Joanna Stanisławiak, Janina Markowska, Radosław Mądry

© Gin Onkol 2009, 7 (2), p. 114-122

Received: 30.03.2009
Accepted: 17.04.2009
Published: 30.06.2009

Significance of D-dimers in first-line chemotherapy of ovarian cancer

D-dimery w chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika

Д-димеры в химиотерапии первой проекции при раке яичника

Oddział Ginekologii Onkologicznej Katedry i Kliniki Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. J. Markowska
Correspondence to: Oddział Ginekologii Onkologicznej, Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
Source of financing: Department own sources

Summary

Background: Ovarian cancer is usually diagnosed late and is one of leading causes of genital malignancies-related mortality in women. Thromboembolic events are a frequent complication of neoplastic disease, occurring four-fold more often in patients with this disease and six-fold more often in persons undergoing chemotherapy. **The aim of paper** was to answer the following questions: What is the impact of first-line chemotherapy on D-dimer level during treatment? Is there any correlation between D-dimer level and FIGO stage of ovarian cancer? Is there a correlation between D-dimer level during chemotherapy and completeness of tumour resection? Is there a correlation between D-dimer level and incidence of thromboembolic complications during chemotherapy of ovarian cancer? **Material and method:** Study population initially consisted of 20 women with ovarian cancer treated at the Department of Oncologic Gynaecology of the K. Marcinkowski Medical University in Poznań. Each patient underwent cytoreductive surgery with subsequent paclitaxel-plati-num chemotherapy. Peripheral blood has been obtained four times from each patient in order to assess D-dimer level, CA 125 tumour marker and blood count. **Results:** In persons with ovarian cancer, preoperative D-dimer level several-fold exceeded normal range. Application of chemotherapy significantly ($p<0.05$) reduced D-dimer level in women with ovarian cancer. **Conclusions:** Assessment of risk of thromboembolic complications in women with ovarian cancer during chemotherapy based on D-dimer level is not possible.

Key words: ovarian cancer, neoplasm, thromboembolic complications, D-dimers, first-line chemotherapy

Streszczenie

Rak jajnika jest nowotworem późno diagnozowanym i jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych narządu rodnego kobiet. Incydenty zakrzepowo-zatorowe są częstym powikłaniem choroby nowotworowej, występują cztery razy częściej u pacjentów z tą chorobą i sześć razy częściej u osób leczonych chemioterapią. **Cel badania:** Celem badania była próba odpowiedzi na pytania: Jak chemioterapia pierwszego rzutu wpływa na stężenie D-dimerów podczas leczenia? Czy istnieje związek pomiędzy: stężeniem D-dimerów a stopniem zaawansowania raka jajnika według FIGO; stężeniem D-dimerów podczas chemioterapii a radykalnością zabiegu operacyjnego; stężeniem D-dimerów a występowaniem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych podczas chemioterapii w raku jajnika? **Materiały i metody:** Grupę badaną początkowo stanowiło 20 kobiet z rozpoznanym rakiem jajnika hospitalizowanych na Oddziale Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Każda pacjentka została poddana operacji cytoredukcyjnej z następową chemioterapią według schematu paklitaksel i pochodna platyny. Każdej pacjentce czterokrotnie pobrano krew obwodową na oznacze-

nie stężenia D-dimerów, markera CA 125 oraz morfologii. **Wyniki:** Stężenie D-dimerów u osób z rakiem jajnika przed zabiegiem operacyjnym kilkakrotnie przewyższało wartości prawidłowe. Stosowanie chemioterapii znamiennie statystycznie ($p<0,05$) wpływa na obniżenie stężenia D-dimerów u kobiet z rakiem jajnika. **Wnioski:** Ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u kobiet z rakiem jajnika podczas chemioterapii na podstawie stężenia D-dimerów nie jest możliwa.

Słowa kluczowe: rak jajnika, nowotwór, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, D-dimery, chemioterapia pierwszego rzutu

Содержание

Рак яичника является новообразованием поздно диагнозированным и одной из главных причин смерти в связи со злокачественными новообразованиями в женских детородных органах. Случаи тромбоэмболические являются частым осложнением заболевания связанного с новообразованием. Появляются четыре раза чаще у пациентов страдающих этой болезнью и шесть раз чаще у пациентов, которые лечились при использовании химиотерапии. **Цель работы:** Выяснение вопроса как химиотерапия первой проекции влияет на концентрацию Д-димеров во время лечения? Существует ли взаимосвязь между концентрацией Д-димеров и степенью развития рака яичника согласно ФИГО? Существует ли взаимосвязь между концентрацией Д-димеров во время химиотерапии и радикализмом операции? Существует ли взаимосвязь между концентрацией Д-димеров и появлением тромбоэмболических расстройств во время химиотерапии при раке яичника? **Материалы и методика:** Исследуемая группа сначала состояла из 20 женщин госпитализированных в Отделении Онкологической Гинекологии Медицинского Университета им. К. Марцинковского в гор. Познань с распознанным раком яичника. Каждая пациентка прошла циторедукционную операцию с последующей химиотерапией согласно схеме паклитаксел и производная платины. У каждой пациентки четыре раза была взята периферическая кровь для определения концентрации Д-димеров, маркера КА 125 и морфологии. **Результаты:** Концентрация Д-димеров у больных страдающих раком яичника до проведения операции в несколько раз превышала правильные показатели. Применение химиотерапии статистически заметно ($п<0,05$) повлияло на уменьшение концентрации Д-димеров у женщин с раком яичника. **Выводы:** Оценка риска появления тромбоэмболических осложнений у женщин страдающих раком яичника во время химиотерапии на основании концентрации Д-димеров невозможна.

Ключевые слова: рак яичника, новообразование, тромбоэмболические осложнения, Д-димеры, химиотерапия первой проекции

Ovarian cancer is notoriously late diagnosed and is one of leading causes of genital malignancies-related mortality in women. In 2006 in Poland, regarding neoplasms in the females, it was on the sixth place concerning incidence and on the fifth place concerning mortality. At that time, 3291 new cases of ovarian cancer (standard index 10.78) and 2390 deaths (standard index 7.02) associated therewith have been registered[1]. Most patients present in far advanced clinical stages (FIGO stages III and IV). In the recent years, we are witnessing an increase of 5-years' survival rate in patients with ovarian cancer, due both to improving health awareness of general population, better detection of this malignancy, improved techniques of radical surgical excision and use of taxanes- and platinum-based chemotherapy.

Thromboembolic events are a frequent complication of any neoplastic disease. Pathologic activation of coagulation cascade and inhibition result in formation of thrombi, both at the level of micro- and macrocirculation, manifesting both by abnormal results of coagulation tests and by massive and potentially lethal emboli. Deep venous thrombosis and pulmonary artery

Rak jajnika jest nowotworem późno diagnozowanym i jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów narządu rodnego kobiet. W 2006 roku w Polsce był on szóstym w kolejności nowotworem pod względem zachorowal-ności i piątym pod względem umieralności z powodu nowotworów u kobiet. W tym czasie zarejestrowano 3291 zachorowań (wskaźnik standardowy 10,78) oraz 2390 zgonów (wskaźnik standardowy 7,02) z powodu raka jajnika[1]. W większości przypadków są to stadia zaawansowane (FIGO III lub IV). W ostatnich latach obserwuje się wzrost odsetka przeżyć pięcioletnich u pacjentek z rakiem jajnika, co związane jest zarówno z coraz wyższą świadomością zdrowotną społeczeństwa, lepszą wykrywalnością tego nowotworu, jak i wykonywaniem radykalnych zabiegów chirurgicznych i stosowaniem chemioterapii opartej na taksanach i związkach platyny.

Incydenty zakrzepowo-zatorowe są częstym powikłaniem choroby nowotworowej. Patologiczna aktywacja krzepnięcia oraz ograniczenie fibrynolizy prowadzą do zakrzepów zarówno w mikrokrążeniu, jak i makrokrążeniu, uwidoczniając się zarówno

embolism are the two most common types of thromboembolic complications associated with neoplastic disease[2-8].

The first to notice an association between neoplastic disease and coagulopathy was Armand Trousseau in 1865. Trousseau described own symptoms of venous thrombosis, which, as it turned out later, were associated with a developing stomach cancer. Abnormal results of coagulation parameters have been noticed in 50-90% of patients with neoplastic disease and in over 95% of patients with metastatic disease. Clinical signs of venous thrombosis are present in about 15% (range: 4-20%) of all patients with neoplastic disease (3-8% of ovarian cancer patients)[7-9]. Some malignancies, e.g. genital tumours in the females, pancreatic cancer, lung cancer, digestive tract cancer are more prone to cause hypercoagulation states. This is associated with histological type, clinical stage, patient's mobility and iatrogenic factors (chemotherapy and surgery)[2,4-8].

Thromboembolic events occur four-fold more frequently in patients with neoplastic disease and six-fold more frequently in patients undergoing chemotherapy[10]. On the other hand, the mere presence of a neoplasm reduces the effectiveness of antithrombotic prophylaxis.

Symptoms of thromboembolic complications in patients with neoplastic disease do not differ from those coexisting with other conditions.

Clinical diagnosis of thromboembolic phenomena may take place prior to the diagnosis of the neoplasm itself. In 1 out of 10 patients with idiopathic thromboembolic events, a malignancy will be diagnosed within the next 12 months[2,4,8].

D-dimers are products of degradation of fibrin (made from fibrinogen). It undergoes decomposition in the presence of plasmin. Plasmin cuts-off from fibrin and fibrinogen fragments X, Y, D and E, called "fibrinogen degradation products" (FDP). FDP inhibits polymerisation of fibrin monomers and exacerbate haemorrhagic diathesis. FDP may bind with circulating fibrin monomers forming soluble complexes called soluble fibrin (SF). Delayed products of fibrinogen degradation (D-dimers and E-fragments) show high affinity to platelets' surface, leading to their clinically significant dysfunction[11]. Elevated level of D-dimers in blood plasma indicates a simultaneous activation of coagulation and fibrinolysis. Presence of D-dimers is specific for fibrin degradation, but not for thromboembolic disorders. Elevated level of D-dimers is seen in situations associated with fibrin degradation, e.g. thromboembolic disease, neoplasms, infections, acute coronary syndromes, heart and/or renal failure, stroke, sepsis, leucocytosis, pregnancy, as well as after any trauma and surgical procedure. Elevated D-dimers may be also present in the elderly.

D-dimers are considered an indicator of activation of coagulation and secondary fibrinolysis.

AIM OF PAPER

The aim of this study performed at the Department of Oncologic Gynaecology of the K. Marcinkowski Medical University

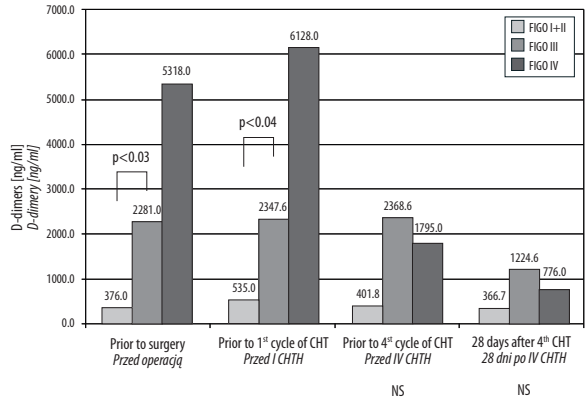

Fig. 1. Correlation of plasma D-dimer level during first-line chemotherapy and FIGO stage of ovarian cancer

Rys. 1. Stężenie D-dimerów a stopień zaawansowania raka jajnika według FIGO w czasie chemioterapii pierwszego rzutu

w patologicznych wynikach układu krzepnięcia, jak i w masywnych zatorach, mogących doprowadzić do śmierci. Głęboka zakrzepica żylna i zatorowość płucna są dwoma najczęstszymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w przebiegu procesu nowotworowego[2-8].

Po raz pierwszy związek pomiędzy chorobą nowotworową a zaburzeniami krzepnięcia został zauważony w 1865 roku przez Armonda Trousseau. Trousseau 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 około 15% (4-20%) wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową (3-8% w przypadku raka jajnika)[7-9]. Niektóre nowotwory, m.in. nowotwory narządu rodnego, rak trzustki, rak płuc, rak przewodu pokarmowego, częściej prowadzą do nadkrzepliwości. Związane jest to z typem histopatologicznym, zaawansowaniem choroby, mobilnością pacjenta oraz działaniem jatrogennym (chemioterapia, zabieg chirurgiczny)[2,4-8].

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe występują cztery razy częściej u pacjentów z chorobą nowotworową i sześć razy częściej u osób leczonych chemioterapią[10]. Z drugiej strony obecność nowotworu zmniejsza efektywność stosowanej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Objawy choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową nie różnią się od objawów występujących w innych chorobach.

Kliniczne zdiagnozowanie zatorowości może wystąpić przed rozpoznaniem nowotworu. U 1 na 10 pacjentów z idiopatycznymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi w ciągu 12 miesięcy zostanie zdiagnozowany nowotwór[2,4,8].

D-dimery są to fragmenty rozpadu włóknika (powstającego z fibrynogenu). Ulega on rozkładowi pod wpływem plazminy. Plaz-mina odcina od fibryny i fibrynogenu fragmenty X, Y, D i E, zwane produktami degradacji (FDP). FDP hamują poli-

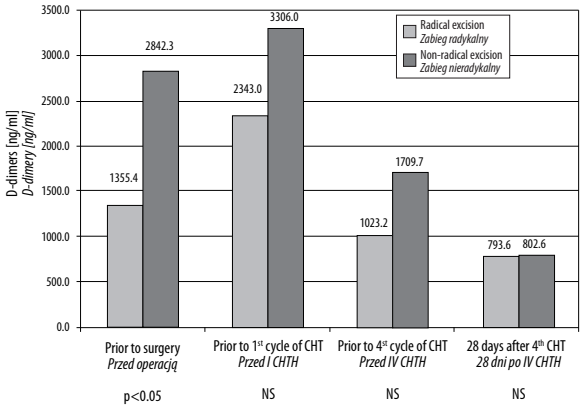

Fig. 2. Correlation of plasma D-dimer level during first-line chemotherapy and completeness of surgical excision in patients with ovarian cancer

Rys. 2. Zależność pomiędzy stężeniem D-dimerów w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu a radykalnością zabiegu operacyjnego u pacjentek z rakiem jajnika

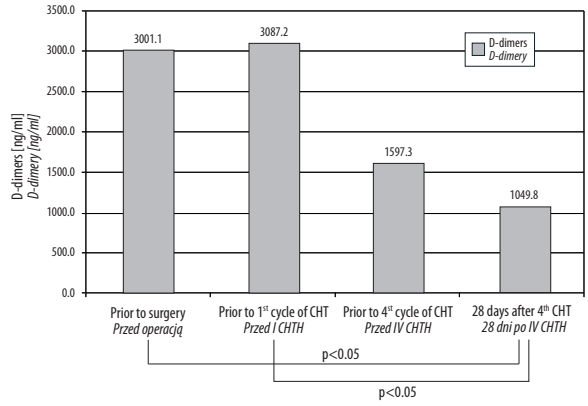

Fig. 3. Change of plasma D-dimer level during first-line chemotherapy in ovarian cancer

Rys. 3. Zmiana stężenia D-dimerów podczas chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika

in Poznań, Poland, was to try to answer the following questions:

1. How does first-line chemotherapy influence D-dimer level during treatment?
2. Is there an association between D-dimer level and FIGO stage of ovarian cancer?
3. Is there an association between D-dimer level during chemotherapy and completeness of surgical excision of the tumour?
4. Is there an association between D-dimer level and incidence of thromboembolic events during chemotherapy of ovarian cancer?

MATERIAL AND METHODS

Study population initially included 20 women with ovarian cancer treated at the Department of Oncologic Gynaecology of the K. Marcinkowski Medical University in Poznań, Poland. Every patient underwent a cytoreductive surgery with subsequent paclitaxel-platinum chemotherapy. Peripheral blood has been obtained four times from each patient for lab tests including D-dimers, CA 125 tumour marker and blood count. Blood was sampled prior to surgery, prior to first course of chemotherapy, prior to fourth course of chemotherapy and 28 days after the last application of first-line chemotherapy.

D-dimers were determined at the Laboratory of the "Przemienienia Pańskiego" (Divine Transfiguration) Clinical Hospital in Poznań using the immunoenzymatic technique (VIDAS D-Dimer kit, bioMérieux). Normal D-dimer level was considered if the value was below 500 ng/ml.

Among the 20 patients initially included in the study and who completed first-line chemotherapy, there were 2 deaths, 1 progression, 4 partial responses (PR) and 13 complete responses (CR). Noteworthy is that 65% of patients were in FIGO stage

meryzację monomerów fibryny i powodują nasilenie skazy krwotocznej. FDP mogą również łączyć się z krążącymi monomerami fibryny i tworzyć rozpuszczalne kompleksy zwane rozpuszczalną fibryną (SF). Późne fragmenty degradacji D i E (D-dimery i tzw. fragmenty E) mają wysokie powinowactwo do powierzchni płytek krwi i powodują ważne klinicznie upośledzenie ich funkcji[11]. Obecność podwyższonego stężenia D-dimerów w osoczu jest dowodem równoczesnej aktywacji układów krzepnięcia i fibrynolizy. Obecność D-dimerów jest swoista dla rozkładu fibryny, ale nie jest specyficzna dla zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Podwyższone stężenie D-dimerów obserwuje się w sytuacjach związanych z tworzeniem lub rozpadem fibryny: choroba zakrzepowo-zatorowa, nowotwory, infekcje, ostre zespoły wieńcowe, niewydolność serca i/lub nerek, udar mózgu, posocznica, leukocytoza, w ciąży, po urazach i po zabiegach operacyjnych. Podwyższone stężenie D-dimerów obserwowane jest także u osób starszych.

D-dimery uznawane są za parametr aktywacji krzepnięcia i wtórnej fibrynolizy.

CEL BADANIA

Celem badania przeprowadzonego na Oddziale Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu była próba odpowiedzi na pytania:

1. Jak chemioterapia pierwszego rzutu wpływa na stężenie D-dimerów podczas leczenia?
2. Czy istnieje związek pomiędzy stężeniem D-dimerów a stopniem zaawansowania raka jajnika według FIGO?
3. Czy istnieje związek pomiędzy stężeniem D-dimerów podczas chemioterapii a radykalnością zabiegu operacyjnego?
4. Czy istnieje związek pomiędzy stężeniem D-dimerów a występowaniem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych podczas chemioterapii w raku jajnika?

III, 5% in FIGO stage IV and only 30% of them were in FIGO stages I and II.

Histopathological studies revealed that 70% of tumours were serous, 5% – mucous and 5% – endometrial. The remaining represented different histological types (planoepithelial and non-differentiated). In what concerns histological grade, 70% of the tumours were poorly differentiated, 25% were intermediate and only 5% were well-differentiated tumours.

Radical surgical excision was possible in only 9 patients (45%), i.e. hysterectomy, adnexectomy and omentectomy has been performed in 3 patients, while additional excision of pelvic lymph nodes with/without appendectomy has been performed in 6 patients. In the remaining 11 patients, surgery was considered non-radical and consisted in hysterectomy with adnexectomy only, adnexectomy and omentectomy only, partial omentectomy only or partial ovarectomy only.

At surgery, no free liquid in the abdominal cavity was present in 6 cases (30%). In the remaining 14 patients (70%), the volume of liquid ranged from 100 to 3500 ml.

Thromboembolic complications developed in 4 out of 20 patients who completed first-line chemotherapy. These disorders took the form of deep vein thrombosis of lower extremity (after I, II, III and V course of chemotherapy, respectively). These patients received heparin derivates from the moment of detection of thromboembolic events until completion of first-line chemotherapy.

RESULTS

Statistical analysis encompassed correlations between D-dimer level change and the following parameters:

- FIGO stage of the disease;
- completeness of surgical excision of the tumour;
- histopathological parameters, i.e. histological type and grade;
- occurrence of thromboembolic complications during chemotherapy.

Analysis of data using the GraphPad statistical software did not reveal any significant correlations between change of D-dimer level during first-line chemotherapy and:

- histopathological parameters (tumour type and grade);
- nor occurrence of thromboembolic events and administration of heparin derivates during first-line chemotherapy.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną początkowo stanowiło 20 kobiet z rozpoznanym rakiem jajnika hospitalizowanych na Oddziale Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Każda pacjentka została poddana operacji cytoredukcyjnej z następową chemioterapią według schematu paklitaksel i pochodna platyny. Każdej pacjentce czterokrotnie pobrano krew obwodową na oznaczenie D-dimerów, markera CA 125 oraz morfologii. Krew pobierana była przed zabiegiem operacyjnym, przed pierwszym podaniem chemioterapii, przed czwartym podaniem chemioterapii oraz 28 dni po ostatnim podaniu chemioterapii pierwszego rzutu.

Oznaczenia D-dimerów wykonywano w laboratorium Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu metodą immunoenzymatyczną za pomocą zestawu VIDAS D-Dimer firmy bioMérieux. Jako normę przyjęto stężenie D-dimerów poniżej 500 ng/ml.

Wśród zakwalifikowanych do badania 20 pacjentek, które ukończyły leczenie chemioterapią pierwszego rzutu, stwierdzono 2 zgony, 1 progresję, 4 częściowe odpowiedzi na chemioterapię (PR) i 13 całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR). Aż 65% pacjentek zakwalifikowanych do badania miało stadium zaawansowania III według FIGO, 5% IV stadium, a jedynie 30% pacjentek było zdiagnozowanych jako stadium I+II według FIGO.

Przeprowadzone badania histopatologiczne pokazały, iż 70% guzów miało charakter surowiczy, 5% śluzowy, a 5% endometrialny. Pozostałe guzy stanowiły inny typ histopatologiczny (płaskonabłonkowe, niezróżnicowane). Biorąc pod uwagę typ zróżnicowania histopatologicznego, 70% guzów charakteryzowało się niskim stopniem zróżnicowania, 25% średnim, a 5% stanowiły guzy o wysokim stopniu zróżnicowania histopatologicznego.

Jedynie u 9 pacjentek (co stanowiło 45%) udało się przeprowadzić radykalny zabieg operacyjny polegający na wycięciu macicy z przydatkami i siecią większą (3 pacjentki) oraz dodatkowo z węzłami chłonnymi miednicy mniejszej i/bez wyrostka robaczkowego (6 pacjentek). U pozostałych 11 pacjentek zabieg miał charakter nieradykalny, polegał na wycięciu macicy z przydatkami, jedynie przydatków i sieci, fragmentu sieci lub fragmentu jajnika/jajników.

W czasie zabiegu operacyjnego u 6 pacjentek (30%) nie stwierdzono obecności płynu w jamie brzusznej i miednicy mniejszej. U pozostałych 14 pacjentek (70%) objętość płynu wynosiła pomiędzy 100 a 3500 ml.

FIGO	Number of patients (n=20) *Liczba pacjentów (n=20)*	Percentage *Odsetek*
I+II	6	30%
III	13	65%
IV	1	5%

Table 1. FIGO stage of ovarian cancer in patients included in the study
Tabela 1. Stopień zaawansowania według FIGO pacjentek z rakiem jajnika

Our study revealed that preoperative D-dimer level in patients with FIGO stage I and II ovarian cancer was significantly inferior ($p<0.03$) than in patients with FIGO stage III disease. Similar results ($p<0.04$) in the same groups of patients were obtained for D-dimer level measured prior to administration of the first cycle of first-line chemotherapy.

Correlation between completeness of surgical resection and preoperative D-dimer level has been analysed. Preoperative D-dimer level was significantly lower in patients where radical excision was possible (hysterectomy, adnexectomy, omentectomy with/without appendectomy and lymphadenotomy) as compared with patients where no such excision has been performed. Fig. 3 indicates that administration of chemotherapy in ovarian cancer significantly reduces plasma D-dimer level. Chemotherapy inhibits tumour cells, which themselves are able to produce tissue factors which in turn disorganize coagulation and enhance fibrin degradation, resulting in increased D-dimer level in ovarian cancer[3].

To sum up our findings, we may state that:

- Preoperative plasma D-dimer level in persons with ovarian cancer several-fold (1.5-20x) exceeded normal range, as confirmed in the literature[3,6,12-14].
- Administration of chemotherapy significantly ($p<0.05$) reduced plasma D-dimer level in women with ovarian cancer.
- Preoperative D-dimer level is significantly lower ($p<0.03$) in persons with FIGO stage I and II disease as compared with those with FIGO stage III, as confirmed by literature data[3,13].
- D-dimer level does not depend on histological type and grade of the tumour.
- Preoperative D-dimer level is significantly lower ($p<0.05$) in patients where total tumour excision was possible.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 4 (spośród 20) pacjentek, które zakończyły chemioterapię pierwszego rzutu. U pacjentek zaburzenia te wystąpiły w postaci zapalenia żył głębokich kończyny dolnej – odpowiednio po I, II, III, V podaniu chemioterapii. Powyższe pacjentki były leczone pochodnymi heparyny od momentu zdiagnozowania zaburzeń zakrzepowo-zatorowych do chwili zakończenia podawania chemioterapii pierwszego rzutu.

WYNIKI

W czasie badania analizie statystycznej poddano zależność pomiędzy zmianą stężenia D-dimerów a:

- stopniem zaawansowania choroby według FIGO;
- radykalnością zabiegu operacyjnego;
- parametrami uzyskanymi z badania histopatologicznego, tj. typem histopatologicznym oraz stopniem zróżnicowania histologicznego (*grading*, G);
- występowaniem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w czasie chemioterapii w raku jajnika.

Wykorzystując program statystyczny (GraphPad), nie uzyskano zależności znamiennie statystycznej pomiędzy zmianą stężenia D-dimerów w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu a:

- parametrami uzyskanymi z badania histopatologicznego (typ histopatologiczny i *grading*);
- występowaniem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych i przyjmowaniem pochodnych heparyny w czasie chemioterapii pierwszego rzutu.

W badaniu przeprowadzonym na Oddziale Ginekologii Onkologicznej Kliniki i Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu zauważono, iż stężenie D-dimerów przed zabiegiem operacyjnym u pacjentów z rakiem jajnika w stopniu I+II według FIGO było

Scope of surgery *Wycięcie*	Number of patients (n=20) *Liczba pacjentów (n=20)*	Percentage *Odsetek*
Radical excision: ***Zabieg radykalny:***	**9**	**45%**
Hysterectomy, adnexectomy, omentectomy, lymphadenectomy, appendectomy *Macicy z przydatkami, siecią większą i węzłami/wyrostka robaczkowego*	6	30%
Hysterectomy, adnexectomy, omentectomy *Macicy z przydatkami i siecią większą*	3	15%
Non-radical excision: ***Zabieg nieradykalny:***	**11**	**55%**
Bilateral adnexectomy, omentectomy *Obu przydatków i sieci większej*	7	35%
Total/partial omentectomy *Sieci/fragmentu sieci*	2	10%
Uni-/bilateral adnexectomy *Przydatka/przydatków*	2	10%

Table 2. Type of surgery performed in patients with ovarian cancer
Tabela 2. Charakterystyka wykonanego zabiegu operacyjnego u pacjentek z rakiem jajnika

- D-dimer level during chemotherapy in patients with thromboembolic complications does not differ significantly from patients with no such events.

DISCUSSION

Venous thromboembolic disease is an important and potentially lethal complication in patients with neoplastic disease. In the study by Levitan et al.[15], hazard ratio of development of venous thromboembolic disease was 6.5. In this study, the risk of thromboembolic complications differed depending on tumour type: from 120:10,000 cases for ovarian cancer to 110:10,000 cases for brain tumours. After surgery, the risk of thromboembolic complications in persons with a neoplastic disease is two-fold greater than in those without a malignancy[16].

According to literature data[5,7], symptomatic thromboembolic events during chemotherapy for ovarian cancer occur in 5-10% of the patients, while a similar proportion of them experience asymptomatic thrombosis. In our material, throm-boembolic complications developed in 20% of the patients.

The highest risk (15%) of deep vein thrombosis of lower extremities in ovarian cancer occurs up to the 7th postoperative day, while during chemotherapy this risk is about 10% (80% of thromboembolic complications occur during the 3 first cycles of first-line chemotherapy)[5].

There are reports in the literature, that in outpatients with neoplastic disease undergoing chemotherapy and radiotherapy, the risk of thromboembolic complications is enhanced. Degree of increase of risk of such complications depends on tumour type and clinical stage of the disease[16].

In the study by Clarke-Pearson et al.[17] encompassing women with genital malignancies, administration of small doses of non-fractionated heparin twice daily proved ineffective as compared with lack of any antithrombotic prophylaxis. Also in our material, administration of heparin derivates (once daily) had no significant impact on plasma D-dimer level during first-line chemotherapy.

However, Clarke-Pearson et al. proved in their study that application of non-fractionated heparin t.i.d. effectively reduced the incidence of thromboembolic events in female patients with genital malignancies[17]. Other studies revealed that administration of non-fractionated heparin every 8 hours in patients with genital tumours prior to and after surgery significantly reduced the incidence of deep vein thrombosis in lower extremities[18].

At the same time, Wille-Jørgensen et al.[19] demonstrated that administration of low doses of heparin derivates combined with non-pharmacological methods (compression stockings) is four-fold more beneficial in preventing thromboembolic events than heparin derivates alone.

Administration of aspirin may be associated with a reduced risk of developing oesophagus cancer or breast cancer, but has no protective effect concerning ovarian cancer[5].

D-dimers are macromolecules resulting from enzymatic degradation of fibrin. Their presence is a specific indicator of statystycznie niższe ($p<0,03$) od stężenia D-dimerów przed zabiegiem u pacjentów z III stopniem zaawansowania według FIGO. Podobne wyniki ($p<0,04$), w tych samych grupach pacjentek, uzyskano dla stężenia D-dimerów mierzonego przed pierwszym podaniem chemioterapii pierwszego rzutu.

W czasie badania poddano analizie statystycznej zależność pomiędzy radykalnością zabiegu operacyjnego a stężeniem D-dimerów przed zabiegiem operacyjnym. Zauważono, iż stężenie D-dimerów przed operacją było statystycznie niższe u pacjentek, u których udało się wykonać radykalny zabieg operacyjny (wycięcie macicy z przydatkami, siecią większą i/lub wyrostkiem robaczkowym i węzłami chłonnymi miednicy mniejszej), w porównaniu z pacjentkami, u których nie wykonano takiego zabiegu. Rys. 3 pokazuje, iż podawanie chemioterapii w raku jajnika znamiennie statystycznie obniża stężenie D-dimerów we krwi. Chemioterapia wpływa na komórki nowotworowe, które same mogą produkować czynniki tkankowe zaburzające krzepliwość i wzmacniające rozpad włóknika, powodując wzrost stężenia D-dimerów w raku jajnika[3].

Podsumowując nasze badania, można zauważyć, że:

- Stężenie D-dimerów u osób z rakiem jajnika przed zabiegiem operacyjnym kilkakrotnie przewyższało wartości prawidłowe (1,5-20 razy), co znajduje potwierdzenie w literaturze[3,6,12-14].
- Stosowanie chemioterapii znamiennie statystycznie ($p<0,05$) wpływa na obniżenie stężenia D-dimerów u kobiet z rakiem jajnika.
- Stężenie D-dimerów przed zabiegiem operacyjnym jest statystycznie niższe ($p<0,03$) u osób ze stopniem zaawansowania I+II według FIGO w porównaniu ze stopniem III według FIGO, co znalazło potwierdzenie w literaturze[3,13].
- Nie zaobserwowano różnic w stężeniu D-dimerów w zależności od typu i stopnia zróżnicowania histologicznego (G).
- Stężenie D-dimerów przed zabiegiem operacyjnym jest statystycznie niższe ($p<0,05$) u pacjentek, u których następnie wykonano radykalny zabieg operacyjny.
- Stężenie D-dimerów podczas chemioterapii u pacjentek z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi nie różni się znamiennie od stężenia D-dimerów pacjentek bez tych zaburzeń.

OMÓWIENIE

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest ważnym i potencjalnie śmiertelnym powikłaniem u pacjentów z chorobą nowotworową. W badaniu Levitana i wsp.[15] iloraz szans wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wyniósł 6,5. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w badaniu różniło się w zależności od typu nowotworu: dla raka jajnika wyniosło 120 na 10 000 przypadków, a dla nowotworów mózgu 110 na 10 000 chorych. Ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatoro-

fibrin degradation, but is in no way specific for thromboembolic disorders. Therefore, determination of D-dimer level has limited clinical use due to low specificity of the assay. In persons with ovarian cancer, plasma D-dimer level correlates with tumour grade, size and biologic activity[12]. In persons not affected by neoplasm, D-dimer level is used to exclude the presence of thromboembolic disturbances. In the case of a positive result (above normal range), it only suggests the possibility of a thrombosis. In women with ovarian cancer undergoing chemotherapy, D-dimer level can not be used to exclude or to determine the risk, nor to prognosticate recurrence of thromboembolic complications.

Attempts were made to define the impact of preoperative D-dimer level on clinical response to treatment in ovarian cancer patients. Gadducci[12] stated that preoperative D-dimer level is not a prognostic factor in ovarian cancer. This issue, as well as correlation between plasma D-dimer level and other parameters, will be the subject of our research in the future.

CONCLUSIONS

Based on our study, we arrived the following conclusions:

1. Evaluation of risk of thromboembolic complications in women with ovarian cancer undergoing chemotherapy based on assessment of plasma D-dimer level is not possible.
2. Elevation of plasma D-dimer level is associated with malignant process itself, while chemotherapy contributes to reduction of plasma D-dimer level.

BIBLIOGRAPHY:
PIŚMIENNICTWO:

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Cancer in Poland in 2006. Warszawa 2008.
2. Stanisławiak J., Markowska J.: Powikłania zakrzepowo-zatorowe w przebiegu choroby nowotworowej. Współcz. Onkol. 2008; 12: 56-60.
3. Mirshahi S.S., Pujade-Lauraine E., Soria C. i wsp.: D-dimer and CA 125 levels in patients with ovarian cancer during antineoplastic therapy. Prognostic significance for the success of anti-cancer treatment. Cancer 1992; 69: 2289-2292.
4. Rodriguez A.O., Wun T., Chew H. i wsp.: Venous thromboembolism in ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2007; 105: 784-790.
5. Wang X., Fu S., Freedman R.S., Kavanagh J.J.: Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. Int. J. Gynecol. Cancer 2006; 16 supl. 1: 458-471.
6. Tateo S., Mereu L., Salamano S. i wsp.: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. Gynecol. Oncol. 2005; 99: 119-125.
7. Wojtukiewicz M.Z.: Powikłania zakrzepowo-zatorowe w przebiegu nowotworów ginekologicznych. W: Markowska J. (red.): Ginekologia onkologiczna. Urban & Partner, Wrocław 2006: 255-265.
8. Lip G.Y.H., Chin B.S.P., Blann A.D.: Cancer and the prothrombotic state. Lancet Oncol. 2002; 3: 27-34.
9. Fotopoulou C., duBois A., Karavas A.N. i wsp.; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer

wych u osób operowanych z chorobą nowotworową jest dwukrotnie wyższe niż u osób bez choroby nowotworowej[16].

W literaturze[5,7] zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w trakcie chemioterapii w raku jajnika występują u około 5-10% chorych, podobny odsetek chorych doświadcza zakrzepicy bezobjawowej. W badanej grupie na Oddziale Ginekologii Onkologicznej zaburzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 20% pacjentek.

Największe ryzyko (ok. 15%) głębokiej zakrzepicy kończyn dolnych w przypadku raka jajnika występuje do 7. doby po zabiegu operacyjnym; w czasie chemioterapii ryzyko wynosi 10% (80% przypadków zaburzeń zakrzepowo-zatorowych występuje do III podania chemioterapii pierwszego rzutu)[5].

W literaturze można znaleźć doniesienia, że u ambulatoryjnych pacjentów nowotworowych poddawanych chemio- i/lub radioterapii ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych jest zwiększone. Zwiększone ryzyko zaburzeń zależy od rodzaju guza i stopnia zaawansowania choroby[16].

W badaniu Clarke-Pearsona i wsp.[17] u pacjentek z nowotworem narządu rodnego podawanie dwa razy dziennie małych dawek heparyny niefrakcjonowanej było nieskuteczne w porównaniu z brakiem jakiejkolwiek profilaktyki przeciwzakrzepowej. Również u naszych pacjentek przyjmowanie pochodnych heparyny (jeden raz dziennie) nie miało wpływu znamiennie statystycznego na zmianę stężenia D-dimerów w czasie chemioterapii pierwszego rzutu.

W swoim badaniu Clarke-Pearson i wsp. udowodnili jednak, iż podawanie niefrakcjonowanej heparyny trzykrotnie w ciągu doby było skuteczne w profilaktyce zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentek z nowotworem narządu rodnego[17]. Inne badanie wykazało, że w przypadku nowotworów narządu rodnego stosowanie niefrakcjonowanej heparyny co 8 godzin przed i po zabiegu operacyjnym znamiennie statystycznie wpływa na obniżenie częstości występowania głębokiej zakrzepicy kończyn dolnych[18].

Jednocześnie w swoim badaniu Wille-Jørgensen i wsp.[19] udowodnili, że stosowanie niskich dawek pochodnych heparyny w połączeniu z metodami niefarmakologicznymi (np. stosowaniem pończoch uciskowych) jest czterokrotnie korzystniejsze w przeciwdziałaniu zaburzeniom zakrzepowo-zatorowym w porównaniu ze stosowaniem jedynie pochodnych heparyny. Stosowanie aspiryny może być związane z niższym ryzykiem zachorowania na raka przełyku lub piersi, natomiast nie ma wpływu ochraniającego w przypadku raka jajnika[5].

D-dimery są to fragmenty rozpadu włóknika. Obecność D-dimerów jest swoista dla rozkładu fibryny, ale nie jest specyficzna dla zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. W związku z tym oznaczanie stężenia D-dimerów ma ograniczoną przydatność kliniczną ze względu na niską swoistość. U osób z rakiem jajnika stężenie D-dimerów koreluje ze złośliwością, wielkością i aktywnością nowotworu[12]. U osób bez choroby nowotworowej oznaczanie stężenia D-dimerów jest stosowane do wykluczenia obecności choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku wyniku dodatniego (powyżej normy) sugeruje się jedynie możliwość wystąpienia zakrzepu. W sytuacji kobiet z rakiem jajnika w czasie chemioterapii stężenie D-dimerów nie może służyć nam do wykluczenia, ozna-

Study Group: Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2683-2689.
10. Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A. i wsp.; American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 5490-5505.
11. Bockenstedt P.: D-dimer in venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1203-1204.
12. Gadducci A., Marrai R., Baicchi U. i wsp.: Preoperative D-dimer plasma assay is not a predictor of clinical outcome for patients with advanced ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 1997; 66: 85-88.
13. Gadducci A., Baicchi U., Marrai R. i wsp.: Preoperative evaluation of D-dimer and CA 125 levels in differentiating benign from malignant ovarian masses. Gynecol. Oncol. 1996; 60: 197-202.
14. den Ouden M., Ubachs J.M.H., Stoot J.E.G.M., van Wersch J.W.: Thrombin-antithrombin III and D-dimer plasma levels in patients with benign or malignant ovarian tumours. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1998; 58: 555-559.
15. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. i wsp.: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 285-291.
16. Koopman M.M., Prandoni P., Piovella F. i wsp.: Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 682-687.
17. Clarke-Pearson D.L., Coleman R.E., Synan I.S. i wsp.: Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 145: 606-613.
18. Clarke-Pearson D.L.: Prevention of venous thromboembolism in gynecologic surgery patients. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1993; 5: 73-79.
19. Wille-Jørgensen P., Rasmussen M.S., Andersen B.R., Borly L.: Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; (4): CD001217.

czenia ryzyka czy też przewidywania nawrotów zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Podjęto także próby oceny wpływu stężenia D-dimerów przed zabiegiem operacyjnym na odpowiedź na leczenie w raku jajnika. Gadducci i wsp.[12] ocenili, iż poziom D-dimerów przed zabiegiem operacyjnym nie może być czynnikiem predykcyjnym w raku jajnika. Kwestią tą oraz korelacją pomiędzy stężeniami D-dimerów a innymi parametrami planujemy się zająć również w naszych badaniach w przyszłości.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wnioski:

1. Nie jest możliwa ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u kobiet z rakiem jajnika podczas chemioterapii na podstawie stężenia D-dimerów.
2. Mechanizm powstawania zwiększonego stężenia D-dimerów związany jest z procesem nowotworowym, a chemioterapia powoduje spadek stężenia D-dimerów.

Dear Subscribers,

We kindly remind you that according to the decree of the Minister of Health dated from the 6th October 2004 and concerning obligatory postgraduate professional improvement of doctors and dentists, subscription to the journal "Ginekologia Onkologiczna", indexed in the Index Copernicus, grants 5 additional educational points to the evidence of professional improvement. The basis for verification is subscription bill or certificate issued by the Editor.

Szanowni Prenumeratorzy,

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów prenumerata czasopisma „Ginekologia Onkologiczna" – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.