

Mariusz Sanocki

ROZPRAWA DOKTORSKA

***Profilaktyka pierwotna zakrzepicy żył  
głębokich przy użyciu heparyny  
drobnocząsteczkowej  
w raku jajnika***

Promotor

Prof. dr hab. Zbigniew Krasieński

Poznań 2013

## SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DD – d-dimer

chn – choroba nowotworowa

LMWH – heparyny drobnocząsteczkowe

rj – rak jajnika

żchzz – żylną chorobą zatorowo-zakrzepową

zzg – zakrzepica żył głębokich

## Spis treści

<b>WSTĘP .....</b>	<b>4</b>
UKRYTE NOWOTWORY A ŻYLNĄ CHOROBAŻ ZATOROWO-ZAKRZEPOWA.....	6
ŻYLNĄ CHOROBAŻ ZATOROWO-ZAKRZEPOWA U CHORYCH Z ROZPOZNANYM NOWOTWOREM I W TRAKCIE LECZENIA ONKOLOGICZNEGO .....	8
PATOMECHANIZM POWIKŁAŃ ZATOROWO-ZAKRZEPOWYCH U CHORYCH Z NOWOTWORAMI ZŁOŚLIWYMI....	12
EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA ŻYLNEJ CHOROBY ZATOROWO-ZAKRZEPOWEJ U CHORYCH Z NOWOTWORAMI ZŁOŚLIWYMI. ....	14
PROFILAKTYKA PRZECIWKRZEPOWA U CHORYCH Z NOWOTWORAMI ZŁOŚLIWYMI .....	19
BADANIA LABORATORYJNE UKŁADU KRZEPNIĘCIA U CHORYCH Z NOWOTWORAMI ZŁOŚLIWYMI.....	23
<b>CEL .....</b>	<b>25</b>
<b>MATERIAŁ I METODA .....</b>	<b>26</b>
KRYTERIA WYKLUCZENIA Z BADANIA .....	30
ANALIZA STATYSTYCZNA.....	31
<b>WYNIKI.....</b>	<b>34</b>
<b>OMÓWIENIE .....</b>	<b>39</b>
<b>WNIOSKI.....</b>	<b>45</b>
<b>STERESZCZENIE .....</b>	<b>47</b>
<b>STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM .....</b>	<b>50</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>53</b>

## WSTĘP

Publikacja Armand Troussou, w której opisany został związek między występowaniem nowotworów przewodu pokarmowego a żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (żchzz) została opublikowana prawie 150 lat temu (1). Sądzono wówczas, że jest on związany z rakiem przewodu pokarmowego, choć obecnie wiemy, że występuje praktycznie we wszystkich lokalizacjach choroby nowotworowej (chn). O tym fenomenie wiemy dziś znacznie więcej, choć wciąż odkrywane są nowe zależności. U chorych z żchzz często wykrywane są nowotwory, zakrzepica zaś występuje częściej u pacjentów z chorobą nowotworową, niosąc za sobą istotne klinicznie konsekwencje. Zakrzepica żył głębokich (zżg) może być powikłaniem jak również w znacznym stopniu utrudnieniem leczenia onkologicznego. (nasza praca onkolo). Zależności pomiędzy różnymi sposobami leczenia przeciwnowotworowego a żchzz przedstawiono schematycznie na rycinie nr 1.

### Leczenie onkologiczne a zakrzepica



Rycina 1. Schemat zależności między leczeniem onkologicznym a powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi.

Postęp, jaki dokonał się w ostatnim czasie w leczeniu nowotworów, jest ogromny. Jednym z ubocznych efektów wdrażania nowych schematów terapii w onkologii jest przesunięcie na dalszy plan innych zagadnień związanych pośrednio z chorobą zasadniczą, w tym również zchzz. Niestety część onkologów nie dostrzega problemu występowania zżg, jej negatywnego wpływu na chorych nowotworowych i nie zna wyników danych badań dotyczących leczenia tej choroby w grupie pacjentów z chn. Badania wskazują, że tylko ok. połowa chorych onkologicznych, u których wskazana jest profilaktyka otrzymuje preparaty przeciwwkrzepliwe (2,3,4). Wydaje się, że profilaktyka jest stosowana w sposób zdecydowanie niedostateczny. Za przykład mogą posłużyć wyniki jednego z badań. Wykazano w nim, że objętych nią zostało tylko niecałe 5% chorych, u których były wskazania do jej przeprowadzenia (5). Być może samo wydawanie przez różne towarzystwa zaleceń czy rekomendacji jest niewystarczającym do zmiany rutynowego postępowania.

## ***Ukryte nowotwory a żylna chorobą zatorowo-zakrzepowa***

W wielu badaniach epidemiologicznych oceniano ryzyko wystąpienia chn u chorych z idiopatyczną zakrzepicą żylną. W tych wypadkach może manifestować się ona jako klasyczna zżg lub zator tętnicy płucnej. Może także przybierać inne, często bardzo rzadko spotykane umiejscowienie, będąc w wielu przypadkach objawem prodromalnym nowotworu (żyły kończyn górnych, szyi, żyły główne, krążenie mózgowe).

Przeprowadzono badania oceniające występowanie nowo zdiagnozowanej chn w trakcie jednego roku u chorych z podejrzeniem zżg w porównaniu do tych, u których w badaniach obiektywnych chorobę tę wykluczono. Wykazano w nich, że ryzyko wystąpienia chn de novo jest większe u chorych z potwierdzoną zżg (OR 1,9-3,2) (6-8). Częstość występowania carcinoma occultum u chorych z tzw. idiopatyczną zakrzepicą (tj. taką, gdzie nie znane są czynniki ryzyka zżg) jest wyższa w porównaniu do tych z zakrzepicą wtórną, u których stwierdza się przemijające czynniki ryzyka. Zestawienie badań dotyczących występowania chn u chorych z zakrzepicą idiopatyczną i wtórną przedstawiono w tabeli I. Dane dotyczące wykrywanych nowotworów u chorych z zżg podawane w publikacjach często się różnią, co może po części wynikać z różnego definiowania zakrzepicy idiopatycznej i wtórnej oraz przyjęcia kryterium czasu wykrycia chn. Iloraz szans na istnienie niezdiagnozowanego nowotworu w jednej z analiz określono na poziomie 4,8 u chorych z zżg idiopatyczną vs wtórną (8). Zarówno badania populacyjne oraz kliniczne zwracają uwagę, że u prawie 10% chorych z zakrzepicą idiopatyczną w okresie 5-10 lat zostanie wykryty nowotwór złośliwy. U około  $\frac{3}{4}$  tej grupy pacjentów prognozowanie to sprawdza się w trakcie pierwszego roku po rozpoznaniu zżg (9-11). W dwóch dużych badaniach populacyjnych oceniających występowanie carcinoma occultum po epizodzie zakrzepicy idiopatycznej wykazano ścisłą zależność przede wszystkim dla raków jajnika, trzustki, wątroby i mózgu (12,13). W badaniu Sørensen i

wsp., u 40% chorych ze zdiagnozowanym rakiem w okresie do roku po przebytej zakrzepicy miało w momencie rozpoznania chn przerzuty odległe (13).

Tabela I. Badania oceniające wystąpienie idiopatycznej zakrzepicy żył głębokich i po rozpoznaniu choroby nowotworowej.

<b>Badanie (pierwszy autor)</b>	<b>Liczba chorych</b>	<b>Występowanie choroby nowotworowej (%)</b>	
		<b>chorzy z zakrzepicą idiopatyczną</b>	<b>chorzy z zakrzepicą wtórną</b>
Monreal (32)	674	12.4	1.8
Achkar (33)	232	16.7	3.2
Rajan (34)	264	16.7	7.1
Hettiarachchi (35)	326	6.4	1.7
Bastounis (36)	264	7.6	1.0
Oudega (37)	430	7.4	2.6
Ronsdorf (38)	485	7.8	4.6
Beckers (39)	782	10.1	2.0

## ***Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa u chorych z rozpoznaniem nowotworem i w trakcie leczenia onkologicznego***

W jednym z dużych badań populacyjnych w czasie 25 lat określono liczbę nowych przypadków żchzz występujących w ciągu roku na 117/100 tys. (14). Podkreślono w nim wagę dwóch istotnych czynników ryzyka żchzz. Obecność nowotworu jako pojedynczego czynnika ryzyka wystąpienia zakrzepicy zwiększała ponad 4-krotnie ryzyko, podczas gdy leczenie chemioterapią podnosiło je do poziomu 6,5 (15). Te powyżej przytoczone dane pozwalają przyjąć, że żchzz występuje w ciągu roku u około 1 na 200 pacjentów z chn. Badania White i wsp. oceniały populację ponad 245 tys. pacjentów z chn, wśród której wydzielono 19 typów nowotworów (16). Badacze stwierdzili, że największe zagrożenie zakrzepowe występowało u chorych z agresywnym przebiegiem chn. W obserwacji tej autorzy wykazali ponadto dużą korelację pomiędzy odsetkiem pacjentów którzy zmarli w pierwszym roku od rozpoznania a liczbą przypadków żchzz tym okresie ( $r=0,81$ ). Ta grupa chorych stanowiła 64% wszystkich przypadków zakrzepic w badanej populacji. Bardzo istotnym klinicznie wydaje się także inny wynik powyższego badania. Zaobserwowano w nim wysoką korelację pomiędzy wystąpieniem żchzz a obecnością przerzutów ( $r=0,6$ ). Obecne badania dotyczące związku poszczególnych nowotworów z ryzykiem wystąpienia żżg a także wcześniejsze badania autopsyjne wskazują, że najczęściej powikłania zatorowo-zakrzepowe występują u chorych z rakami trzustki, płuc i żołądka oraz typie histologicznym gruczolaka (17). Badania kohortowe rzadko dotyczą tylko populacji chorych z chn. Jednakże wyniki prób klinicznych dotyczące leków przeciwkrzepliwych, w których w badanej populacji jest około 20% pacjentów z nowotworami są zbieżne z wcześniejszymi opracowaniami. Zwraca one także uwagę na różny podział występowania zakrzepicy związanej z nowotworami w zależności od płci. U



mężczyzn najczęściej zchzz wiąże się z rakiem prostaty, okrężnicy, płuc i mózgu, a u kobiet są to raki sutka, płuc i jajników (17). Zestawienie częstości występowania powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z guzami litymi przedstawiono w podrozdziale epidemiologia. Żchzz indukowana jest często w naturalnym przebiegu chn, jednak także leczenie onkologiczne w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia tego powikłania. Najbardziej poznany jest wpływ zabiegów chirurgicznych, a ryzyko z nimi związane w tej grupie chorych określa się na 3-5 krotnie wyższe w porównaniu do chorych bez obciążenia onkologicznego (11). Zabieg chirurgiczny wpływa na ryzyko powstania zakrzepicy wieloczynnikowo. Do najważniejszych należy zwolnienie przepływu krwi w wyniku pooperacyjnego unieruchomienia chorego, w przypadku zabiegów w znieczuleniu ogólnym wentylacją z dodatnim ciśnieniem, utrata krwi i odwodnienie, możliwością wystąpienia infekcji i jeśli zachodzi konieczność odżywiania dożylnego. Ocenia się, że największe ryzyko zakrzepicy żyłnej występuje po operacjach onkologicznych z zakresu ortopedii (60%), urologii (41%), gastroenterologii (29%), neurochirurgii (28%) i ginekologii (20%). Wzrost ryzyka zakrzepicy żyłnej, ale również tętniczej obserwuje się u chorych leczonych chemioterapią. Najlepiej udokumentowano tę zależność w leczeniu raków piersi. W badaniu B14 i B20 National Surgical Adjuvant Breast Project u kobiet z rakiem piersi, przy potwierdzonej obecności receptorów estrogenowych, bez obecności zmian w węzłach chłonnych oceniono odsetek incydentów żchzz w okresie 5 letnim w trzech grupach. W grupie otrzymującej placebo wynosił on 0,2%, w terapii z tamoxifenem 0,9%, a w leczeniu z użyciem tamoxifenu i chemioterapii 4,2% (18,19). Należy podkreślić, że wcześniejsze badania wskazywały, że ryzyko to waha się w przedziale od 4,5-17,5% (20,21). W grupie chorych kobiet z obecnością komórek nowotworowych w węzłach chłonnych ilość incydentów zatorowo-zakrzepowych wynosiła od 1% do 10%, przy czym największa była u kobiet po menopauzie (22-30). Na podstawie tych badań

można przyjąć, że wzrost ryzyka wystąpienia żchzz związanego z podawaniem tamoxifenu i chemioterapii vs sama chemioterapia jest prawie 4 krotny, a wiek, terapia hormonalna i unieruchomienie są w tej grupie dodatkowymi synergistycznymi czynnikami pro- zakrzepowymi. Także stopień zaawansowania chn może mieć znaczenie. Porównano II stopień zaawansowania do IV w raku sutka, wykazując odpowiednio 5% i 18% zakrzepic (31). W przypadku raków jajnika w znacznie zaawansowanej chorobie prawie 10% kobiet miało powikłania zakrzepowe w trakcie leczenia systemowego, a odsetek ten był jeszcze wyższy u chorych leczonych z powodu glejaków i wynosił prawie 28% (32,33). Wśród cytostatyków największy wpływ na powstanie powikłań zakrzepowych miały 5-fluorouracyl, dekarbazyna, mitomycyna, lomustyna i gemcytabina. Ponadto programy wielolekowe z użyciem leków hormonalnych jak estrogeny czy kortykosterydy dodatkowo zwiększają to ryzyko. Leczenie antyangiogenne wraz z chemioterapią nasila ją tendencje prozakrzepowe, a ilość wykrywanych żżg waha się od 28-43% (34,35). Leki stymulujące erytropoezę także wpływają na możliwość wystąpienia zakrzepicy, natomiast związek czynników wzrostu komórek szpikowych z żchzz nie został jednoznacznie stwierdzony (36,37). Wykazano także, że liczba płytek równa i większa od 350 tys./mm<sup>3</sup> lub wyjściowy poziom hemoglobiny < 10g/dl przed chemioterapią może również predysponować do powikłań zakrzepowych (38). Do tej pory nie ma badań jednoznacznie oceniających ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych u chorych poddawanych radioterapii. Patomechanizm w tym wypadku może polegać na uszkodzeniu przez promieniowanie jonizujące poszczególnych warstw ściany naczyń. Poza śródbłonkiem zniszczona zostaje błona środkowa, w której dochodzi do wakuolizacji i włóknienia w obrębie mięśni gładkich. W ścianie naczyń pojawiają się komórki piankowate.

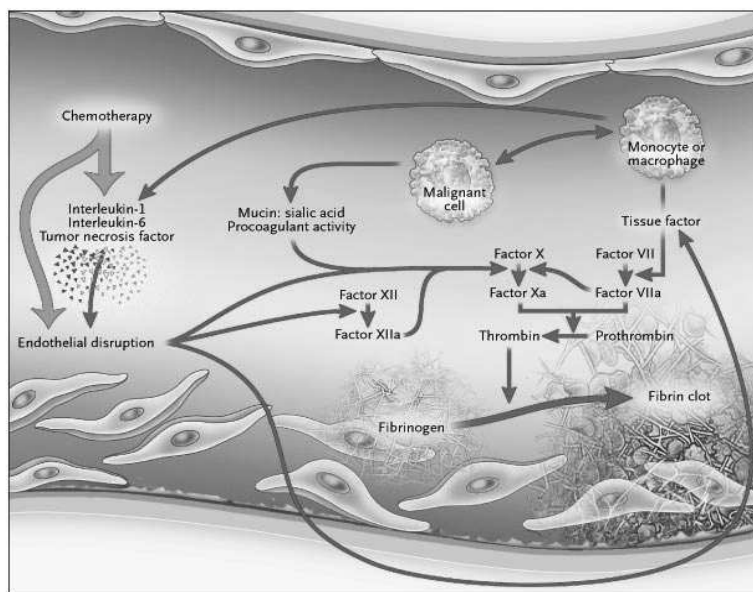
Odrębnym zagadnieniem są powikłania zakrzepowe związane z zakładaniem cewników do żył centralnych u chorych z chn. Potwierdzono wysokie (4-14%) ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej w żyłach kończyn górnych (39,40). Czynniki jakie mają tłumaczyć zjawisko zakrzepicy związanej z cewnikiem to miejscowe uszkodzenie endotelium wraz z aktywacją kaskady krzepnięcia, a dodatkowymi czynnikami jest wlew chemioterapeutyków oraz naświetlania klatki piersiowej, kręgosłupa czy barku. Jak w żadnej innej grupie chorych pacjenci z chn są w większym stopniu narażeni na powikłania zakrzepowe przez sam fakt hospitalizacji (41). Szukając przyczyn takiej predyspozycji nie potwierdzono jednakże do tej pory częstszego występowania dwóch najczęściej występujących genetycznie uwarunkowanych trombofilii (mutacja typu czynnika V Leiden i genu protrombiny) w grupie chorych z chn i żchzz (42,43).

## ***Patomechanizm powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z nowotworami złośliwymi***

Powikłania zatorowo-zakrzepowe w chorobie nowotworowej są drugą po infekcjach przyczyną zgonów w tej grupie chorych. Dotyczą one około 15% chorych na nowotwory złośliwe (Riess). W badaniach autopsyjnych zakrzepicę stwierdza się nawet w 90% przypadków (zależnie od typu nowotworu), a zatorowość płucna wykrywana jest w ponad 50% przypadków zgonów spowodowanych chorobą nowotworową (Riess). W grupie chorych z chn opisano wiele przypadków różnych typów powikłań zatorowo-zakrzepowych, takich jak zżg, zatorowość płucna, wędrujące zapalenie żył powierzchownych (*thrombophlebitis migrans*), zakrzepica tętnicza, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia i rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) (44-48).

W rozwoju żchzz u chorych z nowotworami złośliwymi uczestniczą wszystkie składowe klasycznej triady Virchowa, tj. zmiany w naczyniach krwionośnych, przepływie krwi i jej składzie (49). Komórki nowotworowe mogą wytwarzać szereg substancji modyfikujących przebieg procesów krzepnięcia i fibrynolizy, takich jak: czynnik tkankowy (*tissue factor* – TF), prokoagulant nowotworowy (*cancer procoagulant* – CP), HLA-DR (antygen z grupy układu zgodności tkankowej), płytkowy czynnik proagregacyjny/prokoagulacyjny (*platelet aggregating activity/procoagulant activity* – PAA/PCA) – aktywator płytek krwi i czynnika X, glikoproteinę śluzu oraz czynniki nieprokoagulacyjne, takie jak czynnik V i receptor czynnika V (50-52) Wytwarzane przez komórki nowotworowe prokoagulanty, TF i CP, aktywują czynnik X do postaci aktywnej (Xa). Czynnik tkankowy zawarty w makrofagach i komórkach śródbłonna może być uwalniany pod wpływem cytokin zawartych w komórkach nowotworowych. Fenomen ten może nasilać

zależną od TF aktywację czynnika X (49). Na rycinie 2 przedstawiono schematycznie wpływ nowotworu na aktywację układu krzepnięcia.



Rycina 2. Schemat patomechanizmu aktywacji układu krzepnięcia w chorobie nowotworowej.

## ***Epidemiologia i czynniki ryzyka wystąpienia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej u chorych z nowotworami złośliwymi.***

W przypadku gruczolakoraków wywodzących się z przewodu pokarmowego czy jajników ryzyko wystąpienia żchzz jest szczególnie wysokie. Przypuszcza się, że w rozwoju procesu zakrzepowego w tych przypadkach odgrywa rolę produkowana przez te guzy mucyna (54,55). W analizie względnego ryzyka, w której na poziomie jedności określono ryzyko żchzz u pacjenta hospitalizowanego bez chn, oceniono, że raki jajnika zwiększają ponad dwukrotnie ryzyko wystąpienia zakrzepicy żylnej w stosunku do chorych hospitalizowanych bez nowotworu. Wcześniejsze dane sugerowały, że najczęściej zakrzepica jest związana z nowotworami trzustki i płuc, a jej występowanie określano na ponad 25% - tabela III . Ocenę ryzyka dla raka jajnika i innych nowotworów złośliwych zestawiono w tabeli II.

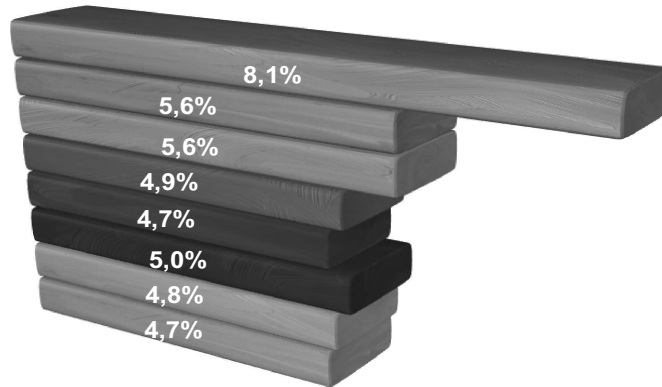
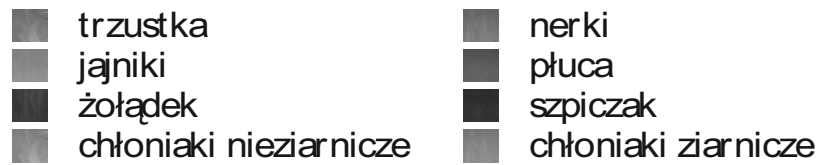
Tabela II. Względne ryzyko żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej w zależności od typu nowotworu. (56)

<b>Typ nowotworu</b>	<b>Zżg (n)</b>	<b>Rak (n)</b>	<b>Względne ryzyko (95%)</b>
Rak piersi	469	186,273	0,44(0,40-0,48)
Rak przełyku	64	14,742	0,76(0,58-0,97)
Rak prostaty	1230	218,743	0,98(0,93-1,04)
Rak płuca	1504	232,764	1,13(1,07-1,19)
Rak jelita grubego	1320	168,832	1,36(1,29-1,44)
Rak trzustki	488	41,551	2,05(1,87-2,24)
Rak jajnika	327	26,406	2,16(1,93-2,41)
Rak mózgu	184	13,529	2,37(2,04-2,74)

Tabela III. Występowanie zakrzepicy żył głębokich w zależności od umiejscowienia nowotworu.

<b>Nowotwór</b>	<b>[%]</b>
Rak trzustki	28,4
Rak płuca	26,8
Rak żołądka	13
Rak jajnika	7,3
Rak prostaty	3,2
Rak jelita grubego	3,2
Rak dróg żółciowych zewnętrzzwątrobowych	2,4
Rak nerki	2,4

Obecnie przyjmuje się, że największe ryzyko występuje u pacjentów z nowotworami złośliwymi trzustki, rakami jajnika, mózgu i płuc (Rycina 3). Oznacza to, że w stosunku do wcześniejszych badań raki jajnika pod względem występowania zakrzepicy żyłnej przesunęły się na drugie miejsce w nowotworach litych, jednak w przeciwieństwie do innych należy zauważyć, że częstość tego powikłania związanego z chn w tym wypadku jest cały czas na podobnym poziomie [38].



Rycina 3. Częstość występowania nowotworu w zależności od typu nowotworu(38).

Podkreślenia wymaga również fakt, że czynniki ryzyka zakrzepicy żył głębokich u chorych nowotworowych są takie same jak w populacji ludzi bez nowotworu, jednak szereg procedur związanych z diagnostyką, leczeniem chn oraz stanem ogólnym czy miejscowym w sposób istotny potęgują to ryzyko (2). Czynniki ryzyka żchzz u chorych z nowotworami można podzielić na te związane z chorym, związane z nowotworem oraz wynikające z zastosowanej terapii. Wyżej wymienione przedstawiono w tabeli IV. Nowotwory narządów rodnych kobiet stanowiły wg Instytutu Onkologii w 1996 20% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Stanowią one poważnym problem klinicznym, ponieważ często wykrywane są dopiero w zaawansowanym stopniu rozwoju. Dla przykładu statystycznie na raka jajnika może zachorować 1 na 56 kobiet, a 1 na 100 zdrowych kobiet najprawdopodobniej umrze z powodu nowotworu złośliwego jajnika. W



Polisce rak jajnika jest drugim po raku szyjki macicy powodem zgonów kobiet chorych na nowotwory narządów płciowych.

Tabela IV. Czynniki ryzyka żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej u chorych z nowotworami złośliwymi.

Czynniki związane z chorym	Czynniki związane z nowotworem	Czynniki związane z leczeniem
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek</li> <li>• otyłość</li> <li>• przebyta zakrzepica żył głębokich</li> <li>• trombofilia</li> <li>• choroby płuc i nerek</li> <li>• zwiększona liczba płytek przed chemioterapią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne umiejscowienie nowotworu</li> <li>- przewód pokarmowy</li> <li>- mózg</li> <li>- płuca</li> <li>- narząd rodny</li> <li>- nerki</li> <li>- układ krwiotwórczy</li> <li>• pierwsze 3-6 miesięcy od rozpoznania</li> <li>• obecność przerzutów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyta duża operacja w niedalekiej przeszłości</li> <li>• hospitalizacja</li> <li>• aktywna chemioterapia</li> <li>• aktywna terapia hormonalna</li> <li>- aktywne lub nieodległe leczenie antyangiogenne</li> <li>- talidomid</li> <li>- lenalidomid</li> <li>• pobieranie leków pobudzających erytropoezę</li> <li>• obecność cewnika w żyłę centralnej</li> </ul>

Jak wspomniano wcześniej nie tylko sam nowotwór może wywierać działanie prokoagulacyjne, ale także leczenie onkologiczne.

Zabieg operacyjny 3-5 krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy w populacji chorych operowanych z powodu nowotworu, w stosunku do grupy pacjentów operowanych z powodu chorób nienowotworowych (2). Obecność nowotworu jako pojedynczego czynnika ryzyka wystąpienia zakrzepicy zwiększała ponad 4-

krotnie ryzyko, podczas gdy leczenie chemioterapią podnosiło je do poziomu 6,5 (15). Porównanie podobnych pod względem zakresu operacji u chorych z nowotworami złośliwymi i bez pod kątem występowania pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich zestawiono w tabeli V.

Tabela V. Porównanie występowania zakrzepicy żył głębokich u chorych po zabiegach operacyjnych w zależności od współistnienia nowotworu.

<b>Autor badania</b>	<b>Chorzy z zżg z rakiem n (%)</b>	<b>Chorzy z zżg bez raka n (%)</b>
Kakkar VV et al, 1970	24/59(41)	38/144(26)
Walsh JJ et al, 1974	16/45(35)	21/217(10)
Rosenberg RD et al, 1975	28/66(42)	29/128(23)
Allen A et al, 1983	31/100(31)	21/100(21)
Sasahara AA et al, 1984	9/37(22)	13/53(24)
Sue-Ling HM et al, 1986	12/23(52)	16/62(26)
<b>SUMA</b>	<b>36%</b>	<b>20%</b>

## ***Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z nowotworami złośliwymi***

Wszystkie powyżej przytoczone dane pozwalają stwierdzić, że obecnie nie ma wątpliwości, iż chorzy z nowotworami złośliwymi są w dużym stopniu obarczeni ryzykiem powstania powikłań zatorowo-zakrzepowych. Dlatego wciąż prowadzone są badania dotyczące zasad profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie pacjentów. Kierunek zaleceń najważniejszych środowisk zajmujących się żylną chorobą zatorowo-zakrzepową tj. American Society of Clinical Oncology (ASCO), American College of Chest Physicians i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) jest jeden i wskazuje jednoznacznie na konieczność postępowania zabezpieczającego przed wystąpieniem tego groźnego powikłania u chorych z nowotworami złośliwymi (57-59). Obecnie lekiem z wyboru w profilaktyce jak i leczeniu powikłań zatorowo-zakrzepowych są LMWH. Pomimo często przytaczanej opinii, że żchzz jest najczęstszym powikłaniem i drugą z kolei przyczyną śmierci chorych na nowotwory to badań dotyczących pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, czyli takiej, którą włącza się po rozpoznaniu choroby onkologicznej, bez innych poza chn obowiązujących wskazań i jej wpływu na przeżycie w jest niewiele (60). Zestawiono je w tabeli VI. W roku 2004 opublikowano dwa badania dotyczące wpływu dalteparyny stosowanej u chorych nowotworowych. Altinbas i wsp. wykazali, że stosowanie tego preparatu w dawce 5000 j.m. u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc leczonych chemioterapią podnosiło odpowiedź guza na leczenie o 27% w odniesieniu do grupy bez LMWH ( $p=0,07$ ), a czas przeżycia bez postępu choroby wynosił 10 miesięcy w grupie z dalteparyną vs 6 miesięcy bez heparyny ( $p=0,01$ ) (61).

Tabela VI. Badania nad wpływem heparyn drobnocząsteczkowych na przeżywalność chorych z nowotworami.

Badanie (pierwszy autor)	typ nowotworu w badanej populacji	leczenie (liczba chorych)	czas podawania	przeżycia w grupach (%)		
				1 rok	2 lata	3 lata
Altinbas (77)	rak drobnokomórkowy płuc	chemioterapia + dalteparyna 5000j.m. dz (n=42) vs chemioterapia (n=42)	18 tyg	51.3 29,5	17 0	bd
FAMOUS (78)	zaawansowany rak piersi, jelita grubego, jajników, wątroby, układu moczowo-płciowego	dalteparyna 5000j.m. dz (n=190) vs placebo (n=184)	1 rok	46 41	27 18	21 12
FAMOUS	podgrupa z lepszym rokowaniem, przeżycie >17 miesięcy	dalteparyna 5000j.m. dz (n=55) vs placebo (n=47)	1 rok		78 55	60 36
MALT (79)	zaawansowany rak piersi, jelita grubego, jajników, wątroby, układu moczowo-płciowego	nadroparyna (n=148) w zależności od wagi 3800-7600j.m. vs placebo (154)	14 dni 2xdz następnie 1xdz przez 4 tyg	39 27	21 11	bd
Sideras (80)	zaawansowany rak piersi, jelita grubego, prostaty, płuc	dalteparyna 5000j.m. dz (n=68) vs placebo (n=69)	do końca życia	38 40	bd	bd
CLOT	analiza post hoc, podgrupa z bez przerzutów	dalteparyna(n=148) w zależności od wagi 200j.m./kg 1xdz przez 1 mc dalej 75-83% dawki przez 5 mcy vs 200j.m./kg 1xdz 5-7 dni dalej da przez 6 mcy (INR 2,0-3,0)	6 mcy	68 58,7		

bd- brak danych; da- doustny antykoagulant

W pierwszej randomizowanej, podwójnie ślepej próbie FAMOUS (The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study) obejmującej 374 pacjentów bez zakrzepicy żyłnej w momencie włączenia do badania z różnymi typami nowotworów litych podawano dalteparinę w dawce 5000 j.m. przez rok lub placebo. Nie wykazano wpływu podawania heparyn na przeżycie w okresie 1, 2 i 3 lat. Natomiast w podgrupie chorych, którzy przeżyli ponad 17 miesięcy, czyli z wyjściowo lepszym rokowaniem istotnie wydłużył się okres przeżycia u otrzymujących dalteparinę (62).

Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych pomimo braku badań klinicznych, które skupiałyby się na tak dobranej populacji nie budzi obecnie wątpliwości. Analiza danych uzyskanych w badaniu PREVENT, wykazała, że bezobjawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich wiąże się ze zwiększoną umieralnością (63).

Należy podkreślić, że chorzy ambulatoryjni z chn mają podobne ryzyko wystąpienia żchzz co chorzy hospitalizowani (zarówno internistyczni jak i chirurgiczni) z innych powodów niż choroba onkologiczna, dlatego pomimo, że dziś nie zaleca się rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej być może w niedalekiej przyszłości będzie ona szerzej stosowana. Obowiązującym wyjątkiem są chorzy ambulatoryjni ze szpiczakiem mnogim otrzymujący thalidomid w połączeniu z chemioterapią lub deksametazonem (59).

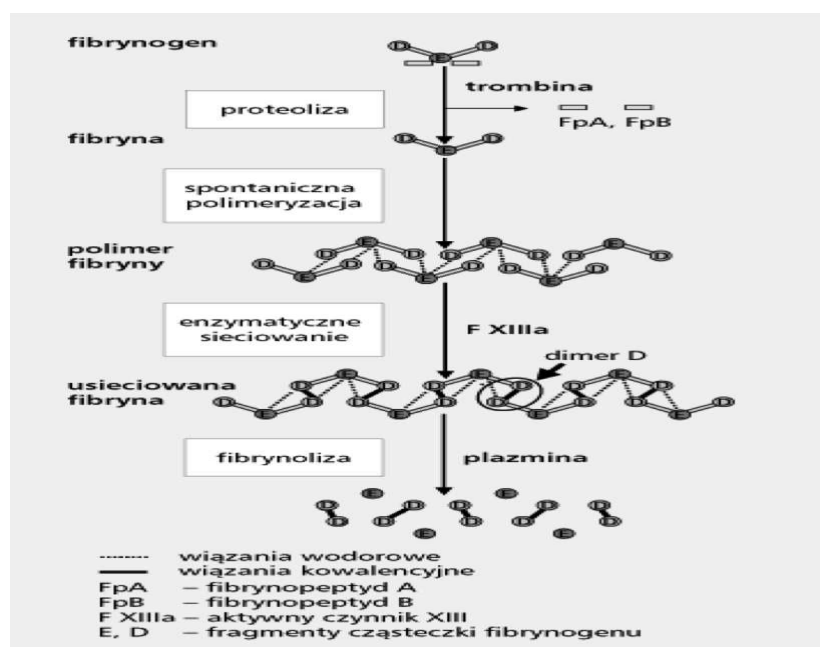
U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym profilaktyka przeciwzakrzepowa jest obligatoryjna (59). Ponadto podkreśla się rolę przedłużonej profilaktyki do 28 dni po zabiegu wg ASCO i ACCP, natomiast NCCN zaleca ją także w przypadku chorych niechirurgicznych (57,58). Dwa randomizowane badania wykazały jednoznacznie, że profilaktyka przedłużona do 4 tygodni w odniesieniu do tej stosowanej przez tydzień w sposób istotny zmniejsza ryzyko powikłań zatorowo-

zakrzepowych (64,65). Wykazano także rolę odpowiednio dobranej dawki używanej w profilaktyce. Porównano dawkę 2500 j.m. deltaparyny vs. 5000 j.m u chorych poddanych laparotomii, w tym 65% z tej populacji z powodu nowotworu. U pacjentów otrzymujących większą dawkę LMWH zakrzepica wystąpiła u 8,5% vs 14,9% tych, którzy pobierali mniejszą dawkę profilaktyczną (66).

Obecnie podkreśla się fakt, że każdy hospitalizowany chory z chn przy braku przeciwwskazań powinien otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową wg schematów zaproponowanych przez ASCO i NCCN (57,59). Profilaktyka mechaniczna z użyciem kompresoterapii, stymulacji mięśni lub wymuszania ruchów stóp, może być stosowana jako jedyna metoda zapobiegania zakrzepicy żyłnej tylko w wypadku istnienia przeciwwskazań do profilaktyki farmakologicznej (57).

## ***Badania laboratoryjne układu krzepnięcia u chorych z nowotworami złośliwymi***

Określenie stanu krzepnięcia pacjentów z chn może mieć także znaczenie prognostyczne dla przeżycia chorych. Podwyższony poziom fibrynogenu i fibrynopeptydu A we krwi oraz przyspieszony czas częściowej aktywacji tromboplastyny (APTT) korelował z krótszym okresem przeżycia chorych na raka jelita grubego oraz drobno- i niedrobnokomórkowego raka płuc. Poziom fibrynogenu we krwi chorych na drobnokomórkowego raka płuc przed rozpoczęciem terapii, może mieć znaczenie w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie chemiczne. U chorych, u których uzyskano gorsze wyniki chemioterapii, wyjściowy poziom fibrynogenu był znacznie wyższy (Wojtukiewicz, Meehan). Na rolę podwyższonego poziomu d-dimeru u chorych z rakiem jajnika zwrócił uwagę Gadducci i wsp., wykazując, że jest on znacznie podwyższony u chorych z guzami złośliwymi (Gadducci). Schemat tworzenia i rozpadu usieciowanej fibryny oraz powstawania d-dimerów przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Powstawanie i rozpad usieciowanej fibryny.

Podsumowując dane przytoczone we wstępie niniejszej pracy wydaje się, że uzasadniają one wybór kobiet z rakiem jajnika jako grupy do badań nad pierwotną profilaktyką przeciwzakrzepową. Znaczne ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych w przebiegu nowotworów złośliwych jajnika oraz agresywne leczenie onkologiczne, które dodatkowo potencjalizuje stan prozakrzepowy może być a priori podstawą do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych. Dodatkowo wysoka śmiertelność w grupie chorych z nowotworami narządów płciowych kobiet oraz nie potwierdzony do tej pory mechanizm działania przeciwnowotworowego LMWH są powodem, dla którego do profilaktyki pierwotnej wybrano właśnie tę grupę leków.



## CEL

Celem badania była ocena skuteczności w zapobieganiu pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich heparyn drobnocząsteczkowych stosowanych w dawce profilaktycznej od momentu kwalifikacji do leczenia operacyjnego w grupie kobiet z rakiem jajnika.

W trakcie badania uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania:

- 1) Jak często występuje zakrzepica żył głębokich w momencie rozpoznania choroby nowotworowej jajnika?
- 2) Czy istnieją specyficzne dla tej grupy chorych czynniki ryzyka żchzz ?
- 3) Jakie jest stężenie d-dimer u chorych z rakiem jajnika oraz jak zmienia się ono w czasie?
- 4) Jak często występuje pooperacyjna zakrzepica żył głębokich w okresie do 3 m-cy po zabiegu?
- 5) Czy wysokie stężenie d-dimerów bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym może wiązać się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich?
- 6) Czy profilaktyka przeciwzakrzepowa w dawce standardowej jest skuteczna w grupie chorych z nowotworami jajnika w zalecanym okresie stosowania?
- 7) Czy stosowanie pierwotnej profilaktyki włączonej do terapii w momencie kwalifikacji do zabiegu operacyjnego ma wpływ na występowanie pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich?
- 8) Czy stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej przy użyciu LMWH u chorych z nowotworami jajnika jest bezpieczne – ocena wystąpienia dużych krwawień lub HIT ?

## **Materiał i metoda**

Protokół badania uzyskał zgodę komisji bioetycznej UM w Poznaniu. Wstępnie objęło ono 143 chore, jednakże ze względu na przyjęte kryteria wykluczenia, różne preparaty heparyn drobnocząsteczkowych stosowane początkowo oraz brak współpracy z chorymi analizie poddano grupę 106 pacjentek diagnozowanych i leczonych z powodu guzów przydatkowych w Klinice Ginekologii Operacyjnej UM w Poznaniu w latach od 2006 do 2010 roku. W końcowej analizie uwzględniono jednak tylko 98 chorych, ponieważ wykluczono chore, u których przed włączeniem rozpoznano żchzz (8 kobiet). U 37 pacjentek (grupa badana - GB) włączono pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową (dalteparyna 5000 j./dz) w momencie kwalifikacji do zabiegu operacyjnego, u pozostałych 61 (grupa kontrolna - GK) stosowano ją od okresu okołoperacyjnego, w tej samej dawce. Za punkt końcowy badania przyjęto wystąpienie żżg lub poważne krwawienie. Czas pobierania dalteparyny po zabiegu operacyjnym wynosił 4 tygodnie w obu grupach dla chorych, u których nie wystąpiła żchzz. Chore z potwierdzoną żżg, nie brały udziału w dalszym badaniu i miały włączone typowe leczenia żchzz.

W protokole badania odnotowywano wiek, rodzinne występowanie zakrzepicy żył głębokich, stosowane leki i status menopauzalny wszystkich pacjentek. Diagnostyka przedoperacyjna chorych obejmowała: badanie ginekologiczne, ocenę ultrasonograficzną guza i układu żył głębokich oraz poziom DD (VIDAS® D-dimer (bioMérieux)). Badanie przeprowadzono w okresie wstępnego rozpoznania nowotworu i kwalifikacji do leczenia operacyjnego, 1-2 dni bezpośrednio poprzedzające operację oraz po 7, 14, 28 dniach i 3 miesiącach, a także w każdym przypadku wystąpienia objawów zakrzepicy żył głębokich (wyniki badań oznaczono odpowiednio GB I-VI, GK I-VI). Wyniki badań porównano między grupami. U wszystkich pacjentek potwierdzono rozpoznanie raka jajnika w badaniu

histopatologicznym. Guzy jajnika klasyfikowano zgodnie z kryteriami histologicznymi podanymi przez WHO – zestawiono w tabeli VII poniżej (67). W badaniu ultrasonograficznym oceniono ich wymiary i morfologię. Stadium zaawansowania klinicznego określano za pomocą kryteriów podanych przez Międzynarodową Federację Ginekologów i Położników – przedstawiono w tabeli VIII (68).

Tabela VII. Podział histogenetyczny wg Światowej Organizacji Zdrowia.

<b>Podział histogenetyczny WHO</b>
Pierwotne nowotwory nabłonkowe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory nabłonkowe niezłośliwe (torbielakogruczolak - torbiel, gruczolako-włókniak - lity)</li> <li>• Nowotwory nabłonkowe graniczne</li> <li>• Nowotwory nabłonkowe złośliwe: RAKI (surowicze 50%, niezróżnicowane 20%, śluzowe 13%, endometrialne, mezonefroidalne, guz Brennera, mieszane)</li> </ul>
Nowotwory gonadalne (ziarniszczak, otoczkowiak, włókniak, androblastoma, gynandroblastoma)
Nowotwory z komórek lipidowych
Nowotwory germinalne rozrodczak, nowotwór pęcherzyka żółtkowego, potworniak niedojrzały, potworniak dojrzały)
Gonadoblastoma
Nowotwory z tkanki łącznej nieswoistej dla gonad
Nowotwory nie sklasyfikowane
Nowotwory przerzutowe (rak endometrium, guz krukenberga)
Zmiany nowotworopodobne

Ocenie poddano czas wystąpienia zakrzepicy żył głębokich w stosunku do zabiegu operacyjnego, a także poziom d-dimeru w momencie jej rozpoznania. Dokonano analizy występowania zakrzepicy pooperacyjnej w całej badanej populacji przyjmując za punkt odcięcia medianę poziomu d-dimer bezpośrednio przed zabiegiem. Dla oszacowania bezpieczeństwa podawania heparyn w długim czasie odnotowywano wystąpienie tzw.

dużych krwawień tj. takich, które powodowały konieczność przetoczenia krwi lub zgon chorego, a także wystąpienie małopłytkowości poheparynowej (HIT).

Tabela VIII. Klasyfikacja kliniczna guzów jajnika.

<b>Klasyfikacja kliniczna wg. FIGO</b>
Ia – jeden jajnik, torebka nieprzerwana
Ib – dwa jajniki, torebki nieprzerwane
Ic – pęknięta torebka guza
IIa – nacieczenie albo przerzuty do macicy i/lub jajowodów
IIb – zajęcie innych tkanek miednicy mniejszej
IIc – jw. + pęknięta torebka, lub wodobrzusze, lub dodatni rozmaz z otrzewnej
IIIa – jw. + mikrowszczepy na powierzchni otrzewnej, węzły chłonne wolne
IIIb – jw. + wszczepy < 2 cm, węzły chłonne wolne
IIIc – jw. + wszczepy > 2 cm, przerzuty do węzłów chłonnych pozaotrzewnowych i/lub pachwinowych
IV – jw. + przerzuty odległe

Analizowano również stronę, po której wystąpiła zakrzepica jak i obecność objawów przedmiotowych w tym zatorowości płucnej. Występowanie zakrzepicy żyłnej porównano w grupach  $\geq 50$  lat i  $< 50$  lat, maksymalny wymiar  $\geq$  i  $< 20$  cm, średnia objętość  $\geq$  i  $< 500$  cm<sup>3</sup>, BMI  $<$  i  $\geq 25$ , stopień zaawansowania klinicznego FIGO I,II vs III,IV oraz kobiety przed i po menopauzie.

## ***Kryteria wykluczenia z badania***

Dla celów badania przyjęto ściśle kryteria wykluczenia, które podano poniżej. W badaniu nie brały także udziału chore z  $\geq 3$  punkty w Eastern Cooperative Oncology Group (skala od 0-5, mniejsza wartość oznacza lepszy ogólny stan czynnościowy chorego).

Wszystkie kryteria wykluczające z badania:

- rozpoznane dvt lub objawy dvt w przeszłości lub obecnie
- zatorowość płucna
- wcześniej włączone leczenie onkologiczne
- otrzymywanie heparyn więcej niż 48 h przed włączeniem do badania
- terapia doustnymi antykoagulantami
- aktywne lub poważne krwawienie do 2-ch tygodni przed włączeniem do badania
- ryzyko poważnego krwawienia (zabiegi neurochirurgiczne, wrzód trawienny)
- liczba płytek poniżej 75 000
- przeciwwskazania osobnicze do stosowania heparyn (HIT)
- kreatynina przekraczająca 3x normę w surowicy
- brak możliwości poddania się obserwacji w trakcie badania
- wrodzone lub nabyte trombofilie rozpoznane przed chorobą nowotworową
- $\geq 3$  lub 4 punkty w Eastern Cooperative Oncology Group (skala od 0-5, mniejsza wartość oznacza lepszy ogólny stan czynnościowy chorego)
- masa ciała  $< 40$  kg,
- urazy (w przebiegu ostatnich 6 m-cy)
- zabiegi chirurgiczne (w przebiegu ostatnich 6 m-cy)
- zawał serca (w przebiegu ostatnich 6 m-cy), niewydolność krążenia
- długotrwałe unieruchomienie

## ***Analiza statystyczna***

W pierwszym etapie analizy statystycznej weryfikowano zgodność wszystkich uzyskanych wyników z rozkładem Gauss'a przy pomocy testu Kolmogorov'a-Smirnov'a. Następnie obliczono parametry statystyki opisowej (średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, medianę oraz wartość minimalną i maksymalną). Dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym i gdy zmienne występowały w skali interwałowej stosowano testy parametryczne (t-Studenta dla zmiennych zależnych i niezależnych), a dla parametrów z rozkładem nienormalnym lub wyrażonych w skali porządkowej, test nieparametryczny Manna-Whitney'a. Wyniki analizy poziomu d-dimerów porównywano między grupami testem wielokrotnych porównań Dunn'a. Testem dokładnym Fisher'a porównywano natężenie zmian klinicznych w całym materiale.

Obliczono wartości względnej redukcji ryzyka wystąpienia zakrzepicy w grupie badanej (relative risk reduction - RRR), ryzyko względne (relative risk - RR), bezwzględnej redukcji ryzyka (absolute risk reduction - ARR) oraz liczbę pacjentów, których trzeba leczyć, aby zapobiec jednemu dodatkowemu przypadkowi pacjenta, u którego wystąpiła zakrzepica w określonym czasie (number needed to treat - NNT). Powyższe pojęcia opisano poniżej.

### **Redukcja ryzyka bezwzględna**

Bezwzględna różnica pomiędzy częstością zdarzeń w grupie badanej i kontrolnej. Różnica między ryzykiem w grupie kontrolnej i w badanej.

$$ARR = GBR - GKR$$

Bywa używana bez względu na charakter rejestrowanych zdarzeń, jednak niektórzy wprowadzają rozróżnienie. Wtedy ARR stosowane jest, gdy interwencja redukuje czę-

stość niekorzystnych efektów. Jeżeli interwencja prowadzi do zwiększenia ryzyka, mówimy o bezwzględnym zwiększeniu ryzyka (ARI), a gdy rejestrowane zdarzenie jest korzystne – o bezwzględnym zwiększeniu korzyści (ABI). Określa wartość usuniętego ryzyka w wartościach bezwzględnych, a nie jako ułamek lub procent wyjściowego ryzyka.

### **Redukcja ryzyka względna**

Względna redukcja ryzyka, czyli iloraz bezwzględnej redukcji ryzyka oraz ryzyka w grupie kontrolnej, czyli proporcja ryzyka wyjściowego usuniętego przez interwencję.

$$RRR = ARR/GKR.$$

Oznacza, o jaką część wyjściowe ryzyko (równe ryzyku w grupie kontrolnej) zostało zmniejszone w wyniku interwencji. Przyjmując wyjściowe ryzyko za 1, a ryzyko, które pozostaje po interwencji za EER/CER, obliczenie RRR może przybrać formę  $RRR=1-RR$ . W wyniku interwencji część ryzyka zostaje usunięta (RRR), a część pozostaje (RR). Wartości te wyrażane bywają także w procentach.

RRR bywa używane niezależnie od charakteru rejestrowanych zdarzeń, niektórzy jednak wprowadzają rozróżnienie, stosując RRR jedynie w sytuacjach, gdy rejestrowane zdarzenia są niepożądane, a interwencja prowadzi do ich redukcji. Jeżeli interwencja prowadzi do zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych, używają terminu „względne zwiększenie ryzyka” (RRI), gdy natomiast interwencja zwiększa prawdopodobieństwo korzystnego efektu, stosują termin „względne zwiększenie korzyści” (RBI). W istocie RRI i RBI oznaczają to samo, co RRR.



### **Liczba wymagających leczenia**

Liczba pacjentów, których trzeba leczyć (lub, szerzej ujmując, poddać interwencji), aby zapobiec jednemu dodatkowemu przypadkowi pacjenta, u którego wystąpiło zdarzenie w określonym czasie.

NNT to odwrotność bezwzględnej redukcji ryzyka, czyli

$$\text{NNT} = 1 / \text{ARR}.$$

Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności  $p < 0,05$ . Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego GraphPad InStat v. 3.06.

## WYNIKI

Średnia wieku w całej grupie wynosiła  $50,8 \pm 12,8$  lat (zakres od 20 do 73 lat) i nie różniła znacząco się między GB i GK. W momencie kwalifikacji do leczenia operacyjnego u 8 kobiet spełniających kryteria do badania na 106 zakwalifikowanych stwierdzono zakrzepicę żył głębokich (7,54%). W badanej populacji 52 chore (21 GB, 31 GK) były przed menopauzą (średnia wieku wyniosła średnio  $35,4 \pm 8,1$  lat), natomiast w grupie pomenopauzalnej 46 (16 GB, 30 GK), średnia wieku  $60,0 \pm 7,3$  lat. Średni BMI w całej badanej populacji wynosił  $25,6 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> (zakres od 17 do 40) i nie różnił się istotnie między GB i GK. W analizowanej grupie u 20 pacjentek (9 GB, 11 GK) (20,4%) stwierdzono obustronne występowanie zmian rozrostowych jajników. We wszystkich objętych analizą przypadkach potwierdzono histopatologicznie rozpoznanie nowotworu złośliwego (Tabela IX). Morfologię ultrasonograficzną i wymiary guzów w całej badanej populacji przedstawiono w tabelach X i XI. Wśród chorych z rakiem jajnika stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO przedstawiał się następująco: w I stopniu zaawansowania było 29 chorych (11 GB, 18 GK), w II stopniu - 20 (8 GB, 12 GK), w III - 39 (14 GB, 25 GK) a w IV odpowiednio 10 pacjentek (4 GB, 6 GK) (rozkład zaawansowania klinicznego statystycznie nie różnił się pomiędzy grupami). Całkowity czas otrzymywania profilaktyki wynosił w GB  $45,3 \pm 10,7$  dni vs w GK  $27,9 \pm 3,7$  dni i różnił się istotnie ( $p < 0,0001$ ). Długość stosowania profilaktyki po zabiegu operacyjnym nie różniła się między badanymi grupami. W żadnym przypadku nie odnotowano zatorowości płucnej i dużego krwawienia. W GB zżg stwierdzono w jednym przypadku (2,7%) (FIGO II), zaś w GK u 10 chorych (16,4%) (2 FIGO I, 3 FIGO II, 3 FIGO III, 2 FIGO IV) – różnica ta była znamienna statystycznie ( $p = 0,042$ ). Wyniki średnich poziomów DD w czasie obserwacji oraz RRR, RR, ARR i NNT przedstawiono na rycinach 5 i 6.

Tabela IX. Rozpoznanie histopatologiczne w badanej populacji.

Typ histologiczny	N (GB,GK)	%
Gruzołakorak surowiczy	34 (14, 20)	34,7%
Gruzołakorak śluzowy	11 (4, 7)	11,2%
Gruzołakorak endometrioidalny	14 (5, 9)	14,3%
Gruzołakorak jasnokomórkowy	6 (3, 3)	6,1%
Rak niezróżnicowany	20 (7, 13)	20,4%
Guzy o granicznej złośliwości	13 (4, 9)	13,3%
<b>RAZEM</b>	<b>98 (37,61)</b>	<b>100%</b>

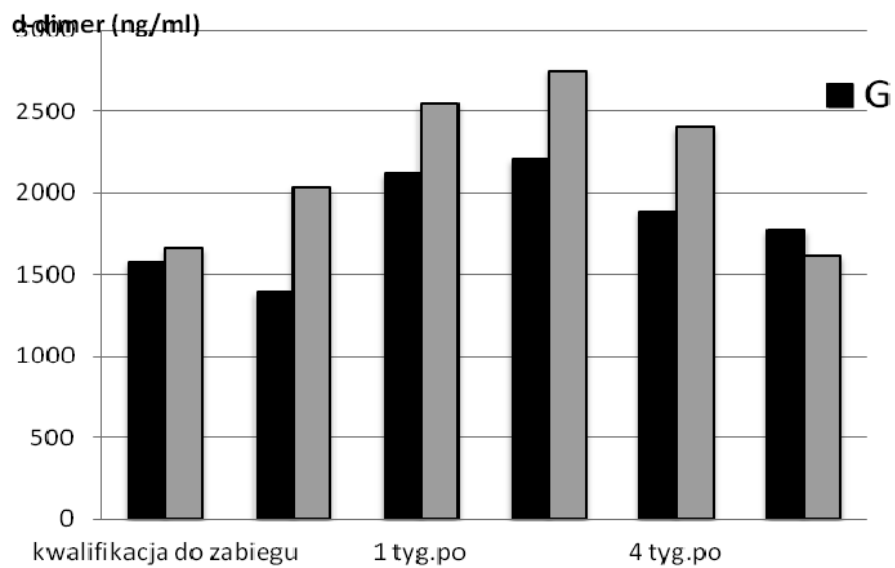
Tabela X. Morfologia ultrasonograficzna guzów jajnika w badanej populacji.

Rozpoznanie histopatologiczne	Morfologia ultrasonograficzna				
	Torbiel				Guz lity
	Jednokomorowa	Wielokomorowa	Jednokomorowa z elementem litym	Wielokomorowa z elementem litym	
Gruzołakorak surowiczy	1	3	12	15	3
Gruzołakorak śluzowy	-	-	4	7	-
Gruzołakorak endometrioidalny	-	1	5	8	-
Gruzołakorak jasnokomórkowy	-	-	-	6	-
Rak niezróżnicowany	-	-	4	16	-
Guzy o granicznej złośliwości	1	1	6	3	2
<b>RAZEM</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>31</b>	<b>55</b>	<b>5</b>

Tabela XI. Wymiary guzów w badanej populacji.

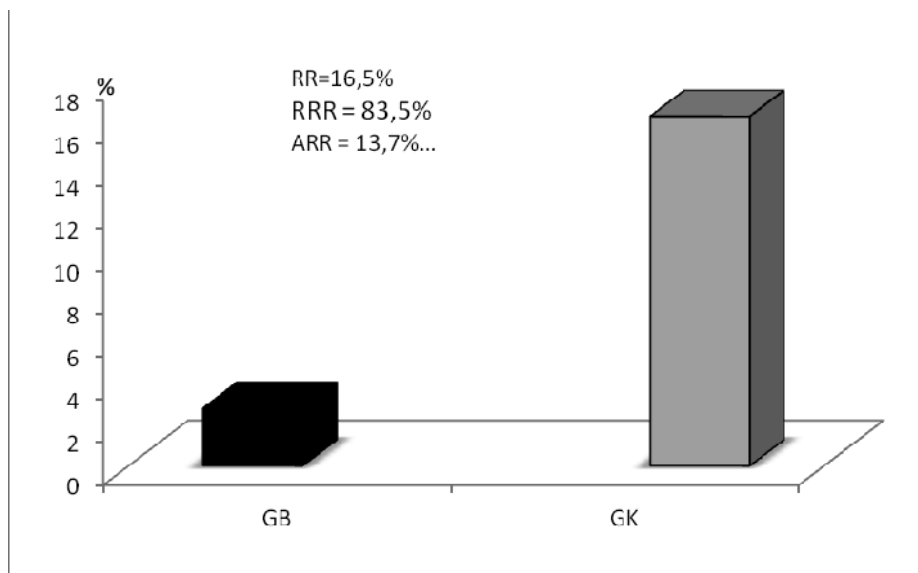
Rodzaj guza	N	średni wymiar (cm)	Zakres wymiarów (cm)	Średnia objętość (cm <sup>3</sup> )	Zakres objętości (cm <sup>3</sup> )
Guczolakorak surowiczy	34	9,2	4,7-26,5	290,5	22,9-6887,5
Guczolakorak śluzowy	11	13	5,8-30	989,75	48,6-12788,7
Guczolakorak endometrioidalny	14	9,2	5-20	241,1	31,4-4192
Guczolakorak jasnokomórkowy	6	12	5,5-25	628,8	84-7147,4
Rak niezróżnicowany	20	14	5-30	911,1	29,9-9369,1
Guzy o granicznej złośliwości	13	8	5-25	218,2	41,9-6497,6
<b>RAZEM</b>	<b>98</b>	<b>10</b>	<b>4,2-30</b>	<b>366,8</b>	<b>22,9-14053,7</b>

W 6 (3 objawowe) przypadkach zakrzepica dotyczyła kończyny dolnej lewej, w 4 (2 objawowe) prawej, a w 1 obu kończyn (objawowe). Czas wystąpienia zakrzepicy w stosunku do momentu wykonania zabiegu i poziom DD w momencie rozpoznania zakrzepicy przedstawiono na rycinie 7. 73% wszystkich zakrzepic wystąpiło do 4 tygodnia po zabiegu, w trakcie otrzymywania profilaktyki przeciwzakrzepowej.

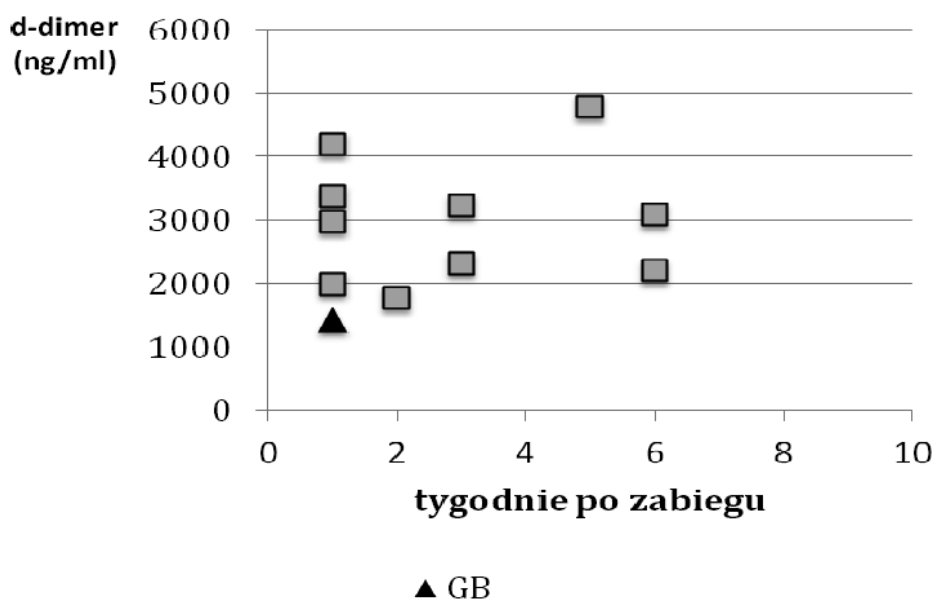


Rycina 5. Wartości średnie poziomu d-dimerów i porównanie między grupami.

GK I vs. GK III ( $p < 0,001$ ); GB II vs. GK II ( $p < 0,05$ ); GK I vs. GK IV ( $p < 0,001$ ); GB II vs. GB III ( $p < 0,05$ ); GK I vs. GK V ( $p < 0,01$ ); GB II vs. GB IV ( $p < 0,01$ ); GK II vs. GK IV ( $p < 0,01$ ); GK III vs. GK VI ( $p < 0,001$ ); GK IV vs. GK VI ( $p < 0,001$ ); GK V vs. GK VI ( $p < 0,010$ ).



Rycina 6. Odsetek zakrzepic w grupach oraz wartości RRR, RR, ARR, NNT. GB vs GK ( $p = 0,042$ ).



Rycina 7. Czas wystąpienia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej i poziom d-dimerów w badanej populacji.

Mediana poziomu DD bezpośrednio przed operacją wynosiła w całej badanej grupie 1700 ng/ml. Przyjmując tę wartość za poziom odcięcia, analiza występowania pooperacyjnej zakrzepicy wykazała, że u chorych z poziomem DD >1700 ng/ml stwierdzonym przed zabiegiem występuje istotnie częściej zakrzepica pooperacyjna w stosunku do tych, u których jest on niższy bądź równy ( $p=0,0238$ ). Porównanie poziomu DD oznaczanego bezpośrednio przed zabiegiem, u chorych u których w okresie pooperacyjnym stwierdzono żyg do tych, u których zakrzepica nie wystąpiła, wykazało istotnie wyższe stężenie produktów rozpadu fibryny w pierwszej z grup (2556,8 vs. 1691,0 ng/ml;  $p=0,0009$ ). Nie stwierdzono częstszego występowania zakrzepicy w zależności od wieku  $\geq 50$  lat i  $< 50$  lat, maksymalnego wymiaru  $\geq i < 20$  cm, średniej objętości  $\geq i < 500$  cm<sup>3</sup>, BMI  $< i \geq 25$ , stopnia zaawansowania klinicznego FIGO I, II vs III, IV oraz menopauzy. Nie odnotowano zgonów, dużych krwawień ani HIT w całej badanej populacji.

## Omówienie

Wczesne wykrywanie, nowoczesne i bardzo agresywne podejście do leczenia nowotworów narządów rodnych przyczyniło się do coraz lepszych wyników zwłaszcza w zakresie radykalności i kompleksowości leczenia. Jednakże jak już wspomniano we wstępie w przypadku raków jajnika odsetek powikłań w postaci żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej pozostaje wciąż na podobnym poziomie. Należy podkreślić wagę tego faktu, ponieważ leczenie onkologiczne włączając w to chirurgię, chemio- i radioterapię potęguje zagrożenie żchzz u chorych z nowotworami złośliwymi, a wystąpienie tego powikłania zdecydowanie pogarsza rokowanie (64,70-72). Najlepiej obrazują to dane dotyczące długości życia w zależności od wystąpienia zakrzepicy żyłnej. Średnie przeżycie u chorych z już rozpoznanymi nowotworami litymi po pierwszym incydencie zatorowo-zakrzepowym wynosi 8,5 miesiąca i 12 miesięcy u pacjentów, u których stwierdzono raka w momencie wystąpienia żzg (73,74). Przedstawione obecnie wyniki badań zwracają uwagę na różne aspekty związku między rj i żchzz oraz roli profilaktyki pierwotnej w tej grupie chorych. Rak jajnika przez swoją zdolność do generacji trombiny jest jednym z nowotworów, który wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia żchzz (30,75-77). Zwrócono uwagę na bardzo duży odsetek występowania niemej klinicznie zakrzepicy żyłnej (25%) w tej grupie chorych przed zabiegiem operacyjnym, sugerując jej progresję żzg i manifestację kliniczną po zabiegu operacyjnym (78). W przeprowadzonej obserwacji przypadki żchzz stwierdzono przed włączeniem do badania u 8/106 (7,55%), jednak zgodnie z protokołem wykluczono te chore z badania. Daje to jednak podstawę podobnie jak cytowane wyżej piśmiennictwo do zwrócenia uwagi na konieczność wykonywa-

nia badań w kierunku żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej w tej grupie chorych. Potwierdza to także po raz kolejny związek samej chn z ryzykiem zżg, ponieważ u tych chorych nie było włączone jeszcze żadne postępowanie lecznicze.

Poziom DD przed leczeniem onkologicznym u większości chorych wzrasta i może być związany ze stopniem zaawansowania nowotworu, sugerując nawet rokowniczą wartość tego parametru (79,80). Jest to także podstawa do dyskusji, czy d-dimery są w jakikolwiek sposób przydatne w grupie chorych nowotworowych. Średnie poziomy DD w całej badanej obecnie populacji zawsze były powyżej 1000 ng/ml, czyli wartości, która uniemożliwia wykluczenie żchzz w tej grupie chorych. Pomimo wysokich stężeń produktów rozpadu fibryny, nie wykazano w żadnym wypadku zżg bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym. Można mieć wątpliwości dotyczące poziomu detekcji w dostępnych aparatach usg i być może poszukiwać innych sposobów obrazowania zwłaszcza u chorych z dużym prawdopodobieństwem zakrzepicy. Pionierem badań zależności pomiędzy rj a żchzz był Von Tempelhoff. W swojej pracy stwierdził brak korelacji między poziomem DD przed operacją a wystąpieniem pooperacyjnej żchzz (30). W obecnym badaniu potwierdzono taki związek, co koresponduje, z doniesieniami Vienna Cancer and Thrombosis Study wskazującymi, że wysokie stężenie DD jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia żchzz u chorych z chn (77). Przy przyjęciu założenia, że leczenie onkologiczne niezależnie od tego, czy operacyjne czy też chemioterapia jest czynnikiem prozakrzepowym to obserwacje potwierdzające istnienie dodatniej korelacji pomiędzy wysokim stężeniem produktów rozpadu fibryny stwierdzanym przed włączeniem leczenia systemowego a wystąpieniem żchzz w trakcie chemioterapii są dodatkowym argumentem za przyjęciem tezy o wartości predykcyjnej wysokiego poziomu DD dla wystąpienia zakrzepicy pooperacyjnej (81).



Wysoki wskaźnik pooperacyjnej zakrzepicy stwierdzany w GK (16,4%) jest porównywalny do tego, jaki opublikowali von Tempelhoff i wsp. (15%) oraz Tateo i wsp. (16,6%) i wyższy w stosunku do doniesień DeBernardo i wsp. (8,9%), chociaż profilaktyka w tych badaniach była stosowana zdecydowanie krócej tj. około 7 dni (30,82,83). Należy jednak zwrócić uwagę na różne czasy obserwacji i przede wszystkim niejednoznaczne kryteria rozpoznawania żchzz w stosunku do obecnego badania, ponieważ opierały się głównie na występowaniu przypadków objawowych klinicznie, co w obecnym opracowaniu miało miejsce tylko u 54% chorych. Jest to pośredni dowód na to, że w wielu przypadkach wcześniejszych badań, rzeczywisty poziom żżg był raczej niedoszacowany.

Nowością tego opracowania jest włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej w momencie kwalifikacji chorych z rj do zabiegu operacyjnego. Należy się odnieść do prac, które oceniały wartość dotychczas stosowanej profilaktyki okołoperacyjnej. Badanie, które w zasadzie jest do tej pory jedyną obserwacją, w której zastosowano profilaktykę pierwotną m.in. u chorych z rj jest Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS) (84). W tej analizie 32,6% badanych stanowili chorzy z rj, w tym ponad połowa otrzymywała tę samą dawkę dalteparyny, co w naszej pracy, jednak wszyscy chorzy byli w III lub IV stopniu zaawansowania chn. Także bezpośrednie porównanie uniemożliwia fakt, że w zasadzie nie było wśród nich chorych poddanych leczeniu operacyjnemu po włączeniu profilaktyki. Jednakże żchzz wystąpiła tylko u 2,4% pacjentów, co odpowiada ilości powikłań w GB w obecnym badaniu (2,7%). W bieżącej analizie podobnie jak w badaniu FAMOUS nie obserwowano praktycznie dużych krwawień, co wskazuje na bezpieczeństwo stosowania dalteparyny 5000j./dz w grupie chorych z chn (84). W jednym z badań wykazano dłuższy okres przeżycia u chorych po operacjach w obrębie miednicy z powodu chn, w przypadku gdy zastosowano LMWH tylko przez 7 dni (85). Borsig i wsp. zwrócili uwagę, że korzystny efekt działania heparyn drobnocząsteczkowych ob-

serwowany w dłuższym okresie czasu może być zmniejszany przez możliwość rozsiewu nowotworowego w trakcie samego zabiegu operacyjnego (86). Taka hipoteza przemawia w opinii autora za tym, aby włączać LMWH w grupie chorych nowotworowych jak najwcześniej, np. podobnie jak w tym badaniu w momencie kwalifikacji do operacji. White i wsp. zwracają uwagę, że zabiegi operacyjne mają miejsce w ciągu kilku tygodni od rozpoznania chn, czyli właśnie wtedy, gdy występowanie żchzz jest największe. Można przypuszczać, że jest to związane w większym stopniu z biologią samego nowotworu niż wpływem zabiegu chirurgicznego. Potwierdza to także wynik obecnego badania, wskazujący na wysoki odsetek przypadków zakrzepicy przedoperacyjnej. Z całą pewnością można przyjąć, że operacja potęguje ryzyko żżg (87).

Obecnie nie ma wątpliwości, że należy stosować LMWH w profilaktyce przeciwzakrzepowej zwłaszcza u chorych z chn. Jest to profilaktyka okołoperacyjna, gdzie nacisk kładzie się głównie na okres po zabiegu. Kolejne lata doświadczeń i badań miały wpływ na wydłużenie okresu podawania heparyn. Początkowo stosowano ją tylko w okresie pooperacyjnym, następnie wydłużono do 10 dni, a obecnie zaleca się u pacjentów z dużym ryzykiem jakim są operacje onkologiczne do 28 dni po zabiegu. W każdym przypadku poparte to było badaniami przemawiającymi na korzyść dłuższej profilaktyki (88,87-91). Wyniki analiz dotyczyły nie tylko czasu stosowania, ale także dawki. W przypadku preparatu zastosowanego w obecnej pracy - dalteparyny spowodowało to zwiększenie jej dawki i obecnie stosuje tak zwane wyższe dawki profilaktyczne (90).

Z drugiej strony w żadnym z przedstawionych doniesień nie analizowano możliwości wpływu podania dawek profilaktycznych LMWH od momentu rozpoznania rj i kwalifikacji chorych do zabiegu. Jak wskazują wyniki obecnej pracy wysoki stopień aktywacji układu krzepnięcia przed zabiegiem miał wpływ na wystąpienie żchzz po zabiegu. Rozpoczęcie profilaktyki na około dwa tygodnie przed operacją w sposób istotny

zmniejszyło ilość powikłań zakrzepowych w okresie pooperacyjnym (RRR=83,5, ARR=13,7; p=0,042). Większość badaczy podkreśla, że zżg najczęściej występuje w pierwszym tygodniu po leczeniu operacyjnym, co zgodne jest z obecną obserwacją, w której w tym okresie u 36% chorych rozpoznano to powikłanie (30,82). Ważniejsze z punktu widzenia praktycznego wydaje się jednak fakt, że zakrzepica u 73% pacjentek wystąpiła w trakcie podawania LMWH, zaś u ponad jednej czwartej po zaprzestaniu. ACCP rekomenduje przedłużenie profilaktyki do 28 dni u operowanych z powodu chn i 5 tyg. u pacjentów po dużych zabiegach ortopedycznych, jednak są to zalecenia klasy C, czyli dość słabe (92).

Podsumowując wciąż nie znane są przyczyny, z powodu których żchzz w grupie chorych z rj występuje pomimo stosowania profilaktyki. Jednym z możliwych patomechanizmów jest wysoka aktywacja układu krzepnięcia od momentu zapoczątkowania procesu nowotworowego, której nasilenie mierzone stężeniem DD może być związane ze stopniem zaawansowania nowotworu (82,87). Wystąpienie powikłań zakrzepowozatorowych w grupie chorych z rj ma negatywny wpływ na przeżycie, a tym samym stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LMWH zmniejszające ryzyko zżg może mieć pewien wpływ na wydłużenie czasu życia w tej grupie chorych (84,93). Ze względu na konieczność dalszych badań, powyższa sugestia jak dotąd nie znalazła się jednak w żadnych z dotychczasowych wytycznych. Można jednakże zwrócić uwagę, że grupa chorych z guzami jajnika ze względu na częstość występowania nowotworu, ustalony tryb postępowania onkologicznego oraz stosunkowo prosty podział kliniczny stopnia zaawansowania bardzo dobra do badań nad związkami choroby zatorowozakrzepowej z rj oraz wpływem profilaktyki pierwotnej żchzz.

Dalszych badań wymaga także dawka LMWH stosowana w profilaktyce, która być może powinna być zależna od masy ciała, tak jak ma to miejsce w przypadku leczenia

żchzz, chociaż pod rozwagę należy brać także stopień zaawansowania nowotworu (87,94). Te wątpliwości skłaniają do dalszych badań nad związkiem czasu podania profilaktyki pierwotnej w tej grupie chorych, a obecne wyniki być może wskazują nowy kierunek.

## Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań można postawić następujące wnioski:

1. Zakrzepica żył głębokich w grupie chorych z nowotworami jajnika występuje często w momencie kwalifikacji do leczenia operacyjnego.
2. Wysoki poziom d-dimerów stwierdzany przed zabiegiem operacyjnym może być wskazaniem do włączenia profilaktyki przeciwzakrzepowej w momencie kwalifikacji do operacji chorych z rakiem jajnika oraz podstawą do wykonania badań obrazowych dla jej wykluczenia lub potwierdzenia. Wyższy poziom d-dimerów przed zabiegiem wiąże się z wyższym ryzykiem pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej.
3. Należy rozważyć wydłużenie okresu stosowania profilaktyki pooperacyjnej ze względu na duży odsetek występowania zakrzepic żył głębokich po jej zakończeniu.
4. Konieczne są dalsze badania dotyczące określenia wielkości dawek profilaktycznych heparyn drobnocząsteczkowych używanych u chorych z nowotworami jajnika, ponieważ standardowa dawka LMWH nie zabezpiecza wszystkich pacjentów przed wystąpieniem powikłań zatorowo-zakrzepowych.
5. Wydłużenie czasu pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej o okres przed operacją wykazuje korzystny wpływ na aktywację układu hemostazy oraz zmniejsza ilość pooperacyjnych powikłań zakrzepowych w grupie pacjentek z rakiem jajnika.
6. Określenie grupy chorych odnoszącej największe korzyści z tego rodzaju postępowania wymaga dalszych badań, podobnie jak optymalny czas i sposób prowadzenia profilaktyki okołozabiegowej w grupie kobiet z rakiem jajnika poddanych leczeniu operacyjnemu.

7. Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych u chorych z rakiem jajnika jest bezpieczne i nie niesie za sobą niebezpieczeństwa powikłań zagrażających życiu.

## Streszczenie

Istnieje udowodniony związek między żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (żchzz) a chorobą nowotworową. U chorych z zakrzepicą żył głębokich bardzo często wykrywane są nowotwory. Zakrzepica zaś występuje częściej u pacjentów z chorobą nowotworową (chn) i bardzo rośnie w momencie operacji. Zależność ta niesie za sobą istotne klinicznie konsekwencje oraz szereg pytań na temat skuteczności profilaktyki żchzz. Szacuje się, że w Polsce rak jajnika jest drugim po raku szyjki macicy powodem zgonów kobiet chorych na nowotwory narządów płciowych. Jest on też obarczony dużym ryzykiem wystąpienia zakrzepicę żył głębokich (zżg). W niniejszej pracy przedstawiony jest związek między stosowaniem profilaktyki przy użyciu heparyny drobnocząsteczkowe (LMWHs), a zapadalnością na pooperacyjną zżg u pacjentek operowanych z chorobą nowotworową jajnika.

Ponadto praca jest próbą odpowiedzi na pytania o zasadność wydłużania profilaktyki przed planowanym zabiegiem chirurgicznym oraz o diagnostyczną rolę stężenia d-dimerów w ocenie wystąpienia ryzyka pooperacyjnej zżg.

Analizą objęto 98 chorych, u których w grupie badanej (GB) włączono pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową w momencie kwalifikacji do zabiegu operacyjnego, a w grupie kontrolnej (GK) stosowano ją od okresu okołoperacyjnego. Za punkt końcowy badania przyjęto wystąpienie zżg lub poważne krwawienie. Czas pobierania dalteparyny po zabiegu operacyjnym wynosił 4 tygodnie w obu grupach chorych. Badanie przeprowadzono w okresie rozpoznania nowotworu i kwalifikacji do operacji, 1-2 dni przed zabiegiem oraz po 7, 14, 28 dniach i 3 miesiącach, oraz w przypadku wystąpienia zżg. Guzy jajnika klasyfikowano zgodnie z kryteriami podanymi przez WHO. Stadium zaawansowania określano za pomocą kryteriów Międzynarodowej Federacji Ginekologów

i Położników (FIGO). Długość stosowania profilaktyki po zabiegu nie różniła się między badanymi grupami. W żadnym przypadku nie odnotowano zatorowości płucnej i dużego krwawienia. W GB zżg stwierdzono w jednym przypadku (2,7%) (FIGO II), zaś w GK u 10 chorych (16,4%) (2 FIGO I, 3 FIGO II, 3 FIGO III, 2 FIGO IV) – różnica ta była znamienna statystycznie ( $p=0,042$ ). Analiza występowania pooperacyjnej zakrzepicy wykazała, że u chorych z poziomem DD  $>1700$  ng/ml przed zabiegiem występuje częściej zakrzepica pooperacyjna w stosunku do tych, u których jest on niższy ( $p=0,0238$ ). Porównanie poziomu DD oznaczanego bezpośrednio przed zabiegiem, u chorych u których w okresie pooperacyjnym stwierdzono zżg do tych, u których zakrzepica nie wystąpiła, wykazało wyższe stężenie DD w pierwszej z grup.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

- Zakrzepica żył głębokich w grupie chorych z nowotworami jajnika występuje często w momencie kwalifikacji do leczenia operacyjnego.
- Wysoki poziom d-dimerów stwierdzany przed zabiegiem operacyjnym może być wskazaniem do włączenia profilaktyki przeciwzakrzepowej w momencie kwalifikacji do operacji chorych z rakiem jajnika oraz podstawą do wykonania badań obrazowych dla jej wykluczenia lub potwierdzenia. Wyższy poziom d-dimerów przed zabiegiem wiąże się z wyższym ryzykiem pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej.
- Należy rozważyć wydłużenie okresu stosowania profilaktyki pooperacyjnej ze względu na duży odsetek występowania zakrzepic żył głębokich po jej zakończeniu.
- Wydłużenie czasu pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej o okres przed operacją wykazuje korzystny wpływ na aktywację układu hemostazy oraz zmniejsza ilość pooperacyjnych powikłań zakrzepowych w grupie pacjentek z rakiem jajnika.



- Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych u chorych z rakiem jajnika jest bezpieczne i nie niesie za sobą niebezpieczeństwa powikłań zagrażających życiu.

## Streszczenie w języku angielskim

### Abstract

There is a proven association between venous thromboembolic disease (VTE) and cancer. Neoplasms are frequently detected among the patients suffering from deep vein thrombosis. At the same time deep vein thrombosis occurs more often among the patients with neoplastic diseases and it increases dramatically at the time of the operation. This relation brings essential clinical consequences as well as numerous questions about a venous thromboembolic disease prophylaxis effectiveness. It is estimated that in Poland ovarian cancer is the second, after cervical cancer, cause of death among women suffering from genital organ cancers. It is also burdened with a high risk of deep vein thrombosis (DVT). A connection between implementing of prophylaxis using low molecular weight heparin (LMWH) and a post-operative deep vein thrombosis incidence rate among the operated patients with ovary neoplasm disease will be shown in this thesis.

Furthermore, this thesis is an attempt to answer the questions concerning the reasonableness of prolonging of pre-surgical prophylaxis as well as the diagnostic role of a d-dimers concentration in estimating a postoperative DVT risk incidence.

98 patients were analysed, the investigated group (IG) was applied the primary anti-thrombotic prophylaxis at the time of qualification for surgical procedure; while in the control group (CG) of the patients its application started earlier in the preoperative period. The occurrence of deep vein thrombosis or serious bleeding was taken as the final point of the research. Postoperative application of dalteparin lasted four weeks in the both groups. The research was conducted on cancer diagnosis and classification of surgery, 1-2 days before surgery and after 7, 14, 28 days and 3 months, and in case of DVT. Ovarian tumors were classified according to the criteria set by the WHO. Stage was de-

terminated by the criteria of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). After surgery the length of prophylaxis did not differ between the groups. There was no case of pulmonary embolism and major bleeding. In GB DVT was found in one case (2.7%) (FIGO II), and the CG in 10 patients (16.4%) (2 FIGO stage I, 3 FIGO II, 3 FIGO III, 2 FIGO IV) - the difference was statistically significant ( $p = 0.042$ ).

The analysis of postoperative thrombosis occurrence showed that patients prior to surgery with the level of DD  $> 1700$  ng / ml are affected more frequently with the postoperative thrombosis than in those cases where the level is lower ( $p = 0.0238$ ).

Comparing the level of DD marked exactly before the surgery, patients who were diagnosed with DVT during postoperative period, and who were not affected with thrombosis, showed higher concentrations of DD in the first group.

The following conclusions were drawn based on the carried out research:

- Deep vein thrombosis in the group of patients suffering from ovary cancer occurs very often at the time of qualification for surgical procedure.
- High level of d-dimers found before surgical procedure may be an indication for antithrombotic prophylaxis application at the time of qualification for surgical procedure of patients with ovary cancer as well as a basis for taking scans in order to eliminate or confirm it. A higher level of d-dimers before surgical procedure is linked to a higher risk of post-operative vein thrombosis.
- Prolonging of primary pre-surgical prophylaxis should be considered due to a significant percentage of deep vein thrombosis occurrences after its completion.
- Prolonging of primary pre-surgical prophylaxis for the time before a surgical procedure influences positively the homeostasis system activation and reduces a number of post-operative thrombotic events in the group of patients with ovary cancer.

- Implementing low molecular weight heparin at the ovary cancer patients is safe and it does not cause dangers of events which may be life-threatening.

## Piśmiennictwo

1. Trousseau A.: Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Vol. 3. The New Sydenham Society, London, 1865, 94.
2. Krasiński Z, Krasińska B, Sanocki M. Nowotwory i żylna choroba zatorowo-zakrzepowa – dlaczego powinniśmy stosować heparyny drobnocząsteczkowe? *Onkologia Polska* 2010, 13, 2: 97-106
3. Dolovich L.R., Ginsberg J.S., Douketis J.D. i wsp.: A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 181-188.
4. Smorenburg S., Van Noorden C.: The complex effect of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol. Rev.*, 2001, 53, 93-105.
5. Kakkar A.K., Levine M., Pinedo H.M. i wsp.: Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist*, 2003, 8, 381-388.
6. Lee A.: The role of LMWH in the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2003, 9, 351-355.
7. Gore J.M., Appelbaum J.S., Greene H.L.: Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.*, 1982, 96, 556-560.
8. Goldberg R.J., Seneff M., Gore J.M. i wsp.: Occult malignant neoplasms in patients with deep venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147, 251-253.

9. Monreal M., Fernandez-Llamazares J., Perandreu J. i wsp.: Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb. Haemost.*, 1997, 78, 1316-1318.
10. Rajan R., Levine M., Gent M. i wsp.: The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79, 19-22.
11. Aderka D., Brown A., Zelikovski A. i wsp.: Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer*, 1986, 57, 1846-1849.
12. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E. i wsp.: Venous thromboembolism and cancer. *Lancet*, 1998, 351, 1077-1080.
13. Sørensen H.T., Mellekjær L., Steffensen F.H. i wsp.: The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1169-1173.
14. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. i wsp.: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 585-593.
15. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. i wsp.: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 809-815.
16. White R.H., Chew H., Wun T.: Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk? *Thromb. Res.*, 2007, 120, supl. 2, S29-S40.
17. Lee A.Y., Levine M.N.: Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*, 2003, 107, supl. 1, I17-I21.

18. Fisher B., Costantino J., Redmond C. i wsp.: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 479-484.
19. Fisher B., Dignam J., Wolmark N. i wsp.: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, 89, 1673-1682.
20. Goodnough L.T., Saito H., Manni A. i wsp.: Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer*, 1984, 54, 1264-1268.
21. Levine M., Hirsh J., Gent M. i wsp.: Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*, 1994, 343, 886-889.
22. Levine M.N., Gent M., Hirsh J. i wsp.: The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318, 404-407.
23. Pritchard K.I., Paterson A.H., Paul N.A. i wsp.: Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2731-2737.
24. Clahsen P.C., van de Velde C.J., Julien J.P. i wsp.: Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 1266-1271.
25. Rivkin S.E., Green S., Metch B. i wsp.: Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive, and estrogen-

- gen receptor-positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 2078-2085.
26. Saphner T., Tormey D.C., Gray R.: Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9, 286-294.
27. Fisher B., Redmond C., Legault-Poisson S. i wsp.: Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8, 1005-1018.
28. Weiss R.B., Tormey D.C., Holland J.F. i wsp.: Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast carcinoma. *Cancer Treat. Rep.*, 1981, 65, 677-679.
29. Wall J.G., Weiss R.B., Norton L. i wsp.: Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Am. J. Med.*, 1989, 87, 501-504.
30. von Tempelhoff G.F., Dietrich M., Hommel G. i wsp.: Blood coagulation during adjuvant epirubicin/cyclophosphamide chemotherapy in patients with primary operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2560-2568.
31. von Tempelhoff G.F., Dietrich M., Niemann F. i wsp.: Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb. Haemost.*, 1997, 77, 456-461.
32. Marras L.C., Geerts W.H., Perry J.R.: The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer*, 2000, 89, 640-646.
33. Quevedo J.F., Buckner J.C., Schmidt J.L. i wsp.: Thromboembolism in patients with high-grade glioma. *Mayo Clin. Proc.*, 1994, 69, 329-332.



34. Zangari M., Anaissie E., Barlogie B. i wsp.: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*, 2001, 98, 1614-1615.
35. Desai A.A., Vogelzang N.J., Rini B.I. i wsp.: A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 2002, 95, 1629-1636.
36. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. i wsp.: Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98, 708-714.
37. Barbui T., Finazzi G., Grassi A. i wsp.: Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors—a meta-analysis: on behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb. Haemost.*, 1996, 75, 368-371.
38. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. i wsp.: Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*, 2005, 104, 2822-2829.
39. Couban S., Goodyear M., Burnell M. i wsp.: A randomized double-blind placebo-controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *Blood*, 2002, 100, 703a.
40. Walshe L.J., Malak S.F., Eagan J. i wsp.: Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 3276-3281.
41. Kröger K., Weiland D., Ose C. i wsp.: Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann. Oncol.*, 2006, 17, 297-303.

42. Otterson G.A., Monahan B.P., Harold N. i wsp.: Clinical significance of the FV: Q<sup>506</sup> mutation in unselected oncology patients. *Am. J. Med.*, 1996, 101, 406-412.
43. Fareed J., Hoppensteadt D., Bacher P. i wsp.: Hypercoagulable state in cancer patients is independent of molecular defects of thrombophilia. Presented at the American Society of Hematology Meeting, Philadelphia, PA, December 6-10, 2002. *Blood*, 2002, 100, 270a.
44. Rickles F.R., Levine M., Edwards R.L.: Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metast. Rev.*, 1992, 11, 237-248.
45. Green K.B., Silverstein R.L.: Hypercoagulability in cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 1996, 10, 499-530.
46. Folkman J.: Tumor angiogenesis and tissue factor. *Nat. Med.*, 1996, 2, 167-168.
47. Lieberman J.S., Borrero J., Urdanetta E., Wright I.S.: Thrombophlebitis and cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, 1961, 177, 542-545.
48. Wright I.S.: George E. Brown memorial lecture: pathogenesis and treatment of thrombosis. *Circulation*, 1952, 5, 161.
49. Luzzatto G., Schafer A.I.: The pretrombotic state in cancer. *Semin. Oncol.*, 1990, 17, 147-159.
50. Hu T., Bach R.R., Horton R. i wsp.: *Procoagulant activity in cancer cells is dependent on tissue factor expression*. *Oncology Res.*, 1994, 6, 321-327.
51. Gordon S.G.: *Cancer procoagulant*. *Eth. Enzymol.*, 1994, 244, 568-583.
52. Cavanaugh P.G., Sloane B.F., Bajkowski A.S.: *Purification and characterization of platelet aggregating activity from tumor cells*. *Throm. Res.*, 1985, 37, 306-309.
53. Zacharski L., Wojtukiewicz M., Constantini V. i wsp.: *Anticoagulants as cancer therapy*. *Semin. Throm. Hemost.*, 1992, 18, 104-116.
54. Ailawadi M., Del Priore G., A comparison of thromboembolic prophylaxis in gynecologic oncology patients, *Int J Gynecol Cancer*, Volume: 11, Issue: 5 (2001), pp. 354—358

55. Wun T, Law L, Harvey D et al. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin, *Cancer*, Volume: 98, Issue: 7 (2003), pp. 1514--1520
56. Thodiyil P, Kakkar AK. Can low-molecular-weight heparins improve outcome in patients with cancer? *Cancer Treat Rev.* 2002 Jun;28(3):151-5.
57. Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A. i wsp.: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, 5490-5505.
58. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. i wsp.: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*, 2008, 133, suppl. 6, 381S-453S.
59. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/vte.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf).
60. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Mink I.B., Pickren J.W.: Causes of death in cancer patients. *J. Med.*, 1975, 6, 61-64.
61. Altinbas M., Coskun H.S., Er O. i wsp.: A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J. Thromb. Haemost.*, 2004, 2, 1266-1271.
62. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z i wsp.: Low-molecular-weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, 1944-1948.
63. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. i wsp.: Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 2004, 110, 874-879.

64. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. i wsp.: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.*, 346, 975-980, 2002.
65. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jorgensen P. i wsp.: Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: A multicenter randomized open-label study. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 2384-2390.
66. Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A. i wsp.: Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br. J. Surg.*, 1995, 82, 496-501.
67. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International historical classification of tumors. No 9 Hystological Typing of Ovarian Tumors. WHO, Geneva, Switzerland;1973
68. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(8):889-92.
69. Bick R. L.: Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1992, 18, 353-372
70. Clagett GP, Anderson FA, Heit J et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 108 (1995), pp. 312S–334S
71. Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS et al. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. *Obstet Gynecol*, 69 (1987), pp. 146–150
72. Graf AH, Graf B, Brandis MG et al. Oral anticoagulation in patients with gynecological cancer and radiotherapy: a retrospective analysis of 132 patients. *Anticancer Res*, 18 (1998), pp. 2047–2051

73. KJ Harrington, AR Bateman, KN Syrigos, R Rintoul, R Bhidayasiri, M McCormick, H Thomas. Cancer-related thromboembolic disease in patients with solid tumours: a retrospective analysis. *Ann Oncol*, 8 (1997), pp. 669–673
74. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, JA Baron. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 343 (2000), pp. 1846–1850
75. Peedicayil A, Weaver A, Li X. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Apr;121(1):64-9
76. Bell WR. The fibrinolytic system in neoplasia. *Semin Thromb Hemost*, 22 (1996), pp. 459–478
77. Ay C, Vormittag R, Dunkler D et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4124-9.
78. Satoh T, Oki A, Uno K, Sakurai M et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2007 October 22; 97(8): 1053–1057.
79. Gadducci A, Baicchi U, Marrai R et al. Preoperative evaluation of D-dimer and CA 125 levels in differentiating benign from malignant ovarian masses. *Gynecol Oncol*. 1996;60:197–202
80. Mirshahi SS, Pujade-Lauraine E, Soria C et al. D -dimer and CA125 level in patients with ovarian cancer during antineoplastic treatment. *Cancer*. 1992;69:2289–2292
81. Arpaia G, Carpenedo M, Verga M et al. (2009) D-dimer before chemotherapy might predict venous thromboembolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 20:3, 170-175
82. Tateo S, Mereu L, Salamano S et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol. Oncol.*, 99 (1) (2005), pp. 119–125

83. DeBernardo RL Jr, Perkins RB, Littell RD, Krasner CN, Duska LR. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) in women with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:1006-11
84. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1944-8.
85. von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F et al: Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol* 16:815-824, 2000
86. Borsig L, Wong R, Feramisco J et al: Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:3352-3357, 2001
87. White RH, Chew H, Wun T. Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk? *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2:S29-40.
88. Rahn DD, Mamik MM, Sanses TV et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2011 Nov;118(5):1111-25
89. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P et al..Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2384-90. Epub 2006 Aug 1.

90. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg.* 1995 Apr;82(4):496-501.
91. Gadducci A, Cosio S, Spirito N, Genazzani AR. The perioperative management of patients with gynaecological cancer undergoing major surgery: A debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Feb;73(2):126-40.
92. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*, 2008, 133, suppl. 6, 381S-453S
93. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism *J Clin Oncol*, 23 (10) (2005), pp. 2123–2129
94. Rodriguez AO, Wun T, Chew H et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105:784–790.
95. Hu T., Bach R.R., Horton R. i wsp.: Procoagulant activity in cancer cells is dependent on tissue factor expression. *Oncology Res.*, 1994, 6, 321-327.