

Correlation between alterations in GFR and coagulation parameters in urine of patients with stage IIB-III B uterine cervix cancer treated by radiochemotherapy

Korelacja zmian GFR i parametrów układu krzepnięcia oznaczanych w moczu u chorych na raka szyjki macicy w stopniach IIB-III B leczonych metodą radiochemioterapii

Соотношение изменений уровня клубочковой фильтрации и параметров системы свертывания определяемых в моче больных страдающих раком шейки матки в стадии второй Б и третьей Б, которые лечились при использовании радиохимиотерапевтического метода

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. M. Bidziński

² Zakład Chemii Klinicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Zakładu: lek. med. T. Sadowski

³ Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. I. Kozłowicz-Gudzińska

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Przedstawiona praca obejmuje część wyników uzyskanych w badaniu finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji, nr projektu: 3P05E 020 24

Summary

Introduction: Radio- and chemotherapy increase the risk of disorders in the hemostasis system. Pathologic activation of coagulation and fibrinolysis may lead to formation of clots in microcirculation of many organs and subsequently to their dysfunction. Presence of serum coagulation proteins in urine may indicate renal dysfunction. **Aim of paper:** 1) Evaluation of correlation between hemostatic parameters in urine of patients with stage IIB-III B cervical cancer and results of dynamic scintigraphy. 2) Assessment of influence of prophylactic administration of low-molecular-weight heparins (LMWH) on renal function in this patient population. **Material and method:** The study was randomized. Treatment protocol included radiotherapy (46-65 Gy administered by the box technique) and cisplatin (40 mg/m² q7d) in patients with normal serum creatinine level. Renal function was assessed by dynamic scintigraphy and glomerular filtration rate (GFR) was determined. Parameters of serum hemostatic system assessed included: D-dimers, PAP, PAI-1, tPA, F1+2 and TAT. Patients were subdivided into 2 groups: a study group – with reduced GFR and a control – with normal GFR. Half of the patients in the study group received 2850 I.U. aXa or 0.3 mL nadroparin during and 6 weeks after chemotherapy (randomization list). **Results:** Reduction of GFR in the control group (median -9.7%) and in the study group without nadroparin (median -9.9%) were noticed. In the study group receiving nadroparin, an increase of GFR (median 22.3%) was seen. Significant differences were noticed between alterations of GFR in the control and study groups receiving nadroparin and between study groups with and without nadroparin (p=0.0001). Assessment of parameters of hemostatic system in urine revealed activation of fibrinolysis in patients receiving nadroparin and its further inhibition in the group without nadroparin. **Conclusions:** 1) Alterations in GFR values correlate with changes in hemostasis parameters assessed in urine. An increase of GFR is associated with alterations consistent with inhibition of coagulation and activation of fibrinolysis. Inhibition of fibrinolysis and continuous activation of coagulation results in

reduction of GFR values. 2) Prophylactic administration of LMWH enhance activation of fibrinolysis, resulting in an improvement of GFR values in this patient population.

Key words: cervical cancer, radiochemotherapy, renal failure, hemostatic parameters in urine, glomerular filtration rate (GFR)

Streszczenie

Wstęp: Radioterapia i chemioterapia zwiększają prawdopodobieństwo zaburzeń w układzie hemostazy. Patologiczna aktywacja krzepnięcia i ograniczenie fibrynolizy mogą prowadzić do powstania zakrzepów w mikrokrażeniu wielu narządów, upośledzając ich czynność. Pojawienie się osoczowych białek układu krzepnięcia w moczu świadczy o nieprawidłowej czynności nerek. **Cele pracy:** 1) Ocena korelacji wartości parametrów układu hemostazy oznaczanych w moczu chorych na raka szyjki macicy w stopniu IIB-IIIb z wynikami scyntygrafii dynamicznej. 2) Ocena wpływu profilaktyki heparynami drobnocząsteczkowymi na czynność nerek w badanej grupie chorych. **Materiał i metoda:** Badanie miało charakter randomizowany. Leczenie zakładało podanie dawki 46-65 Gy techniką *box* i cisplatyny w dawce 40 mg/m² co 7 dni u chorych z prawidłowymi wartościami kreatyniny we krwi. Czynność nerek oceniano za pomocą scyntygrafii dynamicznej, oznaczając filtrację kłębkową (GFR). W osoczym układzie hemostazy oznaczano stężenia D-dimerów, PAP, PAI-1, tPA, F1+2 i TAT. Pacjentki podzielono na dwie grupy: badaną – z obniżonym GFR i kontrolną – z prawidłowym GFR. W grupie badanej połowa pacjentek otrzymywała 2850 j.m. aXa/0,3 ml nadroparyny w trakcie i 6 tygodni po leczeniu (lista randomizacyjna). **Wyniki:** Stwierdzono spadki GFR w grupie kontrolnej (mediana -9,7%) i grupie badanej bez nadroparyny (mediana -9,9%). W grupie badanej otrzymującej nadroparynę zaobserwowano wzrost wartości GFR (mediana 22,3%). Stwierdzono znamienne różnice między zmianami GFR w grupie kontrolnej i badanej otrzymującej nadroparynę oraz między grupą badaną bez nadroparyny i grupą badaną otrzymującą nadroparynę ($p=0,0001$). Badania parametrów układu hemostazy oznaczanych w moczu wykazały aktywację fibrynolizy u chorych otrzymujących nadroparynę oraz dalsze jej blokowanie w grupie bez nadroparyny. **Wnioski:** 1) Zmiany wartości GFR korelują z wahaniami wartości parametrów hemostazy oznaczanych w moczu. Wzrost GFR następuje, gdy przeważają zmiany świadczące o zahamowaniu krzepnięcia z równoczesną aktywacją fibrynolizy. Zahamowanie fibrynolizy i ciągła aktywacja krzepnięcia pogłębiają obniżenie wartości GFR. 2) Profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej nasilają aktywację fibrynolizy i powodują wzrost wartości GFR w badanej grupie chorych.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radiochemioterapia, niewydolność nerek, oznaczanie parametrów układu hemostazy w moczu, współczynnik filtracji kłębkowej (GFR)

Содержание

Введение: Радиотерапия и химиотерапия увеличивают вероятность расстройств в системе гемостаза (остановки кровотечения). Патологическая активация свертывания и ограничение фибринолиза может способствовать появлению тромбозов в микроциркуляции многих органов, ослабляя их деятельность. Появление плазматических белков в системе свертывания в моче свидетельствует об аномальной деятельности почек. **Цель работы:** 1) Оценка соотношения показателей параметров системы гемостаза обозначенных в моче больных страдающих раком шейки матки во второй Б и третьей Б стадии с результатами динамической скинтиграфии. 2) Оценка влияния профилактики при использовании низкомолекулярных гепаринов на деятельность почек в исследуемой группе больных. **Материал и метод:** Исследование имело характер слепого отбора (рандомизации). Лечение предусматривало применение дозы 46-65 Гю при использовании техники бокс и цисплатины в количестве 40 мг/м² один в течение семи дней у больных с правильными показателями креатинина в крови. Деятельность почек оценивалась при помощи динамической скинтиграфии, обозначая клубочковую (гломерулярную) фильтрацию (ГФР сокращенное название на английском языке уровень гломерулярной, клубочковой фильтрации). В плазмовой системе гемостаза обозначались концентрации Д-димеров, ПАП, ПАИ-1, тПА, Ф1+2, ТАТ. Пациентки были разделены на две группы: исследуемую с пониженным уровнем ГФР и контрольную с правильным уровнем ГФР. В исследуемой группе половина пациенток получала 2850 международных единиц аХа/0,3 мл надропарина во время и шесть недель после лечения (рандомизационный список). **Результаты:** Отмечено снижение ГФР в контрольной группе (в среднем -9,7%) и в исследуемой группе без надропарина (в среднем -9,9%). В исследуемой группе, которая получала надропарин, наблюдалось повышение показателя ГФР (в среднем 22,3%). Констатируется также значительная разница между изменениями ГФР в контрольной и исследуемой группах, которые получали надропарин и между исследуемой группой без надропарина и исследуемой группой получающей надропарин ($p=0,0001$). Исследования параметров системы гемостаза обозначенных в моче показали активацию фибринолиза у больных получающих надропарин, а также ее дальнейшее блокирование в группе, которая не получала надропарина. **Выводы:** 1) Изменения показателей ГФР соответствуют колебаниям показателей параметров гемостаза обозначенных в моче. Увеличение показателей ГФР происходит в условиях, когда

преобладают изменения свидетельствующие о заторможении свертывания при одновременной активации фибринолиза. Заторможение фибринолиза и непрерывная активация свертывания углубляют снижение показателей ГФР. 2) Профилактические дозы низкомолекулярного гепарина усиливают активацию фибринолиза и вызывают увеличение показателей ГФР в исследуемой группе больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, радиохимиотерапия, функциональная недостаточность, обозначение параметров системы гемостаза в моче, уровень клубочковой фильтрации (ГФР)

INTRODUCTION

Radical treatment of stage IIB-III B uterine cervix cancer relies on radio- and chemotherapy as first-line therapeutic modalities. Published reports indicate that both radio- and chemotherapy increase the risk of thromboembolic lesions in veins and arteries⁽¹⁾. This is due to toxic influence of cytostatics on vascular endothelium, as well as radiation-induced disintegration of tumor tissue, resulting in liberation of procoagulants and cytokines from cancer cells⁽²⁾. Activation of the coagulation cascade may lead to formation of clots and emboli in microcirculation of several organs, resulting in their progressive dysfunction. In this setting, kidneys are particularly at risk of dysfunction. Appearance of serum hemostatic proteins in urine attests to an abnormal renal function. Renal dysfunction in cervical cancer patients treated by radiochemotherapy very often results in prolonged hospitalization, enforces modification of chemotherapy dosage and, in extreme cases, to interruption of therapy. Obviously, all this has a negative impact on final treatment outcome. Furthermore, the patients' quality of life is significantly compromised.

In late-stage cervical cancer patients, infiltration of ureters by progressing neoplasm is a frequent cause of extrarenal renal failure. In this setting, salvage placement of ureteral catheters or percutaneous nephrostomy are the only options. However, we may be faced with cases of rising renal parameters in spite of lacking signs of obturative uropathy. This may be caused by a compromise of renal microcirculation by thromboembolic process (in the absence of circulatory failure). It may also be assumed that in this patient population both types of renal failure may coexist and hindered urinary outflow (even without total occlusion of ureteral lumen) contribute to faster progression of embolic lesions.

AIMS OF PAPER

1. Assessment of correlation between hemostatic parameters in urine of stage IIB-III B cervical cancer patients and dynamic scintigraphy.
2. Assessment of influence of prophylactic administration of low-molecular-weight heparins (LMWH) on renal function in this patient population.

WSTĘP

W radykalnym leczeniu raka szyjki macicy w stopniach IIB-III B jako metody z wyboru stosowane są radioterapia lub radiochemioterapia. Z publikowanych doniesień wynika, że zarówno radioterapia, jak i chemioterapia zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych w naczyniach żylnych i tętniczych⁽¹⁾. Dzieje się tak z powodu toksycznego wpływu cytostatyków na śródbłonek, rozpadu guza pod wpływem promieniowania jonizującego oraz uwalniania prokoagulantów i cytokin z komórek nowotworowych⁽²⁾. Aktywacja krzepnięcia może prowadzić do powstania zakrzepów i zatorów w mikrokrążeniu wielu narządów, powodując upośledzenie ich czynności. Narządem „bardzo czułym” na tego typu zmiany są nerki. Pojawienie się osoczowych białek związanych z układem krzepnięcia w moczu świadczy o nieprawidłowej czynności nerek. Nieprawidłowa funkcja nerek u chorych na raka szyjki macicy leczonych metodą radiochemioterapii bardzo często staje się przyczyną przedłużania czasu leczenia, modyfikacji dawek chemioterapii, a w skrajnych przypadkach zmusza do przerwania terapii. Jest oczywiste, że postępowanie takie ma negatywny wpływ na końcowy efekt leczenia. Pogarsza się również jakość życia chorych.

Naciekanie moczowodów przez rozwijający się nowotwór jest częstą przyczyną pozanerkowej niewydolności nerek u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. Ratunkiem dla chorej jest wtedy założenie cewnika moczowodowego lub nefrostomii przeszczątkowej. Spotykamy się jednak z przypadkami wzrastających poziomów parametrów nerkowych, mimo braku dowodów na istnienie uropatii zaporowej. Przyczyną takiego stanu może być upośledzenie mikrokrążenia nerkowego na tle zmian zakrzepowo-zatorowych (po wykluczeniu niewydolności krążenia). Można również przypuszczać, że w omawianej grupie chorych oba rodzaje niewydolności mogą współistnieć, a zaburzenia odpływu moczu z nerki (nawet bez całkowitego zamknięcia światła moczowodu) przyczyniają się do szybszego rozwoju zmian zatorowych.

CELE PRACY

1. Ocena korelacji wartości parametrów układu hemostazy oznaczanych w moczu u chorych na raka

MATERIAL AND METHOD

This was a prospective and randomized study, including patients with a FIGO stage IIB-IIIIB cervical cancer. Treatment protocol included radiotherapy (total dose of 46-65 Gy in 2 Gy fractions administered by the box technique) with concomitant cisplatin (40 mg/m² q7d) in patients with normal serum creatinine level.

Prior to initiation of study, each eligible patient underwent a sonographic study assessing morphology and size of her kidneys in order to exclude or confirm urine stasis within the pyelocalyceal system.

Functional evaluation of kidneys relied in dynamic scintigraphy using technetium isotope Tc^{99m}-DTPA at a dose of 7 mCi and determination of glomerular filtration rate (GFR) coefficient. Scintigraphic registration was performed during 20 minutes, directly after intravenous administration of the marker. Dynamic scintigraphy was done using a two-probe gamma camera (Apex Helix, Elscint) fitted with a low-energy general-purpose collimator and a 128 matrix.

A cut-off point has been set at the lower limit of age-adjusted GFR value range and this was considered 100%. Hemostasis parameters in urine tested prior to initiation of treatment included: D-dimers, PAP, PAI-1, tPA, F1+2, TAT, FDP and C protein (measurement 1). Methods of assessment of particular parameters were identical for serum and urine assays and are presented in table 1.

Exclusion criteria were the following:

1. hydronephrosis detected at baseline sonography or developing during treatment;
2. elevated serum creatinine level (above 1.5 mg/dL) prior to treatment;
3. active deep vein thrombosis (DVT) or DVT within the past 24 months;
4. renal vein thrombosis and a history of renal artery stenosis;
5. anticoagulant treatment within the past 12 months.

szyjki macicy w stopniu IIB-IIIIB z wynikami scyntygrafii dynamicznej.

2. Ocena wpływu profilaktyki heparynami drobnocząsteczkowymi na czynność nerek w badanej grupie chorych.

MATERIAŁ I METODA

Badanie miało charakter prospektywny, randomizowany. Obejmowało chore z rozpoznaniem rakiem szyjki macicy w stopniu IIB-IIIIB wg FIGO. Planowane leczenie zakładało podanie całkowitej dawki 46-65 Gy techniką *box* (dawka frakcyjna 2 Gy) z jednoczesnym zastosowaniem cisplatyny w dawce 40 mg/m² co 7 dni u chorych z prawidłowymi wartościami kreatyniny we krwi.

Przed przystąpieniem do badania, w celu wykluczenia lub potwierdzenia zastoju moczu w układzie kielichowo-miedniczkowym, każda zakwalifikowana do programu chora miała wykonane badanie ultrasonograficzne oceniające morfologię i wielkość nerek.

Ocena czynności nerek dokonywana była za pomocą scyntygrafii dynamicznej z zastosowaniem izotopu technetu Tc^{99m}-DTPA w dawce 7 mCi i oznaczenia wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*, GFR). Rejestrację scyntygraficzną wykonywano w ciągu 20 minut, bezpośrednio po dożylnym podaniu znacznika. Scyntyografię dynamiczną wykonywano za pomocą dwugłowicowej gammakamery Apex Helix, Elscint, z zastosowaniem kolimatora niskoenergetycznego ogólnego stosowania, na matrycy 128.

Za punkt odcięcia uznano dolną granicę normy GFR dla wieku i przyjęto, że wynosi ona 100%.

Badanie parametrów układu hemostazy w moczu przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia obejmowało określenie stężeń: D-dimerów, PAP, PAI-1, tPA, F1+2, TAT, FDP i białka C (pomiar 1.). Metody oznaczeń poszczególnych parametrów były jednakowe dla oznaczeń w osoczu i w moczu, przedstawiono je w tabeli 1.

Parameter Parametr	Method Metoda	Units Jednostki
D-dimer	ELISA (Dade Behring)	µg/L
PAP	ELISA (Dade Behring)	µg/L
tPA	ELISA (Roche)	ng/mL
PAI-1	ELISA (Roche)	ng/mL
TAT	ELISA (Dade Behring)	µg/L
F1+2	ELISA (Dade Behring)	nmol/L
FDP	Enzymatic (Roche) Enzymatyczna (Roche)	µg/mL
C protein Białko C	Chromogenic (Dade Behring) Chromogenna (Dade Behring)	%

Table 1. Methods of assessment of hemostatic parameters

Tabela 1. Metody oznaczania parametrów układu hemostazy

Patients qualified for the program were subdivided into two groups:

- study group – including patients where scintigraphy revealed reduced GFR values below age-adjusted normal range;
- control group – with normal GFR values.

In the study group, half of the patients received standard prophylactic dose of nadroparin (2850 I.U. aXa/0.3 mL, acc. to the VI American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy in conservatively treated patients)⁽³⁾. Nadroparin was administered during radiochemotherapy and during 6 weeks after its termination. Other patients in the study and control groups did not receive LMWH.

Allocation to groups of patients receiving nadroparin or not was made based on a randomization list unknown to the trialists.

Scintigraphic studies were repeated 6 weeks after termination of treatment. Coagulation tests of serum and urine were repeated in all patients at the time of termina-

Kryteria wyłączenia z badania przedstawiały się następująco:

1. stwierdzone w wyjściowym badaniu USG wodonercze lub wodonercze pojawiające się w trakcie leczenia;
2. podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (powyżej 1,5 mg/dl) przed leczeniem;
3. przebyta w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub czynna zakrzepica żył głębokich;
4. zakrzepica naczyń nerkowych i zwężenie tętnic nerkowych w wywiadzie;
5. leczenie antykoagulantami w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Pacjentki zakwalifikowane do programu podzielono na dwie grupy:

- grupę badaną – obejmującą chore, u których scyntygrafia wykazała obniżenie wartości GFR poniżej normy należącej dla wieku;
 - grupę kontrolną – z prawidłowymi wartościami GFR.
- W grupie badanej połowa pacjentek otrzymywała standardową, profilaktyczną dawkę nadroparyny – 2850 j.m.

	Control group N=54 <i>Grupa kontrolna N=54</i>	Study group N=47 <i>Grupa badana N=47</i>
Age <i>Wiek</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Mean (SD) <i>Średnia (odch. std.)</i>	(27, 74) 50 (10.9)	(33, 84) 56 (12.7)
Duration of radiotherapy <i>Czas RTH</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(26, 59) 35 (32, 45)	(30, 63) 39 (34, 46)
Total dose of radiotherapy <i>Dawka RTH</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(4200, 6440) 4600 (4600, 6400)	(4500, 6500) 5000 (4600, 6400)
Dose of cisplatin <i>Dawka CP</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(0, 75) 65 (60, 65)	(0, 75) 60 (60, 65)
FIGO stage <i>FIGO</i>	Stage II – 21 (38.88%) <i>II st. – 21 (38,88%)</i> Stage III – 33 (61.12%) <i>III st. – 33 (61,12%)</i>	Stage II – 15 (31.91%) <i>II st. – 15 (31,91%)</i> Stage III – 32 (68.09%) <i>III st. – 32 (68,09%)</i>

Table 2. Group characteristics
Tabela 2. Charakterystyka grup

tion of radiochemotherapy (measurement 2) and 6 weeks later (measurement 3).

Overall, 119 women qualified for the trial. Due to complications developing during therapy (bleeding, hydro-nephrosis or interruption of radiotherapy), 18 women were excluded from the study. Finally, 101 patients were eligible for final analysis, thereof:

- 54 patients in the control group (**group 0**);
- 23 patients in the study group not receiving nadroparin (**group 1**);
- 24 patients in the study group receiving nadroparin (**group 2**).

Overall, there were 47 patients in the study group. Characteristics of the groups are presented in table 2.

STATISTICAL ANALYSIS

Of hemostatic parameters assessed in urine, the following were considered primary outcome measures: D-dimers, PAP, PAI-1 and tPA. Secondary outcome measures were: F1+2, TAT, FDP and C protein.

The endpoint adopted was the difference between measurement done directly after termination of treatment and measurement at baseline (measurement 2 vs. measurement 1) and the difference between measurement done 6 weeks after termination of treatment and measurement at baseline (measurement 3 vs. measurement 1). Calculations

aXa/0,3 ml (wg VI American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy dla chorych leczonych w oddziałach zachowawczych)⁽³⁾. Nadroparyna podawana była w czasie radiochemioterapii oraz przez 6 tygodni po jej zakończeniu. Pozostałe chore w grupie badanej i chore w grupie kontrolnej nie otrzymywały heparyny drobnocząsteczkowej.

Przydział do grupy chorych otrzymujących nadroparynę lub nieotrzymujących leku dokonany był na podstawie listy randomizacyjnej nieznanego prowadzącemu badanie.

Badania scyntygraficzne zostały powtórzone 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Badania koagulologiczne osocza i moczu były powtarzane u wszystkich chorych w chwili zakończenia radiochemioterapii (pomiar 2.) i 6 tygodni po leczeniu (pomiar 3.).

Do badania zakwalifikowano 119 kobiet. Ze względu na zaistniałe powikłania w czasie terapii (krwawienia, pojawienie się wodonercza lub nieukończenie radioterapii) z badania wykluczono 18 chorych. Badanie ukończyło 101 pacjentek, w tym:

- 54 chore stanowiły grupę kontrolną (**grupa 0**);
- 23 chore w grupie badanej nie otrzymywały nadroparyny (**grupa 1**);
- 24 chore w grupie badanej otrzymywały nadroparynę (**grupa 2**).

Łącznie w grupie badanej było 47 pacjentek. Charakterystyki grup przedstawiono w tabeli 2.

	Group 0 – controls <i>Grupa 0 – kontrolna</i> N=54	Group 1 – study group without nadroparin <i>Grupa 1. – badana bez nadroparyny</i> N=23	Group 2 – study group with nadroparin <i>Grupa 2. – badana z nadroparyną</i> N=24
Measurement before <i>Pomiar przed leczeniem</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(102.1, 202.1) 131.2 (120.5, 161.1)	(51.1, 129.7) 93.0 (74.9, 96.6)	(52.2, 121.8) 92.9 (89.0, 96.6)
Measurement after <i>Pomiar po leczeniu</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(89.7, 204.8) 124 (105.9, 156.9)	(26.3, 112.8) 83.6 (66.6, 89.9)	(82.5, 158.8) 111.4 (103.8, 123.7)
GFR change <i>Zmiana GFR</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(-81.3, 48.7) -9.7 (-20, 1.4)	(-49.1, 27.4) -9.9 (-13.0, -1.4)	(-24.2, 67.9) 22.3 (15.2, 31.4)
Groups 0 vs. 1 vs. 2: Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0.0001	Group 0 vs. 1: <i>Grupy 0 vs 1.:</i> p=0.53	Group 1 vs. 2: Grupy 1. vs 2.: p=0.0001	Group 0 vs. 2: Grupy 0 vs 2.: p=0.0001

Table 3. Changes of GFR expressed as % of lower limit of age-adjusted normal range
Tabela 3. Zmiany GFR wyrażonego jako % dolnej granicy normy dla wieku

lated differences were compared among the three groups of patients: group 0, group 1 and group 2 (general test). When the general test yielded a statistically significant result, paired tests were performed in order to detect significant intergroup differences.

Due to departure from assumed normal distributions, even after application of logarithmic transformation, the Kruskal-Wallis test for independent observation groups was used. Significance threshold for primary endpoints has been set at $p=0.01$ for general tests and, according to the Bonferroni modification, at $p=0.003$ for paired tests. For secondary endpoints the level of significance was set at $p=0.001$ for general tests and at $p=0.0003$ for paired tests.

RESULTS

When comparing changes in glomerular filtration coefficient expressed as percentage of lower limit of age-adjusted normal range determined prior to radiochemotherapy and 6 weeks after its termination, a reduction of GFR in the control group (group 0) and in the study group without nadroparin (group 1) was noticed. Median reductions of GFR were -9.7% and -9.9%, respectively. GFR reductions in both groups did not differ significantly. In the study group receiving nadroparin (group 2), an increase of GFR to normal age-adjusted values was noticed. Median increase was 22.3%. In this aspect, there were statistically significant differences between the groups 0 and 2 and between the groups 1 and 2; for both comparisons $p=0.0001$ (table 3).

Upon termination of follow-up, only one patient from group 2 had a GFR below the lower limit of age-adjusted norm. All other patients who received prophylactic nadroparin ($n=23$), GFR values were within the normal range. In the group 1, upon termination of treatment, all patients had a reduced GFR. In the control group (group 0), 11 patients (20%) had a GFR below the lower limit of age-adjusted normal range.

Assessment of primary outcome measures in urine yielded the following results. General tests revealed statistically significant differences between measurements 2 and 1 and 3 and 1 for D-dimers ($p=0.0012$ and $p=0.0008$, respectively). In paired tests, the difference between measurements 2-1 confirmed a reduction of D-dimers' level in the group 2 vs. group 1 ($p=0.0014$) and group 2 vs. group 0 ($p=0.0045$) at termination of treatment. Difference between measurements 3-1 also confirmed a decrease of D-dimers in group 2 vs. group 1 ($p=0.004$) and in group 2 vs. group 0 ($p=0.0003$) 6 weeks after termination of radiochemotherapy (table 4).

General tests did not reveal differences in PAP and PAI-1 levels between measurements 2 and 1. Meanwhile, there were significant differences between measurements 3 and 1 in levels of PAP ($p=0.0024$) and PAI-1 ($p=0.0001$). In paired tests, the difference between measurements

ANALIZA STATYSTYCZNA

Spośród parametrów układu hemostazy oznaczanych w moczu za pierwszoplanowe do oceny przyjęto: D-dimery, PAP, PAI-1 i tPA, zaś za drugoplanowe – F1+2, TAT, FDP i białko C.

Punktami końcowymi były: różnica pomiędzy pomiarem bezpośrednio po zakończeniu leczenia a pomiarem sprzed jego rozpoczęcia oraz różnica pomiędzy pomiarem 6 tygodni po zakończeniu leczenia a pomiarem to leczenie poprzedzającym. Obliczone różnice porównano pomiędzy trzema grupami pacjentek: grupą 0, grupą 1. i grupą 2. (test ogólny). W przypadku otrzymania w teście ogólnym wyniku istotnego statystycznie wykonano testy parowe, aby wskazać grupy różniące się między sobą.

Ze względu na odstępstwo od założeń o normalności rozkładów, nawet po zastosowaniu transformacji logarytmicznej, do porównań zastosowano test Kruskala-Wallisa dla niezależnych grup obserwacji. Za poziom istotności dla pierwszoplanowych punktów końcowych przyjęto $p=0,01$ dla testów ogólnych oraz, zgodnie z poprawką Bonferroniego, $p=0,003$ dla testów parowych. Za poziom istotności dla drugoplanowych testów końcowych przyjęto $p=0,001$ dla testów ogólnych i $p=0,0003$ dla testów parowych.

WYNIKI

Porównując zmiany we współczynniku przesączania kłębuszkowego wyrażonego jako odsetek dolnej granicy normy dla wieku, oznaczanego przed radiochemoterapią i 6 tygodni po jej zakończeniu, stwierdzono spadki GFR w grupie kontrolnej (grupa 0) i grupie badanej, która nie otrzymywała nadroparyny (grupa 1.). Mediany obniżenia GFR wynosiły odpowiednio: -9,7% i -9,9%. Spadki w obu grupach nie różniły się statystycznie. W grupie badanej otrzymującej nadroparynę (grupa 2.) zaobserwowano wzrost GFR do wartości odpowiadających normie dla wieku. Mediana wzrostu wynosiła 22,3%. Stwierdzono znamienne statystycznie różnice między zakresami zmian w grupach 0 i 2. oraz między grupami 1. i 2. W obu pomiarach $p=0,0001$ (tabela 3).

Po zakończeniu badania tylko u jednej chorej z grupy 2. stwierdzono GFR poniżej dolnej granicy normy dla wieku. U 23 chorych po podaniu profilaktycznych dawek nadroparyny wartości GFR były prawidłowe. W grupie 1. wszystkie pacjentki po zakończeniu badania miały nadal obniżony GFR. W grupie kontrolnej (grupa 0) u 11 chorych (20%) stwierdzono GFR niższy od dolnej granicy normy dla wieku.

Oznaczając parametry pierwszoplanowe w moczu, uzyskano następujące wyniki: w testach ogólnych odnotowano znamienne statystycznie różnice między pomiarami 2. i 1. oraz 3. i 1. dla stężeń D-dimerów (odpowiednio: $p=0,0012$ i $p=0,0008$). W testach paro-

3 and 1 confirmed an increase of the PAP level in group 2 vs. group 1 ($p=0.0014$) and did not confirm any significant increase in relation with group 0. Differences in changes of PAI-1 levels between groups 1 vs. 2 and 0 vs. 2 in paired tests proved significant (for both comparisons $p=0.0001$) (tables 5 and 6). General tests did not reveal any differences between groups 0 vs. 1 vs. 2 both in measurements 2-1 and 3-1 concerning urinary tPA level. Among secondary parameters tested in urine, the only significant difference detected was in TAT level between measurements 3 and 1, indicating a decreasing TAT level 6 weeks after radiochemotherapy, and in general tests between groups 0 vs. 1 vs. 2 ($p=0.0017$) and in paired tests between groups 1 vs. 2 ($p=0.0003$) (table 7).

wych różnica w pomiarach 2.-1. potwierdziła zmniejszenia stężenia D-dimerów w grupie 2. w stosunku do grupy 1. ($p=0,0014$) i grupy 0 ($p=0,0045$) w chwili zakończenia leczenia.

Różnica pomiarów 3.-1. również potwierdziła spadek stężenia D-dimerów w grupie 2. w stosunku do grupy 1. ($p=0,004$) i grupy 0 ($p=0,0003$) 6 tygodni po zakończeniu radiochemioterapii (tabela 4).

W oznaczeniach stężeń PAP oraz PAI-1 nie znaleziono różnic w testach ogólnych między pomiarami 2. i 1. Z kolei znamienne różnice stwierdzono między pomiarami 3. i 1. stężeń PAP ($p=0,0024$) i PAI-1 ($p=0,0001$). W testach parowych różnica w pomiarach 3.-1. potwierdziła wzrost stężenia PAP w grupie 2. w stosunku do grupy 1.

	Group 0 – controls <i>Grupa 0 – kontrolna</i> N=54	Group 1 – study group without nadroparin <i>Grupa 1. – badana bez nadroparyny</i> N=23	Group 2 – study group with nadroparin <i>Grupa 2. – badana z nadroparyną</i> N=24
Measurement 1 <i>Pomiar 1.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(1.57, 35.6) 3.25 (2.55, 6.54)	(2.25, 33.1) 5.6 (3.5, 13.9)	(2.4, 34.1) 11.275 (3.25, 16.5)
Measurement 2 <i>Pomiar 2.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(1.29, 82.0) 3.24 (2.87, 5.13)	(2.83, 36.0) 7.9 (3.6, 14.57)	(1.75, 26.2) 5.43 (3.3, 10.9)
Measurement 3 <i>Pomiar 3.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(1.98, 70.0) 4.58 (2.98, 9.57)	(1.93, 19.81) 10.58 (4.45, 13.66)	(1.5, 13.25) 4.25 (3.29, 5.4)
Difference: measurement 2 vs. 1: Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.: Median (25%, 75%) Mediana (25%, 75%) Groups 0 vs. 1 vs. 2: $p=0.0012$ Grupy 0 vs 1. vs 2.: $p=0,0012$	0.089 (-0.4, 1.15) Group 0 vs. 1: <i>Grupy 0 vs 1.:</i> $p=0.07$ (ns)	1.36 (-0.2, 4.45) Group 1 vs. 2: Grupy 1. vs 2.: $p=0.0014$	-1.07 (-6.6, 0.24) Group 0 vs. 2: Grupy 0 vs 2.: $p=0.0045$
Difference: measurement 3 vs. 1: Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.: Median (25%, 75%) Mediana (25%, 75%) Groups 0 vs. 1 vs. 2: $p=0.0008$ Grupy 0 vs 1. vs 2.: $p=0,0008$	0.67 (-0.35, 4.4) Group 0 vs. 1: <i>Grupy 0 vs 1.:</i> $p=0.64$ (ns)	1.2 (-4.59, 7.7) Group 1 vs. 2: Grupy 1. vs 2.: $p=0.004$	-5.31 (-9.54, -0.57) Group 0 vs. 2: Grupy 0 vs 2.: $p=0.0003$

Table 4. Changes of differences in urinary D-dimer levels ($\mu\text{g/L}$) before treatment (measurement 1), directly after treatment (measurement 2) and 6 weeks after termination of radiochemotherapy (measurement 3)

Tabela 4. Zmiany różnic między pomiarami D-dimerów ($\mu\text{g/l}$) w moczu przed rozpoczęciem leczenia (pomiar 1.), bezpośrednio po zakończeniu (pomiar 2.) i 6 tygodni po radiochemioterapii (pomiar 3.)

No significant differences in what relates to change of concentration of FDP, F1+2 and C protein in urine in both groups.

DISCUSSION

Reports concerning renal function during and after radiotherapy were related mainly to patients with lymphatic neoplasms, where bone marrow transplantation has been preceded by whole-body irradiation (maximal dose administered to kidneys was 10 Gy). In group of patients, a decrease of GFR values is noticed, sometimes lasting even 12-18 months after termination of treatment. Among risk factors for renal failure in this setting, radiotherapy is mentioned even prior to graft-versus-host reaction^(4,5).

($p=0,0014$) i nie potwierdziła znamiennego wzrostu w stosunku do grupy 0. Różnice zmian w stężeniach PAI-1 między grupami 1. vs 2. i 0 vs 2. w testach parowych okazały się znamienne (dla obu porównań $p=0,0001$) (tabela 5 i 6). Nie stwierdzono różnic między grupami 0 vs 1. vs 2. w testach ogólnych zarówno między pomiarami 2. i 1., jak 3. i 1. dla zmian stężenia tPA w moczu.

Spośród parametrów drugoplanowych oznaczanych w moczu znamienna różnica występowała tylko między pomiarami 3. i 1. TAT, świadczyła ona o zmniejszeniu się stężenia TAT 6 tygodni po zakończeniu radiochemioterapii. W testach ogólnych między grupami 0 vs 1. vs 2. $p=0,0017$, a w teście parowym grupa 1. vs 2. – $p=0,0003$ (tabela 7).

	Group 0 – controls <i>Grupa 0 – kontrolna</i> N=54	Group 1 – patients without heparin <i>Grupa 1. – chore bez heparyny</i> N=23	Group 2 – patients with heparin <i>Grupa 2. – chore z heparyną</i> N=24
Measurement 1 <i>Pomiar 1.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(8.7, 1790) 64.5 (46, 123)	(34, 348) 78 (46.5, 172)	(19, 382) 65.5 (52.5, 93)
Measurement 2 <i>Pomiar 2.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(16, 965) 66.5 (50, 135)	(26, 442) 66.3 (47, 100)	(31, 570) 79.5 (56.15, 102)
Measurement 3 <i>Pomiar 3.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(12.8, 1405) 75 (46.2, 109)	(14, 436) 56 (49, 72)	(33.5, 398) 103.5 (75.85, 124)
Difference: measurement 2 vs. 1: <i>Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Groups 0 vs. 1 vs. 2: $p=0.12$ (ns) <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: $p=0,12$ (ns.)</i>	-2 (-19, 17) –	-8 (-52.7, 3) –	12 (-1.85, 30) –
Difference: measurement 3 vs. 1: <i>Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Groups 0 vs. 1 vs. 2: $p=0.0024$ <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: $p=0,0024$</i>	-1.9 (-25, 22) Group 0 vs. 1: <i>Grupy 0 vs 1.:</i> $p=0.10$	-14 (-60.8, 2.5) Group 1 vs. 2: <i>Grupy 1. vs 2.:</i> $p=0.0014$	31.5 (10, 53.7) Group 0 vs. 2: <i>Grupy 0 vs 2.:</i> $p=0.011$

Table 5. Change of differences in urinary PAP levels ($\mu\text{g/L}$) before initiation of treatment (measurement 1), directly after treatment (measurement 2) and 6 weeks after termination of radiochemotherapy (measurement 3)

Tabela 5. Zmiany różnic między pomiarami PAP ($\mu\text{g/l}$) w moczu przed rozpoczęciem leczenia (pomiar 1.), bezpośrednio po zakończeniu (pomiar 2.) i 6 tygodni po radiochemioterapii (pomiar 3.)

The method of choice for determination of GFR is to calculate clearance of isotope of technetium-99m (diethyl triamine penta-acetic acid, Tc^{99m} -DTPA) and chromium-51 (Cr^{51} EDTA)^(6,7). Current opinion is that all conditions associated with disorders of renal circulation, interstitial damage and obstruction of urine outflow are an indication for renal dynamic scintigraphy⁽⁸⁾.

The first study assessing renal function in patients with cervical cancer subjected to radiotherapy was performed at the Center of Oncology in Warsaw, Poland. Benke et al. noticed that during radiotherapy and directly after there is an increase of GFR followed by a decrease within several weeks after termination of treatment. In patients with a low baseline glomerular filtration, its increase directly after treatment is less pronounced than in patients with normal baseline values. Improvement of

Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w zmianie stężeń FDP, F1+2 i białka C w moczu w badanych grupach.

OMÓWIENIE

Doniesienia podejmujące temat funkcji nerek w trakcie i po radioterapii dotyczyły głównie chorych na nowotwory układu chłonnego, u których przeszczep szpiku poprzedzono napromienianiem całego ciała (maksymalna dawka, jaką napromieniono nerki, to 10 Gy). W tej grupie chorych obserwuje się spadki GFR trwające nawet 12-18 miesięcy po zakończeniu leczenia. Wśród czynników ryzyka wystąpienia niewydolności nerek radioterapia wymieniana jest w tych przypadkach przed ostrą reakcją przeszczepu przeciwko gospodarzowi^(4,5).

	Group 0 – controls <i>Grupa 0 – kontrolna</i> N=54	Group 1 – patients without heparin <i>Grupa 1. – chore bez heparyny</i> N=23	Group 2 – patients with heparin <i>Grupa 2. – chore z heparyną</i> N=24
Measurement 1 <i>Pomiar 1.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(0.63, 145) 1.55 (1.24, 1.8)	(0.73, 2.42) 1.57 (1.25, 2.01)	(1.01, 9.56) 1.99 (1.76, 2.44)
Measurement 2 <i>Pomiar 2.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(0.6, 32.5) 1.53 (1.23, 1.89)	(0.76, 3.03) 1.71 (1.15, 2.33)	(0.79, 8.14) 1.77 (1.34, 2.09)
Measurement 3 <i>Pomiar 3.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(0.61, 4.84) 1.58 (1.37, 1.92)	(1.11, 4.35) 1.99 (1.27, 2.54)	(0.96, 36.3) 1.45 (1.25, 1.78)
Difference: measurement 2 vs. 1: <i>Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.045 (ns) <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,045 (ns.)</i>	0.095 (-0.097, 0.21) –	0.1 (-0.1, 0.38) –	-0.26 (-0.76, 0.12) –
Difference: measurement 3 vs. 1: <i>Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.0001 <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,0001</i>	0.072 (-0.09, 0.36) Group 0 vs. 1: <i>Grupy 0 vs 1.:</i> p=0.11 (ns)	0.29 (-0.01, 0.56) Group 1 vs. 2: <i>Grupy 1. vs 2.:</i> p=0.0001	-0.68 (-1.04, -0.09) Group 0 vs. 2: <i>Grupy 0 vs 2.:</i> p=0.0001

Table 6. Changes of differences in urinary PAI-1 levels (ng/mL) before treatment (measurement 1), directly after treatment (measurement 2) and 6 weeks after radiochemotherapy (measurement 3)

Tabela 6. Zmiany różnic między pomiarami PAI-1 (ng/ml) w moczu przed rozpoczęciem leczenia (pomiar 1.), bezpośrednio po zakończeniu (pomiar 2.) i 6 tygodni po radiochemioterapii (pomiar 3.)

renal functional parameters may be associated with local hyperemia of tissues and organs during radiotherapy⁽⁸⁾. This observation appeared important at the phase of designing the present study. In order to avoid the effect of GFR increase directly after termination of treatment, the next scintigraphy has been scheduled 6 weeks after radiochemotherapy. In the control group (group 0) with normal GFR values prior to treatment and in the study group with low baseline GFR (group 1), where patients did not receive nadroparin, there was a significant decrease in glomerular filtration 6 weeks after termination of radiochemotherapy. Median decrease of GFR was -9.7% and -9.9%, respectively. In the study group receiving nadroparin (group 2), the effect was exactly opposite – a significant increase of GFR was noticed. Median increase of GFR was 22.3%. In this

Za metody z wyboru stosowane do wyznaczania GFR uznaje się oznaczanie klirensu radioizotopu technetu-99m (*diethyl triamine penta-acetic acid*, $\text{Te}^{99\text{m}}$ -DTPA) oraz chromu-51 (Cr^{51} EDTA)^(6,7). Obecnie uważa się, że wszystkie stany chorobowe przebiegające z zaburzeniem ukrwienia nerek, uszkodzeniem mięszu oraz z zaburzeniami w odpływie moczu stanowią wskazania do wykonania scyntygrafii dynamicznej nerek⁽⁸⁾.

Pierwsze badanie oceniające czynność nerek u chorych na raka szyjki macicy poddawanych radioterapii przeprowadzono w Centrum Onkologii w Warszawie. Benke i wsp. stwierdzili, że w trakcie radioterapii i bezpośrednio po niej obserwuje się wzrost wartości GFR, a następnie spadek w okresie kilku tygodni po zakończeniu leczenia. U chorych z wyjściowo obniżoną filtracją kłębkową wartości GFR i jęgo wzrost bezpośrednio

	Group 0 – controls <i>Grupa 0 – kontrolna</i> N=54	Group 1 – patients without heparin <i>Grupa 1. – chore bez heparyny</i> N=23	Group 2 – patients with heparin <i>Grupa 2. – chore z heparyną</i> N=24
Measurement 1 <i>Pomiar 1.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(1.626, 595) 20.3 (9.9, 33.7)	(2.869, 118) 13.5 (6.32, 32.14)	(1.485, 61.9) 20.15 (14.92, 30.98)
Measurement 2 <i>Pomiar 2.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(0.93, 568) 20.5 (8.59, 36.5)	(4.79, 190) 26.2 (10.3, 50.3)	(3.08, 43.3) 12.762 (10.478, 20.2)
Measurement 3 <i>Pomiar 3.</i> (min, max) <i>(min., maks.)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(2.36, 453) 17.6 (9.83, 28.6)	(4.955, 199) 21.9 (12.82, 45.2)	(2.54, 78.63) 7.105 (5.985, 13.77)
Difference: measurement 2 vs. 1: <i>Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.06 (ns) <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,06 (ns.)</i>	0 (-10.99, 6.59) –	3.46 (-1.92, 23.3) –	-1.39 (-11.55, 2.508) –
Difference: measurement 3 vs. 1: <i>Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.0017 <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,0017</i>	-2.5 (-13.6, 4.003) Group 0 vs. 1: <i>Grupy 0 vs 1.:</i> p=0.019	4.8 (0.306, 12.1) Group 1 vs. 2: <i>Grupy 1. vs 2.:</i> p=0.0003	-8.265 (-18.55, -3.14) Group 0 vs. 2: <i>Grupy 0 vs 2.:</i> p=0.08

Table 7. Changes of differences in urinary TAT levels ($\mu\text{g/L}$) before treatment (measurement 1), directly after treatment (measurement 2) and 6 weeks after termination of radiochemotherapy (measurement 3)

Tabela 7. Zmiany różnic między pomiarami TAT ($\mu\text{g/l}$) w moczu przed rozpoczęciem leczenia (pomiar 1.), bezpośrednio po zakończeniu (pomiar 2.) i 6 tygodni po radiochemioterapii (pomiar 3.)

group, only one patient did not have normal GFR values after 6 weeks of nadroparin treatment. Differences in changes of GFR values between groups 0 and 1 and group 2 are highly significant ($p=0.0001$).

Results obtained induced us to try to answer the following questions: What association is there between increase GFR and administration of nadroparin? Is there an inhibition of coagulation and activation of fibrinolysis in patients receiving nadroparin during radiotherapy while other groups experience activation of coagulation process?

It was demonstrated that proteins of the coagulation cascade assessed in peripheral blood are present in urine at the moment of activation of coagulation and fibrinolysis (not only in patients with malignant tumors). Early activation of coagulation system has been detected by assessing the F1+2 fragment in urine of patients with prostate cancer, diabetes and in pregnant women^(9,10). This process concerns directly renal glomerular vessels. Activation of fibrinolysis, both intravascular and intratumoral, may be accomplished by two mechanisms: primary – by direct activation of fibrinogenolysis by production of fibrinolysis activators, e.g. tPA and uPA, and secondary – after previous activation of coagulation with subsequent fibrinolysis and fibrinogenolysis⁽¹¹⁾.

In the patient population studied, levels of D-dimers in urine differed significantly already at the second measurement, i.e. at termination of radiochemotherapy (comparison of measurements 2-1). Also, there was a significant reduction of D-dimers' level in group 2 (median of differences: $-1.07 \mu\text{g/L}$), both compared with group 1 and with group 0 (medians of differences: $1.36 \mu\text{g/L}$ and $0.089 \mu\text{g/L}$, respectively). These changes were even more pronounced at measurement 3, i.e. 6 weeks after termination of treatment. Medians of differences of these measurements in groups 0, 1 and 2 amounted to $0.67 \mu\text{g/L}$, $1.2 \mu\text{g/L}$ and $-5.31 \mu\text{g/L}$, respectively. Groups 0 and 1 did not differ. D-dimers are considered an indicator of both activation of coagulation and secondary fibrinolysis^(12,13). Such changes may attest to reduction of activation of coagulation and, in consequence, reduction of secondary fibrinolysis in group 2 patients.

Another parameter analyzed was the PAP level. An elevated PAP level indicates activation of fibrinolysis and consumption of coagulation inhibitors⁽¹³⁾. Significant differences in PAP levels were noticed between groups 1 and 2, when comparing baseline results and data obtained 6 weeks after termination of treatment (measurement 3-1). Medians of differences were $-14 \mu\text{g/L}$ and $31.5 \mu\text{g/L}$, respectively. In the group 0 median was $-1.9 \mu\text{g/L}$ and comparisons of group 0 vs. 1 and group 0 vs. 2 did not show significant differences. These results may attest to activation of fibrinolysis in the group of patients receiving nadroparin. It is possible that in the other groups consumption of coagulation inhibitors predominated.

po leczeniu są niższe niż u chorych z wyjściowymi wartościami prawidłowymi. Poprawę parametrów czynnościowych nerek można wiązać z miejscowym przekrwieniem narządów w trakcie radioterapii⁽⁸⁾.

Obserwacja ta wydała się istotna dla planowania obecnego badania. Aby uniknąć efektu wzrostu wartości GFR zaraz po zakończeniu leczenia, kolejną scyntyografię wykonywano 6 tygodni po radiochemioterapii. W grupie kontrolnej (grupa 0) z prawidłowymi wartościami GFR przed leczeniem i grupie badanej z obniżonym wyjściowym GFR (grupa 1.), w których pacjentki nie otrzymywały nadroparyny, stwierdzono znamienne spadki filtracji kłębkowej po 6 tygodniach od zakończenia radiochemioterapii. Mediany spadków GFR wynosiły odpowiednio: $-9,7\%$ i $-9,9\%$. W grupie badanej otrzymującej nadroparynę (grupa 2.) efekt był odwrotny, uzyskano znamienne wzrost GFR. Mediana wzrostu wynosiła $22,3\%$. Tylko jedna chora z tej grupy nie miała prawidłowych wartości GFR po 6 tygodniach przyjmowania nadroparyny. Różnice zmian wartości GFR między grupami 0 i 1. a grupą 2. są bardzo wyraźne ($p=0,0001$).

Otrzymane wyniki skłaniały do poszukiwania odpowiedzi na następujące pytania: Jaki związek z obserwowanym wzrostem wartości filtracji kłębkowej ma podawanie nadroparyny? Czy w grupie chorych otrzymujących podczas radiochemioterapii nadroparynę dochodzi do zahamowania wykrzepiania i aktywacji fibrynolizy, a w pozostałych grupach przeważa aktywacja krzepnięcia?

Udowodniono, że białka układu hemostazy oznaczane we krwi obwodowej pojawiają się w moczu w chwili aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy (nie tylko u chorych na nowotwory złośliwe). Wczesna aktywacja krzepnięcia wykrywana była poprzez oznaczenie w moczu fragmentu F1+2 u chorych na raka gruczołu krokowego, cukrzycę i u kobiet ciężarnych^(9,10). Proces ten dotyczy bezpośrednio naczyń kłębuszków nerkowych.

Do aktywacji fibrynolizy zarówno śródnacyniowej, jak i wewnątrz guza nowotworowego może dochodzić dwoma drogami: pierwotną – dzięki bezpośredniemu pobudzeniu fibrynogenolizy w wyniku powstawania aktywatorów fibrynolizy, takich jak tPA i uPA, oraz wtórną, do której dochodzi po wcześniejszej aktywacji krzepnięcia z następową fibrynolizą i fibrynogenolizą⁽¹¹⁾.

W analizowanych w badaniu grupach chorych stężenia D-dimerów w moczu różniły się znamienne już w trakcie drugiego pomiaru, w chwili zakończenia radiochemioterapii (pomiar 2.-1.). Zanotowano znamienne zmniejszenie się stężeń D-dimerów w grupie 2. (mediana różnic $-1,07 \mu\text{g/l}$) zarówno w porównaniu z grupą 1., jak i z grupą 0 (mediany różnic odpowiednio: $1,36 \mu\text{g/l}$ i $0,089 \mu\text{g/l}$). Zmiany te nasiliły się w badaniu przeprowadzonym 6 tygodni po zakończeniu leczenia (pomiar 3.-1.), tak że mediany różnic wymienionych pomiarów w grupach 0, 1. i 2. wynosiły odpowiednio: $0,67 \mu\text{g/l}$, $1,2 \mu\text{g/l}$ i $-5,31 \mu\text{g/l}$. Grupy 0 i 1. nie różniły się. D-dimery uznawane są za parametr wskazujący zarówno na

Elevated serum PAI-1 level is seen in many oncological patients⁽¹¹⁾. An enhanced fibrinolytic activity in the urine of patients on LMWH prophylaxis is attested to by a decreased PAI-1 level in group 2. Median change of this parameter in measurements 3-1 was -0.68 ng/mL. In groups 0 and 1, medians of change of PAI-1 levels were 0.072 ng/mL and 0.29 ng/mL. It turned out that significant differences occurred also between groups 1 and 2 and between groups 0 and 2.

Another two parameters determined in this study were: TAT complex and F1+2 fragment of prothrombin. Their high levels indicates activation of coagulation. An increase of TAT level in the group non-treated with nadroparin attests to consumption of coagulation inhibitors⁽¹³⁾. An analysis of parameters of hemostasis in urine revealed that besides alterations associated with increased fibrinolytic activity, there are also signs of limitation of coagulation. This is reflected by a decreased TAT level in group 2. Median difference between measurements 3-1 was -8.265 µg/L. In groups 0 and 1 medians were -2.5 µg/L and 4.8 µg/L. Changes in groups 1 and 2 were significantly different ($p=0.0003$). This result (increased TAT level) may suggest an increased activation of coagulation concomitant with consumption of its inhibitors in patients with compromised glomerular filtration not receiving LMWH prophylaxis.

No intergroup differences were noticed in FDP, F1+2 and C protein levels in urine.

For a long time, we know that such parameters as D-dimers, F1+2 and TAT are reliable markers of response to therapy with LMWH⁽¹⁴⁾. An analysis of hemostatic parameters in this study revealed a favorable influence of nadroparin. In available literature, there are no reports on change of hemostatic parameters in urine. Published reports focus mainly on the effectiveness of antithrombotic prophylaxis implemented during chemotherapy. Nevertheless it appears that the effect of LMWH during radiotherapy may be similar⁽¹⁵⁾. There is a report on groups of patients with breast and lung cancer, where LMWH prophylaxis (2500 I.U. dalteparin) was instituted prior to second course of chemotherapy, increasing the dose to 5000 I.U. prior to fourth course. Baseline parameters were levels of markers of activation of coagulation – D-dimers and TAT – at 1, 24 and 48 hours after initiation of first course of treatment. It was noticed then that chemotherapy activates coagulation and thrombin production. After application of subsequent courses of chemotherapy preceded by a single dose of dalteparin, a decrease of D-dimers and TAT levels at 1, 24 and 48 hours after infusion was noticed. It was noticed that even single doses of prophylactic LMWH prior to a chemotherapy course effectively blocks activation of coagulation cascade, proven by decreased levels of TAT and D-dimers⁽¹⁶⁾.

It was also proven that in patients with solid tumors treated with oral anticoagulants because of presence or

aktywację krzepnięcia, jak i aktywację wtórnej fibrynolizy^(12,13). Zmiany te mogą świadczyć o ograniczeniu aktywacji krzepnięcia i w konsekwencji ograniczeniu wtórnej fibrynolizy wśród pacjentek z grupy 2.

Kolejnym analizowanym parametrem jest stężenie PAP. Podwyższenie stężenia PAP wskazuje na aktywację fibrynolizy i zużycie inhibitorów krzepnięcia⁽¹³⁾. Znamienne różnice w stężeniach PAP zanotowano między grupą 1. i 2., porównując wyniki sprzed leczenia i 6 tygodni po jego zakończeniu (pomiar 3.-1.). Mediany różnic wyniosły odpowiednio: -14 µg/l i 31,5 µg/l. W grupie 0 mediana wyniosła -1,9 µg/l, a grupy 0 vs 1. oraz grupy 0 vs 2. nie różniły się statystycznie. Wyniki te mogą świadczyć o aktywacji fibrynolizy w grupie chorych otrzymujących nadroparynę. Możliwe, że w pozostałych grupach przeważało zużycie inhibitorów krzepnięcia.

Podwyższone stężenie PAI-1 w osoczu występuje u wielu chorych na nowotwory⁽¹¹⁾. O wzroście aktywności fibrynolitycznej w moczu chorych stosujących profilaktykę drobnocząsteczkową heparyną świadczy spadek stężenia PAI-1 w grupie 2. Mediana zmiany stężenia tego parametru między pomiarami 3. i 1. wyniosła -0,68 ng/ml. W grupach 0 i 1. mediany zmian stężeń PAI-1 wyniosły: 0,072 ng/ml i 0,29 ng/ml. Okazało się, że znamienne różnice wystąpiły zarówno między grupami 1. i 2., jak i między grupami 0 i 2.

Kolejne dwa parametry oznaczane w czasie badania to kompleks TAT i fragment F1+2 protrombiny. Ich wysokie stężenia świadczą o aktywacji krzepnięcia. Wzrost stężeń TAT w grupie nieleczonej nadroparyną świadczy również o zużyciu inhibitorów krzepnięcia⁽¹³⁾. Analiza parametrów układu hemostazy w moczu wykazała, że obok zmian świadczących o wzroście aktywności fibrynolitycznej pojawiają się oznaki ograniczenia procesu krzepnięcia. Świadczy o tym zmniejszenie się stężenia TAT w grupie 2. Mediana różnic między pomiarami 3. i 1. wyniosła -8,265 µg/l. W grupach 0 i 1. mediany wyniosły: -2,5 µg/l i 4,8 µg/l. Zmiany w grupach 1. vs 2. były znamienne różne ($p=0,0003$). Wynik taki (wzrost stężenia TAT) może świadczyć o nasileniu aktywacji krzepnięcia łącznie ze zużywaniem jego inhibitorów u chorych z upośledzonym przesączaniem kłębkowym, bez profilaktyki nadroparyną.

Nie stwierdzono różnic w stężeniach FDP, F1+2 i białka C w moczu między badanymi grupami chorych.

Od dawna wiadomo, że takie parametry, jak D-dimery, F1+2 czy TAT, są dobrymi markerami odpowiedzi na leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi⁽¹⁴⁾. Analiza parametrów układu hemostazy wykazała korzystne działanie nadroparyny w omawianym badaniu. W piśmiennictwie nie ma doniesień na temat zmian parametrów układu hemostazy w moczu. Doniesienia z literatury koncentrują się głównie na skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej stosowanej podczas chemioterapii. Wydaje się jednak, że efekt działania heparyn drobnocząsteczkowych w trakcie radioterapii może być podob-

risk of development of thromboembolic venous disease, decreased levels of D-dimers, F1+2 and TAT constitute a favorable factor delaying tumor recurrence^(17,18). According to a well known opinion, antithrombotic prophylaxis in patients subjected to radiotherapy to pelvic or brain areas should last 4-12 months after termination of treatment⁽¹⁹⁾.

Among publications concerning conditions other than neoplasms, noteworthy is a report about activation of coagulation in patients with decreased creatinine clearance and arterial hypertension. It was demonstrated that reduction of creatinine clearance significantly but reversibly correlated with elevated fibrinogen, D-dimers, F1+2 levels ($p < 0.001$ for each parameter). Concentration of D-dimers and fibrinogen correlated with renal function independent on the patients' age, severity of hypertension and proteinuria⁽²⁾.

Result obtained in this study concerning hemostatic parameters in urine confirm a favorable response in patients receiving nadroparin prophylaxis. A drop in D-dimers and TAT in this group confirms beneficial role of limitation of coagulation process in renal microcirculation. Concomitant elevation of PAP level and decrease of PAI-1 activity attests to an enhanced fibrinolytic activity in glomerular vessels. Patients who did not receive nadroparin, particularly those with primarily reduced GFR, experience an unfavorable evolution of their condition. Their coagulation process is activated (rise in D-dimers and TAT), while their already compromised fibrinolytic activity is further reduced (increased PAI-1 level, decreased PAP level).

CONCLUSIONS

1. Altered GFR values correlate with changes of parameters of hemostasis assessed in urine. An increase in GFR is seen when coagulation is inhibited and fibrinolysis is activated. Contrariwise, inhibition of fibrinolysis and activation of coagulation contribute to a decreased GFR value.
2. Prophylactic administration of low molecular weight heparin enhance activation of fibrinolysis and results in elevation of GFR value in the group of patients studied.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Caine G.J., Stonelake P.S., Lip G.Y., Kehoe S.T.: The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002; 4: 465-473.
2. Catena C., Zingaro L., Casaccio D., Sechi L.A.: Abnormalities of coagulation in hypertensive patients with reduced creatinine clearance. *Am. J. Med.* 2000; 109: 556-561.
3. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119 supl.

ny⁽¹⁵⁾. Opisano grupę chorych na raka piersi i raka płuc, u których przed drugim kursem chemioterapii włączono profilaktyczną dawkę heparyny drobnocząsteczkowej (2500 IU dalteparyny), a przed czwartym kursem 5000 IU. Parametrami wyjściowymi w badaniu były stężenia markerów aktywacji krzepnięcia, D-dimerów i TAT w 1., 24. i 48. godzinie po podaniu pierwszego kursu leczenia. Stwierdzono wtedy, że chemioterapia aktywuje krzepnięcie i generowanie trombiny. Po podaniu kolejnych kursów leczenia poprzedzonych pojedynczą dawką dalteparyny odnotowano spadki stężeń D-dimerów i TAT w 1., 24. i 48. godzinie po wlewie. Stwierdzono, że nawet pojedyncze podanie profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej przed kursem chemioterapii skutecznie hamuje aktywację krzepnięcia, czego dowodem były spadki TAT i D-dimerów⁽¹⁶⁾.

Udowodniono również, że u chorych na nowotwory lite leczonych antykoagulantami doustnymi ze względu na obecność lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej obniżenie stężeń D-dimerów, F1+2 i TAT stanowi korzystny czynnik opóźniający wystąpienie nawrotu nowotworu^(17,18). Znana jest także opinia, że profilaktyka przeciwzakrzepowa chorych poddawanych radioterapii na obszar miednicy lub mózgowia powinna trwać od 4 do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia⁽¹⁹⁾.

Spośród publikacji dotyczących patologii innych niż nowotwory ciekawe wydaje się doniesienie o aktywacji krzepnięcia u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny i nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że obniżenie klirensu kreatyniny znamienne, ale odwracalnie korelowało ze wzrostem stężeń fibrynogenu, D-dimerów, F1+2 ($p < 0,001$ dla każdego parametru). Stężenie D-dimerów i fibrynogenu korelowało z funkcją nerek niezależnie od wieku chorych, stopnia nadciśnienia tętniczego i utraty białka z moczem⁽²⁾.

Uzyskane w badaniu wyniki oznaczeń parametrów układu hemostazy w moczu potwierdzają korzystne zmiany u chorych otrzymujących profilaktyczne dawki nadroparyny. Spadek stężenia D-dimerów i TAT w tej grupie potwierdza ograniczenie procesu krzepnięcia w mikrokrążeniu nerki. Wzrost stężenia PAP z jednoczesnym spadkiem aktywności PAI-1 świadczy o wzroście aktywności fibrynolitycznej w naczyniach kłębka. U chorych, które nie otrzymywały nadroparyny, zwłaszcza u tych z obniżonym pierwotnie GFR, dochodzi do niekorzystnych, przeciwnych zmian. Nasila się proces krzepnięcia (wzrost stężeń D-dimerów, TAT) oraz maleje i tak ograniczona przed leczeniem aktywność fibrynolityczna (wzrost stężenia PAI-1 i spadek PAP).

WNIOSKI

1. Zmiany wartości GFR korelują z wahaniami wartości parametrów hemostazy oznaczanych w moczu. Wzrost GFR następuje, gdy przeważają zmiany świadczące o zahamowaniu krzepnięcia z równo-

4. Grönroos M.H., Bolme P., Winiarski J., Berg U.B.: Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 717-723.
 5. Miralbell R., Sancho G., Bieri S. i wsp.: Renal insufficiency in patients with hematologic malignancies undergoing total body irradiation and bone marrow transplantation: a prospective assessment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 809-816.
 6. Marx G.M., Blake G.M., Galani E. i wsp.: Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 291-295.
 7. Poole S.G., Dooley M.J., Rischin D.: A comparison of bedside renal function estimates and measured glomerular filtration rate ($Tc^{99m}DTPA$ clearance) in cancer patients. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 949-955.
 8. Benke M., Kozłowicz-Gudzińska I., Ziarkiewicz-Piwo-warska B., Bidziński M.: Ocena funkcji nerek za pomocą badań scyntygraficznych u pacjentek leczonych z powodu raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania – doniesienie wstępne. *Nowotwory J. Oncol.* 2003; 53 supl. 2: 21-25.
 9. Kakkar A.K., Williamson R.C.: Thrombosis antithrombotic therapy and cancer (meeting abstract). *Int. J. Oncol.* 1995; 7 supl.: 960.
 10. Lind S.E., Goldshteyn S., Barry C.P. i wsp.: Assessment of coagulation system activation using spot urine measurements. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1999; 10: 285-289.
 11. Roszkowski K., Ziółkowska E.: Fibrynoliza w procesie nowotworowym. *Współcz. Onkol.* 2005; 9: 196-198.
 12. Lip G.Y.H., Chin B.S.P., Blann A.D.: Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 27-34.
 13. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E.: Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M. (red.): *Onkologia kliniczna*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006.
- czesną aktywacją fibrynolizy. Zahamowanie fibrynolizy i ciągła aktywacja krzepnięcia pogłębiają obniżenie wartości GFR.
2. Profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej nasilają aktywację fibrynolizy i powodują wzrost wartości GFR w badanej grupie chorych.
-
14. Hofmann M., Rest A., Hafner G. i wsp.: D-dimer, thrombin-antithrombin III-complex (TAT) and prothrombin fragment 1+2 (PTF). Parameters for monitoring therapy with low molecular-weight heparin in coagulation disorders. *Anaesthetist* 1997; 46: 689-696.
 15. Mousa S.A.: Low-molecular-weight heparin in thrombosis and cancer. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30 supl. 1: 25-30.
 16. Weitz I.C., Israel V.K., Waisman J.R. i wsp.: Chemotherapy-induced activation of hemostasis: effect of a low molecular weight heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 213-220.
 17. Beer J.H., Haeberli A., Vogt A. i wsp.: Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 745-749.
 18. Sallah S., Husain A., Sigounas V. i wsp.: Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 7238-7243.
 19. Thodiyil P.A., Walsh D.C., Kakkar A.K.: Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Acta Haematol.* 2001; 106: 73-80.

Dear Subscribers,

We kindly remind you, that according to the decree of the Minister of Health dated from the 2nd 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 Prenumeratory,

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków prenumerata czasopisma „Ginekologia Onkologiczna” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.