Współczesna Onkologia (2008) vol. 12; 2 (56–60)

Incydenty zakrzepowo-zatorowe są częstym powikłaniem choroby nowotworowej. Wiele objawów stanu zakrzepowego w tych chorobach uwidacznia się zarówno w patologicznych wynikach układu krzepnięcia, jak i w masywnych zatorach mogących doprowadzić do śmierci pacjenta. Głęboka zakrzepica żylna w nodze i zatorowość płucna są dwoma najczęstszymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi osób chorych na nowotwory. Prokoagulanty, takie jak czynnik tkankowy (ang. *tissue factor* –TF), znajdują ekspresję na wielu komórkach nowotworowych; obrót metaboliczny i aktywność płytek krwi są również zwiększone. Uszkodzony śródbłonek i zaburzony przepływ krwi także mogą odgrywać rolę w przebiegu procesu nowotworowego. Poznanie mechanizmu nadkrzepliwości związanego z nowotworami może pomóc w zidentyfikowaniu bardziej celowanych terapii, aby przeciwdziałać incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów chorych na nowotwory, zwłaszcza gdy stosowane jest leczenie operacyjne lub chemioterapeutyczne.

Słowa kluczowe: nowotwór, nadkrzepliwość, zakrzepica jatrogenna, czynnik prognostyczny.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w przebiegu choroby nowotworowej

Thromboembolic complications in cancer

Joanna Stanisławiak, Janina Markowska

Oddział Ginekologii Onkologicznej, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Incydenty zakrzepowo-zatorowe są częstym powikłaniem choroby nowotworowej. Patologiczna aktywacja krzepnięcia oraz ograniczenie fibrynolizy prowadzą do zakrzepów zarówno w mikrokrążeniu, jak i w makrokrążeniu, uwidoczniając się w patologicznych wynikach układu krzepnięcia, a także w masywnych zatorach mogących doprowadzić do śmierci. Głęboka zakrzepica żylna i zatorowość płucna są dwoma najczęstszymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w przebiegu procesu nowotworowego [1].

Po raz pierwszy związek między chorobą nowotworową a zaburzeniami krzepnięcia został zauważony w 1865 r. przez Armonda Trousseau, który opisał zauważone u siebie objawy zakrzepicy żylnej, które – jak się okazało – miały związek z rozwijającym się rakiem żołądka. Odbiegające od wartości prawidłowych wyniki badań laboratoryjnych układu krzepnięcia stwierdzono u 50–90% pacjentów z chorobą nowotworową i u ponad 95% pacjentów z chorobą przerzutową. Kliniczne objawy zakrzepicy żylnej są obserwowane u ok. 15% wszystkich osób z chorobą nowotworową [2–4]. Niektóre nowotwory, m.in. narządu rodnego, trzustki, płuca, przewodu pokarmowego, częściej prowadzą do nadkrzepliwości; odnotowano związek z typem histopatologicznym, zaawansowaniem choroby, mobilnością pacjenta oraz działaniem jatrogennym (chemioterapia, zabieg chirurgiczny). Objawy choroby zakrzepowo-zatorowej u osób z chorobą nowotworową nie różnią się od objawów występujących w innych chorobach. Klinicznie zdiagnozowana zatorowość może wystąpić przed rozpoznaniem nowotworu.

Patomechanizm powikłań zatorowo-zakrzepowych w nowotworach

Patomechanizm powikłań zatorowo-zakrzepowych w przebiegu choroby nowotworowej jest związany z tzw. triadą Virchowa, na którą składają się zaburzenia przepływu krwi, nieprawidłowości w budowie ściany naczynia krwionośnego oraz niewłaściwy skład krwi [5, 6].

Zaburzenia przepływu krwi mogą być związane z unieruchomieniem pacjenta, zastojem naczyniowym spowodowanym uciskiem mas guza na otaczające naczynia krwionośne, zastoinową niewydolnością krążenia lub zwiększoną lepkością krwi na skutek pojawiających się paraprotein (IgM, IgA, IgG) [1, 7, 8].

Niedotlenienie, spowodowane przez uszkodzenie ściany naczyniowej, powoduje upośledzenie metabolizmu tkanki i uszkodzenie komórek śródbłonka. Produkty uszkodzenia tkanek w miejscu urazu lub operacji (cytokiny prozapalne, m.in. czynnik martwicy nowotworów i interleukina 1), przenoszone przez krew, mogą być odpowiedzialne za uszkodzenie śródbłonka i wystąpienie zakrzepicy. Naciekanie naczynia przez komórki nowotworowe może także doprowadzić do uszkodzenia śródbłonka i utraty jego naturalnych właściwości przeciwzakrzepowych. Wzrost stężenia kortyzolu we krwi w przebiegu leczenia lub hormonalnie czynne guzy nad-

Thrombosis is a frequent complication of cancer. The many signs and symptoms of the prothrombotic state in cancer range from asymptomatic basic abnormal coagulation tests to massive clinical thromboembolism, when the patient may be gravely ill. Deep venous thrombosis (DVT) of the leg and pulmonary embolism are the most common clinical manifestations of thromboembolic disease in cancer patients. Procoagulants such as tissue factor (TF) are expressed by many tumours, although platelet turnover and activity are also increased. Damaged endothelium and blood flow abnormalities may also play a part in cancer. The mechanisms of tumour-associated hypercoagulability may help to identify more targeted strategies to prevent thromboembolic complications in cancer patients, in particular when surgical or chemical therapy is involved.

Key words: cancer, hypercoagulability, iatrogenic thrombosis, prognostic factor.

nercza również mogą wpłynąć na nieprawidłową budowę ściany naczyniowej [1, 8].

Nieprawidłowa proporcja elementów komórkowych krwi, odwodnienie i obecność komórek nowotworowych prowadzą do zwiększonej lepkości krwi i zwiększonej aktywności układu krzepnięcia. Najważniejszą funkcję w aktywacji krzepnięcia u chorych na chorobę nowotworową pełnią prokoagulanty uwalniane z komórek nowotworowych. Najważniejszym z nich jest czynnik tkankowy (ang. *tissue factor* – TF) [5, 6]. W warunkach fizjologicznych czynnik tkankowy produkowany jest przez monocyty i śródbłonek, tworząc kompleks z czynnikiem VII i aktywując czynniki IX i X. W chorobie nowotworowej monocyty mogą być także aktywowane przez kompleksy immunologiczne oraz cytokiny, m.in. czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor* – TNF) lub same komórki nowotworowe. Do nowotworów powiązanych z czynnikiem tkankowym (TF) należą rak trzustki – TF występuje w gruczolakorakach i wykazuje korelację ze zróżnicowaniem tkankowym nowotworu – oraz rak jelita grubego – TF jest obecny u 58% osób z rakiem izolowanym i u 80% pacjentów z przerzutami tego nowotworu. Czynnik tkankowy został wykryty także w śródbłonku naczyń raka piersi i powiązany jest silnie z inicjacją angiogenezy u tych pacjentów. Oznacza to, że zaburzenia w układzie krzepnięcia nie ograniczają się jedynie do zmian wewnątrznaczyniowych, ale także sprzyjają powstawaniu przerzutów [1, 7–10].

Ostatnio zwrócono uwagę na mikropęcherzyki krążące we krwi, pochodzące z komórek nowotworowych, leukocytów lub płytek krwi, zawierające na swej powierzchni TF i tworzące w ten sposób powierzchnię prokoagulacyjną [7].

Innym czynnikiem prokoagulacyjnym wykrytym zarówno w ludzkich, jak i zwierzęcych komórkach nowotworowych jest prokoagulant nowotworowy (ang. *cancer procoagulant* – CP). Czynnik ten nie został wykryty w zdrowych komórkach organizmu (poza komórkami kosmówki i owodni). Prokoagulant nowotworowy aktywuje czynnik X na drodze niezależnej od fosfolipidów, a także czynnik VII i VIII [4, 11, 12].

W literaturze [4] opisano jeszcze inne czynniki prokoagulacyjne występujące w ludzkich komórkach nowotworowych: PCA/PAA (ang. *procoagulant activity and platelet-activating activity*), aminokońcowa sekwencja łańcucha antygenu klasy MHC, HLA-DR. Na komórkach nowotworowych stwierdzono także obecność czynnika V, jak i jego receptora, które ułatwiają tworzenie kompleksu protrombinazy [4].

Niezwykle istotnym zjawiskiem zwiększającym zakrzepowość jest zmniejszenie syntezy naturalnych inhibitorów krzepnięcia. U chorych na nowotwory złośliwe odnotowuje się spadek stężenia antytrombiny III (AT-III) i białka C – dwóch głównych antykoagulantów syntetyzowanych w wątrobie. Białko C jest inhibitorem czynnika V i VIII, a AT-III to naturalny inhibitor trombiny. Zauważono, że stężenie AT-III jest szczególnie niskie u osób z chorobą przerzutową [4, 13, 14].

Reakcja organizmu na substancje wydzielane przez komórki nowotworowe może występować nie tylko w postaci nadkrzepliwości, ale również nadmiernego krwawienia. Na fibrynolizę mogą wpływać tkankowy aktywator plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator* – TPA), inhibitory tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 i typu 2 (ang. *plasminogen activator inhibitor type 1 and 2* – PAI-1, PAI-2), receptory uPAR (ang. *urokinase type plasminogen activator*) [15].

Swoiste testy wykrywające aktywację procesów krzepnięcia i fibrynolizy, tj. oznaczanie fragmentu F1 + 2, kompleksów trombina-antytrombina III (ang. *thrombin-antithrombin III complex* – TAT) oraz plazmina-α2-antyplazmina (ang. *plasmine-α2-antyplasmine* – PAP), produktów degradacji fibrynogenu (ang. *fibryn degradation products* – FDP), a zwłaszcza D-dimerów, pozwalają wykryć śródnaczyniową utajoną aktywację krzepnięcia u większości chorych z nowotworami złośliwymi [1, 4]. Gadducci i wsp. [16] stwierdzili, że u kobiet chorujących na nowotwory narządów płciowych występuje znamiennie

większe stężenie F1 + 2 oraz TAT w surowicy w porównaniu z kobietami zdrowymi. Zauważają ponadto, że u kobiet z rakiem jajnika wzrost stężenia F1 + 2 oraz TAT koreluje ze stopniem klinicznego zaawansowania wg FIGO i stężeniem CA125. Wnioski te świadczą o aktywacji krzepnięcia u chorych na nowotwory narządów płciowych, a zwłaszcza na raka jajnika [16].

Prowadzono także badania nad zależnością między stężeniem D-dimerów a zaawansowaniem choroby nowotworowej i czynnikami prognostycznymi. Gadducci i wsp. [17] wysunęli wniosek, że stężenie D-dimerów w osoczu przed operacją nie jest znaczącym czynnikiem rokującym co do wyleczenia dla pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika [17]. Stężenie D-dimerów i TAT w przypadku nowotworów złośliwych kilkakrotnie przewyższa stężenie D-dimerów mierzone u pacjentek z łagodnymi nowotworami jajnika [18, 19].

Najczęstsze postacie powikłań zakrzepowo-zatorowych występujących w chorobach nowotworowych

W wielu przypadkach powikłania zakrzepowo-zatorowe wyprzedzają rozpoznanie choroby nowotworowej. Najczęstszym obrazem klinicznym staje się zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub zatorowość płucna. Jednak w przebiegu procesu nowotworowego opisano także inne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – wędrujące zapalenie żył powierzchownych – tzw. zespół Trousseau, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia, zakrzepicę żyły wątrobowej, żyły wrotnej, tętnic mózgowych, naczyń palców.

Zespół Trousseau – wędrujące zapalenie żył powierzchownych – to postać najczęściej występująca u osób bez czynników predysponujących do zakrzepicy. Zakrzepica ta najczęściej dotyczy naczyń powierzchownych w obrębie klatki piersiowej i kończyn górnych. Zespół ten często spotykany jest w raku trzustki (24%), płuc (20%), prostaty (13%), żołądka (12%), jelita grubego (5%) [1].

Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia – zmiany wytwórcze najczęściej dotyczą uprzednio zmienionych zastawek (m.in. w przebiegu choroby reumatycznej) – mitralnej i aortalnej – i związane są z zaawansowaną, histologiczną postacią gruczolakoraka. Zakrzepowe zapalenie wsierdzia najczęściej współistnieje z DIC, ale może wystąpić także bez typowych kryteriów laboratoryjnych lub patomorfologicznych [20]. Sugeruje się, że częstość zmian zakrzepowych w obrębie wsierdzia jest niedoszacowana z powodu zbyt rzadkiego wykorzystania echokardiografii przezprzełykowej u chorych na nowotwory z udarem mózgu [21]. Udar niedokrwienny mózgu (w obrębie naczyń tętniczych) może być pierwszym objawem niezdiagnozowanej choroby nowotworowej [22, 23]. Chociaż DIC i zakrzepowe zapalenie wsierdzia mogą wystąpić już we wczesnych stadiach nowotworu, to w zawansowanej chorobie powikłania te są istotnie częstsze [24]. Szczególne podejrzenie zakrzepowego zapalenia wsierdzia powinno nasuwać współistnienie wieloogniskowego udaru mózgu i zawału serca, zwłaszcza przy braku zaburzeń rytmu serca [25]. Do incydentów niedokrwiennych mózgu dochodzi często w przebiegu nowotworów w stadium znacznego zaawansowania.

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych – dotychczasowe badania wskazują, że u niespełna 7% osób z zakrzepicą żył głębokich stwierdza się na podstawie rutynowych badań diagnostycznych – w ciągu następnych 2 lat od momentu wystąpienia incydentu – obecność nowotworu złośliwego. Idiopatyczna zakrzepica żył głębokich zwiększa prawdopodobieństwo obecności nowotworu złośliwego, który może być rozpoznany na podstawie badania fizykalnego, nieprawidłowych wyników badań podstawowych i RTG klatki piersiowej. Zdaniem Hettiarachchiego i wsp. [26] poszukiwania nowotworu u osób z zakrzepicą żył głębokich można ograniczyć do badania przedmiotowego (z badaniem ginekologicznym i badaniem gruczołu krokowego przez odbytnicę włącznie), podstawowych testów laboratoryjnych i badania radiologicznego klatki piersiowej. Także inni autorzy [27] wyrażają pogląd, że intensywny skryning (z uwzględnieniem tomografii komputerowej, endoskopii i oznaczania markerów nowotworowych) u wszystkich chorych z zakrzepicą żył głębokich nie byłby usprawiedliwiony ze względu na wysoki koszt i wątpliwe korzyści.

Związek pomiędzy nowotworami a zakrzepicą żył kończyn dolnych jest ogólnie znany. W przypadku nowotworów kobiecych narządów płciowych największym ryzykiem zakrzepicy żylnej zagrożone są kobiety z rakiem jajnika [10]. Tateo i wsp. [28] wykazali, że czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył kończyn dolnych w nowotworze jajnika były przebyte incydenty zakrzepowo-zatorowe. Ryzyko zakrzepowo-zatorowe podczas pierwszoplanowej chemioterapii wzrasta wraz z wiekiem (powyżej 60 lat), zwiększonym BMI, stopniem IIc–IV wg FIGO oraz wielkością resztek nowotworu pozostawionych po zabiegu operacyjnym. Powyżej wymienione czynniki nie stanowią natomiast ryzyka wystąpienia zakrzepicy żylnej w okresie pooperacyjnym. Autorzy ci [28] zauważają także, że resztki pozostawione po zabiegu, wiek i BMI są najważniejszymi czynnikami prognostycznymi. Do podobnych wniosków dochodzi von Tempeloff [29]. Clarke-Pearson [30] podaje, że osoby z chorobą nowotworową i z 2, 3 czynnikami ryzyka zakrzepicy żylnej mają 5-krotnie zwiększone ryzyko rozwinięcia incydentu zakrzepowego.

Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych stanowi ok. 1–4% wszystkich przypadków zakrzepicy żył głębokich. Wskaźnik ten jest prawdopodobnie zaniżony, ponieważ zakrzepica żył kończyn górnych często przebiega bezobjawowo. Wczesnym powikłaniem zakrzepicy jest zator tętnicy płucnej lub zespół żyły głównej górnej, które mogą wystąpić nawet u 30–40% nieleczonych osób. Objawy zatoru tętnicy płucnej mogą być różnie nasilone i niekiedy wyprzedzają objawy zakrzepicy [32]. Zakrzepica kończyn górnych najczęściej dotyczy żyły podobojczykowej (18–30%), żyły pachowej (5–20%) i żył ramiennych (4–11%). Stosuje się podział zakrzepicy na pierwotną (zespół Pageta-Schroettera) i wtórną. Do niedawna sądzono, że zakrzepica żył głębokich kończyn górnych występuje bardzo rzadko i nie powoduje poważnych następstw. Wyniki wielu prac przeprowadzonych w ostatniej dekadzie [31, 32] przyczyniły się do istotnej zmiany tego poglądu. Obecnie zakrzepica ta rozpoznawana jest częściej ze względu na powszechne stosowanie cewników wprowadzonych do żył centralnych.

Mikroangiopatia zakrzepowa – terminem tym określa się dwie jednostki chorobowe – zakrzepową plamicę małopłytkową (ang. *thrombotic thrombocytopenic pupura* – TPP) i zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *haemolytic-uraemic syndrome* – HUS) [33], które w obrazie klinicznym mają wiele cech wspólnych, m.in. współistnienie mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej i małopłytkowości bez innej uchwytnej przyczyny. Mikroangiopatia zakrzepowa występuje zarówno w hematologicznych procesach rozrostowych, jak i w nowotworach litych, m.in. w raku gruczołu piersiowego, żołądka, trzustki, płuc, ale może być także związana jatrogennie z chemioterapią [1]. Mikroangiopatia zakrzepowa często prowadzi do niewydolności narządowej. Stosuje się głównie leczenie objawowe – przetaczanie osocza, krwi [7].

Zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego – częstość występowania tego zespołu u chorych na choroby nowotworowe oceniana jest na 10–75% przypadków. Powodowany jest głównie przez prokoagulanty komórek nowotworowych, czynniki infekcyjne, leki, aktywatory fibrynolizy [7].

Zakrzepica jatrogenna – u chorych na nowotwory występuje w przebiegu specyficznego leczenia onkologicznego (zabiegi chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia) lub wspomagającego (odżywianie pozajelitowe) [5, 6, 10, 34, 35]. Poddanie chorego leczeniu operacyjnemu wiąże się z 20-procentowym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy, co jest związane z unieruchomieniem chorego, długotrwałym znieczuleniem, infekcją pooperacyjną, utratą krwi i odwodnieniem oraz koniecznością sztucznego odżywiania chorego drogą dożylną.

Do czynników przyczyniających się do wystąpienia zakrzepicy w przebiegu chemioterapii zalicza się aktywację krzepnięcia krwi przez prokoagulanty pochodzące z uszkodzonych komórek nowotworowych, upośledzenie fibrynolizy, zaburzenia metabolizmu witaminy K, bezpośrednią aktywację płytek krwi, uszkodzenie śródbłonka naczyń (cewniki żylne) [31]. Do najbardziej *zakrzepotwórczych* cytostatyków zalicza się 5-fluorouracyl (5-Fu), preparaty platyny, dakarbazynę (DTIC), mitomycynę (cDDP), lomustynę (CCNU), gemcytabinę (GCB) [4]. Dodatkowo ryzyko zakrzepicy w przebiegu chemioterapii może być zwiększone przez włączenie do programów wieloskładnikowych leków hormonalnych, takich jak estrogeny czy kortykosteroidy [8, 32]. Jest to szczególnie widoczne u pacjentów z rakiem piersi, zwłaszcza u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Radioterapia w zdecydowanie mniejszym stopniu, jako niezależny czynnik, przyczynia się do występowania zakrzepicy. Patomechanizm zakrzepicy indukowanej przez radioterapię polega głównie na uszkodzeniu przez promieniowanie jonizujące ściany naczyń.

Stosowanie czynników wzrostu granulocytów także sprzyja występowaniu zakrzepicy, co prawdopodobnie związane jest ze zwiększoną ekspresją cząsteczek adhezyjnych na powierzchni granulocytów obojętnochłonnych i zwiększeniem ich interakcji z komórkami śródbłonka naczyń [5, 6]. Wun i wsp. [10] zauważyli, że kobiety chore na raka szyjki macicy, które w czasie leczenia otrzymywały erytropoetynę – EPO, miały 10-krotnie większe ryzyko rozwinięcia incydentu zakrzepowego niż pacjentki, które nie otrzymywały EPO.

Profilaktyka incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych na choroby nowotworowe

Pacjenci w stanie ogólnym złym, poddawani m.in. leczeniu cytostatycznemu, leżący, z zakażeniami, powinni otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową lub niefrakcjonowaną, podawaną podskórnie. Natomiast chorzy w stanie ogólnym dobrym, z obciążonym wywiadem w kierunku incydentów zakrzepowo-zatorowych lub upośledzonym odpływem żylnym z dolnych partii ciała, powinni otrzymywać doustnie małe dawki antykoagulantów – antagonistów witaminy K [6, 36–38].

Leczenie incydentów zakrzepowo-zatorowych u osób z chorobami nowotworowymi nie różni się od leczenia osób z innymi chorobami.

Podsumowanie

Nowotwory są stanem prowadzącym do podwyższenia ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych z powodu zaburzonej równowagi pomiędzy układem krzepnięcia a układem fibrynolizy. Pacjenci, u których występują incydenty zakrzepowo-zatorowe, mają gorsze prognozy co do długotrwałej remisji, a obecność w komórkach nowotworowych prokoagulantów, m.in. czynnika tkankowego (TF), jest czynnikiem prognostycznym [9, 32].

Piśmiennictwo

1. Lip GH, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. Lancet Oncol 2002; 3: 27-34.
2. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. Neoplasia 2002; 4: 465-73.
3. Catena C, Zingaro L,Casaccio D, Sechi LA. Abnormalities of coagulation in hypertensive patients with reduced creatine clearance. Am J Med 2000; 109: 556-61.
4. Derlatka P. Wpływ zaburzeń w układzie hemostazy na czynność nerek u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy leczonych metodą radiochemioterapii. Rozprawa habilitacyjna. Warszawa 2007.
5. Wojtukiewicz MZ, Rucińska M. Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory: implikacje kliniczne. Nowotwory 1999; 49: 381-91.
6. Wojtukiewicz MZ, Rybałtowski M. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej. Leczenie Wspomagające 2003; 4: 3-10.
7. Wojtukiewicz MZ. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w przebiegu nowotworów ginekologicznych. W: Ginekologia onkologiczna. Markowska J (red). Urban & Partner Wrocław 2006; 255-65.
8. Szawłowski AW. Kliniczny problem powikłań zakrzepowo-zatorowych w onkologii. Nowotwory 2005; 55: 457-62.
9. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski M (red.). Wyd. Med. Borgis Warszawa 2006; 444-76.
10. Wang X, Fu S, Freedman RS, Kavanagh JJ. Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 458-71.
11. Wojtukiewicz MZ. Kliniczne aspekty aktywacji krzepnięcia krwi w chorobie nowotworowej. Acta Haematol Pol 1997; 28 supl 1: 79-93.
12. Wojtukiewicz MZ. Zakrzepy a nowotwory. W: Zakrzepy i zatory. Łopaciuk W (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 105-24.
13. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1996; 10: 499-530.
14. Johnson MJ. Bleeding, clotting and cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1997; 9: 294-301.
15. Roszkowski K, Ziółkowska E. Fibrynoliza w procesie nowotworowym. Współcz Onkol 2005; 9: 196-8.

16. Gadducci A, Marrai R, Baicchi U, Gagetti O, Facchini V, Genazzani AR Prothrombin fragment F1+2 and thrombin-antithrombin III complex (TAT) plasma levels in patients with gynecological cancer. Gynecol Oncol 1996: 61: 215-7.
17. Gadducci A, Marrai R, Baicchi U, Ferdeghini M, Fanucchi A, Weiss C, Genazzani AR. Preoperative D-dimer plasma assay is not a predictor of clinical outcome for patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997; 66: 85-8.
18. Gadducci A, Baicchi U, Marrai R, Ferdeghini M, Bianchi R, Facchini V. Preoperative evaluation of D-dimer and CA 125 levels in differentiating benign from malignant ovarian masses. Gynecol Oncol 1996; 60: 197-220.
19. Den Ouden M, Ubachs JMH, Stoot JEG, van Wersch JW. Thrombin – antithrombin III and D-dimer plasma levels in patients with benign or malignant ovarian tumours. Scand J Clin Lab Invest 1998; 58: 555-60.
20. Kuramoto K, Matsushita S, Yamanouchi H. Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction. Jpn Circ J 1984; 48: 1000-63.
21. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer. Incidence and etiology. Neurology 2004; 62: 2025-30.
22. Studdy P, Willoughby JM. Non-bacterial thrombotic endocarditis in early cancer. Br Med J 1976; 1: 752.
23. Fujishima S, Okada Y, Irie K, et al. Multiple brain infarction and hemorrhage by thrombotic endocarditis in occult lung cancer nonbacterial – a case report. Angiology 1994; 45: 161-6.
24. Ogino H, Hayashi S, Kawasaki M, Nakanishi M, Hara N. Association of thrombosis-inducing activity (TIA) with fatal hypercoagulable complications in patients with lung cancer. Chest 1994; 105: 1683-6.
25. Mukai M, Hamada M, Hiwada K, Kokubu T, Nakajo A, Go S. Cerebral and myocardial infarction induced by nonbacterial thrombotic endocarditis in a patient with ovarian cancer: report of case. Jpn J Med 1988; 27: 321-4.
26. Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Büller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis Incidence, risk indicators, and diagnosis. Cancer 1998; 83: 180-5.
27. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? Thromb Haemost 1997; 78: 121-5.
28. Tateo S, Mereu L, Salamano S, Klersy C, Barone M, Spyropoulos AC, Piovella F. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. Gynecol Oncol 2005; 99: 119-25.
29. von Tempellhoff GF, Niemann F, Schneider D, Kirkpatrick CJ, Hommel G, Heilmann L. Blood rheology during chemotherapy in patients with ovarian cancer. Thromb Res 1998; 90: 73-82.
30. Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, McClelland RC, Maxwell GL. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. Obstet Gynecol 2003; 101: 157-63.
31. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. Oncologist 2004; 9: 207-16.
32. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. Neoplasia 2002; 4: 465-73.
33. Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 217-22.
34. Jacobson GM, Kamath RS, Smith BJ, Goodheart M. Thromboembolic events in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy for invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 2005; 96: 470-4.
35. Lee AY, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 137-45.
36. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. Thromb Haemost 1997; 78: 133-6.
37. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 401S-428S.
38. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. Thromb Haemost 1997; 78: 141-4.

Adres do korespondencji

lek. Joanna Stanisławiak
Oddział Ginekologii Onkologicznej
Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Łąkowa 1/2
61-878 Poznań
e-mail: stanisl@interia.pl