

## Zatorowość płucna u starszej chorej z przewlekłą białaczką limfocytową

### *Pulmonary embolism in an older patient with chronic lymphocytic leukemia*

Joanna Zok<sup>1</sup>, Katarzyna Korzeniowska<sup>2</sup>, Anna Pieczyńska<sup>3</sup>, Mariola Pawlaczyk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Prywatna Lecznica Certus sp. z o. o., Centrum Medyczne nr 3, Swarzędz

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup> Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

**Wstęp.** Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej rozpoznawaną białaczką wśród osób dorosłych a około 70% zachorowań dotyczy osób po 65 roku życia. Podobnie jak inne nowotwory przewlekła białaczka limfocytowa zwiększa ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zatorowości płucnej, co negatywnie wpływa na życie chorych. Ryzyko wzrasta w przypadku współistnienia drugiego, pierwotnego nowotworu, epizodu choroby zatorowo-zakrzepowej w wywiadzie, zaawansowanego stadium nowotworu, zabiegów operacyjnych, hospitalizacji i terapii ogólnoustrojowych. **Material i metody.** Przedstawiamy przypadek 60-letniej chorej na cukrzycę, hipercholesterolemię i nadciśnienie tętnicze z przewlekłą białaczką limfocytową trwającą 7 lat. W wywiadzie chora podawała przebytą zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej prawej. Przez 4 lata pacjentka nie wymagała leczenia z powodu białaczki. W piątym roku w związku z progresją rozpoczęto immunochemioterapię, początkowo rytuksymabem, fludarabiną, cyklofosfamidem a następnie rytuksymabem, cyklofosfamidem, deksametazonem, uzyskując remisję. Po 3 latach z powodu wznowy procesu nowotworowego pacjentce podano kolejną chemioterapię, w trakcie której wystąpiła zatorowość płucna. **Wyniki.** U pacjentki rozpoznano zatorowość płucną niskiego ryzyka i przyjęto do oddziału chorób wewnętrznych oraz wdrożono leczenie heparyną drobnocząsteczkową (HDCz). Po wypisaniu ze szpitala leczenie kontynuowano przez 3 miesiące. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza zwiększone ryzyko występowania zatorowości płucnej w przypadku współistnienia czynników ryzyka (np. proces nowotworowy, zastosowana chemioterapia, wiek), które zgodnie z piśmiennictwem wpływają na skrócenie oczekiwanej długości życia i obniżenie jakości życia chorych na nowotwory. *Geriatrics 2019; 13: 125-132.*

*Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, wiek starszy, zatorowość płucna*

### Abstract

**Introduction.** Abstract Chronic lymphocytic leukemia is the most common form of leukemia diagnosed among adult patients, and about 70% of cases concerns people over 65 years of age. Chronic lymphocytic leukemia, like other cancers, increases the risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism, what negatively influence on patients' life. The presence of other primary cancer, venous thromboembolism in medical history, the advanced stage of neoplastic disease, surgical procedures, hospitalization together with systemic pharmacotherapy, are the risk factors. **Material and methods.** We present a 60-year-old woman suffering from diabetes, hypercholesterolaemia, hypertension, and chronic lymphocytic leukemia for 7 years. She reported deep vein thrombosis in medical history. The leukemia has not been treated for the first 4 years. In the fifth year due to the progression the immunochemotherapy was administered. First with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, than with rituximab, cyclophosphamide, dexamethasone, and the patient went into remission. After 3 years the chemotherapy was undertaken again as the disease had relapsed. In the course of treatment the pulmonary embolism occurred. **Results.** In this patient was recognised low risk pulmonary embolism and patient was admitted to internal diseases department and treated with low molecular weight heparin. Treatment was continued during three months after discharging patient from hospital. **Conclusion.** Presented case confirms higher risk of pulmonary embolism in case of coexistence risks factors (for example malignant neoplasm, chemotherapy, age), which, according to

references, influence reduction of life expectancy and life quality of patient with malignant neoplasm. *Geriatrics* 2019; 13: 125-132.

*Keywords: chronic lymphocytic leukemia, elderly, pulmonary embolism*

## Wstęp

Nowotwory, po chorobach układu krążenia, są drugą przyczyną zgonów w Polsce i w 2017 roku odpowiadały za 70% wszystkich zgonów [1]. Przewiduje się, że w XXI wieku staną się pierwszą przyczyną śmierci wśród ludzi [2]. Białaczki stanowiły 2,4% nowych przypadków nowotworów złośliwych na świecie w 2018 roku [2] a najczęstszą wśród dorosłych w Europie i Ameryce Północnej była przewlekła białaczka limfocytowa (chronic lymphocytic leukemia, CLL) [3]. Częstość nowych zachorowań na CLL wynosi 5/100 tys./rok [3] i wzrasta z wiekiem, osiągając wskaźnik około 13/100 tys./rok u osób powyżej 65. roku życia, [4] a mediana wieku zachorowania to 72 lata [5]. Tylko 15% chorych w momencie rozpoznania mieści się w przedziale wiekowym poniżej 50 roku życia [4]. Kobiety zapadają na CLL 1,5 razy rzadziej niż mężczyźni [6].

Podobnie jak u chorych na inne nowotwory, także w przebiegu CLL zwiększa się ryzyko wystąpienia zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻCHZZ), w tym zatorowości płucnej (ZP), a powikłanie to wpływa na zmniejszenie wskaźnika przeżycia [7]. U pacjentów

z chorobą nowotworową ryzyko wystąpienia ŻCHZZ wzrasta 4-8 krotnie, [8] a u chorych na CLL wzrasta w przypadku współistnienia drugiego, pierwotnego nowotworu oraz epizodu ŻCHZZ w wywiadzie [7].

Celem pracy jest przedstawienie chorej, leczonej z powodu CLL, u której wystąpiła ZP.

## Opis przypadku

Do lekarza pierwszego kontaktu zgłosiła się po raz pierwszy 60-letnia kobieta chorująca na nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię i cukrzycę posterydową, leczone ramiprylem (5 mg/dobę), simwastatyną (20 mg/dobę) oraz metforminą (850 mg/dobę). W wywiadzie chora podawała przebytą zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej prawej. Pacjentka od 7 lat chorowała na CLL. Pierwsze 4 lata przebiegu choroby nie wymagały leczenia, lecz zastosowano strategię „watch and wait”. W piątym roku w związku z progresją CLL do 4 stadium wg klasyfikacji Rai, zdecydowano o rozpoczęciu immunochemioterapii. Początkowo zastosowano rytuksymab, fludarabinę, cyklofosfamid (R-FC), a następnie z powodu utrzymującej się hemolizy rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon (R-CD),

Tabela I. Schematy immunochemioterapii zastosowane u chorej

Table I. The schedule of immunochemotherapy used in the patient

Pierwsza linia leczenia (dawki w mg/dobę)	
Schemat R-FC (jako pierwszy)	Schemat R-CD (jako kolejny)
1 cykl: rytuksymab 640 : 1 dzień fludarabina 42,5: 1-3 dzień cyklofosfamid 425: 1-3 dzień	4 jednakowe cykle: rytuksymab 650: 1 dzień cyklofosfamid 1000: 1 dzień deksametazon 40: 1 dzień
2 cykl: rytuksymab 600: 1 dzień, fludarabina 40: 1-3 dzień cyklofosfamid 400: 1-3 dzień	
3 cykl: rytuksymab 850: 1dzień, fludarabina 40: 1-3 dzień cyklofosfamid 400: 1-3 dzień	
Druga linia leczenia (dawki w mg/d)	
	6 jednakowych cykli (po 1 cyklu epizod ZP*) rytuksymab 650: 1 dzień cyklofosfamid 1300: 1 dzień deksametazon 12: 1-7 dzień

\*zatorowość płucna

uzyskując remisję. Schematy farmakoterapii przedstawia tabela I. W związku z neutropenią w stopniu 3/4, podawano czynnik wzrostu granulocytów (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF). Po kolejnych 3 latach doszło do pierwszej wznowy z towarzyszącą niedokrwistością hemolityczną. Początkowo chora była leczona metyloprednizolonem w trybie ambulatoryjnym przez 6 tygodni, ale z powodu jedynie częściowej poprawy podjęto decyzję o kolejnej chemioterapii, w schemacie R-CD (leczenie drugiej linii). Po 11 dniach od podania pierwszego cyklu pacjentka zgłosiła się do lekarza (I wizyta w poradni) z powodu pogorszenia samopoczucia i gorączki 38°C. Stwierdzono odchylenia w badaniach laboratoryjnych (tabela II) i zalecono podawanie G-CSF – filgrastymu w dawce 30 mln j./dobę podskórnie przez 7 dni oraz amoksyliny z kwasem klawulanowym (2000 mg/dobę przez 7 dni), ciprofloksacyny (1000 mg/dobę przez 5 dni) oraz flukonazolu (100 mg/dobę przez 7 dni).

W czwartym dniu leczenia chora zgłosiła się ponownie do poradni (wizyta II) z powodu bólu w klatce piersiowej, nasilającego się w czasie wdechu, w rzucie dolnych żeber prawych między liniami pachową tylną i środkowo-obojęczykową. W badaniu

przedmiotowym stwierdzono twarz księżycowatą, żylaki kończyn dolnych, zaostrowany szmer płęcherzykowy nad płucami, a w badaniach laboratoryjnych odchylenia przedstawione w tabeli II. Badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej ujawniło pasmowatą zmianę włóknistą u podstawy płęca prawego, sylwetkę serca nieznacznie powiększoną, krążenie płęczne w normie, kąty przeponowo-żębrowe bez płęynu, a pola płęczne bez zmian ogniskowych. Z powodu podejrzenia ZP chorą skierowano w trybie pilnym do szpitala, ale mimo poinformowania o możliwym zagrożeniu zdrowia i życia oraz o potencjalnych konsekwencjach niepodjęcia natychmiastowego leczenia, chora odmówiła hospitalizacji. Ryzyko ZP oceniono według skali Wellsa [9] (tabela III).

Następnego dnia chora zgłosiła się z następującymi objawami: znaczne pogorszenie samopoczucia, nasilenie bólu w klatce piersiowej, gorączka, szybkie bicie serca, męczliwość, duszność wysiłkowa. Stwierdzono obustronnie zaostrowany szmer płęcherzykowy, tachykardię 110/min, ciepłotę ciała 38,2°C. W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) rytm miarowy, zatokowy, 101 ud./min, oś serca pośrednia. Pacjentkę ponownie skierowano do szpitala z podejrzeniem ZP.

Tabela II. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych w czasie obserwacji chorej

Table II. Abnormalities in laboratory results during follow-up

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych w czasie obserwacji chorej		
I wizyta	II wizyta w poradni	szpitalny oddział ratunkowy
Leukocyty 2,0 G/l Granulocyty 0,6 /nl (22 %) Erytrocyty 3,45 T/l Hematokryt 32,4%	Leukocyty 5,7 G/l Granulocyty 3,8 /nl (65,3%) Erytrocyty 3,45 T/l Hematokryt 32,4% Hemoglobina 10,8 g/dl	Gazometria krwi włośniczkowej: pH 7,47 [H+] 34,2 nmol/l pCO <sub>2</sub> 4,56 kPa pO <sub>2</sub> 8,05 kPa SO <sub>2</sub> 92,3% CRP 89,3 mg/l D-dimer 5,13 µg/ml troponina < 17 ng/l
CRP 93,60 mg/dl OB 24 mm/h	CRP 86,40 mg/dl D-dimery 3688 mg/ml	

Tabela III. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płęcznej w skali Wellsa u prezentowanej chorej [9]

Table III. Assessment of clinical probability of pulmonary embolism in the Wells scale in the presented patient [9]

Zmienna	Liczba punktów	II wizyta	III wizyta
Przebyta ZŻG lub ZP	1,5	√	√
Przebyty w ciągu ostatnich 4 tyg. zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	1,5		
Nowotwór złośliwy (niewyleczony)	1	√	√
Krwioplucie	1		
Częstotliwość rytmu serca ≥ 100/min	1,5		√
Objawy ZŻG	3		
Inne rozpoznanie mniej prawdopodobne (klinicznie)	3		√



Rycina 1. Badanie tomografii komputerowej z programem angio  
Zdjęcie przedstawia materiał zatorowy w podziale tętnicy pośredniej i tętnicy do płata dolnego

Figure 1. Computed tomography with angio programme

The picture shows the embolism in the division of the median artery and artery to the lower lobe

W szpitalnym oddziale ratunkowym wykonano badania dodatkowe (odchylenia przedstawiono w tabeli II). W echokardiografii stwierdzono prawidłową kurczliwość, frakcję wyrzutową 60%, wypadanie płatków zastawki mitralnej z łagodną niedomykalnością i zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory, osierdzie bez cech płynu i brak wykładników ZP. Zdecydowano o wykonaniu tomografii komputerowej z programem angio (angio-KT), która ujawniła w prawym płucu obecność materiału zatorowego w podziale tętnicy pośredniej i tętnicy do płata dolnego, co przedstawia rycina 1, z niedrożnością niektórych gałęzi segmentowych i subsegmentowych płata dolnego, oraz niektórych gałęziach segmentowych i subsegmentowych płata górnego. W płacie dolnym stwierdzono nieregularne obszary zagęszczeń podopłucnowo, szeroką podstawą przylegające do opłucnej – prawdopodobnie odpowiadające obszarom zawału płuca. W płucu lewym materiał zatorowy znajdował się w podziale tętnicy do płata dolnego oraz gałęziach segmentowych i subsegmentowych segmentu trzeciego płuca lewego. U pacjentki rozpoznano ZP niskiego ryzyka i przyjęto do oddziału chorób wewnętrznych oraz wdrożono leczenie heparyną drobnocząsteczkową (HDCz), dalteparyną, w dawce dobowej 15 tys. j. Po wypisaniu ze szpitala leczenie kontynuowano przez 3 miesiące.

## Dyskusja

ŻCHZZ jest częstym powikłaniem choroby nowotworowej, a od 20 do 30% jej pierwszych epizodów związanych jest z chorobą nowotworową [10]. ŻCHZZ wpływa na skrócenie oczekiwanej długości życia i obniża jakość życia chorych na nowotwory, [11] zwiększa też ryzyko zgonu związane z ZP i pogarsza rokowanie [12] Częstość występowania ŻCHZZ u pacjentów z nowotworem złośliwym wynosi od 0,8 do 30% [12]. Na ryzyko wystąpienia ŻCHZZ wpływają różne czynniki: pierwotna lokalizacja nowotworu, zasięg choroby, interwencje, w tym zabiegi operacyjne, hospitalizacje i terapie ogólnoustrojowe [13,14]. W ostatnich dziesięcioleciach obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepicy związanej z nowotworem złośliwym z powodu zaawansowanego wieku chorych, działania trombotycznego nowych leków i postępów w rozpoznawaniu powikłań [11,12,15].

ŻCHZZ w 10% przypadków manifestuje się ZP, która aż w 2/3 przypadków wiąże się z wystąpieniem u chorego czynników ryzyka, a tylko w 1/3 jest samostanna lub idiopatyczna [16]. Czynniki ryzyka ŻCHZZ przedstawiono w tabeli IV. W prezentowanym przypadku stwierdzono aż siedem takich czynników, do których należały: wiek  $\geq 40$  lat, wcześniejszy epizod ŻCHZZ, aktywna choroba nowotworowa, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, żyłaki kończyn dolnych, chemioterapia i glikokortykosteroidoterapia.

Tabela IV. Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej z uwzględnieniem specyfiki populacji pacjentów onkologicznych [19]

Table IV. Risk factors for venous thromboembolism in oncological patients [19]

Czynniki ryzyka zależne od pacjenta i chorób współistniejących	Czynniki ryzyka zależne od rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu	Czynniki ryzyka zależne od terapii
Wiek > 40 r.ż. (ryzyko rośnie z wiekiem)	Umiejscowienie nowotworu	Leczenie chirurgiczne
Dodatni wywiad rodzinny	Stopień zaawansowania nowotworu (wzrost ryzyka razem ze stopniem zaawansowania)	Przedłużające się unieruchomienie pooperacyjne
Otyłość	Typ histologiczny	Chemioterapia
Obrażenia (szczególnie wielonarządowe, złamania kości długich)	Czas od rozpoznania (wzrost w okresie pierwszych 3-6 miesięcy oraz w przypadkach zaawansowanych)	Leczenie hormonalne, HTZ, selektywne modulatory receptora estrogenowego
Uraz mózgu z niedowładem		Radioterapia
Sepsa		Przetoczenie KKCz, osocza
Ostra infekcja		Czynniki stymulujące erytropoezę
Niewydolność serca NYHA III i IV		Inhibitory angiogenezy
Przebyty zawał serca		Wkłucia centralne, porty
Niewydolność oddechowa		Leukocytoza (> 11 x 10 <sup>9</sup> /l)
Choroby autoimmunologiczne		Anemia (Hb < 10 g/dl)
Zespół nerczycowy		
Zespoły mieloproliferacyjne		
Nocna napadowa hemoglobinuria		
Ucisk na naczynia żyłne		
Ciąża i połóg		
Żylaki kończyn dolnych		
Przebyty epizod ŻCHZZ		
Trombofilia		
Długotrwałe unieruchomienie		

HTZ – hormonalna terapia zastępcza, KKCZ – koncentrat krwinek czerwonych, ŻCHZZ- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Ponadto pacjentka w trakcie CLL rozwinęła niekorzystny czynnik rokowniczy – delecję 17p. Badania autorów czeskich wykazały wysoki odsetek niekorzystnych czynników prognostycznych u chorych na CLL z ŻCHZZ: niezmutowany fragment IgVH (79%), zaawansowanie choroby – III/IV stopień wg Rai (58%) oraz delecję 11q/17p (47%) [7,17].

Spośród leków stosowanych przez chorą do grupy zwiększających ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych należały: cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab oraz deksametazon. Zgodnie z charak-

terystryką produktu leczniczego (CHPL) [18] wśród działań niepożądanych wszystkich wymienionych leków wymieniona jest ŻCHZZ, a cyklofosfamid dodatkowo może powodować zespół zamknięcia żył wątrobowych (zakrzepowo-zarostową chorobę naczyń żylnych wątroby). W opisywanym przypadku terapia zwiokrotniła, więc ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dowiedziono, że większe ryzyko wystąpienia ŻCHZZ występuje podczas chemo- i immunoterapii CLL niż w okresie „watch and



wait”, a u połowy chorych w czasie leczenia obserwowano ŻCHZZ.

Do objawów ZP należą duszność (80 % chorych), ból w klatce piersiowej (50% przypadków, najczęściej o typie bólu opłucnowego), kaszel (20%, najczęściej suchy) [6]. Może wystąpić tachypnoe, tachykardia, krwioplucie, objawy niewydolności prawej komory serca, spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs [6]. W opisanym przypadku lekarz wziął pod uwagę działania niepożądane filgrastymu (często powoduje bóle mięśniowo-szkieletowe), zapalenie płuc, ostry zespół wieńcowy oraz ZP. U pacjenta z podejrzeniem ZP należy ocenić prawdopodobieństwo kliniczne ZP w skali Wellsa (tabela IV), które dzieli się na trzy poziomy: małe (0-1 punktów), pośrednie (2-6 punktów), oraz duże ( $\geq 7$  punktów). U chorej ryzyko to na II wizycie oszacowano jako pośrednie, natomiast na III już jako duże. W badaniach dodatkowych w opisanym przypadku znamienne było podwyższenie stężenia D-dimeru, które jednak może wiązać się z chorobą nowotworową. Zdaniem Windygi w przypadku podejrzenia zakrzepicy żył głębokich u pacjenta onkologicznego warto wykonać badania obrazowe w celu poszukiwania zakrzepicy, nawet jeśli stężenie D-dimeru jest prawidłowe, a kliniczne prawdopodobieństwo małe, gdyż około 10% chorych na nowotwór zakwalifikowanych do grupy małego ryzyka rozwija zakrzepicę, a u 7,8% z ŻCHZZ stężenie D-dimeru było prawidłowe [20]. Do innych przydatnych diagnostycznie badań należą: EKG, RTG klatki piersiowej, oraz angio-KT. EKG może ujawnić tachykardię, arytmie, zmiany odcinka ST, prawogram, blok zupełny lub niezupełny prawej odnogi pęczka Hisa. Do możliwych zmian w RTG klatki piersiowej w ZP należą: powiększenie sylwetki serca, płyn w opłucnej, uniesienie kopuły przepony, poszerzenie tętnicy płucnej, niedodma, zagęszczenia miąższowe. W angio-KT natomiast można uwidocznic materiał zatorowy, obszary wtórnej niedodmy lub zawału płuca [21].

Przed wdrożeniem leczenia należało ustalić ryzyko wczesnego zgonu, do czego służy podział na ZP wysokiego (wystąpienie objawów wstrząsu lub hipotensji) oraz niewysokiego ryzyka. ZP niewysokiego ryzyka dzieli się natomiast na ZP pośredniego ryzyka (w badaniu ECHO cechy dysfunkcji prawej komory i/lub markery uszkodzenia mięśnia serca powyżej normy) i niskiego (nie występuje dysfunkcja prawej komory w ECHO, ani podwyższone markery uszkodzenia mięśnia serca). W ZP niskiego ryzyka

podaje się heparynę drobnocząsteczkową, antagonistów witaminy K (vitamin K antagonist, VKA) lub nowe doustne antykoagulanty (new oral anticoagulants, NOAC). U pacjentów z nowotworem w leczeniu ŻCHZZ przewagę wykazuje HDCz nad VKA z powodu mniejszego odsetka nawrotów ŻCHZZ i mniejszego ryzyka powikłań krwotocznych [20]. W wytycznych polskich u chorych na nowotwór złośliwy nie zaleca się NOAC z powodu mniejszej skuteczności i mniejszego bezpieczeństwa niż HDCz, którą z kolei powinno się preferować i stosować w tej grupie przez co najmniej 3-6 miesięcy [21]. Polscy autorzy wytycznych profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych z 2016 roku potwierdzają, że najczęściej stosowanym lekiem jest nadal HDCz i brak doniesień potwierdzających możliwość wykorzystania w profilaktyce przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych leczonych zachowawczo NOAC z grupy inhibitorów czynnika Xa lub II [19]. Wytyczne podkreślają, że u chorych z nowotworem należy indywidualnie ocenić ryzyko ŻCHZZ uwzględniając czynniki związane ze stanem chorego, chorobami współistniejącymi, oraz te wynikające z choroby nowotworowej i prowadzonej terapii [19]. Nie ma danych uzasadniających stosowanie rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u wszystkich chorych poddanych chemioterapii w trybie ambulatoryjnym. Potwierdzono korzystny wpływ profilaktycznej dawki HDCz u przynajmniej części pacjentów ambulatoryjnych [22,23] jednak uwzględnić należy potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych i indywidualnie oceniać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawienia [24,25]. Ostatnie randomizowane badania potwierdzają korzystne działanie NOAC w leczeniu i zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w chorobie nowotworowej [26]. Najwięcej danych dotyczy stosowania rywaroksabanu, którego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu ŻCHZZ u chorych z nowotworami złośliwymi porównywano z terapią HDCz [27,28]. Wyniki badań randomizowanych [29] stały się podstawą do opracowania wytycznych Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (International Society of Thrombosis and Hemostasis, ISTH) [15]. Aktualne wytyczne zalecają, aby pacjenci onkologiczni byli oceniani pod kątem ryzyka ŻCHZZ w momencie rozpoczęcia chemioterapii, a następnie okresowo. Chorych należy również informować o zwiększonym ryzyku wystąpienia i objawach ŻCHZZ. U starszych chorych z CLL intensywnie leczonych cytostatykami i glikokortykosteroidami,

należy spodziewać się również wystąpienia nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, cukrzycy, co zwiększa znacznie ryzyko sercowo-naczyniowe, a także zakażeń, gorączki neutropenicznej. Opieka nad chorym na CLL powinna być kompleksowa ukierunkowana na rozpoznanie wznowy choroby oraz możliwych powikłań [19,30].

Leczenie ŻCHZZ u pacjentów z nowotworami hematologicznymi jest bardziej złożone niż w przypadku nowotworów litych. W nowotworach hematologicznych, w tym w CLL, dochodzi do trombocytopenii, nie tylko tej powiązanej z chemio- lub radioterapią, którą można przewidzieć i która jest odwracalna. Trombocytopenia w nowotworach układu krwiotwórczego jest wpisana w chorobę z powodu naciekania szpiku komórkami białaczkowymi jak również z powodu powstawania przeciwciał antyplateletowych. W związku z ryzykiem krwawienia oraz nawrotu ŻCHZZ u pacjentów onkologicznych z trombocytopenią istotne znaczenie ma monitorowanie poziom płytek, jeśli rozważa się leczenie przeciwkrzepliwie. Autorzy z USA i Kanady zalecają strategię modyfikacji dawki antykoagulantu w leczeniu ŻCHZZ w zależności od liczby płytek [31]. Autorzy czescy zalecają leczenie HDCz przez przynajmniej 6 miesięcy [17]. Dane na temat profilaktyki farmakologicznej ŻCHZZ u chorych na CLL są nieliczne [10,17]. Uważa się, że ryzyko ŻCHZZ powinno być uwzględnione podczas leczenia chorych na CLL dużymi dawkami glikokortykosteroidów, a decyzja o wdrożeniu profilaktyki

powinna być podjęta indywidualnie z uwzględnieniem dodatkowych czynników ryzyka [17]. Należy więc stosować ogólne wytyczne profilaktyki ŻCHZZ dla chorych z nowotworem złośliwym. Zgodnie z zaleceniami American College of Chest Physicians, ACCP z 2016 rok u chorych z aktywną chorobą nowotworową i współistniejącą ŻCHZZ profilaktykę przeciwzakrzepową należy stosować dłużej niż 3 miesiące niezależnie od ryzyka krwawienia [30]. Konsensus 2017 rekomenduje w długoterminowej i przedłużonej terapii ŻCHZZ u chorych onkologicznych stosowanie HDCz przez co najmniej 3-6 miesięcy, a nawet do momentu, w którym ryzyko krwawienia przewyższa korzyści z takiej terapii. Autorzy konsensusu rekomendują stosowanie HDCz jako leku preferowanego, natomiast w przypadku braku możliwości lub występowaniu przeciwwskazań do stosowania HDCz sugerują jako alternatywne leczenie VKA lub NOAC z grupy inhibitorów czynnika Xa i IIa (z wyłączeniem chorych leczonych chemioterapią) [30].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Katedra Kardiologii UM w Poznaniu  
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań  
☎ (+48 61) 853 31 61  
✉ katakorz@wp.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Główny Urząd Statystyczny: Statystyka przyczyn zgonów. <https://stat.gov.pl/obszary tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/> (dostęp 17.06. 2019).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I i wsp. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
3. Jaśkowiak K, Golicki D. Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa: Raport opracowany przez HealthQuest., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Warszawa 2017. [https://biznes.newseria.pl/files/1097841585/raport-biala-ksiega-pbl\\_1.pdf](https://biznes.newseria.pl/files/1097841585/raport-biala-ksiega-pbl_1.pdf) (dostęp 17.06. 2019).
4. Krajowy Rejestr Nowotworów: Białaczki. <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (accessed June 17, 2019).
5. Robak T. Nowotwory limfoproliferacyjne: Przewlekła białaczka limfocytowa. W: Interna Szczeklika 2018/2019. Mały podręcznik. Gajewski P. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018. ss. 995-998.
6. Krajowy Rejestr Nowotworów: Białaczki (C91-95): Zachorowalność. <http://onkologia.org.pl/bialaczki-c91-95-2/> (dostęp 17.06. 2019).
7. Gade IL, Riddersholm SJ, Christiansen I i wsp. Venous thromboembolism in chronic lymphocytic leukemia: a Danish nationwide cohort study. *Blood Adv.* 2018;2:3025-34.
8. Antic D, Jelicic J, Vukovic V i wsp. Venous thromboembolic events in lymphoma patients: Actual relationships between epidemiology, mechanisms, clinical profile and treatment. *Blood Rev.* 2018;32:144-58.
9. Pruszczyk P, Torbicki A. Zatorowość płucna. W: Interna Szczeklika 2018/2019. Mały podręcznik. Gajewski P. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018. ss. 391-400.

10. Katkish LA, Rangaraju S, Rector TS i wsp. Incidence of unprovoked venous thromboembolic events in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:509-11.
11. Gade IL, Brækkan S, Næss I i wsp. Epidemiology of venous thromboembolism in hematological cancers: The Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) cohort. *Thromb Res*. 2017;158:157-60.
12. García Escobar I, Antonio Rebollo M, García Adrián S i wsp. Safety and efficacy of primary thromboprophylaxis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:1-11.
13. Angelini D, Khorana AA. Risk assessment scores for cancer-associated venous thromboembolic disease. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43:469-78.
14. Tukaye DN, Brink H, Baliga R. Venous thromboembolism in cancer patients: risk assessment, prevention and management. *Future Cardiol*. 2016;12:221-35.
15. Fokin AA, Bagaev KV. Venous thromboembolic complications in oncological patients: present-day possibilities of effective and safe anticoagulant therapy. *Angiol Sosud Khir*. 2019;25:19-23.
16. Zawilska K, Niżankowski R. Profilaktyka pierwotna żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. W: *Interna Szczeklika 2018/2019. Mały podręcznik*. Gajewski P. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018. ss. 400-406.
17. Šimkovič M, Vodárek P, Motyčková M i wsp. Venous thromboembolism in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Thromb Res*. 2015;136:1082-6.
18. Rejestr Produktów Leczniczych: Cyklofosfamid. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (dostęp 17.06. 2019).
19. Urbanek T, Krasiński Z, Kostrubiec M i wsp. Wytyczne profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów leczonych operacyjnie. *Acta Angiologica*. 2016;22:103-36.
20. Windyga J. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej – zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia*. 2013;4:56-64.
21. Niżankowski R: Zakrzepica żył głębokich. W: *Interna Szczeklika 2018/2019. Mały podręcznik*. Gajewski P. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018. ss. 379-391.
22. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C i wsp.: Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncology*. 2009;10:943-9.
23. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L i wsp. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies – systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014;53:1230-7.
24. Di Nisio M, Porreca E, Otten H-M i wsp. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD008500.
25. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E i wsp. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol*. 2004;126:715-21.
26. Paczyńska M, Ciużyński M. Przydatność doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K w leczeniu żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej – wskazówki wyboru sposobu doustnego leczenia. *Folia Cardiologica*. 2016;11:421-6.
27. Theberge I, Bowdridge J, Forgie MA i wsp. Rivaroxaban shows promise as effective therapy for cancer patients with venous thromboembolic disease. *Thromb Res*. 2017;152:4-6.
28. Mantha S, Laube E, Miao Y i wsp. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:166-71.
29. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA i wsp. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematology*. 2014;1:e37-e46.
30. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T i wsp. Venous thromboembolism – recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. *Acta Angiologica*. 2017;23:35-71.
31. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2019;33:24-32.