



แนวทางการดูแล ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช

Venous Thromboembolism in Gynecologic Cancer:
Recommendation and Management



จัดทำโดย
สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย
พ.ศ. 2557

**คณะกรรมการจัดทำแนวทางการดูแล
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่**

ประธาน:

นายแพทย์วิสิทธิ์ สุภัก์วงศ์กุล (นายกสมาคมมะเร็งรังไข่ไทย)

กรรมการที่ปรึกษา:

ศาสตราจารย์นายแพทย์พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ

ศาสตราจารย์นายแพทย์พลภัทร วจนน์ครินทร์

นายแพทย์ณัฐวุฒิ เสริมสาธน์สวัสดิ์

กรรมการ:

ศาสตราจารย์นายแพทย์จตุพล ศรีสมบุญรัตน์

ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุกฤพรธนา วิไลลักษณ์

นายแพทย์ฉันทวัฒน์ เชนะกุล

นาวาอากาศเอกนายแพทย์ภานนท์ เกษมสานต์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุนิตย์ ธีระศักดิ์วิเชียร

แพทย์หญิงศิริวรรณ ตั้งจิตกมล

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล เบญจาทิบาล

นายแพทย์สมบุญรัตน์ ศรศุภรัตน์

นาวาอากาศโทรองศาสตราจารย์นายแพทย์คมสันต์ สุวรรณฤกษ์

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงประภาพร สุประเสริฐ

นายแพทย์สุเพชร ห้วยแป

พันโทหญิงแพทย์หญิงสุทธิดา อินทรบุรินทร์

คณะกรรมการจัดทำแนวทางการดูแล ภาวะลิ้มเลือดออกหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

กรรมการ:

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รักษาย บุญงาชาติ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชำนาญ เกียรติพิรุณกุล
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอาบอรุณ เลิศจรสุข
นายแพทย์ปิยวัฒน์ เลาวหุตานนท์
แพทย์หญิงชินา ไอฟารัตนพันธ์
แพทย์หญิงณัฐชา พูลเจริญ
ร้อยเอกหญิงแพทย์หญิงปิยะวรรณ ปรียวาทีกุล

กรรมการและเลขานุการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ

คำนำ

เนื่องจากภาวะลิ้มเลือดออกหลอดเลือดดำมีอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช และเป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญทำให้เสียชีวิตแต่ผู้ป่วยสามารถป้องกันได้ สมาคมมะเร็งนรีเวชไทยเห็นควรให้มีการจัดทำคำแนะนำในการดูแลภาวะลิ้มเลือดออกหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชโดยอาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบัน พร้อมด้วยการสนับสนุนทางวิชาการจากผู้เชี่ยวชาญสาขาโลหิตวิทยา และสาขาศัลยกรรมหลอดเลือดมาร่วมให้ความเห็น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เป็นคู่มือสำหรับแพทย์สาขามะเร็งนรีเวชวิทยา และแพทย์สูตินรีเวชทั่วไปที่ต้องทำหัตถการด้านนรีเวชใช้เป็นแนวทางป้องกันภาวะลิ้มเลือดออกหลอดเลือดดำ แนวทางการปฏิบัตินี้มีได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติในปัจจุบัน และมีได้ใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมายแต่อย่างใด



นายแพทย์วิสิทธิ์ สุภัครพงษ์กุล
นายกสมาคมมะเร็งนรีเวชไทย

สารบัญ

นิยาม.....	6
ระบาดวิทยาของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.....	7
ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.....	10
โรคมะเร็งกับการไหลเวียนของเลือด.....	10
โรคมะเร็งกับความผิดปกติของขบวนการแข็งตัวของเลือด.....	11
โรคมะเร็งกับความผิดปกติของผนังหลอดเลือด.....	11
การประเมินปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ.....	14
แนวทางการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.....	17
1. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกของขาและของเชิงกราน.....	17
2. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด.....	18
คำแนะนำในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่ได้รับการผ่าตัด.....	21
ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ.....	21
ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก.....	22
ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป.....	22
ปัจจัยเสี่ยงในการผ่าตัดผ่านกล้อง.....	22
การป้องกันด้วยวิธี mechanical prophylaxis.....	23
Elastic stocking (ES).....	23
Intermittent pneumatic compression (IPC).....	24
การป้องกันโดยใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด.....	24
Unfractionated heparin (UFH).....	25
Low molecular weight heparin (LMWH).....	25
การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.....	26
เอกสารอ้างอิง.....	30

นิยาม

Venous thromboembolism (VTE) ตามศัพท์บัญญัติราชบัณฑิตยสถาน คือ “ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ” หมายถึง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา (Deep vein Thrombosis, DVT) ซึ่งอาจมีผลเสียตามมา โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด (Pulmonary Embolism, PE) ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

หลักฐานทางคลินิกและทางพยาธิได้แสดงให้เห็นว่าภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคมะเร็งที่สำคัญ โดยอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย เจ็บหน้าอก หรือเสียชีวิตจากการที่มีลิ่มเลือดไปอุดตันหลอดเลือดของปอด หรืออาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการเจ็บปวดบวมที่ขา ทำให้คุณภาพของผู้ป่วยชีวิตเลวลง

ความสัมพันธ์ของโรคมะเร็งกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำมีรายงานมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1865 โดย Professor Armand Trousseau ได้บรรยายถึงความสัมพันธ์ทางคลินิกระหว่างภาวะการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic VTE) กับการเกิด occult malignancy ในปี ค.ศ. 1878 Billroth ก็ได้กล่าวถึงการพบเซลล์มะเร็งอยู่ในลิ่มเลือดซึ่งเป็นหลักฐานแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ในช่วง 20-30 ปีหลังนี้ ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำกับโรคมะเร็งได้เพิ่มขึ้นอย่างมาก จากการศึกษาโดยการตรวจศพพบว่าภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำพบได้สูงมากในผู้ป่วยโรคมะเร็ง และเป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 2 ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยร้อยละ 15 ได้รับการวินิจฉัยก่อนเสียชีวิตและร้อยละ 35-50 พบจากการตรวจศพ ผู้ป่วยโรคมะเร็งเกือบทุกรายแม้จะยังไม่มีอาการแสดงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ แต่จะพบว่ามีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นแล้วในพลาสมาของผู้ป่วย มีการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคมะเร็ง

มีระดับของ tissue factor (TF), factor VIIa, thrombin-antithrombin complex (TAT), prothrombin fragment 1+2 (PF 1+2) และ factor XIIa ในพลาสมาสูงกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ระบาดวิทยาของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำอาจเป็นอาการนำของโรคมะเร็งในผู้ป่วยบางราย พบว่าร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำครั้งแรกจะสัมพันธ์กับการที่มีโรคมะเร็งร่วมด้วย นอกจากนี้ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำอาจเป็นภาวะแทรกซ้อนภายหลังการรักษาโรคมะเร็ง ในทางตรงข้ามผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคมะเร็งประมาณ 6 เท่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำร่วมด้วยจะมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำร่วมด้วย

ในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำจะพบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งร่วมด้วยสูงกว่าในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบว่ามีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ 2-4 เท่า นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ไม่ทราบสาเหตุเทียบกับในผู้ป่วยที่ทราบสาเหตุของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (secondary VTE) พบว่าร้อยละ 7.6 ของผู้ป่วยที่เป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ไม่ทราบสาเหตุ จะเกิดโรคมะเร็งขึ้นในระยะเวลา 12 เดือนที่ติดตาม เมื่อเทียบกับร้อยละ 1.9 ในผู้ป่วยที่เป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ทราบสาเหตุ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ไม่ทราบสาเหตุมีอัตราเสี่ยงที่จะเกิดโรคมะเร็งสูงเป็น 9 เท่าของผู้ป่วยที่เป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ทราบสาเหตุ

อัตราเสี่ยงที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะขึ้นกับชนิด ตำแหน่ง และระยะของโรคมะเร็ง การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ และปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การที่ต้องนอนกับเตียงนานๆ หรือการที่เคยมีประวัติภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำมาก่อน **ในผู้ป่วยไทยพบว่าภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ จะพบร่วมกับมะเร็ง (ประมาณร้อยละ 20) โดยมะเร็งนรีเวชพบได้บ่อยที่สุด (ประมาณร้อยละ 40)¹**

จากรายงานของโรงพยาบาลรามาริบัติ ปี 2546-2550 พบความชุกของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่สูงสุด ร้อยละ 8.01 ส่วนในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก พบร้อยละ 7.47 และมะเร็งปากมดลูก พบร้อยละ 3.29 และจากข้อมูลการวิจัยของหน่วยมะเร็งนรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ โดย ผศ.พญ.ชื่นกมล ชรากร และคณะ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ จำนวน 76 ราย อายุเฉลี่ย 54.5 ปี ตรวจพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาแบบมีอาการ (symptomatic DVT) จำนวน 65 ราย (ร้อยละ 85.5) Pelvic vein thrombosis 25 ราย (ร้อยละ 32.9) และพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด 18 ราย (ร้อยละ 23.7) นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ Survival outcome ได้แก่ ระยะเวลาพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำต่ำกว่า 2 ปีจากที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งนรีเวช มะเร็งในระยะแพร่กระจาย (metastases) และการได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่สั้นกว่า 6 เดือน (เฉลี่ย 2.9 เดือน)

การศึกษาของ พญ.ณัฐษา พูลเจริญ ที่หน่วยมะเร็งนรีเวชวิทยา ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบการเกิดอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา ร้อยละ 5.9 ผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ และในจำนวนนี้ ร้อยละ 17.9 มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอดร่วมด้วย

การศึกษาของ ศ.นพ.ประมุข มุทิรากร พบว่า มีผู้ป่วยขาบวมที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาแบบมีอาการในโรงพยาบาลศิริราช ในปี 2549-2552 พบผู้ป่วยใหม่ ปีละ 300 คน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขานั้นไม่ได้เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในคนไทย พบด้วยว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในคนไทยคือ โรคมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งของช่องเชิงกรานพบได้ถึงร้อยละ 50 ได้แก่มะเร็งนรีเวช โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด²

เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่ได้มีการให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในการป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตันแก่ผู้ป่วยทุกรายที่ผ่าตัดรักษามะเร็งนรีเวช ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาในระหว่างผ่าตัดได้ โดยเฉพาะในช่วง 7-14 วันหลังผ่าตัด และยังสามารถพบได้ถึง 30 วันหลังผ่าตัด หรือเกิดขึ้นในระหว่างทำผ่าตัดอยู่ แล้วเกิดเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอดแบบรุนแรง (massive PE) ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในระหว่างการผ่าตัดได้ โดยทั่วไปการพิจารณาให้การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชระหว่างผ่าตัดนั้นต้องมีข้อมูลอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาแบบไม่มีอาการ (asymptomatic DVT) ในผู้ป่วยที่จะมาผ่าตัด ในประเทศตะวันตกนั้นมีรายงานสูงถึงร้อยละ 11-18 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดก่อนผ่าตัด โดยมีอัตราการเสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอดแบบรุนแรงในระหว่างผ่าตัดร้อยละ 1-2.³⁻⁵

การศึกษาของ ดร.นพ.ณัฐวุฒิ เสริมสาธณสวัสดิ์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พบว่าในผู้ป่วยที่เข้ามารักษามะเร็งนรีเวชโดยการผ่าตัด 453 ราย ในระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2554 ถึง พฤษภาคม 2555 พบว่าเป็น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาแบบมีอาการ 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.9 ของผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด และเมื่อมีการคัดเลือกผู้ป่วย 100 ราย ที่ไม่มี

อาการชาบวมหรืออาการแสดงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา มาศึกษาหาความชุกของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาแบบไม่มีอาการในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชไทย โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจหาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ดอปเพล็กซ์ ทั้งระยะก่อนผ่าตัด และหลังผ่าตัด 1-2 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ความชุกของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาแบบไม่มีอาการในระยะก่อนและหลังผ่าตัดรวมกันเท่ากับร้อยละ 7 โดยที่ตรวจพบในระยะก่อนผ่าตัด ร้อยละ 5 และพบอุบัติการณ์หลังผ่าตัด ร้อยละ 2 โดยพบผู้ป่วยสองรายเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาทั้งสองข้าง พบผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอดแบบเฉียบพลัน (Acute PE) ร่วมด้วย โดยผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาทุกรายนั้นพบในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกหรือมะเร็งรังไข่เท่านั้น⁶

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

อาจแบ่งได้ตาม Virchow's triad คือการที่มีการไหลเวียนของเลือดช้าลง การที่เลือดมีการแข็งตัวง่ายกว่าปกติ และการที่มีอันตรายต่อผนังหลอดเลือด ผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจมีความผิดปกติของปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 อย่าง (ตารางที่ 1) ดังนี้คือ

โรคมะเร็งกับการไหลเวียนของเลือด

ผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจจะมีการไหลเวียนของเลือดช้าลงจากการที่ต้องนอนพักอยู่บนเตียงเป็นเวลานานหรือจากการที่ก้อนเนื้ออกกดทับหลอดเลือด เช่น มะเร็งนรีเวชในช่องเชิงกราน นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจมีการเปลี่ยนแปลงของความหนืดของเลือด หรือมีการสร้างหลอดเลือดผิดปกติทำให้การไหลเวียนของเลือดช้าลงซึ่งจะทำให้เกิดลิ่มเลือดง่ายขึ้น

โรคมะเร็งกับความผิดปกติของขบวนการแข็งตัวของเลือด

เซลล์มะเร็งสามารถกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดได้โดยตรง โดยจะ express และหลั่ง tissue factor (TF) และ cancer procoagulant (CP) ซึ่ง TF จะกระตุ้น extrinsic pathway ของขบวนการแข็งตัวของเลือดโดยจะจับกับ factor VIIa เกิดเป็น TF-factor VIIa complex ก่อนที่จะไปกระตุ้น factor X ต่อ ส่วน CP เป็น cysteine protease ซึ่งสามารถกระตุ้น factor X ได้โดยตรง การที่มี TF expression ยังมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ microvessel density และการที่มี expression ของ vascular endothelial growth factor (VEGF) ทั้ง TF และ CP นี้ยังพบว่ามี ความสัมพันธ์กับความสามารถในการกระจายของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้เซลล์มะเร็ง ยังสามารถกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดได้โดยอ้อมโดยจะกระตุ้น mono-nuclear cell ให้สร้างและหลั่งสาร procoagulant หลายอย่าง ดังนั้นการที่มีการ กระตุ้นการแข็งตัวของเลือด การที่มี host inflammatory response การเจริญเติบโต และการกระจายของเซลล์มะเร็งจึงเป็นขบวนการที่มีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด

โรคมะเร็งกับความผิดปกติของผนังหลอดเลือด

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดจะทำให้มีอันตรายต่อผนังหลอดเลือด นอกจากนี้เซลล์มะเร็งบางชนิดยังสามารถทำอันตรายต่อ vascular endothelium โดยตรง endothelial cell อาจถูกกระตุ้นให้สร้างสารพวก procoagulant โดยตรง จาก tumor-specific antigen หรือโดยอ้อมจาก cytokine เช่น interleukin-1, tumor necrosis factor ซึ่งถูกหลั่งจาก immune cell อื่นโดยเป็นการตอบสนองต่อ tumor-related antigen นอกจากนี้ endothelial cell ที่ถูกกระตุ้นจะมี fibrinolytic activity ลดลง มี expression ของ thrombomodulin ลดลง มี expression ของ leukocyte adhesion molecule, platelet-activating factor และ TF เพิ่มขึ้น การเปลี่ยนแปลง ใน adhesion molecule ของ endothelial cell พบว่าอาจมีส่วนทำให้เซลล์มะเร็ง แพร่กระจายเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

Cancer-related factors
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Primary site of cancer ▪ Advanced stage of cancer ▪ Histology ▪ Initial period after diagnosis of cancer (<3 mo, >3-12 mo, >12-36 mo)
Patient-related factors
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Older age ▪ History of venous thromboembolism ▪ Immobility longer than 4 days ▪ Performance status (e.g., Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status) ▪ Comorbid conditions (severe infection or sepsis, renal disease, pulmonary disease, systemic inflammatory disease, arterial thromboembolism) ▪ Hereditary thrombophilia ▪ Race/ethnicity (e.g., African Americans > Caucasians > Hispanics > Asians/Pacific Islanders) ▪ Obesity
Treatment-related factors
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recent major surgery ▪ Hospitalization ▪ Chemotherapy ▪ Hormonal therapy ▪ Antiangiogenic agents (thalidomide, lenalidomide, bevacizumab) ▪ Central venous catheters ▪ Transfusions ▪ Erythropoiesis-stimulating agents
Biomarkers
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Platelet count ($\geq 350,000/\text{mm}^3$) ▪ Leukocyte count ($> 11,000/\text{mm}^3$) ▪ Hemoglobin ($< 10 \text{ g/dL}$) ▪ Tissue factor (antigen expression, circulating microparticles, antigen, or activity) ▪ Soluble P-selectin ($> 51.1 \text{ ng/mL}$) ▪ Factor VIII ▪ Prothrombin fragment F 1 + 2 ($> 358 \text{ pmol/L}$)

นอกจากนี้ในช่วงระหว่างรับการรักษาพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสำหรับรักษาโรคมะเร็งจะมีอัตราเสี่ยงที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำสูง เนื่องจากการผ่าตัดสำหรับโรคมะเร็งมักจะซับซ้อนและใช้เวลานานกว่าการผ่าตัดทั่วไป ผู้ป่วยต้องนอนอยู่กับเตียงภายหลังการผ่าตัดนานกว่า การผ่าตัดอาจทำให้มีอันตรายต่อผนังหลอดเลือดหรืออาจรบกวนต่อก่อนเนื้องอกทำให้มีการหลั่งสาร procoagulant ซึ่งทำให้มีลิ่มเลือดเกิดขึ้น พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ต้องได้รับการผ่าตัดจะมีอัตราเสี่ยงที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำภายหลังการผ่าตัดเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคมะเร็งซึ่งได้รับการผ่าตัดชนิดเดียวกัน การได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำกลไกของการเกิดลิ่มเลือดในระหว่างได้รับการรักษาโรคมะเร็งอาจเกิดจากการปล่อยสาร procoagulant และ cytokine จากเซลล์มะเร็งที่ถูกทำลายจากยาเคมีบำบัด การฉายแสงหรือการผ่าตัด อาจเกิดจากผลของการรักษาที่มีต่อ vascular endothelium และอาจเกิดจากการลดลงของ anticoagulant เช่น protein C, protein S และ antithrombin

การประเมินปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเลือดดำ

การประเมินปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเลือดดำ (VTE risk assessment model) สำหรับผู้ป่วยนอกที่เป็นโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้แสดงในตารางที่ 2⁷

ตารางที่ 2 การประเมินปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเลือดดำ สำหรับผู้ป่วยนอกที่เป็นโรคมะเร็ง⁷

Patient Characteristics	Risk Score
Site of cancer	
very high risk (stomach, pancreas)	2
high risk (bladder, gynecologic, lung, lymphoma, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin < 10 g/L or use of erythropoietin	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11 \times 10^9/L$	1
Body mass index ≥ 35 kg/m ²	1
Risk Classification (score)	2.5-Month VTE Rate, %
Low (0)	0.3
Intermediate (1-2)	2.0
High (≥ 3)	6.7

ปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเลือดดำภายหลังการผ่าตัดหรือต้องได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคมะเร็งได้แสดงในตารางที่ 3 และ 4 ตามลำดับ^{8,9}

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

Risk factor	OR	95% CI
History of venous thromboembolism	6.0	2.1 – 16.8
Anesthesia lasting > 2 hours	4.5	1.1 – 19.0
Bed rest postoperatively > 4 hours	4.4	2.5 – 7.8
Advanced tumor/cancer stage	2.7	1.4 – 5.2
Aged 60 years or older	2.6	1.2 – 5.7

การประเมินปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำมีการนำ Caprini risk assessment model (RAM) มาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชโดยอาศัยภาวะ comorbid และ perioperative risk factors มาคำนวณแต้ม 1 – 5 สามารถนำมาใช้แยกผู้ป่วยตามกลุ่มเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำจากน้อยไปมาก⁹ ดังนี้:

- *Low* (0–1 point) มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ 2%
- *Moderate* (2 points) มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ 10–20%
- *Higher* (3–4 points) มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ 20–40%
- *Highest Risk* (5 or more points) มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ 40–80%

ผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชส่วนใหญ่ (ร้อยละ 92) มักเป็นกลุ่ม Highest risk จึงควรแนะนำให้ใช้ dual prophylaxis ได้แก่ การให้ heparin ร่วมกับ mechanical prophylaxis⁹ (ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อการป้องกัน)

ตารางที่ 4 Caprini risk assessment model (RAM)

<i>Each risk factor represents 1 points</i>	<i>Each risk factor represents 2 points</i>
Age 41–60 years	Age 61–74
Swollen legs (current)	Arthroscopic surgery
Varicose veins	Malignancy (present or previous)
Obesity (BMI > 25)	Laparoscopic surgery (> 45 min)
Minor surgery planned	Patient confined to bed (> 72 h)
Sepsis (< 1 month)	Immobilizing plaster cast (< 1 month)
Acute myocardial infarction	Central venous access
Congestive heart failure (< 1 month)	Major surgery (> 45 min)
Medical patient currently at bed rest	
History of prior major surgery (< 1 month)	<i>Each risk factor represents 3 points</i>
History of inflammatory bowel disease	Age 75 or older
Abnormal pulmonary function (COPD)	History of DVT/PE
Serious lung disease including pneumonia (< 1 month)	Positive factor V Leiden
Oral contraceptives or hormone replacement therapy	Elevated serum homocysteine
Pregnancy or postpartum (< 1 month)	Heparin-induced thrombocytopenia
History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (> 3), premature birth with txemia or growth-restricted infant	Elevated anticardiolipin antibodies
	Positive Prothrombin 20210A
	Positive lupus anticoagulant
	Other congenital or acquired thrombophilia
<i>Each risk factor represents 5 points</i>	
Stroke (< 1 month)	
Multiple trauma (< 1 month)	
Elective major lower extremity arthroplasty	
Hip, pelvis, or leg fracture (< 1 month)	
Acute spinal cord injury (paralysis) (< 1 month)	

แนวทางการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

1. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกของขาและของเชิงกราน

อาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกายและการตรวจด้วยวิธีพิเศษอื่นๆ ต้องนึกถึงภาวะนี้ไว้เสมอในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา แต่การวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา โดยอาศัยอาการทางคลินิกอย่างเดียวพบว่ามีความไวและความจำเพาะต่ำ เนื่องจากผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาหลายรายไม่มีอาการแสดง ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการคล้ายภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา เช่น อาการปวดบวมขาในผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งอาจเกิดจากการที่หลอดเลือดดำหรือทางเดินน้ำเหลืองถูกกดทับจากก้อนมะเร็ง ดังนั้นผู้ป่วยที่สงสัยจะเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา จึงควรได้รับการพิสูจน์โดย objective test เสมอ วิธีการตรวจสอบที่ทำได้กันในปัจจุบัน ได้แก่

Venous ultrasound เป็นการตรวจแบบ noninvasive เพื่อดู compressibility ของหลอดเลือดดำตั้งแต่ common femoral vein ลงมาจนถึงส่วนปลายของ popliteal vein การตรวจโดยวิธีนี้มีความไวและความจำเพาะสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ต้นขา (proximal DVT) ที่มีอาการ (ร้อยละ 95 และ 96 ตามลำดับ) ในปัจจุบันจึงนิยมใช้เป็นการตรวจอย่างแรกในการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา

ในผู้ป่วยที่มีเฉพาะภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกของขาบริเวณน่อง (distal DVT) พบว่าความไวของการตรวจโดยวิธีนี้จะต่ำ (ประมาณร้อยละ 73) เนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกของขาบริเวณน่องจะมีการอุดตันของหลอดเลือดดำมากขึ้น มักจะเกิดภายในสัปดาห์แรกหลังมีอาการ จึงแนะนำให้ทำการตรวจซ้ำอีกครั้งใน 1 สัปดาห์ต่อมา

Venography ถือเป็นบรรทัดฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา คือพบมี intraluminal filling defect แต่มีข้อเสียคือเป็นการตรวจที่ invasive รังสีแพทย์ต้องมีความชำนาญสูง ผู้ป่วยอาจแพ้สารทึบที่ใช้ในการตรวจ หรือเกิดภาวะ phlebitis ตามมา

การตรวจดูสารในเลือดที่เป็นผลจากการที่มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นในร่างกาย เช่น การตรวจหา D-dimer ซึ่งเป็น degradation product ของ cross-linked fibrin พบว่าไม่จำเพาะ โดยอาจเพิ่มขึ้นในภาวะอื่น เช่น ภายหลังการผ่าตัด ภายหลังเลือดออก trauma โรคมะเร็ง และ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคมะเร็งก็มักจะมีระดับของ D-dimer สูงขึ้นอยู่แล้ว ดังนั้นจึงนิยมใช้ในแง่ **ลบ** มากกว่ายืนยันการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา และ **ไม่แนะนำ** ให้ส่งตรวจในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่สงสัยจะมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา

2. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด

การวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอดโดยอาศัยอาการและอาการแสดง การตรวจ chest x-ray การตรวจคลื่นหัวใจและ arterial blood gas พบว่าไม่มีความจำเพาะ แต่อาจช่วยวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไป วิธีการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอดที่ทำกันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่

Computerized tomography (CT) การตรวจด้วยเครื่อง CT ธรรมดาไม่เหมาะสมที่จะใช้วินิจฉัย เนื่องจากไม่สามารถเห็น filling defect ใน pulmonary artery ด้วยสารทึบแสงภายในระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจเนื่องจากสีจะเจือจางไปก่อน นอกจากนี้ยังมีปัญหาเนื่องจากการเคลื่อนไหวหรือการหายใจของผู้ป่วยซึ่งอาจทำให้การแปลผลผิด ปัญหาเหล่านี้สามารถแก้ไขได้โดยใช้ helical CT (spiral

หรือ continuous volume CT) ซึ่งสามารถถ่ายภาพได้ภายในเวลา 20 วินาที ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลั้นหายใจนานกว่า 20 วินาทีอาจใช้ electron beam (Ultrafast) CT ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง การส่งตรวจ CT ยังอาจช่วยให้เห็นถึงการกระจายของโรคมะเร็งในช่องทรวงอกและช่องท้องได้

มีการศึกษาพบว่า contrast-enhanced helical CT มีความไวร้อยละ 72 และความจำเพาะร้อยละ 95 ในการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอด เมื่อเทียบกับ pulmonary angiogram สำหรับภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอดใน central pulmonary artery (ระดับ main ถึง segmental branch) พบว่าการใช้ helical CT มีความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 94 ส่วนภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอดใน subsegmental pulmonary artery พบว่ามีความไวเพียงร้อยละ 13 ดังนั้นในรายที่ helical CT ให้ผลลบจึงไม่สามารถตัดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอดใน subsegmental pulmonary artery ออกไปได้ อาจจะต้องส่งการตรวจอย่างอื่นเพิ่มเติม เช่น pulmonary angiogram ในรายที่ยังสงสัย

Ventilation-perfusion lung scan เป็นการตรวจแบบ noninvasive ถ้าพบว่า perfusion scan ปกติจะตัดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอดออกไปได้โดยไม่จำเป็นต้องทำ ventilation scan แต่การพบมี perfusion defect จะไม่จำเพาะสำหรับภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอด โดยพบว่าประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่มีภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอด โอกาสที่ perfusion defect จะเกิดจากภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอดขึ้นกับขนาด รูปร่าง จำนวนของ perfusion defect และการที่มี ventilation scan ปกติ (mismatched defect) พบว่าถ้ามี “high-probability” defect หรือ mismatched segmental perfusion defect 1 ตำแหน่งจะมีโอกาสเป็นภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอด ประมาณร้อยละ 80 แต่ถ้าพบมี mismatched defect ตั้งแต่ 3 ตำแหน่งขึ้นไปจะมีโอกาสเป็นภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดที่ปอดมากกว่า ร้อยละ 90

Pulmonary angiogram จัดเป็นบรรทัดฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรค การเปลี่ยนแปลงที่ใช้ในการวินิจฉัย คือพบมี intraluminal filling defect ใน pulmonary artery แต่ข้อเสียคือเป็นการตรวจที่ invasive ต้องอาศัยความชำนาญในการทำ และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

จากข้อมูลดังกล่าวมา แนวทางในการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ มีดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยว่าจะมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา ให้ส่งตรวจ venous ultrasound ถ้าได้ผลบวกและลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกของขา ก็ให้การรักษาได้เลย ถ้าได้ผลลบแต่อาการทางคลินิกเข้าได้กับภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา ให้ทำ venogram หรือทำ venous ultrasound ซ้ำในวันที่ 7

2. ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยว่าจะมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด ให้ส่งตรวจ helical CT หรือ ventilation-perfusion lung scan ถ้าได้ผลเป็น high probability ร่วมกับมี moderate/high clinical suspicion ก็ให้การวินิจฉัยได้เลย ในสถานที่ที่ไม่สามารถส่งตรวจ CT หรือ ventilation-perfusion lung scan อาจส่งตรวจ venous ultrasound ของขาทั้งสองข้าง ถ้าพบมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา ร่วมกับมีอาการแสดงที่สงสัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด ก็ให้การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันดำไปได้เลย

คำแนะนำในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็ง บริเวณที่ได้รับการผ่าตัด

1. ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ โดยเฉพาะมะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ (major surgery) ถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ แพทย์ควรพิจารณาใช้การป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำโดยวิธีใดวิธีหนึ่งหรือหลายวิธีร่วมกัน¹⁰⁻¹³

2. แพทย์ควรประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากโรคมะเร็งเองและการผ่าตัดใหญ่ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำแล้ว ปัจจัยอื่นๆที่พบร่วมด้วยและมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำขึ้นไปอีก^{10,12} ได้แก่

- 2.1 มะเร็งรังไข่ หรือ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มีความเสี่ยงสูงกว่ามะเร็งปากมดลูก
- 2.2 อายุมากกว่า 60 ปี
- 2.3 เคยมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำมาก่อน
- 2.4 นอนอยู่กับเตียง (immobilization) ไม่สามารถลุกเดินได้นานกว่า 3 วัน
- 2.5 ผู้ป่วยที่อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก/ตร ม)

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหลายอย่างในคนเดียว อาจพิจารณาใช้การป้องกันหลายวิธีร่วมกัน เช่น การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับ mechanical prophylaxis ซึ่งสามารถลดอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำลงได้อีกร้อยละ 60 เมื่อเทียบกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเดียว¹⁰ หรือให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลาสั้นขึ้นเป็น 4 สัปดาห์ (extended prophylaxis)

3. แพทย์ควรประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อเลือกใช้วิธีการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำให้เหมาะสม¹⁰ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสูงควรเลือกใช้วิธี mechanical prophylaxis แทนการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ได้แก่

3.1 ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกอยู่ (active bleeding) เคยมีประวัติเลือดออกมากมาก่อน มีภาวะเลือดออกง่าย โรคตับแข็ง ไตวาย เกิดเลือดต่ำ โรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ มีการเจาะ spinal หรือ epidural (ก่อนการเจาะ 4 ชั่วโมงจนถึงหลังเจาะ 12 ชั่วโมง ไม่ควรได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด) ได้ยาต้านเกล็ดเลือด หรือ ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent)

3.2 ปัจจัยเสี่ยงในการผ่าตัดผ่านกล้อง

การผ่าตัดผ่านกล้องหรือ Minimally Invasive Surgery (MIS) ได้แก่ Laparoscopic surgery และ Robotic surgery กำลังมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ได้แก่ หรือ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งปากมดลูก ตลอดจนมะเร็งรังไข่ เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง โดยมักเสียเลือดน้อยกว่า สามารถหลีกเลี่ยงการใช้เครื่องมือที่อาจทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อ เช่น deep retractor ตลอดจนมีความเจ็บปวดหลังผ่าตัดน้อยกว่า อยู่ในโรงพยาบาลสั้นกว่า ฟื้นตัวเร็วกว่า สามารถลุกเดินได้เร็ว

อุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำภายหลังการผ่าตัดผ่านกล้องพบน้อยกว่าการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง กล่าวคือ ไม่เกินร้อยละ 2 จากการศึกษาส่วนใหญ่ ซึ่งเป็นแบบการศึกษาย้อนหลัง (retrospective)¹⁴⁻¹⁸ ผู้ป่วยกลุ่มนี้บางส่วนได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับ mechanical prophylaxis อย่างไรก็ตามแม้อุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำภายหลังการผ่าตัดผ่านกล้องจะพบน้อย ACOG ยังคงแนะนำให้ดูแลป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำภายหลัง

การผ่าตัดผ่านกล้องไม่แตกต่างจากการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง¹⁴ คำแนะนำดังกล่าวใช้ ข้อมูลการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำจากการผ่าตัดเปิดหน้าท้องเป็นส่วน ใหญ่ ส่วน ACCP ไม่แนะนำให้ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำโดยการใส่ยา ต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการผ่าตัดผ่านกล้อง ควรพิจารณา ให้เฉพาะในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆร่วมด้วย¹⁰ จึงยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดเนื่องจากยังไม่ มีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) ขนาดใหญ่ อย่างไรก็ตามความเห็นส่วนใหญ่ แนะนำให้พิจารณาป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำโดยการใส่ยาต้าน การแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดผ่านกล้องเฉพาะในรายที่มีปัจจัยเสี่ยง สำคัญอื่นๆร่วมด้วย เช่น morbid obesity หรือการผ่าตัดนานกว่า 3 ชั่วโมง เป็นต้น

4. การป้องกันด้วยวิธี mechanical prophylaxis ใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อ ภาวะเลือดออก เพราะการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า mechanical prophylaxis ได้ผลในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำดีกว่า low molecular weight heparin (LMWH) แต่ก็มีภาวะเลือดออกน้อยกว่าอย่างมี นัยสำคัญ¹⁰ การป้องกันวิธี mechanical prophylaxis มี 2 วิธี คือ

4.1 Elastic stocking (ES) สามารถลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด ต่ำลงได้ร้อยละ 65^{10,19} ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิดไม่มีอาการ ไม่มีข้อมูลเพียงพอของ ผลลัพธ์ในด้านหลอดเลือดดำอุดตันแบบมีอาการ หลอดเลือดดำที่ปอด หรือ อัตรา ตาย¹⁰ การศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองพบว่าการใช้ elastic stocking รัดสูง ถึงต้นขาได้ผลในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำดีกว่าการรัดสูงถึงแค่ เข่า ร้อยละ 31²⁰ แต่ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชโดยตรง โดย stocking ที่ถูกต้อง จะรัดแน่นตรงข้อเท้า (ตำแหน่งข้อเท้าควรรัดด้วยแรงดันไม่น้อยกว่า 30-40 มิลลิเมตรปรอท) ถัารัดผิดที่ เช่น การรัดแน่นที่เข่าหรือต้นขาอาจทำให้เลือดเดินได้ น้อยลงเกิดผลเสียมากกว่าผลดี ผลข้างเคียงของ stocking คือการเกิดผิวน้ำบริเวณ

ที่รัดแตกได้ร้อยละ 5.1 เมื่อ เทียบกับ ร้อยละ 1.3 ในกลุ่มควบคุม¹⁰ การใส่ ES แนะนำให้ใส่จนกว่าผู้ป่วยลุกเดินได้ปกติ

4.2 Intermittent pneumatic compression (IPC) สามารถลดการเกิดภาวะ ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขาทั้งหมด (total deep vein thrombosis) และ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ต้นขา (proximal deep vein thrombosis) ลงได้ร้อยละ 60 และ 50 ตามลำดับแต่ไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด หรือ อัตราตาย¹⁰ การศึกษาแบบสุ่ม (randomized control trial) ในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่ได้รับการผ่าตัด พบว่า IPC มีประสิทธิภาพเท่ากับ LMWH ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำและ มีภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกัน²¹ การใช้ IPC ควรใช้ให้ได้ถึง 22 ชั่วโมงต่อวัน จนกว่าผู้ป่วยจะสามารถ ลุกเดินได้ปกติ แต่ในเวชปฏิบัติผู้ป่วยอาจเกิดความรำคาญทำให้ไม่ได้ใช้เท่าเวลาที่ ควร¹⁰

5. การป้องกันโดยใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

เป็นวิธีที่ควรใช้เป็นอันดับแรก เพราะมีหลักฐานเชิงประจักษ์มารวมทั้ง meta-analysis ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชโดยตรง^{22,23} มีหลักฐานว่าลดอัตราการ เสียชีวิตจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด¹⁰ และได้รับการแนะนำโดย แนวทางปฏิบัติทั้งหมดในต่างประเทศ¹⁰⁻¹³ มียา 2 ชนิดที่แนะนำให้ใช้ คือ unfractionated heparin (UFH) และ low molecular weight heparin (LMWH) การศึกษาแบบสุ่มหลายชิ้นรวมทั้งแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการ ผ่าตัดพบว่า UFH วันละ 3 ครั้ง (ทุก 8 ชั่วโมง) มีประสิทธิภาพเท่ากับ LMWH วันละ ครั้ง โดยภาวะเลือดออกไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁴⁻²⁷ ส่วน UFH วันละ 2 ครั้ง (ทุก 12 ชั่วโมง) มีประสิทธิภาพดีต่อยกว่า LMWH โดยการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็ง นรีเวชก็ได้ผลเช่นเดียวกัน^{3,27}

5.1 Unfractionated heparin (UFH) การใช้ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดดำในช่วงผ่าตัด พบว่าสามารถลดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ ปอด ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอดจนเสียชีวิต และ อัตราตาย ได้ร้อยละ 41 48 และ 18 ตามลำดับ แต่มีภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นร้อยละ 57¹⁰

5.2 Low molecular weight heparin (LMWH) การใช้ป้องกันภาวะลิ่ม เลือดอุดตันหลอดเลือดดำในช่วงผ่าตัด พบว่าสามารถลดหลอดเลือดดำที่มีอาการร้อยละ 70 และลดอัตราตายร้อยละ 46 แต่มีโอกาสเกิดเลือดออกเพิ่มขึ้นเท่าตัว¹⁰

ขนาดยาที่มีในประเทศไทยและความถี่ในการให้แสดงไว้ใน ตารางที่ 5 สามารถให้ยาตั้งแต่ก่อนผ่าตัด 12 ชั่วโมง หรือเริ่มให้หลังผ่าตัด 12-24 ชั่วโมงเมื่อไม่มีเลือดออก โดยการฉีดเข้าทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ควรหลีกเลี่ยงการฉีด ใกล้กับแผลผ่าตัดเพราะอาจทำให้เกิดเลือดออกที่แผลผ่าตัดได้ ต้องระวังไม่ให้ฉีดลึก ถึงชั้นกล้ามเนื้อเพราะอาจทำให้เกิดเลือดออกในชั้นกล้ามเนื้อที่ฉีดได้

ระยะเวลาที่ให้ยา 7-10 วัน หรือจนผู้ป่วยสามารถเดินได้ปกติ มีการศึกษา แบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ LMWH เป็นเวลา 7-10 วันเทียบกับ 4 สัปดาห์ (extended prophylaxis) พบว่าการให้ LMWH ยาวนานขึ้นสามารถลดการเกิด ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัด^{10,28} แต่ส่วนใหญ่ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่เกิดขึ้นเป็นชนิดไม่มีอาการ และมี อัตราการเกิดเลือดออกเพิ่มขึ้นได้ จึงพิจารณาให้ extended prophylaxis เฉพาะใน ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำสูงมากจากการมีปัจจัยเสี่ยง ต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำหลายปัจจัยร่วมกันและมีความเสี่ยงต่อภาวะ เลือดออกต่ำ

ตารางที่ 5 ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่

Anticoagulant	Dosage
Unfractionated heparin	5,000 IU Sc q 8 hr
Tinzaparin	4,500 IU Sc OD
Enoxaparin	40 mg Sc OD

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

หลักการรักษามะเร็งลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในระยะแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะคล้ายกับผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำซึ่งไม่มีโรคมะเร็ง แต่อาจจะยุ่งยากกว่าเนื่องจากอาจต้องหยุดยา anticoagulant ถ้ามีปัญหาเกร็ดเลือดต่ำหลังให้ยาเคมีบำบัดหรือถ้าต้องทำการผ่าตัด นอกจากนี้การติดตามค่า Prothrombin time (PT) จะลำบากกว่าเนื่องจากผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจรับประทานอาหารได้น้อย มีการติดเชื้อ มีปัญหาทางตับหรือต้องใช้อาหารอื่นร่วมด้วยทำให้ค่า PT แกว่งได้มากซึ่งจะมีผลเสียคือถ้าค่า PT ยาวเกินไปอาจเกิดปัญหาเลือดออกง่ายหรือถ้าค่า PT สั้นเกินไปอาจทำให้มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำซ้ำ

โดยทั่วไปจะเริ่มต้นโดยการให้ UFH หรือ LMWH ข้อดีของการใช้ LMWH คือไม่ต้องเจาะเลือดเพื่อตรวจ aPTT สามารถฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 1-2 ครั้ง ดังนั้นในผู้ป่วยบางรายอาจพิจารณาให้การรักษาเป็นแบบผู้ป่วยนอกได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งบางรายอาจเกิดภาวะ heparin resistance คือต้องใช้ UFH ในขนาดสูงกว่า 40,000 ยูนิตต่อวันเนื่องจาก UFH จะจับกับโปรตีนต่างๆ ในเลือดมากกว่า LMWH เราสามารถเริ่ม warfarin ในวันแรกหลังให้ heparin โดยมักเริ่มที่ขนาด 3-5 มิลลิกรัมต่อวันแล้วปรับขนาดของยาให้ค่า INR อยู่ระหว่าง 2.0-3.0 หยุด

heparin หลังจากที่ได้ heparin และ warfarin อย่างน้อย 4-5 วัน เมื่อค่า INR ตั้งแต่ 2.0 ขึ้นไปเป็นเวลา 2 วันติดต่อกัน

ส่วนระยะเวลาที่จะให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดนั้น เราจะให้จนกระทั่งโรคมะเร็งได้รับการรักษาหายขาดและหยุดยาเคมีบำบัดแล้วหลังจากที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 3-6 เดือน ในผู้ป่วยที่ยังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอยู่หรือในผู้ป่วยที่โรคมะเร็งกระจายไปมากเราจะคงต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อไปเนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำซ้ำสูง นอกจากนี้จะมีข้อห้ามในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ตารางที่ 6)²⁹⁻³¹

เนื่องจากการให้ warfarin มีข้อเสียคือต้องเจาะเลือดตรวจบ่อย มี onset และ clearance ของยาช้า มี therapeutic window แคบ นอกจากนี้การใช้ warfarin เป็นเวลานานในผู้ป่วยโรคมะเร็ง พบว่ามีอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำซ้ำ และภาวะเลือดออกได้สูงถึงร้อยละ 21 และ 12 ต่อปีตามลำดับ ในระยะหลังจึงมีการศึกษาซึ่งใช้ LMWH เป็น long-term anticoagulant แทน เนื่องจากมีข้อดีกว่าคือไม่ต้องเจาะเลือดตรวจ มี onset และ clearance ของยาเร็วกว่า สามารถทำนายการตอบสนองต่อยาได้ค่อนข้างแน่นอน นอกจากนี้ยังใช้ได้ผลในผู้ป่วยที่มี warfarin resistance มีการศึกษาพบว่าการใช้ long-term LMWH ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำจะมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำซ้ำต่ำกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin (ตารางที่ 7)³²⁻³⁵

ตารางที่ 6 Consensus guidelines on treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism in patients with cancer

	ACCP 2012 ²⁹	NCCN 2013 ³⁰	ASCO 2013 ³¹
Initial/acute treatment	<ul style="list-style-type: none"> ● Not addressed in cancer patients 	<ul style="list-style-type: none"> ● LMWH <ul style="list-style-type: none"> - Dalteparin 200 U/kg OD - Enoxaparin 1 mg/kg BID - Tinzaparin 175 U/kg OD Fondaparinux 5 mg (<50 kg), 7.5 mg (50-100 kg) or 10 mg (>100 kg) OD ● APTT-adjusted UFH infusion 	<ul style="list-style-type: none"> ● LMWH is preferred for initial 5-10 days of treatment in patients with a CrCl > 30 mL/min
Long-term treatment	<ul style="list-style-type: none"> ● LMWH preferred over VKA [2B]* ● In patients not treated with LMWH, VKA therapy is preferred over dabigatran or rivaroxaban [2C]* Patients receiving extended therapy should continue with the same agent used for the first 3 months of treatment [2C]* 	<ul style="list-style-type: none"> ● LMWH is preferred for first 6 months as monotherapy without warfarin in patients with proximal DVT or PE and metastatic or advanced cancer ● Warfarin 2.5-5 mg every day initially with subsequent dosing based on INR value targeted at 2-3 	<ul style="list-style-type: none"> ● LMWH is preferred for long-term therapy ● VKAs (target INR 2-3) are acceptable for long-term therapy if LMWH is not available
Duration of treatment	<ul style="list-style-type: none"> ● Extended anticoagulant therapy is preferred over 3 months of treatment [2B]* 	<ul style="list-style-type: none"> ● Minimum 3 months ● Indefinite anticoagulant if active cancer or persistent risk factors 	<ul style="list-style-type: none"> ● At least 6 months duration ● Extended anticoagulation with LMWH or VKA may be considered beyond 6 months for patients with metastatic disease or patients who are receiving chemotherapy

ACCP = American college of chest Physicians; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; ASCO = American Society of Clinical Oncology; LMWH = low molecular weight heparin; OD = once daily dosing; BID = twice daily dosing; CrCl = creatinine clearance; and VKA = vitamin K antagonist.

*ACCP adaptation of the Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group evidence based recommendations: 2B-weak recommendation, moderate-quality evidence, 2C-weak recommendation, low- or very-low-quality evidence.

ตารางที่ 7 Randomized controlled trials for cancer-related venous thromboembolism (VTE)

Trial	Patients (n)	Regimen		Duration of treatment	Outcome	Incidences					
		Study	Control			Study (%)	Control (%)	p Value	Study (%)	Control (%)	p Value
Meyer et al, 2002 ³²	146	Enoxaparin 1.5 mg/kg daily	Enoxaparin 1.5 mg/kg daily for 5-7 days, then warfarin at INR 2-3	3 Months	Combined recurrent VTE and hemorrhage	10.5 ^a	21.1 ^a	0.09 ^a	7.0	16.0	0.09
Lee et al, 2003 ³³	672	Dalteparin 200 IU/kg daily for 1 month, then 150 IU/kg daily for 5 months	Dalteparin 200 IU/kg daily for 5-7 days, then warfarin at INR 2-3	As described in "Regimen"	Recurrent VTE	9.0	17.0	0.002	6	4	0.27
Hull et al, 2006 ³⁴	200	Tinzaparin 175 IU/kg daily	UFH infusion then warfarin at INR 2-3	3 Months	Recurrent VTE	6.0 ^b 7.0 ^c	10.0 ^b 16.0 ^c	>0.05 ^b 0.044 ^c	7.0	7.0	>0.05
Deitcher et al, 2006 ³⁵	122	Enoxaparin 1 mg/kg twice daily, then 1.0 mg/kg daily or 1.5 mg/kg daily	Enoxaparin 1 mg/kg twice daily, then warfarin at INR 2-3	5 Days at twice daily, then 6 months	Recurrent VTE	6.9 (1 mg), 6.3 (1.5 mg)	10.00	>0.05	6.5 (1 mg), 11.1 (1.5 mg)	2.90	>0.05

^aCombined 3-month incidence of patients with either recurrent venous thromboembolism or major bleeding.

VTE = venous thromboembolism; INR = international normalized ratio.

^b3-Month incidence of patients with recurrent venous thromboembolism.

^c12-Month incidence of patients with recurrent venous thromboembolism.



เอกสารอ้างอิง

1. Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Aryurachai K, Archararit N, Rachakom B, Atamasirikul K, et al. Risk factors of venous thromboembolism in Thai patients. *Int J Hematol* 2007; 86: 397-402.
2. Mutirangura P, Ruengsethakit C, Wongwanit C. Epidemiologic analysis of proximal deep vein thrombosis in Thai patients: malignancy, the predominant etiologic factor. *Int J Angiol* 2004; 13: 81-3.
3. Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw W, Creasman WT. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145(5): 606-13.
4. Clark-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, Soper JT, Creasman WT, Coleman RE. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75(4): 684-9.
5. Martino MA, Borges E, Williamson E, Siegfried S, Cantor AB, Lancaster J, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 2006; 107(3): 666-71.
6. Sermsathanasawadi N, Thangrod R, Hongku K, Wongwanit C, Ruangsetakit C, Chinsakchai K, et al. Prevalence of perioperative asymptomatic proximal deep vein thrombosis in Thai gynecologic cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2014; 97(2): 153-8.
7. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.

8. Tagalakis V, Wharin C, Kahn SR. Comprehensive update on the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 127-40.
9. Stroud W, Whitworth JM, Miklic M, Schneider KE, Finan MA, Scalici J, et al. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 160-3.
10. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e227S-77S.
11. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; North American Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale du Phlebologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19(2): 116-231.
12. Bang SM, Jang MJ, Kim KH, Yhim HY, Kim YK, Nam SH, et al. Prevention of venous thromboembolism, 2nd edition: Korean Society of Thrombosis and Hemostasis Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *J Korean Med Sci* 2014; 29(2): 164-71.
13. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 56-70.

14. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. ACOG Practice Bulletin No. 84. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 429–40.
15. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, R.S. Mannel, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5331–6.
16. Bouchard-Fortier G, Geerts WH, Covens A, Vicus D, Kupets R, Gien LT. Is venous thromboprophylaxis necessary in patients undergoing minimally invasive surgery for a gynecologic malignancy? *Gynecol Oncol* 2014 May 27. pii: S0090-8258(14)00972-X. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.012.
17. Ramirez PT, Nick AM, Frumovitz M, Schmeler KM. Venous thromboembolic events in minimally invasive gynecologic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20: 766-9.
18. Kumar S, Al-Wahab Z, Sarangi S, Woelk J, Morris R, Munkarah A, et al. Risk of postoperative venous thromboembolism after minimally invasive surgery for endometrial and cervical cancer is low: a multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 130: 207-12.
19. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD001484.
20. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153(9): 553-62.

21. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98(6): 989-95.
22. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105(3): 813-9.
23. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaeco-logical surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003679.
24. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicenter trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099–103.
25. Baykal C, Al A, Demirtas E, Ayhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomized prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 127–30.
26. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, et al. Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery. *Ann Surg* 2001; 233: 438–44.
27. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative

- thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1261–9.
28. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD004318.
 29. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e419S-94S.
 30. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology Venous Thromboembolic Disease version 2.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Accessed August 27, 2013.
 31. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189-204.
 32. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
 33. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thrombo-

embolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.

34. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. LITE Trial Investigators. Long term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72.
35. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J on behalf of the ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 389-96.