

Received: 12.10.2007

Accepted: 12.10.2007

Published: 30.11.2007

Fibrinolysis and inhibitors of coagulation in patients with subclinical renal failure undergoing chemotherapy for advanced cervical cancer

Fibrynoliza i inhibitory krzepnięcia u chorych z subkliniczną niewydolnością nerek leczonych radiochemioterapią z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy

Фибринолиз и ингибиторы свертывания у больных страдающих субклинической почечной недостаточностью, которые лечились при использовании радиохимиотерапии в связи с развитым раком шейки матки

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

² Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Zakładu: 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, e-mail: pderlatka@coi.waw.pl, laraipawel@neostrada.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

Background: Radiotherapy and chemotherapy increase the likelihood of development of thromboembolic complications. Activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis may lead to formation of thrombi in microcirculation of several organs, compromising their function. Appearance of serum coagulation proteins in urine indicates a compromised renal function. **Aims of the paper:** 1) To assess changes of serum level of coagulation inhibitors and serum fibrinolytic activity in patients with renal failure undergoing treatment for advanced cervical cancer. 2) To develop methods of improving renal function in this clinical setting. **Material and method:** This was a prospective randomized study, including patients with a diagnosis of FIGO stage IIB-III B cervical cancer, with subclinical renal insufficiency. Treatment protocol consisted in radiotherapy (46-65 Gy; box technique), cisplatin (40 mg/m² QW) in patients with normal serum creatinin level. Renal function was assessed using dynamic scintigraphy to determine glomerular filtration rate (GFR). Serum hemostatic system was assessed by determining levels of D-dimers, PAP, PAI-I, tPA, FDP and C protein. The same parameters were concomitantly assessed in urine. Only patients with GFR below normal range limit were included in the study. Lower limit of age-adjusted normal range was considered 100%. Half of the patients were irradiated without concomitant anticoagulant prophylaxis (group 1). The other half received a standard dose of nadroparin – 2850 IU aXa/0.3 ml. **Results:** The study revealed a decrease of GFR in the control and in the treatment group not receiving nadroparin. The treatment group receiving nadroparin experienced an increase of GFR. Significant differences were noticed in endpoints between the control group and the treatment group receiving nadroparin, as well as between treatment groups with and without nadroparin (p=0.0001). Lab tests of coagulation system revealed activation of fibrinolysis in patients receiving nadroparin and its further inhibition in the group without nadroparin. Similar alterations were noticed in urine. **Conclusions:** One of the causes of subclinical renal failure in patients with late-stage cervical cancer may be inhibition of fibrinolysis. Renal insufficiency deteriorates after termination of radiochemotherapy. Unfavorable alterations in the hemostatic system become more pronounced. Administration of low-molecular-weight heparins results in activation of fibrinolysis, unblocking of renal glomeruli and improvement of glomerular filtration.

Key words: fibrinolysis, coagulation inhibitors, cervical cancer, glomerular filtration rate, anticoagulation prophylaxis

Streszczenie

Wstęp: Radioterapia i chemioterapia zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych. Aktywacja krzepnięcia i zahamowanie fibrylizacji może prowadzić do powstania zakrzepów w mikrokrążeniu wielu narządów, upośledzając ich czynność. Pojawienie się osoczowych białek układu krzepnięcia w moczu świadczy o nieprawidłowej czynności nerek. **Cele pracy:** 1) Ocena zmian stężeń inhibitorów krzepnięcia i zmian w aktywności fibrynolitycznej osocza u chorych z niewydolnością nerek leczonych z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy. 2) Wypracowanie metod poprawiających funkcję nerek w tej grupie chorych. **Materiał i metoda:** Badanie miało charakter prospektywny, randomizowany. Obejmowało chore z rozpoznaniem rakiem szyjki macicy w stopniu IIB-IIIb wg FIGO, u których stwierdzono subkliniczną niewydolność nerek. Leczenia zakładało podanie dawki 46-65 Gy techniką *box* i cisplatinę 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, FDP, białka C. Jednocześnie wymienione parametry zostały oznaczone w moczu. Do badania zakwalifikowano chore z GFR poniżej dolnej granicy normy dla wieku uznanej za 100%. Połowa pacjentek napromieniana była bez profilaktyki przeciwzakrzepowej (grupa 1.). Pozostała część otrzymywała standardową, profilaktyczną dawkę nadroparyny – 2850 j.m. aXa/0,3 ml. **Wyniki:** Stwierdzono spadki GRF w grupie kontrolnej i grupie badanej nieotrzymującej nadroparyny. W grupie badanej otrzymującej nadroparynę zaobserwowano wzrost GRF. Stwierdzono znamienne różnice między zmianami w grupie kontrolnej i badanej otrzymującej nadroparynę oraz między grupą badaną bez nadroparyny i grupą badaną otrzymującą nadroparynę (p=0,0001). Badania układu hemostazy wykazały aktywację fibrylizacji u chorych otrzymujących nadroparynę oraz dalsze jej blokowanie w grupie bez nadroparyny. Analogiczne zmiany wykazano w moczu. **Wnioski:** Jedną z przyczyn subklinicznej niewydolności nerek u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy może być zahamowanie fibrylizacji. Niewydolność pogłębia się po zakończeniu radiochemioterapii. Nasilają się niekorzystne zmiany w układzie hemostazy. Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych powoduje aktywację fibrylizacji, „odblokowanie kłębków nerkowych” i poprawę filtracji.

Słowa kluczowe: fibrylizacja, inhibitory krzepnięcia, rak szyjki macicy, GFR, profilaktyka przeciwzakrzepowa

Содержание

Введение: Радиотерапия и химиотерапия увеличивают вероятность появления тромбно-эмболических изменений. Активация свертывания и заторможение фибринолиза может привести к образованию тромбов в микроциркуляции многих органов, ослабляя их функционирование. Появление плазматических белков в системе свертывания в моче свидетельствует о неправильном функционировании почек. **Цель работы:** 1) Оценка изменений концентрации ингибиторов свертывания, изменений в фибринолитической активности плазмы у больных страдающих почечной недостаточностью, которые лечились в связи с развитым раком шейки матки. 2) Разработка методов улучшающих функционирование почек в выше указанной ситуации. **Материал и метод:** Исследование имело проспективный рандомизационный характер. Включало больных, у которых был обнаружен рак шейки матки во второй Б и третьей Б степени согласно ФИГО, констатирована субклиническая почечная недостаточность. Лечение предусматривало применение дозы 46-65 Гю при использовании техники бокс (боксованной палаты) и цисплатины в дозе 40 мг/м² через каждые семь дней у больных с правильными показателями креатинина в крови. Функционирование почек оценивалось при использовании динамической сцинтиграфии, обозначая клубочковую фильтрацию (сокращенное название на английском языке ГФР). В плазмовой системе гемостаза обозначалась концентрация Д-димеров, ПАП, ПАИ-1, тПА, ФДП, белка Ц. Одновременно указанные параметры отмечались в моче. Для исследования квалифицировались больные с ГФР меньше нижней границы нормы для возраста признанного в качестве 100%. Половина пациентов получала безпротромболизную профилактику (группа 1). Остальная часть получала стандартную профилактическую дозу надропарина – 2850 единиц аХа/0,3 мл. **Результаты:** Констатировано уменьшение ГФР в контрольной группе и исследуемой группе, которая не получала надропарина. В исследуемой группе, которая получала надропарин, наблюдалось увеличение ГФР. Констатирована значительная разница в контрольной группе и исследуемой группе получающей надропарин, а также между исследуемой группой без надропарина и исследуемой группой получающей надропарин (p=0,0001). Исследование системы остановки кровотечения (гемостаза) показало активацию фибринолиза у больных получающих надропарин и дальнейшее его блокирование в группе без надропарина. Аналогичные изменения отмечались в моче. **Выводы:** Одной из причин субклинической почечной недостаточности у больных страдающих развивающимся раком шейки матки может быть заторможение фибринолиза. Указанная недостаточность увеличивается после окончания радиохимиотерапии. Неблагоприятные изменения в системе гемостаза усиливаются. Применение мелкомолекулярного гепарина способствует активации фибринолиза, ликвидации блокады почечных клубков и улучшению фильтрации.

Ключевые слова: фибринолиз, ингибиторы свертывания, рак шейки матки, ГФР, профилактика противотромбозная

INTRODUCTION

Methods of choice in radical treatment of FIGO stage IIB-IIIIB cervical cancer include radiotherapy or radiochemotherapy. Published reports indicate that both radio- and chemotherapy increase the likelihood of thromboembolic alterations in veins and arteries⁽¹⁾. Activation of coagulation cascade may lead to formation of thrombi and emboli in microcirculation of several organs, thus compromising their function. Similar lesions may develop as a result of decreased level of coagulation inhibitors or fibrinolysis activators. Appearance in urine of serum proteins involved in coagulation cascade may indicate abnormal renal function. Renal dysfunction in patients with cervical cancer treated by radiochemotherapy is a frequently results in excessive prolongation of treatment and induces modification of chemotherapy dosage, in extreme cases necessitating interruption of the therapy. Obviously, this has a highly unfavorable influence on ultimate outcome of therapy and compromises the patients' quality of life.

Invasion of urethra by developing tumour is a frequent cause of extrarenal renal failure in patients with far-advanced cervical cancer. Nevertheless, we are sometimes faced with cases of rising renal parameters in spite of lack of evidence of obstructive uropathy. Such a situation may be caused by compromised renal microcirculation due to thromboembolic complications, if circulatory insufficiency is ruled out. Supposedly, in this population of patients both types of insufficiency may co-exist and obstruction of renal urinary outflow (even without total occlusion of urethra lumen) promote the development of embolic lesions.

AIMS OF PAPER

In view of the issues listed above, in this study we have set the following aims: 1) to assess changes of serum levels of coagulation inhibitors and fibrinolysis activators in patients with renal failure treated for late-stage cervical cancer; 2) to develop methods of improvement of renal function in this population of patients.

MATERIAL AND METHOD

This was a prospective randomized trial, including patients with a diagnosis of FIGO stage IIB-IIIIB cervical cancer, in whom subclinical renal failure has been detected. Planned treatment protocol included radiotherapy (total dose 46-65 Gy, fractions 2 Gy, box technique) with concomitant administration of cisplatin (40 mg/m² QW) in patients with normal plasma creatinin level. Prior to inclusion in the study, all eligible patients underwent sonographic examination assessing morphology and size of kidneys in order to rule out or to confirm retention of urine in the pyelocalyceal system. Renal function was assessed by dynamic scintig-

WSTĘP

W radykalnym leczeniu raka szyjki macicy w stopniach IIB-IIIIB 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⁾. Aktywacja krzepnięcia może prowadzić do powstania zakrzepów i zatorów w mikrokrążeniu wielu narządów, powodując upośledzenie ich czynności. Podobne zmiany powstają, gdy spada stężenie inhibitorów krzepnięcia lub aktywatorów fibrynolizy. 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. Oczywistym jest, 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. 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

W związku z powyższym w opisywanym badaniu postawiliśmy sobie następujące cele: 1) ocena zmian stężeń inhibitorów krzepnięcia i zmian w aktywności fibrynolitycznej osocza u chorych z niewydolnością nerek leczonych z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy; 2) wypracowanie metod poprawiających funkcję nerek w tej grupie chorych.

MATERIAŁ I METODA

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

raphy using the ^{99}Tc -DTPA technetium isotope (7 mCi) to calculate glomerular filtration rate (GFR) coefficient. Scintigraphic registration continued for 20 minutes directly after intravenous administration of the marker. Dynamic scintigraphy was performed using a double-head gamma camera (Apex Helix, Elscint, Israel), fitted with a general-purpose low-energy collimator (128 matrix). The study included patients with the GFR coefficient below the lower limit of normal age-adjusted range, which was considered 100%.

Baseline evaluation of plasma-derived hemostatic system, performed prior to initiation of the study, included: D-dimers, PAP, PAI-1, tPA, FDP, C protein (measurement 1). The above-mentioned coagulation parameters were also assessed in the patients' urine.

Exclusion criteria were the following:

1. sonographic evidence of pre-existing hydronephros or hydronephros developing during the study;
2. elevated level of plasma creatinin (over 1.5 mg/dL) prior to initiation of treatment;
3. active deep vein thrombosis or episode of DVT within the last 24 months;
4. renal vein thrombosis and stenosis of renal arteries;
5. anticoagulant medication during the last 12 months.

Half of the patients were irradiated without any anticoagulant prophylaxis (group 1). Others received standard prophylactic dose of nadroparin (2850 IU aXa/0.3 ml) according to the guidelines of the American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy in patients treated at medical departments⁽²⁾. Nadroparin was administered during radiochemotherapy and 6 weeks after its termination. These patients constituted the group 2. *Allocation to groups with or without nadroparin was done based on a randomization list unknown by the investigators.*

Scintigraphic studies were repeated 6 weeks after termination of treatment. Coagulation tests in serum and urine were repeated in all patients at termination of treatment (measurement 2) and 6 weeks later (measurement 3).

PATIENTS' CHARACTERISTICS

51 women were included in the study. Due to complications occurring during the treatment (bleeding, hydronephros or interruption of radiotherapy), 4 patients were excluded from final analysis. Overall, 47 patients completed the study protocol, including:

- 23 patients in the group 1 (without nadroparin);
- 24 patients in the group 2 (with nadroparin).

Cumulative features of the entire group are presented in table 1.

STATISTICAL ANALYSIS

Primary end-point parameters of hemostasis both in blood plasma and in urine were: D-dimers, PAP,

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

Ocena czynności nerek dokonywana była za pomocą scyntygrafii dynamicznej z zastosowaniem izotopu technetu ^{99}Tc -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.

Do badania zakwalifikowano chore z GFR poniżej dolnej granicy normy dla wieku uznanej za 100%.

Badanie osoczonego układu hemostazy przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia obejmowało określenie stężeń: D-dimerów, PAP, PAI-1, tPA, FDP i białka C (pomiar 1.). Wymienione wyżej parametry układu krzepnięcia oznaczono również w moczu chorych.

Kryteria wyłączenia z badania:

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.

Połowa pacjentek napromieniana była bez profilaktyki przeciwzakrzepowej (grupa 1.). Pozostała część otrzymywała standardową, profilaktyczną dawkę nadroparyny – 2850 j.m. aXa/0,3 ml (wg VI American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy dla chorych leczonych w oddziałach zachowawczych)⁽²⁾. Nadroparyna podawana była w czasie radiochemioterapii oraz przez 6 tygodni po jej zakończeniu. Chore te stanowiły grupę 2. *Przydział do grupy chorych otrzymujących nadroparynę lub nieotrzymujących leku dokonany był na podstawie listy randomizacyjnej nieznannej prowadzącemu badanie.*

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

CHARAKTERYSTYKA GRUP CHORYCH

Do badania zakwalifikowano 51 kobiet. Ze względu na zaistniałe powikłania w czasie terapii (krwawienia, pojawienie się wodonercza lub nieukończenie radioterapii)

PAI-1 and tPA. Secondary end-points were: FDP and C protein.

Final end-points were: difference between measurement 1 (prior to institution of treatment) and measurement 2 (at termination of treatment) and difference between measurement 1 and measurement 3 (6 weeks after termination of treatment). Calculated differences in groups 1 and 2 were compared using general tests. Due to nonfulfillment of assumptions about normal distribution, even after implementation of log transformation, the Kruskal-Wallis test for independent groups was used for comparisons. Level of significance for primary end-points has been set at $p=0.01$. Level of significance for secondary end-points has been set at $p=0.001$.

RESULTS

Analysis of changes in GFR expressed as percentage of age-adjusted lower limit of normal range, measured prior to and 6 weeks after radiochemotherapy revealed a decrease of GFR in the group of patients who did not receive nadroparin (group 1). Median decrease of GFR was -9.9%. In the group of patients treated with nadroparin (group 2), an increase of GFR was observed, resulting in its return to age-adjusted normal range. Median increase of GFR was 22.3%. Significant differences in GFR ranges were noticed between groups 1 and 2 ($p=0.0001$) (table 2).

pii) z badania wykluczono 4 chore. Badanie ukończyło 47 pacjentek w tym:

- 23 chore w grupie badanej nie otrzymywały nadroparyny (grupa 1.);
- 24 chore w grupie badanej otrzymywały nadroparynę (grupa 2.).

Charakterystyki grup przedstawiono w tabeli 1.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Wśród parametrów układu hemostazy zarówno w osoczu, jak i w moczu, jako pierwszoplanowe do oceny przyjęto: D-dimery, PAP, PAI-1 i tPA. Jako drugoplanowe parametry przyjęto: FDP i białko C.

Jako punkt końcowy przyjęto różnicę pomiędzy pomiarem bezpośrednio po zakończeniu leczenia a pomiarem sprzed rozpoczęcia leczenia oraz różnicę pomiędzy pomiarem sześć tygodni po zakończeniu leczenia a pomiarem sprzed rozpoczęcia leczenia. Obliczone różnice porównano pomiędzy grupą 1. i grupą 2. w testach ogólnych.

Ze względu na odstępstwo od założeń o normalności rozkładów, nawet po zastosowaniu transformacji logarytmicznej, do porównań zastosowano test Kruskala-Wallisa dla niezależnych grup obserwacji. Jako poziom istotności dla pierwszoplanowych punktów końcowych przyjęto $p=0,01$. Jako poziom istotności dla drugoplanowych testów końcowych przyjęto $p=0,001$.

	N=47
Age Wiek (min, max) Mean (SD) Średnia (odch. Std.)	(33, 84) 56 (12.7)
Duration of RTH Czas RTH (min, max) Median (25%, 75%) Mediana (25%, 75%)	(30, 63) 39 (34, 46)
Total dose of RTH Dawka RTH (min, max) Median (25%, 75%) Mediana (25%, 75%)	(4500, 6500) 5000 (4600, 6400)
Dose of cisplatin Dawka CP (min, max) Median (25%, 75%) Mediana (25%, 75%)	(0, 75) 60 (60, 65)
FIGO	II' 15 (31.91%) III' 32 (68.09%)

Table 1. Patients' characteristics

Tabela 1. Charakterystyka chorych

Analysis of primary end-points of hemostatic system (D-dimers, PAP, PAI-1, tPA) in blood plasma revealed significant differences between measurement 1 (prior to institution of treatment) and measurement 3 (6 weeks after termination of treatment) in groups 1 and 2 (measurement 1 vs. measurement 3; $p=0.0001$). Significant differences were noticed in all parameters assessed (tables 3-6).

Furthermore, general tests revealed significant differences between measurements 1 (baseline) and 2 (after termination of treatment) in serum levels of PAP and PAI-1 in groups 1 and 2 (measurement 2 vs. 1, PAP $p=0.0001$, PAI-1 $p=0.003$). The results are presented in tables 4 and 5.

Significant differences were obtained between measurements 1 and 3 in all primary end-points for groups 1 and 2 ($p=0.0001$ for all parameters). Described changes indicate a clinically meaningful decreased levels of D-dimers and PAI-1 and increased levels of PAP and tPA in the group 2 treated with nadroparin compared with the group 1, where no anticoagulant prophylaxis was used both during radiochemotherapy and for 6 weeks after its termination (tables 3-6).

Assessment of primary end-points in urine revealed significant differences in D-dimers between measurements 1 vs. 2 and 1 vs. 3 ($p=0.0012$ and $p=0.0008$, respectively).

Difference in measurements 1 and 3 confirmed a decrease of level of D-dimers in the group 2 vs. group 1 ($p=0.004$) 6 weeks after termination of radiochemo-

WYNIKI

Porównując zmiany we współczynniku przesączania kłębuszkowego wyrażonego jako odsetek dolnej granicy normy dla wieku, oznaczanego przed radiochemioterapią i 6 tygodni po jej zakończeniu, stwierdzono spadek GFR w grupie, która nie otrzymywała nadroparyny (grupa 1.). Mediana obniżenia GFR wynosiła -9,9%. U kobiet otrzymujących nadroparynę (grupa 2.) zaobserwowano wzrost GFR do wartości odpowiadających normie dla wieku. Mediana wzrostu wynosiła 22,3%. Stwierdzono znamienne statystycznie różnice między zakresami zmian między grupą 1. i grupą 2. ($p=0,0001$) (tabela 2). Po wykonaniu testów dla wszystkich pierwszoplanowych parametrów układu hemostazy (D-dimery, PAP, PAI-1, tPA) oznaczanych w osoczu stwierdzono, że istotne statystycznie różnice między grupami 1. i 2. występują w pomiarach sprzed rozpoczęcia leczenia (pomiar 1.) i 6 tygodni po zakończeniu radiochemioterapii (pomiar 3.). Porównując różnicę, pomiar 3.-1. $p=0,0001$. Znamienność ta dotyczyła wszystkich oznaczanych parametrów (tabele 3-6).

Dodatkowo wykazano istotną różnicę w testach ogólnych między pomiarami przed leczeniem (pomiar 1.) i zaraz po jego zakończeniu (pomiar 2.) w zmianach osoczowych stężeń PAP i PAI-1 w grupach 1. vs 2. (pomiar 2.-1., PAP $p=0,0001$ i PAI-1 $p=0,003$). Wyniki przedstawiono w tabelach 4-5.

Uzyskano znamienne statystycznie różnice między pomiarami 3.-1. wszystkich parametrów pierwszoplanowych

	Group 1 (no nadroparin) Grupa 1. bez nadroparyny N=23	Group 2 (with nadroparin) Grupa 2. z nadroparyną N=24
Measurement 1 (prior to treatment) <i>Pomiar przed leczeniem</i> (min, max) Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(51.1, 129.7) 93.0 (74.9, 96.6)	(52.2, 121.8) 92.9 (89.0, 96.6)
Measurement 2 (after treatment) <i>Pomiar po leczeniu</i> (min, max) Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(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) Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	(-49.1, 27.4) -9.9 (-13.0, -1.4)	(-24.2, 67.9) 22.3 (15.2, 31.4)
Groups 1 vs. 2: Grupy 1. vs 2.: $p=0.0001$		

Table 2. Changes of GFR expressed as % of age-adjusted lower limit of normal range
Tabela 2. Zmiany GFR wyrażonego jako % dolnej granicy normy dla wieku

	Group 1 (no nadroparin) Grupa 1. – nadroparyna (-) N=23	Group 2 (nadroparin) Grupa 2. – nadroparyna (+) N=24
Plasma Osocze Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Difference: measurement 2 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.08 (ns) <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,08 (ns)</i> Difference: measurement 3 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.: Median (25%, 75%) Mediana (25%, 75%) Groups 1 vs. 2: p=0.0001 Grupy 1. vs 2.: p=0,0001	(2.35, 89.44) 13.8 (6.45, 36.5) (3.4, 192) 16.68 (12.22, 32.37) (4.58, 190) 19.2 (15.6, 36.48) 2.21 (-2.45, 10.23) – 3.139 (-0.5, 11.96)	(3.8, 75.2) 19.3 (12.415, 32.85) (3.7, 96.43) 15.915 (8.8, 25.875) (3.5, 80) 6.3 (5.2, 7.92) -5.5 (-11.79, 4.42) – -11.56 (-25.95, -3.71)
Urine Mocz Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i> Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i> Difference: measurement 2 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.: Median (25%, 75%) Mediana (25%, 75%) Groups 1 vs. 2: p=0.0012 Grupy 1. vs 2.: p=0,0012 Difference: measurement 3 vs. measurement 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	(2.25, 33.1) 5.6 (3.5, 13.9) (2.83, 36.0) 7.9 (3.6, 14.57) (1.93, 19.81) 10.58 (4.45, 13.66) 1.36 (-0.2, 4.45) 1.2 (-4.59, 7.7)	(2.4, 34.1) 11.275 (3.25, 16.5) (1.75, 26.2) 5.43 (3.3, 10.9) (1.5, 13.25) 4.25 (3.29, 5.4) -1.07 (-6.6, 0.24) -5.31 (-9.54, -0.57)

Table 3. Change of differences in level of D-dimers in plasma and urine ($\mu\text{g/L}$) prior to initiation of treatment (measurement 1), directly after treatment (measurement 2) and 6 weeks after conclusion of radiochemotherapy (measurement 3)

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

	Group 1 (no nadroparin) Grupa 1. – nadroparyna (-) N=23	Group 2 (nadroparin) Grupa 2. – nadroparyna (+) N=24
Plasma Osocze		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(54, 8135)	(84, 3536)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	399 (226, 837)	305 (161, 796)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(78, 7151)	(224, 5444)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	315 (127, 564)	1395.5, (698.5, 2138)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(86, 3934)	(331, 11319)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	232 (162, 472)	1696 (1069.5, 2027)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-168 (-434, 16)	1047 (290.5, 1712)
Groups 1 vs. 2: p=0.0001 <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,0001</i>	–	–
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-77 (-484, 38)	1378 (550, 1763)
Groups 1 vs. 2: p=0.0001 <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,0001</i>		
Urine Mocz		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(34, 348)	(19, 382)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	78 (46.5, 172)	65.5 (52.5, 93)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(26, 442)	(31, 570)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	66.3 (47, 100)	79.5 (56.15, 102)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(14, 436)	(33.5, 398)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	56 (49, 72)	103.5 (75.85, 124)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	8 (-52.7, 3)	12 (-1.85, 30)
Groups 1 vs. 2: p=0.012 (ns) <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,012 (ns)</i>		
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-14 (-60.8, 2.5)	31.5 (10, 53.7)
Groups 1 vs. 2: p=0.0024 <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,0024</i>		

Table 4. Changes of differences of PAP levels in plasma and in urine ($\mu\text{g/L}$) prior to treatment (measurement 1), directly after treatment (measurement 2) and 6 weeks after termination of radiochemotherapy (measurement 3)

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

	Group 1 (no nadroparin) <i>Grupa 1. – nadroparyna (-)</i> N=23	Group 2 (nadroparin) <i>Grupa 2. – nadroparyna (+)</i> N=24
Blood plasma <i>Osocze</i>		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(1.98, 136)	(5.53, 65.8)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	44.7 (30.2, 72.4)	43.45 (26, 55.25)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(6.33, 175)	(7.75, 67.6)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	56.3 (45, 78)	33.1 (16.3, 47.15)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(2.15, 158.9)	(0.79, 45.2)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	59.1 (40.5, 87.2)	17.25 (9.68, 22.2)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	7.79 (-1.47, 26.3)	-4.21 (-22.9, -0.8)
	Groups 1 vs. 2: p=0.0073 (ns) <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,0073 (ns)</i>	Groups 0 vs. 2: p=0.0048 (ns) <i>Grupy 0 vs 2.: p=0,0048 (ns)</i>
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	10.6 (-4, 33.89)	-28.3 (-34.04, -8.61)
Groups 1 vs. 2: p=0.0001 Grupy 1. vs 2.: p=0,0001		
Urine <i>Mocz</i>		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(0.73, 2.42)	(1.01, 9.56)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	1.57 (1.25, 2.01)	1.99 (1.76, 2.44)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(0.76, 3.03)	(0.79, 8.14)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	1.71 (1.15, 2.33)	1.77 (1.34, 2.09)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(1.11, 4.35)	(0.96, 36.3)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	1.99 (1.27, 2.54)	1.45 (1.25, 1.78)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	0.1 (-0.1, 0.38)	-0.26 (-0.76, 0.12)
Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.045 (ns) <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,045 (ns)</i>	–	–
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	0.29 (-0.01, 0.56)	-0.68 (-1.04, -0.09)
Groups 1 vs. 2: p=0.0001 Grupy 1. vs 2.: p=0,0001		

Table 5. Change of differences of PAI-1 level in plasma and in urine (ng/ml) prior to institution of treatment (measurement 1), directly after termination of treatment (measurement 2) and 6 weeks after radiochemotherapy (measurement 3)

Tabela 5. Zmiany różnic stężeń PAI-1 w osoczu i moczu (ng/ml) przed rozpoczęciem leczenia (pomiar 1.), bezpośrednio po zakończeniu (pomiar 2.) i 6 tygodni po radiochemioterapii (pomiar 3.)

	Group 1 (no nadroparin) Grupa 1. – nadroparyna (-) N=23	Group 2 (nadroparin) Grupa 2. – nadroparyna (+) N=24
Blood plasma <i>Osocze</i>		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(0.056, 8.45)	(0.128, 8.65)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	3.68 (2.96, 4.84)	4.08 (2.29, 4.625)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(0.068, 8.16)	(0.084, 9.12)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	3.14 (2.16, 4.09)	4.34 (2.34, 5.47)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(0.794, 6.99)	(0.1, 9.37)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	2.6 (0.992, 3.26)	5.38 (3.46, 8.73)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:</i>		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-0.4 (-0.89, 0.17)	0.37 (-0.59, 1.31)
Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.04 (ns) <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,04 (ns)</i>	–	–
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:</i>		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-1.08 (-2.12, -0.12)	2.175 (-0.03, 4.206)
Groups 1 vs. 2: p=0.0001 <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,0001</i>		
Urine <i>Mocz</i>		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(0.071, 3.85)	(0.123, 4.85)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	1.51 (0.837, 1.92)	1.33 (1.246, 2.168)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(0.255, 3.58)	(0.321, 5)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	1.2 (0.51, 1.791)	1.347 (1.107, 1.642)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(0.124, 3.42)	(0.251, 23.68)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	1.11 (0.603, 1.31)	1.59 (1.078, 1.96)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:</i>		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-0.144 (-0.493, -0.04)	0.07 (-0.303, 0.36)
Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.033 (ns) <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,033 (ns)</i>	–	–
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:</i>		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-0.25 (-0.64, -0.032)	0.19 (-0.236, 0.52)
Groups 1 vs. 2: p=0.05 (ns) <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,05 (ns)</i>	–	–

Table 6. Changes of differences in t-PA levels in plasma and urine (ng/ml) prior to initiation of treatment (measurement 1), directly after conclusion of treatment (measurement 2) and 6 weeks after radiochemotherapy (measurement 3)

Tabela 6. Zmiany różnic stężeń t-PA w osoczu i moczu (ng/ml) przed rozpoczęciem leczenia (pomiar 1.), bezpośrednio po zakończeniu (pomiar 2.) i 6 tygodni po radiochemioterapii (pomiar 3.)

therapy (table 5). No differences in PAP and PAI-1 levels between measurements 1 and 2 were noticed. However, significant differences in PAP and PAI-1 levels between measurements 1 and 3 were found ($p=0.0024$ and $p=0.0001$, respectively). Difference between measurements 1 and 3 confirmed an increase of PAP level in group 1 as compared with group 2. Difference in changes of PAI-1 level between group 1 and group 2 turned out to be statistically significant ($p=0.0001$) (table 5).

No significant intergroup differences in measurements 1 vs. 2 and 1 vs. 3 concerning tPA level in urine were found (table 6).

Concerning secondary end-points assessed in blood plasma, significant differences were found in changes of FDP level in measurements 1 vs. 3 ($p=0.0001$). This indicates a significant increase of FDP in group 1 as compared with group 2 (table 7).

Changes of level of natural anticoagulant C protein have been described. Significant intergroup differences in the change of C protein were noticed in measurements 1 vs. 2 and 1 vs. 3 ($p=0.0001$ and $p=0.0001$, respectively). This difference resulted from a decrease of activity of C protein in group 1 already during radiochemotherapy and preservation of this trend during 6 weeks' follow-up. No significant intergroup differences in changes of C protein in urine were noticed (table 8).

DISCUSSION

A well-known phenomenon is that both radio- and chemotherapy promote the development of thromboembolic complications in veins and arteries of patients undergoing this form of treatment. This results from toxic effect of cytostatics in endothelium and disintegration of tumour under the influence of ionizing radiation, leading to a release of procoagulants and cytokines from tumour cells. Furthermore, there is also a decreased production of natural anticoagulants (e.g. C protein and S protein) due to disturbed vitamin K metabolism. During chemotherapy, increased level of PAI and decreased level of tPA may be noticed in blood plasma, indicating inhibition of fibrinolysis^(3,4).

It is estimated, that renal failure of varying severity may be present in about 1/3 of patients harboring malignant tumours. Even among patients with normal renal parameters (serum creatinin, blood urea nitrogen, creatinin clearance) a decrease of GFR below age-adjusted lower limit of normal range is seen in about 20% of the cases⁽⁵⁾. Among patients with FIGO stage II and III cervical cancer, this proportion may reach even 35%⁽⁶⁾. In all pathologic conditions associated with disturbed renal blood supply, damage of renal parenchyma or obstructed urine outflow from pyelocalyceal system, current recommendations include dynamic renal function study and scintigraphic assessment of renal clearance ($Tc^{99m}DTPA$ or $Cr^{51}EDTA$)⁽⁷⁾.

wych dla grup 1. vs 2. ($p=0,0001$ we wszystkich wypadkach). Opiswane zmiany świadczyły o znaczącym spadku stężeń D-dimerów, wzrostu stężenia PAP, spadku stężenia PAI-1 i wzrostu stężenia tPA w grupie 2. otrzymującej nadroparynę w stosunku do grupy 1., w której chore nie otrzymywały nadroparyny w trakcie radiochemioterapii i przez 6 tygodni po jej zakończeniu (tabela 3-6).

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

Różnica pomiarów 3.-1. również potwierdziła spadek stężenia D-dimerów w grupie 2. w stosunku do grupy 1. ($p=0,004$) 6 tygodni po zakończeniu radiochemioterapii (tabela 5).

W oznaczeniach stężeń PAP oraz PAI-1 nie znaleziono różnic między pomiarami 2.-1. Natomiast znamienne różnice stwierdzono między pomiarami 3.-1. stężeń PAP ($p=0,0024$) i PAI-1 ($p=0,0001$). Różnica w pomiarach 3.-1. potwierdziła wzrost stężenia PAP w grupie 2. w stosunku do grupy 1. Różnice zmian w stężeniach PAI-1 między grupami 1. i 2. również okazały się znamienne ($p=0,0001$) (tabela 5).

Nie stwierdzono różnic między grupami 1. i 2. zarówno między pomiarami 2.-1., jak i 3.-1. dla zmian stężeń tPA w moczu (tabela 6).

Wśród parametrów drugoplanowych oznaczanych w osoczu znamienne wyniki w testach ogólnych uzyskano dla różnic zmian stężeń FDP w pomiarach 3.-1. ($p=0,0001$). Opiswane zmiany oznaczały znamienne wzrost stężenia FDP w grupie 1. w stosunku do grupy 2. (tabela 7). Opisano zmiany stężeń naturalnego antykoagulantu – białka C. Istotne różnice zmian stężeń białka C zanotowano między grupami 1. i 2. zarówno między pomiarami 2.-1. ($p=0,0001$), jak i pomiarami 3.-1. ($p=0,0001$). Różnica ta powstała na skutek spadku aktywności białka C w grupie 1. już w trakcie radiochemioterapii i utrzymywaniu się tej tendencji podczas sześciotygodniowej obserwacji. Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w zmianie stężeń białka C w moczu w badanych grupach (tabela 8).

OMÓWIENIE

Wiemy, że zarówno radioterapia, jak i chemioterapia sprzyjają występowaniu zmian zakrzepowo-zatorowych w naczyniach żylnych i tętniczych. Dzieje się tak z powodu toksycznego wpływu cytostatyków na śródbłonek oraz rozpadu guza pod wpływem promieniowania jonizującego oraz uwalniania prokoagulantów i cytokin z komórek nowotworowych. Zmniejsza się również ilość naturalnych antykoagulantów, takich jak białka C i S, jako następstwo zaburzeń metabolizmu witaminy K. W trakcie chemioterapii w osoczu zaobserwować można procesy blokujące fibrynolizę: wzrost stężenia PAI i zmniejszenie tPA^(3,4).

	Group 1 (no nadroparin) <i>Grupa 1. – nadroparyna (-)</i> N=23	Group 2 (nadroparin) <i>Grupa 2. – nadroparyna (+)</i> N=24
Plasma <i>Osocze</i>		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(0, 8)	(0, 16)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	2 (0, 8)	4 (0, 6)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(0, 16)	(0, 16)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	4 (0, 8)	4 (1, 4)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(0, 64)	(0, 8)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	4 (4, 16)	0 (0, 2)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:</i>		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	0 (-2, 4)	-1 (-4, 4)
Group 0 vs. 1 vs. 2: p=0.14 <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,14</i>	–	–
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:</i>		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	4 (0, 8)	-4 (-4, 0)
Groups 1 vs. 2: p=0.0001 <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,0001</i>		
Urine <i>Mocz</i>		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(0, 64)	(0, 512)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	2 (0, 8)	3 (2, 12)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(0, 32)	(0, 64)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	4 (2, 8)	2 (2, 4)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(0, 32)	(0, 16)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	4 (4, 16)	2 (0, 4)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:</i>		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	2 (-2, 4)	-2 (-10, 2)
Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.08 <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,08</i>	–	–
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: <i>Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:</i>		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	4 (-4, 8)	-2 (-10, 0)
Groups 1 vs. 2: p=0.004 <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,004</i>		

Table 7. Change of differences in FDP levels in blood plasma and in urine ($\mu\text{g/ml}$) prior to initiation of treatment (measurement 1), directly after termination of treatment (measurement 2) and 6 weeks after conclusion of treatment (measurement 3)

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

	Group 1 (no nadroparin) Grupa 1. – nadroparyna (-) N=23	Group 2 (nadroparin) Grupa 2. – nadroparyna (+) N=24
Plasma <i>Osocze</i>		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(78.2, 163.9)	(82.1, 148.4)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	118.2 (101.8, 136.51)	109.97 (99.27, 124.18)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(73.7, 189.1)	(98.1, 167.8)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	114.3 (99.5, 130.1)	127.9 (117.3, 146.4)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(80.94, 160.25)	(95.6, 153.36)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	105.36 (96.32, 136.51)	130.92 (122.05, 140.81)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>		
Group 1 vs. 2: p=0.0001 <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,0001</i>		
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-4.47 (-12.84, 5.149)	18.68 (10.25, 29.85)
Groups 0 vs. 1 vs. 2: p=0.0001 <i>Grupy 0 vs 1. vs 2.: p=0,0001</i>		
Urine <i>Mocz</i>		
Measurement 1 (min, max) <i>Pomiar 1. (min, max)</i>	(56.2, 234)	(56.4, 218.76)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	133.2 (116.1, 199.9)	107.65 (83.89, 176.04)
Measurement 2 (min, max) <i>Pomiar 2. (min, max)</i>	(60.35, 220.8)	(52.7, 248.8)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	119.4 (91.2, 172.57)	105.25 (91.77, 156.41)
Measurement 3 (min, max) <i>Pomiar 3. (min, max)</i>	(58.96, 203.8)	(59.65, 201.2)
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	110.2 (80.86, 165.87)	119.425 (96.3, 158.58)
Difference: measurement 2 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 2. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-13.7 (-29.06, 3.89)	7.27 (-11.88, 19.27)
Group 1 vs. 2: p=0.08 (ns) <i>Grupy 1. vs 2.: p=0.08 (ns)</i>		
Difference: measurement 3 vs. measurement 1: Różnica: pomiar 3. – pomiar 1.:		
Median (25%, 75%) <i>Mediana (25%, 75%)</i>	-27.89 (-46.63, 4.09)	14.76 (3.615, 26.78)
Group 1 vs. 2: p=0.01 (ns) <i>Grupy 1. vs 2.: p=0,01 (ns)</i>		

Table 8. Change of level of C protein in blood plasma and in urine (%) prior to treatment (measurement 1), directly after conclusion of treatment (measurement 2) and 6 weeks after radiochemotherapy (measurement 3)

Tabela 8. Zmiany różnic stężeń białka C w osoczu i moczu (%) przed rozpoczęciem leczenia (pomiar 1.), bezpośrednio po zakończeniu (pomiar 2.) i 6 tygodni po radiochemioterapii (pomiar 3.)

Reports on renal functions during and after radiotherapy concern mostly patients with lymphatic malignancies, where bone marrow transplant was preceded by whole-body irradiation (maximal total dose to the kidneys was 100 Gy). In this population of patients a decrease of GFR is seen even 12-18 months after conclusion of treatment. Among risk factors for renal failure in these cases radiotherapy is listed even before acute graft versus host reaction^(8,9).

In Poland, the first study assessing renal function in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy has been carried out in the Institute of Oncology in Warsaw. Benke et al. noticed an increase of GFR during and directly after radiotherapy, with a steady decrease thereof within a few weeks after termination of treatment.

In patients with a compromised glomerular filtration attested to by baseline GFR value, its rise directly after treatment are less pronounced than in patients with normal baseline values. Improvement of renal functional parameters may be due to local hyperemia and improved renal perfusion during radiotherapy⁽⁶⁾.

This observation seemed important in planning the present study. In order to avoid the effect of GFR increase shortly after termination of treatment, follow-up scintigraphy has been scheduled 6 weeks after radiochemotherapy. In our patient population with decreased baseline GFR where no nadroparin was administered (group 1), significant deterioration of glomerular filtration parameters were noticed 6 weeks after termination of radiochemotherapy (median GFR decrease: -9.9%). In the group receiving nadroparin (group 2), an opposite effect was obtained, namely a significant increase of GFR was noticed (median GFR increase: 22.3%). In this group, only one patient did not obtain normal GFR values after 6 weeks of nadroparin treatment. Intergroup (1 vs. 2) differences in changes of GFR are very clear ($p=0.0001$).

Activation of fibrinolysis, both intravascular and intratumoural, may be a result of two processes: primary, by direct activation of fibrinogenolysis due to release of fibrinolysis activators (e.g. tPA and u-PA) and secondary, by previous activation of coagulation with subsequent fibrinolysis and fibrinogenolysis⁽¹⁰⁾.

Analysis of plasmatic coagulation parameters begins by determination of changes of level of D-dimers. In groups 1 and 2 median concentrations thereof were 13.8 $\mu\text{g/L}$ and 19.3 $\mu\text{g/L}$, respectively. Upon termination of the treatment protocol (measurement 3), a drop of D-dimer level was noticed in group 2. receiving nadroparin (median decrease: -11.65 $\mu\text{g/L}$) and a concomitant increase of their level in the group 1 (median increase: 3.139 $\mu\text{g/L}$). Differences in D-dimers' level between groups 1 and 2 were significant (in both cases $p=0.0001$). D-dimers are considered an indicator of both activation of coagulation and secondary fibrinolysis^(11,12).

Ocenia się, że niewydolność nerek o różnym nasileniu występuje u około 1/3 pacjentów z nowotworami złośliwymi. Wśród pacjentów z prawidłowymi wynikami osoczowych parametrów nerkowych (stężenie kreatyniny i mocznika we krwi, klirens kreatyniny) obniżenie poziomu GFR poniżej dolnej granicy normy dla wieku występuje u około 20% chorych⁽⁵⁾. Wśród chorych na raka szyjki macicy w II i III stopniu zaawansowania wg FIGO odsetek ten sięga nawet 35%⁽⁶⁾. We wszystkich stanach chorobowych związanych z zaburzeniami ukrwienia nerek, uszkodzeniami mięszu oraz zaburzeniami w odpływie moczu z układu kielichowo-miedniczkowego zaleca się wykonanie badania dynamicznego nerek i pomiar klirensu z zastosowaniem badań scyntygraficznych ($\text{Tc}^{99\text{m}}\text{DTPA}$ lub C^{51}EDTA)⁽⁷⁾.

Doniesienia dotyczące 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^(8,9).

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 trakcie kilku tygodni po zakończeniu leczenia.

U chorych z wyjściowo obniżoną filtracją kłębkową wartości GFR i jego wzrost bezpośrednio po leczeniu są niższe niż wśród chorych z wyjściowymi wartościami prawidłowymi. Poprawę parametrów czynnościowych nerek można wiązać z miejscowym przekrwieniem narządów w trakcie radioterapii⁽⁶⁾.

Obserwacja ta wydała się istotna dla planowania obecnego badania. Aby uniknąć efektu wzrostu wartości GFR zaraz po zakończeniu leczenia, kolejną scyntyografię wykonywano sześć tygodni po radiochemioterapii. W grupie badanej z obniżonym wyjściowym GRF (grupa 1.), w której pacjentki nie otrzymywały nadroparyny, stwierdzono znamienne spadki filtracji kłębkowej po 6 tygodniach od zakończenia radiochemioterapii. Mediana spadku GFR wynosiła -9,9%. W grupie 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 1. i 2. są bardzo wyraźne ($p=0,0001$).

Do aktywacji fibrynolizy zarówno śródnaczyniowej, jak i wewnątrz guza nowotworowego może dochodzić dwoma drogami: pierwotną – dzięki bezpośredniemu pobudzeniu fibrynogenolizy przez powstawanie aktywa-

It seems that rise of D-dimers in group 1 occurred as a result of enhanced activation of coagulation. In group 2, upon administration of nadroparin, coagulation was stopped and D-dimers' level decreased accordingly. Another parameter of plasmatic hemostasis system analyzed was the PAP complex. Rise of PAP level indicates activation of fibrinolysis and consumption of coagulation inhibitors⁽¹¹⁾. Median baseline PAP concentration in groups 1 and 2 (measurement 1) were 399 µg/L and 305 µg/L, respectively. At termination of radiochemotherapy (measurement 2), intergroup differences between measurement 1 and measurement 2 were statistically significant ($p=0.0001$). Median differences in measurements 1 vs. 2 in groups 1 and 2 were -168 µg/L and 1047 µg/L, respectively. Six weeks after conclusion of treatment, these differences were even more pronounced. Median differences in measurements 1 vs. 3 in groups 1 and 2 were -77 µg/L and 1378 µg/L, respectively. So large differences, combined with a great increase of PAP level in the group treated with nadroparin, are probably due to activation of fibrinolysis after administration of the drug. This would confirm the above-mentioned decrease of D-dimers. In group 1 patients, a decrease of PAP level combined with increased D-dimers may indicate further activation of coagulation and consumption of inhibitors thereof.

Elevated plasma PAI-1 level is a frequent finding in oncological patients⁽¹⁰⁾. In patients included in this study, median baseline levels of this inhibitor of plasminogen activation were 44.7 ng/ml and 43.45 ng/ml in groups 1 and 2, respectively. After termination of treatment, differences in measurements 1 vs. 2 were not significant in either group, while 6 weeks after conclusion of radiochemotherapy (measurement 3) there was a median rise of PAI-1 level in group 1. to 59.1 ng/ml and a median drop of this parameter in group 2. to 17.25 ng/ml. Intergroup differences of changes between measurements 1 vs. 3 were 10.6 ng/ml and -28.3 ng/ml, respectively (group 1 vs. group 2, $p=0.0001$ in paired tests). A clear drop of PAI-1 level in group 2 might have contributed to unblocking of fibrinolysis in patients treated with nadroparin. In other subgroups of patients, the opposite effect was noticed.

Tissue plasminogen activator (t-PA), discovered in several human tumour cells, is also produced by endothelial cells. t-PA activates plasminogen only in the presence of fibrin⁽¹⁰⁾. Specific binding with fibrin results in activation of plasminogen by t-PA and acceleration of fibrinolysis only within the existing thrombi, and not in the entire circulating blood plasma^(10,13). Baseline t-PA levels in groups 1 and 2 (measurement 1) were 3.68 ng/ml and 4.08 ng/ml, respectively. Differences in levels of this fibrinolysis activator in both groups were not statistically significant at conclusion of therapy (measurement 3). Significant differences in t-PA level appeared only 6 weeks later. Median differences between measurement 1 and

torów fibrylizy, takich jak t-PA i u-PA, oraz wtórną, do której dochodzi po wcześniejszej aktywacji krzepnięcia z następową fibrylizacją i fibrynogenolizacją⁽¹⁰⁾. Analizę parametrów osoczowych rozpoczyna charakterystyka zmian stężeń D-dimerów. Mediany stężeń w grupach 1. i 2. wynosiły odpowiednio 13,8 µg/l i 19,3 µg/l. Po zakończeniu badania (pomiar 3.) zanotowano spadek stężenia D-dimerów w grupie 2. otrzymującej nadroparynę (mediana spadku -11,65 µg/l) i jednoczesny wzrost stężeń w grupie 1. (mediana: 3,139 µg/l). Różnice zmian stężeń D-dimerów między obiema grupami były znamienne (w obu wypadkach $p=0,0001$). D-dimery uznawane są za parametr wskazujący zarówno na aktywację krzepnięcia, jak i aktywację wtórnej fibrylizacji^(11,12). Wydaje się, że w grupie 1. wzrost stężeń D-dimerów nastąpił na skutek zwiększonej aktywacji krzepnięcia. W grupie 2. po podaniu nadroparyny wykrzepianie zostało zahamowane i stężenie D-dimerów spadło.

Kolejnym analizowanym parametrem osoczowej hemostazy jest kompleks PAP. Podwyższenie stężenia PAP wskazuje na aktywację fibrylizy i zużycie inhibitorów krzepnięcia⁽¹¹⁾. Mediany stężeń PAP przed rozpoczęciem leczenia (pomiar 1.) w 1. i 2. grupie przedstawiały się następująco: 399 µg/l i 305 µg/l. W momencie zakończenia radiochemioterapii różnice zmian stężeń między grupami okazały się znamienne ($p=0,0001$). Mediany różnic stężeń między pomiarami 2.-1. wynosiły w grupie 1. i 2. odpowiednio -168 µg/l i 1047 µg/l. Sześć tygodni po zakończeniu leczenia różnice te uległy dalszemu zwiększeniu. Mediany różnic pomiarów 3.-1. w grupach 1. i 2. wynosiły odpowiednio -77 µg/l i 1378 µg/l. Tak znamienne różnice przy bardzo wysokim wzroście stężenia PAP w grupie otrzymującej nadroparynę wynikają prawdopodobnie z faktu aktywacji fibrylizy po podaniu leku. Potwierdza to opisywany wcześniej spadek stężenia D-dimerów. Wśród chorych w grupie 1. spadek stężenia PAP w połączeniu ze wzrostem stężenia D-dimerów może świadczyć o dalszej aktywacji krzepnięcia i zużyciu inhibitorów.

Podwyższone stężenie PAI-1 w osoczu występuje u wielu chorych na nowotwory⁽¹⁰⁾. Wśród opisywanych grup mediany wyjściowych stężeń tego inhibitora aktywacji plazminogenu przedstawiały się następująco: 44,7 ng/ml, 43,45 ng/ml. Po zakończeniu leczenia różnice zmian w pomiarach 2.-1. nie były znamienne w porównywanych grupach, natomiast 6 tygodni po zakończeniu radiochemioterapii (pomiar 3.) w grupie 1. nastąpił wzrost stężenia PAI-1 odpowiednio do 59,1 ng/ml. W grupie 2. zanotowano spadek stężenia tego parametru do 17,25 ng/ml (mediana). Różnice zmian w grupach 1. i 2. między pomiarami 3.-1. przedstawiały się następująco: 10,6 ng/ml, -28,3 ng/ml (grupa 1. vs 2., $p=0,0001$ w testach parowych). Wyraźny spadek stężenia PAI-1 w grupie 2. mógł przyczynić się do odblokowania fibrylizy u chorych stosujących nadroparynę. W pozostałych grupach efekt wydaje się odwrotny.

3 in groups 1 and 2 were -1.08 ng/ml and 2.175 ng/ml, respectively. Comparison of both groups revealed a significant increase of t-PA level in patients receiving nadroparin ($p=0.0001$). The next measurement confirmed activation of fibrinolysis in group 2. Among patients not treated with low-molecular weight heparin, no significant differences in t-PA fluctuations were noticed.

Analysis of differences in levels of FDP, marker of secondary fibrinolysis, revealed a significant intergroup difference between measurements 1 and 3 ($p=0.0001$). There was a median increase of FDP of 4 mg/ml in group 1, while in group 2 this parameter dropped by a median of -4 mg/ml to levels below sensitivity threshold of the method. Increased level of FDP might attest to activation of secondary fibrinolysis in group 1 patients. Considering concomitant changes in the remaining parameters we may venture a statement, that the process is not overly intense. In group 2, decrease of FDP was most probably associated with inhibition of activation of coagulation, resulting in a decreased amount of substrate for secondary fibrinolysis.

The last parameter analyzed in this study was the level of C protein and vitamin K-dependent inhibitors of factors V and VIII^(12,14). Differences in changes of activity of protein C in general tests were noticed already when comparing baseline values (measurement 1) and those obtained at end of therapy (measurement 2). Median differences of these changes were -3.29% and 17.3%, respectively (activity of C protein expressed in %). Paired tests revealed significant differences only between groups 1 and 2 ($p=0.0001$). Comparison of differences in change of activity of C protein after 6 weeks' follow-up (measurement 1 vs. 3) confirmed the above-mentioned trend (group 1 vs. 2, $p=0.0001$). A clear increase of activity of C protein in group 2 was noticed. In contrast, in group 1 a slight decrease of activity of C protein was seen. Median intergroup differences in measurements 1 vs. 3 were -4.47% and 18.68% in groups 1 and 2, respectively. Results obtained indicate consumption of C protein in patients who did not receive nadroparin. This phenomenon is not overly intense, as activity of C protein after conclusion of treatment still remains within normal range.

In patients not receiving prophylactic nadroparin (group 1), predominated alterations consistent with further inhibition of fibrinolysis (elevated PAI-1 level, decreased tPA level) and consumption of coagulation inhibitors (reduction of C protein level). Secondary fibrinolysis, attested to by elevated levels of FDP and D-dimers, could not compensate for the predominating coagulation process. In patients receiving prophylactic nadroparin (group 2), opposite changes have been observed: increased fibrinolytic activity (elevated PAP and t-PA level) and reduced activity of fibrinolysis activator (PAI-1), increased level of coagulation inhibiting C protein (one of key plasma anticoagulants) already at

Wykryty w wielu ludzkich komórkach nowotworowych t-PA wytwarzany jest również przez komórki śródbłonna. t-PA aktywuje plazminogen tylko w obecności włóknika⁽¹⁰⁾. Specyficzność wiązania z włóknikiem powoduje, że t-PA aktywuje plazminogen i uruchamia fibrynolizę tylko w obrębie zakrzepu, a nie w całym krążącym osoczu^(10,13).

Stężenia t-PA w grupach 1. i 2. w pomiarze wyjściowym wynosiły odpowiednio 3,68 ng/ml i 4,08 ng/ml. Różnice zmian stężeń tego aktywatora fibrynolizy w poszczególnych grupach nie były znamienne statystycznie w chwili zakończenia leczenia. Dopiero po upływie 6 tygodni pojawiły się znaczące różnice w zmianach stężeń t-PA. Mediany różnic między pomiarem 3.-1. w grupie 1. i 2. wynosiły kolejno -1,08 ng/ml i 2,175 ng/ml. Porównując obydwie grupy ($p=0,0001$), stwierdzono znamienne wzrost stężeń t-PA wśród chorych przyjmujących nadroparynę. Kolejny wynik potwierdził aktywację fibrynolizy w grupie 2. Wśród chorych nieprzyjmujących drobnocząsteczkowej heparyny nie odnotowano znamiennych różnic w wahaniach t-PA.

Analiza różnic stężeń „markera” wtórnej fibrynolizy – FDP⁽¹¹⁾ wykazała znamienne różnicę między pomiarami 3.-1. w obydwu grupach ($p=0,0001$). W grupie 1. nastąpił wzrost stężenia FDP, którego mediana wynosiła 4 mg/ml. W grupie 2. stężenie FDP spadło do wartości nieoznaczalnych dla metody, a mediana spadku wyniosła -4 mg/ml. Wzrost stężeń FDP mógłby świadczyć o uruchomieniu wtórnej fibrynolizy wśród chorych z grupy 1. Uwzględniając zmiany pozostałych parametrów, można pokusić się o stwierdzenie, że proces ten nie jest zbyt nasilony. W grupie 2. spadek FDP wiąże się najprawdopodobniej z ograniczeniem aktywacji krzepnięcia prowadzącym do zmniejszenia ilości substratu dla wtórnej fibrynolizy.

Ostatnim parametrem analizowanym w badaniu jest stężenie białka C zależnego od witaminy K inhibitora czynników V i VIII^(12,14). Różnice zmian aktywności białka C w testach ogólnych stwierdzono już przy porównaniu pomiarów przed leczeniem (pomiar 1.) i w chwili zakończenia radiochemioterapii (pomiar 2.). Mediany różnic tych zmian wynosiły odpowiednio -3,29% i 17,3% (aktywność białka C wyrażana jest w %). W testach parowych różnice zanotowano jedynie między grupą 1. i 2. ($p=0,0001$). Po sześciotygodniowej obserwacji (pomiar 3.-1.) porównanie różnic w zmianach aktywności białka C potwierdziło opisane wcześniej tendencje (grupa 1. vs 2., $p=0,0001$). Doszło do wzrostu aktywności białka C w grupie 2. W grupie 1. zanotowano niewielkie obniżenie aktywności białka C. Mediany różnic w pomiarach 3.-1. w grupach 1. i 2. wyniosły -4,47% oraz 18,68%. Uzyskane wyniki wskazują na zużycie białka C u chorych, u których nie stosowano nadroparyny. Nie jest to jednak zjawisko bardzo nasilone, gdyż po zakończeniu leczenia aktywność białka C pozostaje wciąż w normie.

Parameter Parametr	Units Jednostki	Group 0 Grupa 0	Group 1 Grupa 1.	Group 2 Grupa 2.
D-dimers D-dimer	µg/l	1.67 (↑)	3.139 (↑↑)	-11.56 (↓↓↓)
PAP	µg/l	-2 (↓)	-77 (↓↓)	1378 (↑↑↑↑)
PAI-1	ng/ml	1.25 (↑)	10.6 (↑↑)	-28.3 (↓↓↓)
t-PA	ng/ml	-0.58 (↓)	-1.08 (↓↓)	2.175 (↑↑)
FDP	µg/ml	0 (-)	4 (↑)	-4 (↓)
C protein Białko C	%	5.59 (↑)	-4.47 (↓)	18.68 (↑↑)

Table 9. Median differences of levels of particular hemostasis parameters in blood plasma between measurements 1 and 3. Presented are values reaching statistical significance in general test. Arrows indicate scope of change (↑ mild increase, ↑↑ moderate increase, ↑↑↑ significant increase, an opposite key was used for reductions; ns – non-significant change)

Tabela 9. Mediany różnic stężeń poszczególnych parametrów w osoczu między pomiarami 3.-1. Podano wartości parametrów, które w teście ogólnym wykazały statystyczną znamienność. Strzałki przedstawiają nasilenie zmian (↑ słaby wzrost, ↑↑ wzrost, ↑↑↑ znaczny wzrost, ↑↑↑↑ bardzo znaczący wzrost, analogicznie spadki; ns – zmiany nieznamienne)

the moment of termination of radiotherapy. Decreased level of D-dimers (marker of both activation of coagulation and secondary fibrinolysis) may be associated with reduced coagulation and lower amount of substrate for secondary fibrinolysis⁽¹¹⁾.

It was demonstrated, that proteins of the hemostasis system normally present in peripheral blood may appear in urine as a result of activation of coagulation and secondary fibrinolysis (not only in patients harboring malignant neoplasms).

In the groups of patients analyzed urinary levels of D-dimers differed significantly already at termination of radiochemotherapy (measurement 2). Significant drop of D-dimers' level in group 2 vs. group 1 was noticed (median difference -1.07 µg/ml vs. 0.089 µg/ml). This trend was even more pronounced 6 weeks after conclu-

W grupie chorych nieotrzymujących profilaktycznych dawek nadroparyny (grupa 1.) zdecydowaną przewagę uzyskały zmiany wskazujące na dalsze zahamowanie fibrynolizy (wzrost stężenia PAI-1 i spadek stężenia t-PA) oraz zużycie inhibitorów krzepnięcia (obniżenie stężenia białka C). Wtórna fibrynoliza, o której świadczy wzrost stężeń FDP i D-dimerów, nie mogła skompensować przeważającego procesu krzepnięcia.

W grupie chorych otrzymujących profilaktyczne dawki nadroparyny (grupa 2.) obserwowano zmiany odwrotne: wzrost aktywności fibrynolitycznej (podwyższenie stężeń PAP i t-PA), obniżenie aktywności inhibitora fibrynolizy (PAI-1), wzrost stężenia inhibitora krzepnięcia, jakim jest białko C (jeden z podstawowych antykoagulantów osoczowych), i to już w chwili zakończenia radioterapii. Obniżenie stężeń D-dimerów (jednocze-

Parameter Parametr	Units Jednostki	Group 0 Grupa 0	Group 1 Grupa 1.	Group 2 Grupa 2.
D-dimers D-dimer	µg/l	0.67 (↑)	1.2 (↑↑)	-5.31 (↓↓↓)
PAP	µg/l	-1.9 (↓)	-14 (↓↓)	31.5 (↑↑↑)
PAI-1	ng/ml	0.072 (↑)	0.29 (↑↑)	-0.68 (↓↓↓)
t-PA	ng/ml	ns	ns	ns
FDP	µg/ml	ns	ns	ns
C protein Białko C	%	ns	ns	ns

Table 10. Median differences in levels of particular parameters of hemostasis in urine between measurements 1 and 3. Presented are values reaching statistical significance in general test. Arrows indicate scope of change (↑ mild increase, ↑↑ moderate increase, ↑↑↑ significant increase, an opposite key was used for reductions; ns – non-significant change)

Tabela 10. Mediany różnic stężeń poszczególnych parametrów w moczu między pomiarami 3.-1. Podano wartości parametrów, które w teście ogólnym wykazały statystyczną znamienność. Strzałki przedstawiają nasilenie zmian (↑ słaby wzrost, ↑↑ wzrost, ↑↑↑ znaczny wzrost, analogicznie spadki; ns – zmiany nieznamienne)

sion of treatment (measurement 3) and median intergroup differences (measurement 1 vs. 3) were 1.2 µg/ml and -5.31 µg/ml, respectively. These findings may attest to a reduced activation of coagulation and, consequently, limited secondary fibrinolysis in group 2 patients. Significant intergroup differences in PAP level were seen when comparing baseline values and those obtained 6 weeks after conclusion of treatment (measurements 1 vs. 3). Median differences were -14 µg/ml and 31.5 µg/ml, respectively. These results may attest to activation of fibrinolysis in the group of patients receiving nadroparin. Predominating consumption of coagulation inhibitors might have taken place in group 1.

Increased fibrinolytic activity in the urine of patients receiving prophylactic doses of low-molecular weight heparin is attested to by a drop of PAI-1 level in group 2. Median change of this parameter between measurements 1 and 3 was -0.68 ng/ml. Median change of PAI-1 in group 1 was 0.29 ng/ml. Intergroup differences were statistically significant.

Variations in urinary hemostasis parameters in patients receiving prophylactic doses of nadroparin revealed by this study, confirm favorable trends similar to those noticed in blood plasma. Decreased level of D-dimers in this group of patients indicates limitation of process of coagulation taking place in renal microcirculation. Concomitant increase of PAP level and decrease of PAI-1 level attests to increased fibrinolytic activity in glomerular vessels. Patients not receiving prophylactic nadroparin experience the opposite unfavorable alterations. We are witnessing aggravation of coagulation process (increased D-dimer level) and inhibition of fibrinolytic activity (elevated PAI-1 level, decreased PAP level), which was reduced from the outset.

Studying the effect of prophylactic doses of low-molecular weight heparins in patients with poor-stage cervical cancer and coexisting subclinical renal failure undergoing radiochemotherapy, we are faced with a significant increase of GFR in the nadroparin-treated group. Patients who did not receive anticoagulant prophylaxis an opposite effect was noticed with reduction of filtration coefficient. Superimposed were changes in coagulation and fibrinolysis parameters in blood and urine. These changes consisted mainly in activation of fibrinolysis, which is severely inhibited in oncological patients. Probably, this prevented formation of microthrombi in glomerular vessels, resulting in clear improvement of renal filtration.

CONCLUSIONS

1. One of causes of renal failure in patients with late-stage cervical cancer may be disturbed hemostasis system, consisting in inhibition of fibrinolysis and consumption of coagulation inhibitors, resulting in formation of microthrombi in renal microcirculation.

sny marker wtórnej fibrylizacji i aktywacji krzepnięcia) i FDP (marker wtórnej fibrylizacji)⁽¹¹⁾ można wiązać z ograniczeniem wykrzepiania i zmniejszeniem ilości substratu dla wtórnej fibrylizacji.

Udowodniono, że białka układu hemostazy oznaczane we krwi obwodowej pojawiają się w moczu w chwili aktywacji krzepnięcia i fibrylizacji (nie tylko u chorych na nowotwory złośliwe).

W analizowanych w badaniu grupach chorych stężenia D-dimerów w moczu różniły się znamienne już w trakcie pomiaru 2., w chwili zakończenia radiochemioterapii (pomiar 2.-1.). Znotowano znamienne zmniejszenie się stężeń D-dimerów w grupie 2. (mediana różnic: -1,07 µg/l) w porównaniu z grupą 1. (mediana różnic: 0,089 µg/l). Zmiany te nasiliły się w badaniu przeprowadzonym 6 tygodni po zakończeniu leczenia (pomiar 3.-1.), tak że mediany różnic wymienionych pomiarów w grupach 1. i 2. wynosiły odpowiednio 1,2 µg/l i -5,31 µg/l. Zmiany te mogą świadczyć o ograniczeniu aktywacji krzepnięcia i w konsekwencji ograniczeniu wtórnej fibrylizacji wśród pacjentek grupy 2.

Znamienne różnice w stężeniach PAP znotowano między grupą 1. i 2., porównując wyniki sprzed leczenia i sześć tygodni po jego zakończeniu (pomiar 3.-1.). Mediany różnic wyniosły odpowiednio -14 µg/l i 31,5 µg/l. Wyniki te mogą świadczyć o aktywacji fibrylizacji w grupie chorych otrzymujących nadroparynę. Możliwe, że w grupie 1. przeważało zużycie inhibitorów krzepnięcia.

O wzroście aktywności fibrylizacyjnej w moczu chorych stosujących profilaktykę drobnocząsteczkową heparyną świadczy spadek stężenia PAI-1 w grupie 2. Mediana zmiany stężenia tego parametru między pomiarami 3.-1. wyniosła -0,68 ng/ml. W grupie 1. mediana zmian stężeń PAI-1 wyniosła 0,29 ng/ml. Różnice między obydwoma grupami okazały się znamienne.

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

Analizując efekt stosowania profilaktyki heparynami drobnocząsteczkowymi u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy i subkliniczną niewydolnością nerek poddawanych radiochemioterapii, widzimy, że mamy do czynienia z sytuacją, w której nastąpił znaczący wzrost wartości GFR w grupie otrzymującej nadropa-

2. Renal insufficiency exacerbates during and after termination of radiochemotherapy. Plasma fibrinolytic activity is reduced.
3. Administration of low molecular heparin results in activation of fibrinolysis, unblocking of glomerular microvessels and improvement of glomerular filtration rate.

BIBLIOGRAPHY:
PIŚMIENNICTWO:

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. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119 (supl. 1): 1-370.
3. Wojtukiewicz M.Z.: Kliniczne aspekty aktywacji krzepnięcia krwi w chorobie nowotworowej. *Acta Haematol. Pol.* 1997; 28 (supl. 1): 79-93.
4. Wojtukiewicz M.Z., Rucińska M.: Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory: implikacje kliniczne. *Nowotwory* 1999; 49: 381-391.
5. Launay-Vacher V., Izzedine H., Rey J.B. i wsp.: Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10: 209-212.
6. Benke M., Kozłowicz-Gudzińska I., Ziarkiewicz-Piwoarska 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* 2003; 53 (supl. 2): 20-25.
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. Grönroos H.M., Bolme P., Winiarski J., Berg U.B.: Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 717-723.
9. 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.
10. Roszkowski K., Ziółkowska E.: Fibrynoliza w procesie nowotworowym. *Współcz. Onkol.* 2005; 5: 196-198.

rynę. Wśród chorych, które nie otrzymywały heparyny drobnocząsteczkowej, efekt był odwrotny. Nastąpiło istotne obniżenie współczynnika filtracji. Nałożyły się na to zmiany wartości parametrów krzepnięcia i fibrynolizy w osoczu i moczu. Zmiany te polegały głównie na uaktywnieniu procesu fibrynolizy znacznie zahamowanego u chorych na nowotwory. Prawdopodobnie dzięki temu doszło do zahamowania tworzenia się mikrozakrzepów w naczyniach kłębuszków z następującą poprawą filtracji.

WNIOSKI

1. Jedną z przyczyn niewydolności nerek u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy mogą być zaburzenia w układzie hemostazy polegające na zahamowaniu fibrynolizy i zużyciu inhibitorów krzepnięcia, co w konsekwencji może prowadzić do powstania zakrzepów w mikrokrążeniu nerkowym.
2. Niewydolność pogłębia się podczas i po zakończeniu radiochemioterapii. Ograniczeniu ulega aktywność fibrynolityczna osocza.
3. Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej powoduje aktywację procesu fibrynolizy, „odblokowanie naczyń kłębuszków nerkowych” i poprawę filtracji kłębkowej.

-
11. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E.: Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M. (red.): *Onkologia kliniczna*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006: 444-476.
 12. Lip G.Y., Chin B.S., Blann A.D.: Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 27-34.
 13. Ciemniowski C., Powałowska Z.: Czynniki regulujące proces fibrynolizy. *Acta Haematol. Pol.* 1997; 28 (supl. 1): 47-57.
 14. Lee A.Y.: Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 291-302.