

# Rak i venska tromboembolija

## Cancer and Venous Thromboembolism

LUKA SIMETIĆ

Klinika za onkologiju KBC-a Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Maligne bolesti povezane su s povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja kao što su duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE). Hiperkoagulabilno stanje glavno je obilježje malignih bolesti. Osim samih malignih stanica koje luče prokoagulantne faktore, hiperkoagulabilnom stanju doprinose i karakteristike samog bolesnika (debljina, dijabetes, arterijska hipertenzija i sl.), ali i primijenjena specifična onkološka terapija. Preoperativni i postoperativni rizik od tromboembolije povećan je kod bolesnika s rakom koji su podvrgnuti kirurškom liječenju. U liječenju tromboembolijskih događaja kod bolesnika s malignim bolestima koriste se uglavnom niskomolekularni heparini i direktni oralni antikoagulansi (DOAK). Paradoksalno, uz povećani rizik od tromboembolijskih događaja, bolesnici s malignim bolestima imaju povećani rizik i od krvarenja povezanih s liječenjem. Potreban je individualni pristup bolesniku s rakom uzimajući u obzir njegovu osnovnu malignu bolest, komorbiditete te rizike kako bi ga se maksimalno zaštitilo od tromboze i minimalizirao rizik od krvarenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** rak, tromboembolija, antikoagulantna terapija, prevencija

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Malignancies are associated with an increased risk of thromboembolic events such as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Hypercoagulable state is the main occurrence of malignant diseases. In addition to the malignant cells that secrete procoagulant factors, the hypercoagulable state is also influenced by the patient's own characteristics (excess weight, diabetes, arterial hypertension, etc.), as well as the specific oncology therapy applied. The pre- and postoperative risk of thromboembolism is increased in patients with malignant diseases who undergo surgical treatment. In the treatment of thromboembolic events in patients with malignant diseases, low molecular weight heparins (LMWH) and DOACs are mainly used. Paradoxically, in addition to the increased risk of thromboembolic events, patients with malignant diseases also have an increased risk of treatment-related bleeding. An individual approach to the patient with a malignant disease is required, taking into account their underlying malignant disease, comorbidities and risks, in order to maximally protect him from thrombosis and minimize the risk of bleeding.

**KEY WORDS:** cancer, thromboembolism, anticoagulant therapy, prevention



### Uvod

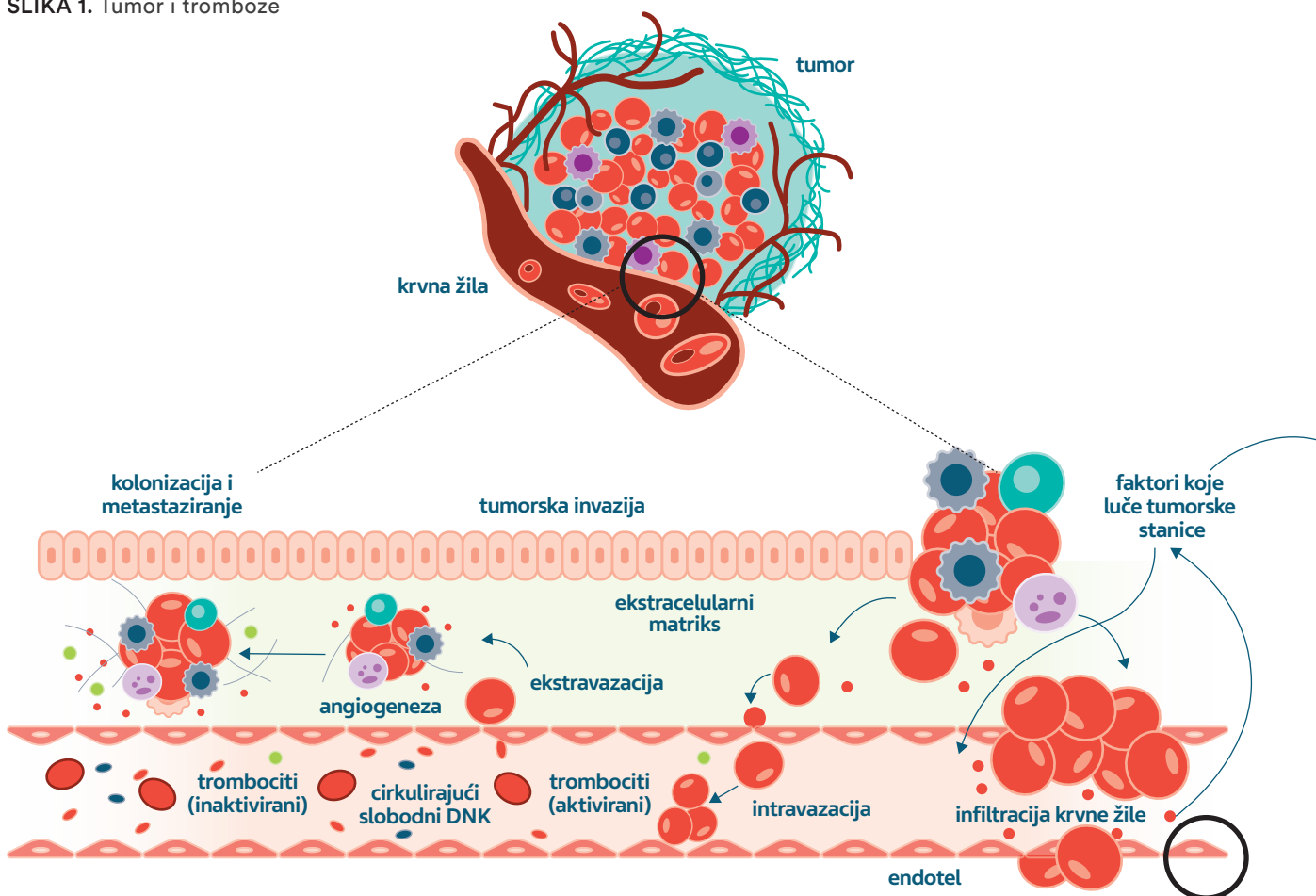
Tromboembolijski događaji kod osoba s malignim bolestima i dalje ostaju veliki zdravstveni problem i vodeći uzrok smrtnosti nakon samog raka unatoč tome što je to stanje koje se uglavnom može spriječiti (1). Hiperkoagulabilnost je temeljno obilježje raka. Inducira se specifičnim protrombotičkim djelovanjem stanica raka (slika 1.) i uključuje ekspresiju i oslobađanje prokoagulantnih molekula, zatim aktivaciju krvnih stanica (aktivacija i povišeni broj trombocita i leukocitoza) te stanica endotela krvnih žila domaćina (2). Hiperkoagulabilnom stanju pridonose i ijtrogeni faktori kao aktivacija endotela specifičnim lijekovima protiv raka (antiangiogeni pripravci) te radioterapija i kirurški zahvati u onkologiji. Dijagnoza VTE-a uključuje duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). Kliničke manifestacije DVT-a nogu uključuju crvenilo, osjetljivost, oticanje i pojavu kolateralnih površinskih vena, a manifestacije PE-a su dispneja, bol u prsima, kašalj, tahikardija, cijanoza, vrtoglavica, nesvjestica itd. Mnogi bolesnici s rakom imaju centralni venski kateter (CVK) za primanje kemoterapije. Ovi kateteri mogu sami po sebi povećati rizik od VTE-a. Niskomolekularni heparini (engl. *low molecular*

*weigh heparins*, LMWH) ili direktni oralni antikoagulansi (DOAK) mogu biti indicirani za profilaktičku upotrebu kod bolesnika s CVK-om (3, 4).

### Rizik od tromboembolije u bolesnika s rakom

Rizik od venske tromboembolije (VTE) veći je u pojedinačnicama s rakom nego kod onih bez raka za sve dobne kategorije. Tijekom posljednja dva desetljeća rizik od VTE-a kod ljudi s rakom povećao se tri puta i deveterostruko je veći nego u općoj populaciji. Smrtnost oboljelih od raka s VTE-om je dva do tri puta veća u usporedbi s onima bez VTE-a. Antikoagulantno liječenje VTE-a u bolesnika sa solidnim tumorima je komplicirano jer oni paradoksalno imaju povećani rizik od ponovne pojave tromboze, ali i povećani rizik krvarenja tijekom terapijske antikoagulacije. Trombotski rizik varira ovisno o vrsti raka. Bolesnici s karcinomom gušterače, želuca, pluća ili primarnim tumorima mozga su među onima s najvećim rizikom. Stvarni teret tromboze povezane s rakom (engl. *Cancer-associated thrombosis*, CAT) u populaciji zapravo čine uobičajene i najčešće zloćudne bolesti kao što su rak dojke, prostate,

SLIKA 1. Tumor i tromboze



Prilagođeno prema ref. 2.

debelog crijeva i pluća, koji uvelike doprinose ukupnoj prevalenciji CAT-a (5, 6). Bolesnici s rakom koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu imaju značajno veći rizik od perioperativnog i postoperativnog VTE-a nego osobe bez maligne bolesti.

### Čimbenici rizika za vensku tromboemboliju

Čimbenici rizika za VTE koji se odnose na bolesnika uključuju razne komorbiditete, prisutnost kardiovaskularnih bolesti ili kardiovaskularnih čimbenika rizika (primjerice, dijabetes, hipertenzija, pretilost, dislipidemija). U novije vrijeme detektirani su polimorfizmi u genima povezanim s koagulacijom kao faktori rizika za CAT (2).

CAT komplicira specifično onkološko liječenje bolesnika s malignim bolestima i povezan je sa značajnim povećanjem troškova za sustave zdravstvene zaštite.

### Prevenција venske tromboembolije u onkoloških bolesnika

Prevenција VTE-a u osoba s malignim bolestima odvija se farmakološkim i nefarmakološkim mjerama i predstavlja veliki izazov za kliničare.

### Primarna prevencija VTE-a kod kirurških zahvata bolesnika s malignim bolestima

Potrebno je učiniti procjenu rizika od tromboze i krvarenja prije bilo kakvog kirurškog zahvata. Treba uzeti u obzir sljedeće faktore: čimbenici rizika samog bolesnika, vrsta intervencije (manja operacija, tj. otvorena ili laparoskopjska u trajanju < 45 minuta; ili velika operacija, tj. otvorena ili laparoskopjska u trajanju > 45 minuta), zatim kontraindikacije za farmakološku trombopofilaksu (primjerice, aktivno krvarenje ili stečena krvareća stanja, nekontrolirana hipertenzija, akutni moždani udar, broj trombocita < 25 000/ml, lumbalna punkcija ili spinalna/epiduralna anestezija u sljedećih 12 h ili u prethodnih 4 h), kontinuirano antikoagulantno liječenje za druge indikacije (7).

### Farmakološka trombopofilaksa

Farmakološka trombopofilaksa s niskomolekularnim heparinom (LMWH) ili nefrakcioniranim heparinom (engl. *unfractionated heparin*, UFH) standard je skrbi za kirurške bolesnike s visokim rizikom od VTE-a uz nizak rizik od krvarenja. Maligna je bolest povezana s povećanim rizikom od tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija. Stoga je potreban poseban oprez kod bolesnika koji se podvrgavaju

velikim operativnim zahvatima i treba procijeniti ukupni omjer rizika i koristi od farmakološke tromboprofilakse.

Nedavni sustavni pregled i metaanaliza kliničkih ispitivanja Guo i suradnika (7) provedenih na bolesnicima s karcinomom zaključili su da LMWH u skupini koja ga je primala, u usporedbi sa skupinom bez terapijske intervencije, smanjuje i stopu DVT-a (RR 0,20, 95 % pouzdanosti interval (CI) 0,07 – 0,61) i PE (RR 0,13, 95 % CI 0,01 – 2,25), ali i potencijalno povećani rizik od velikoga krvarenja (RR 2,47, 95 % CI 0,08 – 74,18). Nema podataka koji potvrđuju superiornost bilo kojeg LMWH-a nad drugim. Metaanaliza nije pokazala razliku između LMWH-a i UFH-a u vezi sa smrtnošću, PE-om i krvarenjem, ali je nađena manja incidencija hematoma rane s profilaksom LMWH-a (RR 0,70, 95 % CI 0,54 – 0,92) (7). LMWH ima niži rizik od heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) i više prikladan način administracije, što ih čini privlačnima kao terapije prvog izbora. Ograničeni su podaci koji podupiru učinkovitost fondaparinuksa za profilaksu VTE-a u bolesnika s rakom koji su podvrgnuti kirurgiji. Do sada nema podataka o učinkovitosti i sigurnosti DOAK-a u profilaktičkoj primjeni u kirurškim zahvatima kod onkoloških bolesnika te se oni u toj indikaciji ne preporučuju (8).

## Kada započeti farmakološku tromboprofilaksu?

Vrijeme početka farmakološke tromboprofilakse razlikuje se u kliničkoj praksi. U već spomenutoj metaanalizi 39 studija o farmakološkoj tromboprofilaksi u bolesnika s rakom, 14 ih je prijavilo događaje DVT-a i odredilo vrijeme prve doze (preoperativno naspram postoperativnom) (7). Prijeoperacijska primjena prve doze značajno je smanjila stopu DVT-a (RR 0,38, 95 % CI 0,15 – 0,97) za razliku od postoperativne primjene koja nije imala značajan učinak. Dvije studije ukazale su na sličan rizik krvarenja između preoperativnog i postoperativnog početka farmakološke tromboprofilakse. Kako bi se izbjeglo krvarenje, interval između preoperativne supkutane injekcije i kirurškog zahvata trebao bi općenito biti dulji u bolesnika koji primaju LMWH. Neki LMWH mogu biti odobreni samo za postoperativni početak profilakse VTE-a (7, 8). Profilaksa venske tromboembolije kod onkoloških bolesnika prikazana je u tablici 1. (2).

## Mehanička tromboprofilaksa

Mehaničke metode kao što su intermitentna pneumatska kompresija (IPC) ili graduirane kompresijske čarape (GCS) mogu predstavljati privlačnu opciju za profilaksu VTE-a

TABLICA 1. Profilaksa venske tromboembolije kod onkoloških bolesnika

LIJEK	KOD KIRURŠKOG ZAHVATA	HOSPITALIZIRANI	IZVANBOLNIČKA SKRB*
<b>HEPARIN</b>			
UFH (nefrakcionirani)	5000 IU 2 do 4 sata preoperativno i nakon toga svakih 8 sati	5000 IU svakih 8 sati	–
<b>LMWH (niskomolekularni)</b>			
dalteparin	5000 anti-Xa IU supkutano 12 h prije operacije i nastaviti 5000 anti-Xa IU jednom dnevno	5000 anti-Xa IU jednom dnevno	5000 anti-Xa IU jednom dnevno
enoksaparin	4000 anti-Xa IU supkutano 12 h prije operacije i nastaviti 4000 anti-Xa IU jednom dnevno	4000 anti-Xa IU jednom dnevno	5000 anti-Xa IU jednom dnevno
nadroparin	2850 anti-Xa IU 2 – 4 sata prije operativnog zahvata, nastaviti 2850 anti-Xa IU jednom dnevno	3850 anti-Xa IU (kod tjelesne mase > 70 kg 5700 anti-Xa IU) jednom dnevno	3850 anti-Xa IU (kod tjelesne mase > 70 kg 5700 anti-Xa IU) jednom dnevno
<b>ULMWH (ultraniskomolekularni)</b>			
fondaparinuks	2,5 mg jedanput na dan, primijenjeno 6 – 8 sati nakon operacija	2,5 mg jedanput na dan	nije istraženo
<b>DOAK</b>			
apiksaban	ne preporučuje se	ne preporučuje se	2,5 mg dva puta na dan <i>per os</i>
rivaroksaban	ne preporučuje se	ne preporučuje se	10 mg jednom na dan <i>per os</i>

\*Potrebno je pratiti bolesnika i prijaviti nuspojave jer se radi o *off label* primjeni lijeka.

LMWH – *low-molecular-weight heparin*, UFH – *unfractionated heparin*, ULMWH – *ultra-low molecular weight heparin*, DOAK – direktni oralni antikoagulansi Prilagođeno prema ref. 2.

zbog njihove jednostavnosti i minimalnog rizika od krvarenja (9). Međutim, nema dovoljno dokaza koji podupiru upotrebu mehaničkih metoda umjesto farmakološke profilakse VTE-a kod većih operacija raka, osim ako nema kontraindikacija za antikoagulaciju. U bolesnika s visokim rizikom od VTE-a (primjerice, nakon operacije, traume ili prijma u jedinicu intenzivnog liječenja), dodavanjem IPC-a farmakološkoj profilaksi, u usporedbi sa samom farmakološkom profilaksom, smanjuje učestalost PE-a (OR 0,39, 95 % CI 0,23 – 0,64) i DVT-a (OR 0,42, 95 % CI 0,18 – 1,03), bez povećanja učestalosti velikoga krvarenja (OR 1,21, 95 % CI 0,35 – 4,18). Kombinirana profilaksa rijetko se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod onkoloških bolesnika (9).

## Postoperativna tromboprofilaksa

Trajanje postoperativne tromboprofilakse mora biti najmanje 10 dana. Kod velikih kirurških zahvata postoji rizik za pojavu VTE-a i nakon 17 dana, a u više od jedne trećine bolesnika s VTE-om javlja se kasnije od 21 dana nakon operacije ili otpusta iz bolnice. Ovi podaci podržavaju produženu postoperativnu profilaksu i nakon 10 dana u odabranim bolesnika. Produžena tromboprofilaksa s LMWH-om nakon velikih operacija malignih bolesti u abdomenu ili zdjelici smanjuje rizik od VTE-a u usporedbi s konvencionalnim trajanjem od 2 tjedna ili manje, bez povećanja rizika od velikoga krvarenja (2, 7). Ovaj učinak nije ograničen samo na veliku, otvorenu kirurgiju, već i kod laparoskopske kirurgije. Kod bolesnika koji se podvrgavaju laparoskopskim operacijama za kolorektalni karcinom, proširena farmakološka profilaksa tijekom 4 tjedna smanjuje rizik od VTE-a u usporedbi s profilaksom tijekom tjedan dana sa sličnim stopama krvarenja (10).

## Tromboembolije kod ambulantnog bolesnika s malignim bolestima

Metaanaliza Schunemanna i suradnika koja je uključivala 10 431 ambulantnog bolesnika s rakom koji su sudjelovali u randomiziranim kontroliranim studijama faze III pokazali su da profilaktičke doze heparina smanjuju simptomatski VTE za 40 % bez povećanja rizika od krvarenja u usporedbi s bolesnicima bez profilakse (11, 12). Dvije studije o raku gušterače koje su koristile veće doze LMWH-a (150 IU/kg dalteparina ili 1 mg/kg enoksaparina) tijekom 3 mjeseca u bolesnika koji su primali sustavnu onkološku terapiju pokazali su redukciju rizika bilo kojeg VTE-a i kombinaciju DVT-a i PE-a (11, 13).

Nedavne studije AVERT i CASSINI randomizirale su 574 odnosno 841 bolesnika sa srednje visokim rizikom za VTE (procijenjeni rizik od tromboze 9,6 % tijekom 6 mjeseci korištenjem Khorana rizika /KRS/ 2) na grupu koja je primala placebo i grupu koja je primala inhibitor faktora Xa tijekom 6 mjeseci (14, 15). U studiji AVERT, apiksaban (2,5 mg dva

puta dnevno) bio je povezan s nižom stopom VTE-a (4,2 % naspram 10,2 %; omjer rizika (HR) 0,41, 95 % CI 0,26 – 0,65, NNT = 17) i većom stopom velikoga krvarenja (3,5 % naspram 1,8 %; HR 2,00, 95 % CI 1,01 – 3,95) (14). U studiji CASSINI, rivaroksaban (10 mg) nije postigao značajno smanjenje rizika od VTE-a u odnosu na placebo (6,0 % naspram 8,8 %; HR 0,66, 95 % CI 0,4 – 1,09) sa stopama velikoga krvarenja od 2 % naspram 1 % (HR 1,96, 95% CI 0,59) (15). Nijedna studija nije uključila bolesnike s teškim trombocitopenijama (broj trombocita < 50 000/mm<sup>3</sup>) ili bubrežnom disfunkcijom (klirens kreatinina /CrCl/ < 30 ml/min). Zajedničko donošenje odluka s bolesnikom treba uzeti u obzir korisnost i potencijalni rizik od krvarenja.

Trajanje farmakološke tromboprofilakse u ambulantnih bolesnika s rakom ne može se čvrsto odrediti. Prva 3 mjeseca od dijagnoze i specifičnoga onkološkog liječenja raka obuhvaća uobičajeno razdoblje visokog rizika tijekom kojih se javlja > 50 % epizoda VTE-a. Studije DOAK-a sugeriraju produženu tromboprofilaksu do 6 mjeseci, dok se tromboprofilaksa dulja od 6 mjeseci smatra individualiziranom.

Za bolesnike s rakom, hospitalizirane radi akutne bolesti, LMWH predstavlja sredstvo izbora za VTE tromboprofilaksu. Preporuka farmakološke tromboprofilakse za prevenciju VTE-a za bolničke bolesnike s rakom temelji se na rezultatima velikih kliničkih ispitivanja hospitaliziranih bolesnika.

## Antikoagulantna terapija

### Liječenje VTE-a kod bolesnika s rakom

Liječenje venske tromboembolije kod onkoloških bolesnika prikazano je u tablici 2. (2).

Heparini niske molekularne mase (LMWH): LMWH su dugo bili zlatni standard u liječenju VTE-a kod pacijenata s rakom zbog njihove učinkovitosti i relativno niskog rizika od krvarenja. Oni se primjenjuju supkutano i ne zahtijevaju česte laboratorijske kontrole.

### Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)

DOAK-i su novija klasa antikoagulansa koja uključuje lijekove poput rivaroksabana, apiksabana, dabigatrana i edoksabana. Ovi lijekovi imaju nekoliko prednosti u odnosu na LMWH:

- oralna primjena: DOAK-i se uzimaju oralno, što može biti prikladnije za bolesnike
- manje interakcija: DOAK-i imaju manje interakcija s hranom i drugim lijekovima u usporedbi s varfarinom.

Međutim, DOAK-i također nose određeni rizik:

- veći rizik od gastrointestinalnoga krvarenja: pacijenti s karcinomom gastrointestinalnog trakta mogu imati veći rizik od krvarenja, posebno kod rivaroksabana i edoksabana
- ograničena primjena kod određenih bolesnika: pacijenti s

TABLICA 2. Liječenje venske tromboembolije kod onkoloških bolesnika\*

LIJEK	POČETNO LIJEČENJE	DUGOTRAJNO LIJEČENJE (PRVIH 3 – 6 MJESECI) I PRODULJENO LIJEČENJE > 6 MJESECI
<b>HEPARIN (niskomolekularni, LMWH)</b>		
dalteparin	100 IU/kg tjelesne težine svakih 12 sati ili 200 IU/kg tjelesne težine, jednom dnevno supkutano, prvih 30 dana	150 IU/kg tjelesne težine, jednom dnevno supkutano nakon 30 dana
enoksaparin	100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili 150 IU/kg jednom dnevno	100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili 150 IU/kg jednom dnevno
nadroparin	86 IU/kg svakih 12 sati ili 171 IU/kg jednom dnevno	86 IU/kg svakih 12 sati ili 171 IU/kg jednom dnevno
<b>HEPARIN</b>		
(nefracionirani, UHF)	80 IU/kg i. v. u bolusu, nakon toga 18 IU/kg/h i. v.; prilagoditi doze prema aPTV	–
<b>DOAK</b>		
apiksaban	10 mg svakih 12 sati tijekom 7 dana	5 mg svakih 12 sati
rivaroksaban	15 mg svakih 12 sati tijekom 3 tjedna	20 mg jednom dnevno
<b>ANTAGONISTI vitamina K</b>		
varfarin	–	prilagoditi dozu – INR 2 – 3

\*Potrebno je pratiti bolesnika i prijaviti nuspojave ako se radi o *off label* primjeni lijeka.

LMWH – *Low-Molecular-Weight Heparin*, UHF – *unfractionated heparin*, aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, DOAK – direktni oralni antikoagulansi, INR – *International Normalized Ratio*  
Prilagođeno prema ref. 2.

teškim oštećenjem bubrega ili onih s interakcijama lijekova možda nisu pogodni kandidati za DOAK-e.

Najnovije smjernice preporučuju upotrebu DOAK-a kod bolesnika s rakom, ali s pažljivom procjenom rizika od krvarenja i interakcija s drugim terapijama.

### Varfarin

Iako je varfarin dugo bio osnovni oralni antikoagulans, njegova upotreba kod bolesnika s rakom je ograničena zbog potrebe za čestim laboratorijskim kontrolama i brojnih interakcija s drugim lijekovima.

## Zaključak

Liječenje tromboza kod bolesnika s rakom je kompleksno i zahtijeva individualizirani pristup. Heparini niske molekularne mase još su uvijek prvi izbor kod mnogih pacijenata, ali direktni oralni antikoagulansi postaju sve popularniji zbog svoje praktičnosti. Međutim, odabir antikoagulansa, trajanje terapije i upravljanje posebnim situacijama, poput visokog rizika od krvarenja, zahtijeva temeljitu procjenu i prilagodbu terapije prema specifičnim potrebama svakog bolesnika. Cilj je osigurati maksimalnu zaštitu od tromboze uz minimaliziranje rizika od ozbiljnih nuspojava, poput krvarenja.



## LITERATURA

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Mar;5(3):632-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
2. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F i sur; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023 May;34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.
3. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 2019;179:11-36. doi: 10.1007/978-3-030-20315-3\_2.
4. Debourdeau P, Lamblin A, Debourdeau T, Marcy PY, Vazquez L. Venous thromboembolism associated with central venous catheters in patients with cancer: From pathophysiology to thromboprophylaxis, areas for future studies. *J Thromb Haemost.* 2021 Nov;19(11):2659-2673. doi: 10.1111/jth.15487.
5. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
6. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R i sur. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010 Dec 9;116(24):5377-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.
7. Guo Q, Huang B, Zhao J, Ma Y, Yuan D, Yang Y i sur. Perioperative Pharmacological Thromboprophylaxis in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017 Jun;265(6):1087-1093. doi: 10.1097/SLA.0000000000002074.
8. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yosuiico VE i sur. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 11;7(7):CD009447. doi: 10.1002/14651858.CD009447.pub3. .
9. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanaihara N I sur. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Sep;41(9):1440-8. doi: 10.1111/jog.12740.
10. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R i sur. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2014 Apr;259(4):665-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000000340.
11. Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 18;12(12):CD008500. doi: 10.1002/14651858.CD008500.pub5.
12. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Noble S i sur. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e746-e755. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30293-3.
13. Maraveyas A. Latest advances in preventing thromboembolic disease in the ambulatory oncology patient. *Thromb Res.* 2020 Jul;191 Suppl 1:S91-S98. doi: 10.1016/S0049-3848(20)30404-7.
14. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakakis V, Shivakumar S, Schattner A i sur; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
15. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T i sur; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prim. Luka Simetić, dr. med.  
Klinika za onkologiju KBC-a Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: lsimetic@kbc-zagreb.hr

### PRIMLJENO/RECEIVED:

8. rujna 2024./September 8, 2024

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

27. rujna 2024./September 27, 2024

