulatömegű heparin tartós alkalmazása mellett 17%-ról 6%-ra csökkent (45), Kakkar és mtsai átfogó közleményében 5%-ra (22). Mások is megerősítik az LMWH kedvező hatását (23, 24, 30, 41, 44). A fentiek alapján a rosszindulatú – szolid – daganatokban szenvedő betegek esetében, ha a VTE kockázata fennáll, egyértelműen az LMWH a választandó megelőző kezelés. Mint minden terápiának, ennek is vannak ellenjavallatai, melyeket a „National Comprehensive Cancer Network” irányelveit (44) alapul véve, s azokat részben kiegészítve a 4. táblázatban mutatunk be. Ezzel kapcsolatban hangsúlyozzuk, hogy ez az ajánlás „2A” besorolású, ami az NCCN rendszerében azt jelenti, hogy ugyan alacsonyabb evidenciájú tudományos bizonyítékon alapul, de a szakmai „panel” résztvevői teljes egyetértésre jutottak a kérdésben. A megfogalmazás nem minden esetben egyértelmű (pl. „magas vérzéses kockázat”, „súlyos májbetegség”, „fokozott vérzésveszély”, „elesés nagy kockázata”). Ez módot ad a szigorúbb vagy megengedőbb értelmezésre; a leírtaktól való eltérés – ha a beteg aktuális érdeke úgy kívánja – nem „abszolút” kizárt, de a döntésnek rendkívül megalapozottnak és jól dokumentáltnak kell lennie. Célszerű az ilyen terápiás tervet először hematológus szakorvossal konzultálni, s véleményét figyelembe véve, az onkoteam javaslatában is rögzíteni.

Arra a kérdésre, hogy a daganatos betegekben meddig szükséges a VTE-profilaxis, csak irányelv adható: mindaddig folytatni kell a megelőzést, amíg a kockázati tényezők fennállnak (36, 44). Ha a rizikó állandósul: a beteget nem sikerül daganatmentessé tenni, egyéni kórelőzményében VTE szerepel, immobilis (pl. gerincűri áttét következtében létrejött bénulás miatt), általános állapota romlik, gyakori fertőzések lépnek fel, akkor akár élete végéig szükséges lehet az LMWH adása. Ilyen esetekben csak az esetleges ellenjavallatokat vagy szövődményeket kell – ugyancsak a haszon és kockázat egybevetésével – mérlegelni.

Bár inkább a jövő kilátása, és nem a kezelés aktuális javallata felállításának szempontja, de meg kell említeni, hogy az LMWH alkalmazása a trombóziskockázat csökkentése mellett a daganatos betegség kórlefolyását is kedvezően befolyásolhatja. A hatásmechanizmus komplex; a heparin alvadásgátló hatásában szerepet játszó fibrinogén- és trom-

bingátlás a tumorsejtek propagációját és penetrációját is csökkenti, illetve interferál a vérlemezkékkel és daganatsejtekkel a P-selectin révén; segíti a természetes ölüsejtek hatását és az apoptózist, s befolyásolja a makrofágok működését (4, 13, 51). A véralvadás folyamatában felszabaduló prosztaglandinok csökkentik a gazdaszervezet immunitását a tumorsejtekkel szemben az apoptózis gátlásával (10). A rosszindulatú folyamatban szenvedő betegek nagyobb VTE-kockázatában szerepet játszó CP („cancer procoagulant”) közvetlenül képes a X. alvadási faktort aktiválni, ezzel beindítani a kóros alvadást (14, 17). Ez a – heparinnal gátolható – folyamat elősegíti az oxigénhiányos állapot révén a VEGF („vascular endothelial growth factor”) felszabadulását, s így a daganat növekedését, a saját

4. táblázat. A megelőző vagy terápiás célú alvadásgátló kezelés ellenjavallatai (36, 44)

- frissen keletkezett központi idegrendszeri vérzés, vagy magas vérzéses kockázattal járó intrakraniális vagy spinális eltérések
- kifejezett aktív (akut) vérzés, amely 24 óra alatt 2 vagy több egység vörösvértestmassza transzfúzióját igényli
- krónikus vérzés, mely 48 órán belül klinikailag szignifikáns – mérhető – eltéréseket eredményez
- trombocitopénia (a vérlemezkeszám <50 G/l)*
- súlyos trombocita-működési zavar (urémia, gyógyszerhatás, diszplasztikus vérképzés)
- friss, nagy műtét (testüreg megnyitásával, jelentős szövetroncsolással járó, esetenként életfontosságú szervek működését befolyásoló, általános anesztéziában, műtőben végzett, legalább 24 órás intenzív megfigyelést igénylő beavatkozás), mely fokozott vérzésveszéllyel jár
- vérzésveszély alapjául szolgáló koagulopátia
 - kóros alvadási faktorok – például VIII-as faktor hiánya, súlyos májbetegség
 - megnyúlt protrombin-idő, vagy aktivált parciális tromboplastin-idő (kivéve a lupusz-inhibitorokat)
- spinális és epidurális anesztézia, epidurális katéter alkalmazása: folyamatos epidurális analgészia**, lumbálpunkció
- elesés (koponyatrauma) magas kockázata
- LMWH veseelégtelenségben vagy beszűkült vesefunkció mellett csak óvatosan, szoros kontrollok mellett adható
- LMWH esetén figyelembe kell venni az egyes készítmények alkalmazási előírását és az egészségbiztosítási finanszírozás szabályait (nem helyettesíthetők egymással „egy az egyben”)
- Gondolni kell a heparin-indukálta trombocitopénia (HIT) lehetőségére. Ezért a kezelés megkezdése után 5–10 nappal szükséges a vérlemezkeszám ellenőrzése (3, 35, 36, 38, 44)

* Amennyiben a laboratóriumi automatával meghatározott vérlemezkeszám a klinikai képbe nem illeszkedik, vagy a vártól jóval alacsonyabb, felmerül „pseUDO-trombopénia” lehetősége, melyet a vérlemezkék számának citratos oldatban történő, mikroszkópos számolásával lehet igazolni vagy kizárni (19, 49).

** A már behelyezett kanülön át történő folyamatos epidurális analgészia nem ellenjavallja az LMWH profilaktikus dózisz alkalmazását.

érhálózat kifejlesztését („angiogenic switch”) (7). A kóros szerkezetű, nagyobb permeabilitású érhálózat megkönnyíti a (megfelelő körülmények fennállása esetén) távoli áttéteket adó sejteknek az érpályába kerülését, ugyanakkor a magasabb intratumorális nyomás gátolja a gyógyszerek bejutását a daganatba (7, 47). Az elméleti megfontolás a klinikai eredmények is részben alátámasztják. Prandoni és mtsai számoltak be elsőként az LMWH kedvező eredményeiről vizsgált betegek daganatos alcsoportjában (33). Később mások is pozitív tapasztalatokat közöltek, illetve egyes meta-analízisek is támogatták a hipotézist (23, 24, 29, 33, 40). Találhatunk viszont olyan összefoglaló közleményt is, melyben nem találták kedvezőbbnek az eredményeket LMWH adása mellett (9). A szerzők hangsúlyozzák, hogy az alacsony molekulatömegű heparin-készítmények esetén a túlélésre gyakorolt kedvező hatás lehetősége – az egyes készítmények alkalmazási előírását, és a hatályos joganyagban az indikációhoz kötött alkalmazás kötelmét figyelembe véve – önmagában nem javallja az LMWH alkalmazását, de kiegészítő szempont lehet adott beteg esetében a kérdéses indikáció elbírálásában.

IRODALOM

- Babu B, Carman TL. Cancer and clots: All cases of venous thromboembolism are not treated the same. *Cleveland Clin J Med* 76:129–135, 2009
- Balászházy M. Jogi alaptan – Az állami igazgatás egyéb jogi eszközei. Budapesti Közgazdasági Egyetem, AULA Kiadó, Budapest, 1999, pp. 28–29
- Baroletti SA, Goldhaber SZ. Heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 114:e355–e356, 2006
- Bar-Shavit R, Kahn AJ, Mann KG, et al. Identification of a thrombin sequence with growth factor activity on macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:976–980, 1986
- Baskin JL, Pui CP, Reiss U, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 374: 159–169, 2009
- Batsis JA, Morgenthaler TI. Trousseau syndrome and the unknown cancer: Use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. *Mayo Clin Proc* 80:537–540, 2005
- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3:401–410, 2002
- Bozóky G, Ruby É, Góhér I, et al. A haemostasisrendszer kóros irányú eltérései szolid malignus kórosokban, különös tekintettel a vénás thromboemboliák kialakulására. *Orvosi Hetilap* 148:1691–1697, 2007
- Conti S, Guercini F, Iorio A. Low-molecular-weight heparin and cancer survival: review of the literature and pooled analysis of 1,726 patients treated for at least three months. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33:197–201, 2003
- Dixon DA, Tolley ND, Bemis-Standoli K, et al. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling. *J Clin Invest* 116:2727–2738, 2006
- Dósa Á. Az orvos kártérítési felelőssége. HVG-ORAC Lap- és Könyvkiadó Kft., Budapest 2004, pp. 32–51
- Engman CA, Zacharski LR. Low molecular weight heparins as extended prophylaxis against recurrent thrombosis in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw* 6:637–645, 2008
- Esko JD, Lindahl U. Molecular diversity of heparan sulfate. *J Clin Invest* 108:169–173, 2001
- Falanga A, Consonni R, Marchetti M, et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 92:143–151, 1998
- Ferri FF. *Ferri's Clinical Advisor* 2011, 1st ed. 2010 Mosby, An Imprint of Elsevier – Deep Vein Thrombosis <http://www.mdconsult.com/books/figure.do?figure=true&eid=4-u1.0-B978-0-323-05610-6..00066-4--f0850§ionEid=4-u1.0-B978-0-323-05610-6..00066-4--s0010&isbn=978-0-323-05610-6&uniql=218998725-2>
- Harrison L, McGinnis J, Crowther M, et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Int Med* 158:2001–2003, 1998
- Heit JA. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem. *Cancer Control* 12(Suppl 1):5–10, 2005
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 119:1062–1072, 2006
- Huss B, Kretschmer V, Schnabel M, et al. Pseudothrombocytopenie: Fallberichte und Literaturübersicht. *Infusionsther Transfusionsmed* 22:303–309, 1995
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 18:3078–3083, 2000
- Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 11:105–110, 1999
- Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, et al. Venous thrombosis in cancer patients: insight from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 8:381–388, 2003
- Kakkar AK. Low-molecular-weight heparin and survival in patients with malignant disease. *Cancer Control* 12(Suppl 1):20–30, 2005
- Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol* 20:1619–1630, 2009
- Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist* 12:1361–1370, 2007
- Kim ESH, Bartholomew JR. Venous Thromboembolism. *Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine*, 2nd ed. Saunders, 2010, an imprint of Elsevier <http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-6643-9..00030-8&isbn=978-1-4160-6643-9&type=bookPage§ionEid=4-u1.0-B978-1-4160-6643-9..00030-8&uniql=219007247-6#4-u1.0-B978-1-4160-6643-9..00030-8>
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 87:144–152, 1989
- Lee AAY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 107(23 Suppl 1):I17–I21, 2003
- Lee AAY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 23:2123–2129, 2005
- Lee AAY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* 128:291–302, 2004
- Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 343:886–889, 1994
- 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* 25:5490–5505, 2007
- Nagy Z, Turcsik V, Blaskó G. The effect of LMWH (nadroparin) on tumor progression. *Pathol Oncol Res* 15:689–692, 2009

34. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 25:101–161, 2006
35. Oláh Zs, Boda Z. Heparin indukálta thrombocytopenia. *Magy Belorv Arch* 62:241–246, 2009
36. Pfiögler Gy. (szerk.) A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése (készítette a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, felkért szakértők és a Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium, Felelős kiadó: Egészségügyi Minisztérium, 2010
37. Pikó B. Az egészségügyi közvetítói eljárás. *Kórház* 9:42–44, 2002
38. Pouplard C, Iochmann S, Renard B, et al. Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin–platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 97:3300–3302, 2001
39. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 339:441–445, 1992
40. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 84:437–445, 1999
41. 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. *N Engl J Med* 341:793–800, 1999
42. Shah MM, Saif MW. Pancreatic cancer and thrombosis. Highlights from the “2010 ASCO Annual Meeting”. Chicago, IL, USA. June 4–8, 2010. *J Pancreas* 11:331–333, 2010
43. Sótónyi P. Az orvosi felelősség általános szabályai. In: Orvosi felelősség. Szerk. Sótónyi P. Semmelweis Kiadó, Budapest 2006, pp. 1–30
44. Streiff MB, Baird MF, Bennett CL, et al. Venous thromboembolic disease V.1.2010. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf
45. Szilágyi P. Jogelméleti alapok – A jogalkotás és jogforrások. ELTE Jogi Továbbképző Intézet, Budapest, 1998, pp. 43–67
46. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients (findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism). *Chest* 132:936–945, 2007
47. Tímár J, Döme J. Angiogenesis gátlás. In: Onkofarmakológia. Szerk. Jeney A, Kralovánszky J. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2005, pp. 422–435
48. Trousseau A. Clinique Médicale de l’Hôtel-Dieu de Paris. Vol 3., 2nd ed. JB Bailliére, Paris 1865, pp. 654–712
49. Van der Meer W, MacKenzie MA, Dinnissen JWB, et al. Pseudoplatelets: a retrospective study of their incidence and interference with platelet counting. *Clin Pathol* 56:772–774, 2003
50. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 21:3665–3675, 2003
51. Wang L, Brown JR, Varki A, et al. Heparin’s anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *J Clin Invest* 110: 127–136, 2002
52. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *Oncologist* 10:72–79, 2005