

Pregledni prispevek/Review article

DIAGNOSTIČNI IN PROGNOСТИČNI POMEN VENSKE TROMBEMBOLIJE PRI RAKU JAJČNIKOV

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF VENOUS THROMBO- EMBOLISM IN OVARIAN CANCER

Dejan Kupnik,¹ Iztok Takač²

¹ Center za nujno medicinsko pomoč in reševalne prevoze Maribor, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca
Maribor, Ulica talcev 9, 2000 Maribor

² Služba za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izvleček

- Izhodišča** *Rak in zdravljenje raka sta znana dejavnika tveganja za vensko trombembolijo. Slednja je lahko prvi znak še neodkrite maligne bolezni, še posebej, če se ponavlja. Je pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti bolnikov z rakom. Ob prvi epizodi venske trombembolije, če je v sklopu raka, je rak najpogostejše že v napredovali fazi in ima slabo napoved izida. Tudi kadar se diagnoza raka jajčnikov postavi znotraj štirih mesecev po venski trombemboliji, je to povezano z bolj napredovalo boleznijo in agresivnejšim tipom raka. Pri začetnem in nadaljnjem 3- do 6-mesečnem antikoagulacijskem zdravljenju po venski trombemboliji v sklopu raka se uporabljajo nizkomolekularni heparini, ki jih po šestih mesecih po sedanjem dogovoru zamenjajo peroralna antikoagulacijska zdravila.*
- Zaključki** *Dosedanje raziskave, na podlagi katerih pa še ni mogoče napraviti zaključkov, kažejo, da je zdravljenje z nizkomolekularnimi heparini povezano z manj stranskimi učinki in z manj ponovnimi venskimi trombembolijami kot peroralno antikoagulacijsko zdravljenje. Vsaj v populaciji bolnikov z boljšo napovedjo izida verjetno tudi izboljša preživetje, zaradi vpliva na biološko obnašanje tumorja, ker zmanjša njegovo agresivnost. Ustreznega presejalnega testa za ženske, s katerim pa bi odkrili raka jajčnikov in s tem tudi izboljšali napoved izida, za sedaj žal še ni.*
- Ključne besede** *rak; rak jajčnikov; venska trombembolija; antikoagulacijsko zdravljenje; nizkomolekularni heparin*

Abstract

- Background** *Cancer and its chemotherapy are well known risk factors for venous thromboembolism. The later can be the first sign of an occult malignancy, especially if it is recurrent one. Venous thromboembolism is also a common cause of morbidity and mortality among cancer patients. In time of the first presentation of venous thromboembolism in the context of underlying cancer the advanced stage of cancer is usually present and this is associated with poor prognosis. Ovarian cancer which is diagnosed within four months after an episode of venous thromboembolism is usually in advanced stages with more aggressive biological properties.*
- Conclusions** *Low-molecular-weight-heparins are the cornerstone of treatment and prophylaxis of venous thromboembolism associated with cancer for the first 3 to 6 months after acute venous thromboembolic event. In accordance with current consensus they are replaced with oral anticoagulants after 6 months of treatment. According to recent trials low-molecular-weight-heparins cause less side effects and there are less recurrent venous throm-*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Dejan Kupnik, Cesta proletarskih brigad 62, 2000 Maribor, tel.: 041 235 290, faks: 02 / 33 24 761, e-pošta: dejan.kupnik@triera.net

boembolisms than with peroral anticoagulant therapy. Accordingly their impact on improved survival of cancer patients is under intensive research. Unfortunately, there is currently no screening test for ovarian cancer which would lead to improved survival.

Key words

cancer; ovarian cancer; venous thromboembolism; anticoagulant treatment; low-molecular-weight-heparin.

Uvod

Povezanost venske tromboze, rakastih bolezni in zdravljenja le-teh je znana že dolgo. Nepojasnjena venska trombembolija (VTE) je lahko prvi pojav prikritih malignih bolezni.¹⁻⁴ Čeprav je prvi opisal to povezavo leta 1865 francoski zdravnik Armand Trousseau, je na tem področju še danes precej nejasnosti. Vsekakor pa velja, da sta VTE in rak povezana dvosmerno: VTE je lahko začetni znak prikritega raka, bolniki z znanim rakom pa lahko razvijejo VTE.⁵ Tromboza se lahko pri raku pokaže kot venska tromboza ali pljučna trombembolija, pogosto pa so vpletena tudi neobičajna mesta, kot so vene vratu in rok, spodnja in zgornja votla vena in visceralni, portalni in možganski venski krvni obtok.⁴ Bolniki z rakom imajo 5- do 6-krat večje tveganje za VTE v primerjavi s splošno populacijo, pri tem pa lahko posamezne vrste rakov tveganje še povečajo.⁶ Agresivno zdravljenje raka z operacijo in s kemoterapijo dodatno poveča tveganje za trombozo.^{7,8}

Idiopatska venska trombembolija in najpogostejši tipi rakov

Dosedanje kohortne in klinične raziskave so pokazale, da ima okoli 10 % bolnikov z nepojasnjeno VTE v osnovi maligno bolezen, katere diagnoza se postavi v petih do desetih letih po prvi VTE. Okoli 75 % rakov je diagnosticiranih v enem letu po VTE.^{2, 5, 6, 9-17} Tveganje za ponovno VTE je večje pri bolnikih z maligno boleznijo kot pri tistih brez nje.^{18, 19} Zato je pri ponavljajoči se nepojasnjeni VTE treba poglobljeno iskati maligno bolezen. Tudi pri bolnikih, ki prvič razvijejo nepojasnjeno VTE, je verjetnost maligne bolezni večja.^{9, 20}

Osnovna rakasta bolezen in tromboza sta najpogostejša vzroka smrti bolnikov z rakom. Tip raka, vrsta zdravljenja, operativni posegi in nepomičnost bolnika so najpomembnejši dejavniki tveganja za trombozo, njeno osnovno patofiziologijo pa predstavljajo predvsem neravnovesje pro- in antikoagulacijskih mehanizmov, motnje endotelne funkcije in motnje citokinske aktivnosti.^{4, 21}

Tipi rakov, povezanih z VTE in trombozo nasploh, so predvsem mucinozni s svojimi prokoagulacijskimi lastnostmi. V povezavi s trombozo se najpogostejše omenjajo raki jajčnikov, trebušne slinavke in možganov, pa tudi limfomi, raki želodca, ledvic, dojke, debelega črevesa in pljuč. Ne glede na to se tromboza pogostejše pojavlja pri najpogostejših rakih v neki populaciji.^{4, 22-24}

Pričakovana življenjska doba bolnikov z rakom in hkratnimi VTE je kratka tako zaradi zapletov napre-

dovale maligne bolezni kot zaradi VTE.⁴ VTE je povezana z napredovalo rakasto boleznijo ter slabšo napovedjo izida in enoletno preživetje bolnikov z rakom po VTE je precej slabše od tistih brez tega zapleta.^{4, 25-27}

Rak jajčnikov in venska trombembolija

Rak jajčnikov vpliva tako na nastajanje trombina kot indukcijo razgradnje fibrina, kar je osnova za nastajanje tromboz in širjenje rakastih celic.²⁸ Pomembno vlogo naj bi igral čezmerni izraz koagulacijskih proteaz.²⁹ Nastanek tromboz pri tem raku je povezan tudi s hiperviskoznim sindromom, prisotnim predvsem pri napredovali bolezni.³⁰

Pri 75 % bolnic rak jajčnikov ugotovijo v že napredovali obliki, ki ima slabo napoved izida, VTE pa je pogost zaplet, ki dodatno povečuje obolevnost in smrtnost.³¹⁻³³ Tveganje za odkritje raka jajčnikov, pa tudi raka možganov, trebušne slinavke, pljuč, želodca, ledvic, jeter in ne-Hodgkinovega limfoma je v enem letu po epizodi VTE večje kot pri drugih rakih.^{23, 32} Na splošno velja, da je pojavnost raka pri bolnikih z nepojasnjeno VTE več kot 3-krat večja kot pri tistih, pri katerih je VTE posledica znanega vzroka,^{21, 23} pri tem pa je vsaj 40 % rakov ob odkritju metastatskih.³² Še posebej pri mlajših ženskah je tveganje za odkritje raka jajčnikov večje še dve leti po VTE,³⁴ diagnoza pa je po navadi postavljena znotraj štirih mesecev po VTE. Tudi kemoterapija pri raku jajčnikov poveča tveganje za nastanek VTE,^{33, 35-37} in sicer se VTE razvije pri približno 10 % teh bolnic.²⁸

Agresivnost raka jajčnikov, venska trombembolija in debelost

Bolnice z rakom jajčnikov in hkratno diagnozo VTE imajo slabšo napoved izida kot tiste brez VTE, predvsem zaradi večje agresivnosti teh rakov.³¹ Okoli 7 % epitelnih rakov jajčnikov je histopatološko t. i. »clear cell« adenokarcinomov, ki so agresivnejši in povezani s pogostejšimi VTE.³⁸⁻⁴⁰ Bolnice, pri katerih je rak jajčnikov diagnosticiran v štirih mesecih po VTE, imajo agresivnejši tip raka in slabše enoletno preživetje od tistih s kasnejše diagnosticiranim rakom po VTE oziroma od tistih, ki VTE niso imele.³¹ Te razlike so posledica tako tipa raka z večjo ali manjšo agresivnostjo in metastatskim potencialom kot tudi dejstva, da VTE v sklopu raka povečuje tveganje za smrt. Starost ženske pod 45 leti je ob odkritju bolezni povezana z boljšim preživetjem,⁴¹ debelost pa je neodvisni dejavnik tveganja za slabšo napoved izida.⁴²

Presejalni testi za raka jajčnikov po idiopatski venski tromboliji

Čeprav je presejanje žensk za ugotavljanje raka jajčnikov s transvaginalnim ultrazvokom in testiranjem na tumorski označevalec CA-125 visoko specifično,^{43, 44} je tak način presejanja po dosedanjih podatkih neučinkovit pri zgodnjem odkrivanju raka jajčnikov. Večinoma se malignom odkrije v napredovali fazi, kar pa ni povezano z izboljšanjem napovedi izida.^{45, 46}

Tudi sicer je intenzivno iskanje raka po prvi idiopatski VTE še vedno predmet razprav. Nekateri ga ne zagovarjajo, spet drugi pa se s tem strinjajo, če bi zgodnejše odkrivanje prikritih rakov pomenilo tudi zmanjšanje smrtnosti.¹⁵ V glavnem pa ne velja za smiselno in po dosedanjih raziskavah ne izboljša napovedi izida in preživetja.^{4, 23} V tej fazi naj bi zadoščali temeljita anamneza, klinični pregled, osnovne krvne preiskave ter ustrezne slikovne preiskave (rentgenogram pljuč in srca). To naj bi pomagalo odkriti tudi do 90 % okulturnih rakov.⁴⁷

Že omenjena večja pojavnost VTE pred postavitvijo diagnoze raka jajčnikov in nekaterih drugih rakov pa lahko pomaga pri zgodnejši diagnostiki raka.²³

Antikoagulacijsko zdravljenje bolnikov z rakom po venski tromboliji

Klasično peroralno antikoagulacijsko zdravljenje bolnikov z rakom po VTE je pred veliko preizkušnjo. Dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje teh bolnikov s peroralnimi zdravili (varfarin) sicer preprečuje ponovne VTE, vendar kljub ustreznemu zdravljenju prihaja do ponovnih VTE in krvavitev, prav tako pa so potrebne pogoste kontrole krvi za določanje protrombinskega časa, izraženega v mednarodno umerjenem razmerju (INR).^{4, 14, 19, 48} Tveganje za ponovno VTE in krvavitev je pri bolnikih z rakom, ki so na antikoagulacijskem zdravljenju, 2- do 4-krat večje kot pri bolnikih brez raka.⁴⁹ Omenjeni zapleti sovpadajo z napredovanjem tumorja in jih ni mogoče razložiti s prešibko ali premočno antikoagulacijo.^{18, 48}

Trenutne smernice ACCP (American College of Chest Physicians),⁵⁰ ki so delno osnovane na raziskavi CLOT, priporočajo začetno in nadaljevalno zdravljenje bolnikov z rakom po akutni epizodi VTE z nizkomolekularnim heparinom (NMH) najmanj 3 do 6 mesecev. To priporočilo 1A temelji na randomiziranih in primerjalnih raziskavah z enakimi zaključki, smernice pa za zdaj priporočajo uporabo dalteparina in tinzaparina.^{50, 51} Smernice prav tako priporočajo trajno antikoagulacijsko zdravljenje oziroma vse dokler osnovna rakasta bolezen ni ozdravljena. Ker pa je dolgotrajno zdravljenje v smislu preprečevanja ponovnih VTE še vedno nedorečeno oziroma je na ravni observacijskih raziskav (stopnja 1C), 3- do 6-mesečnemu zdravljenju z NMH sledi po zdajšnjem dogovoru trajno peroralno antikoagulacijsko zdravljenje. Slednje se prekine le v primeru velikega tveganja za krvavitev ali če obstaja dodatni odstranljivi

dejavnik tveganja.^{52, 53} Raziskava CLOT iz leta 2003,⁵⁴ na kateri so delno osnovane smernice ACCP, je pokazala, da 6-mesečno zdravljenje bolnikov z rakom po epizodi VTE z dalteparinom preprečuje ponovne VTE učinkoviteje kot peroralno antikoagulacijsko zdravljenje brez povečanega tveganja za krvavitev.

Tudi enoxaparin bi naj zmanjševal pogostnost pooperativne VTE pri bolnikih z rakom,⁵⁶ poudariti pa je treba, da je dokazov o enakovrednosti NMH pri dolgotrajnem antikoagulacijskem zdravljenju še premalo, prav tako pa je treba vsak NMH obravnavati posebej.⁵⁷

Novejša dognanja o vplivu nizkomolekularnih heparinov na ponovne VTE in preživetje bolnikov z rakom

Vse več je raziskav, ki kažejo, da so NMH morda učinkovitejši od peroralnih antikoagulacijskih zdravil pri sekundarnem preprečevanju VTE,⁵² vendar dokončnih zaključkov še ni mogoče narediti. NMH predvsem poenostavljajo začetno in nadaljnje zdravljenje po epizodi VTE, primerni so za zunajbolnišnično zdravljenje,⁵⁸ pri preprečevanju ponovnih VTE pa lahko nadomestijo peroralna antikoagulacijska zdravila pri bolnikih z napredovalim rakom in tistih, pri katerih je njihova raba omejena.⁴⁹ NMH naj bi pri bolnikih z rakom povzročali manj stranskih učinkov kot peroralna antikoagulacijska zdravila, imajo predvidljivejšo antikoagulacijske učinke, vsaj pri bolnikih z rakom z boljšo napovedjo izida morda izboljšajo preživetje^{16, 17} in imajo možne antineoplastične učinke.⁵⁹ Raziskava Klerka in sod. je namreč pokazala, da nandoparin statistično značilno izboljša preživetje bolnikov z napredovalim rakom v primerjavi s prejemniki placeba,⁶⁰ v raziskavi Kakkarja in sod.⁶¹ in Leejeve in sod.⁵⁵ pa dalteparin pri bolnikih z napredovalim rakom ni izboljšal enoletnega preživetja, izboljšal pa je preživetje v podskupini bolnikov z boljšo napovedjo izida. V zvezi z rakom jajčnikov von Tempelhoff in sod. navajajo boljše, a statistično neznailno preživetje bolnic, ki so prejemale NMH v primerjavi s tistimi, ki so prejemale nefrakcionirani heparin.²⁸

NMH naj bi izboljšali preživetje prek biološkega, verjetno antineoplastičnega in antiangiogenetskega delovanja, zaviranja koagulacijskih proteaz in vpliva na imunski sistem.^{8, 29, 51, 55, 62-64} Predklinične raziskave so antiangiogenetsko delovanje pokazale le za tinzaparin,⁶⁴ na splošno pa obstaja verjetnost, da NMH poleg preprečevanja ponovnih VTE in s tem povezanih smrtnih zapletov vplivajo na preživetje bolnikov z rakom z uravnavanjem angiogeneze, tumorske rasti in metastaziranja.

Zadnja, a ne najmanj pomembna raziskava o paliativno oskrbovanih bolnikih z rakom poudarja pomembnost, da se vključujejo v odločitve glede oskrbe in zaključuje, da je tromboprofilaksa pri izbranih in paliativno oskrbovanih bolnikih z napredovalim metastatskim rakom sprejemljiva. Bolnik se počuti bolj varnega.⁶⁵

Zaključki

Idiopatska VTE je lahko prvi znak še neodkrte maligne bolezni. Pri raku jajčnikov kot tudi drugih malignih bolezni je VTE, še posebej ponavljajoča se, pozitivni napovedni dejavnik za odkritje rakaste bolezni. Za raka jajčnikov po epizodi VTE na splošno velja, da je napoved izida bolezni zaradi napredovalosti malignoma slaba.

Antikoagulacijsko zdravljenje bolnikov z rakom se po trenutnih smernicah izvaja z NMH 3 do 6 mesecev po VTE, nato pa se zdravljenje v smislu preprečevanja ponovnih VTE po zdajšnjem dogovoru nadaljuje s peroralnim antikoagulacijskim zdravilom. Čeprav je za zaključke še prezgodaj, pa raziskave kažejo, da imajo NMH manj stranskih učinkov ob enaki ali boljši učinkovitosti pri preprečevanju ponovnih VTE od peroralnih antikoagulacijskih zdravil pri bolnikih z rakom, verjetno pa vplivajo tudi na biološko obnašanje tumorja v smislu zmanjšanja njegove agresivnosti. S tem vsaj delno vplivajo tudi na izboljšanje napovedi izida predvsem v podskupinah bolnikov z rakom, ki ima boljšo napoved izida.

Literatura

- Wang X, Fu S, Freedman RS, Kavanagh JJ. Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1: 458-71.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HL, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.
- Baron JA, Gridley GF, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: I-17-21.
- Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost* 1997; 78: 117-20.
- Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. *Postgrad Med J* 2006; 82: 642-8.
- Von Tempelhoff GF, Niemann F, Schneider DM, Kirkpatrick CJ, Hommel G, Heilmann L. Blood rheology during chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Thromb Res* 1998; 90: 73-82.
- Prandoni P, Piccioli A. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Front Biosci* 1997. Dosegljivo na: <http://www.bioscience.org/1997/v2/e/prandon1/htmls/list.htm>
- Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998; 83: 180-5.
- Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986; 57: 1846-9.
- Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuguillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1316-8.
- Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost* 1998; 79: 19-22.
- Ahmed Z, Mohyuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology* 1996; 47: 261-5.
- Luxembourg B, Bauersachs R. Malignancy and thrombosis: a double-sided clinical relationship. *Vasa* 2005; 34: 225-34.
- Prandoni P, Piccioli A. Thrombosis as a harbinger of cancer. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 362-5.
- Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. Clinical implications of strong association. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35: 111-5.
- Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-10.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
- Levine M. Low-molecular-weight heparin or oral anticoagulation for secondary prevention of deep vein thrombosis in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29 Suppl 1: 9-11.
- Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997; 78: 121-5.
- Pruemer J. Prevalence, causes, and impact of cancer-associated thrombosis. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 22 Suppl 5: S4-6.
- Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiological, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1-37.
- White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1782-7.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
- Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
- Sorensen HT, Johnsen SP, Norgaard B, Zacharski LR, Baron JA. Cancer and venous thromboembolism: a multidisciplinary approach. *Clin Lab* 2003; 49: 615-23.
- Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001; 106: 6-12.
- Von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, Schneider D, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 456-61.
- Thodiyl P, Kakkar AK. Can low-molecular-weight heparins improve outcome in patients with cancer? *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 151-5.
- Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Hommel G, Schneider D, Niemann F, Zoller H. Hyperviscosity syndrome in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1104-11.
- Tetsche MS, Norgaard M, Pedersen L, Lash TL, Sorensen HT. Prognosis of ovarian cancer subsequent to venous thromboembolism: a nationwide Danish cohort study. *BMC Cancer* 2006; 6: 189.
- Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.
- Tateo S, Mereu L, Salamano S, Klersy C, Barone M, Spyropoulos AC, et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 119-25.
- Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004; 91: 92-5.
- Canney PA, Wilkinson PM. Pulmonary embolism in patients receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 585-6.
- Lee AY, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 137-45.
- Recio FO, Piver MS, Hempling RE, Driscoll DL. Lack of improved survival plus increase in thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with platinum versus nonplatinum-based chemotherapy. *Cancer* 1996; 78: 2157-63.
- Toyoda M, Satoh T, Takano K, Sato NO, Oki A, Tsunoda H, et al. Successful diagnosis of thromboembolism before surgery in a woman with clear cell adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 444-6.
- Kaneuchi M, Sasaki M, Tanaka Y, Shiina H, Yamada H, Yamamoto R, et al. WT1 and WT1-AS genes are inactivated by promoter methylation in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Cancer* 2005; 104: 1924-30.

40. Pather S, Quinn MA. Clear-cell cancer of the ovary-is it chemosensitive? *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 432-7.
41. Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gynecol* 2003; 102: 156-61.
42. Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, Cass I, Leuchter LS, Lagasse LD, et al. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006; 107: 1520-4.
43. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306: 1030-4.
44. Tailor A, Bourne TH, Campbell S, Okokon E, Dew T, Collins WP. Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 378-85.
45. Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5588-96.
46. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 20-6.
47. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785-93.
48. Prandoni P, Piccioli A, Pagnan A. Recurrent thromboembolism in cancer patients: incidence and risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29 Suppl 1: 3-8.
49. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005; 106: 4027-33.
50. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
51. Goodin S. Selecting an anticoagulant for recurrent venous thromboembolism in cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 22 Suppl 5: S10-3.
52. Laza-Achille M, Desruennes E, Di Palma M. Treatment of venous thrombosis in cancer patients: practical aspects. *Bull Cancer* 2006; 93: 271-81.
53. Peternel P. Uvodno in nadaljevalno zdravljenje venske tromboze. In: Urlep-Šalinović V, ed. Hemostatske motnje - strokovno srečanje ob 30-letnici hemostaziološke dejavnosti v Splošni bolnišnici Maribor; 2006 Maj 26; Maribor, Slovenija.
54. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
55. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-9.
56. Kher A, Samama MM. Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: prolonged thromboprophylaxis, an alternative to vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 473-81.
57. Pruemer J. Treatment of cancer-associated thrombosis: distinguishing among antithrombotic agents. *Semin Oncol* 2006; 2 Suppl 4: S26-39.
58. Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1456-63.
59. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *Oncologist* 2005; 10: 72-9.
60. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-5.
61. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-8.
62. Burris HA 3rd. Low-molecular-weight heparins in the treatment of cancer-associated thrombosis: a new standard of care? *Semin Oncol* 2006; 2 Suppl 4: S3-16.
63. Cunningham RS. The role of low-molecular-weight heparins as supportive care therapy in cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol* 2006; 2 Suppl 4: S17-25.
64. Norrby K. Low-molecular-weight heparins and angiogenesis. *APMIS* 2006; 114: 79-102.
65. Noble SI, Nelson A, Turner C, Finlay IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *BMJ* 2006; 332: 577-80.

Prispelo 2006-11-26, sprejeto 2007-01-26