

ALTERATION OF COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN MALIGNANCY

Snezhana Stoencheva

Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, University Hospital “St. George”, Plovdiv, Bulgaria, snezhana.stoencheva@mu-plovdiv.bg

Veselin Popov

Department of Clinical Oncology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, University Hospital “St. George”, Plovdiv, Bulgaria, veselin.popov@mu-plovdiv.bg

Zhanet Grudeva-Popova

Department of Clinical Oncology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, University Hospital “St. George”, Plovdiv, Bulgaria, zhanet.grudeva@mu-plovdiv.bg

Tanya Deneva

Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Research Institute at Medical University of Plovdiv, University Hospital “St. George”, Plovdiv, Bulgaria, tanya.deneva@mu-plovdiv.bg

Abstract: Malignant diseases occupy a large part in human pathology. According to the World Health Organization, they are the second leading cause of death in developed countries, giving way only to cardiovascular diseases. In 2020, more than 10 million people worldwide died from malignant diseases. In men, carcinoma of the lung, prostate, stomach, rectum and colon are most common. In women, breast cancer is the most common, followed by carcinoma of the skin and cervix. A common complication in cancer patients is thrombosis. Despite the fact that venous thromboembolism is a major problem in patients with tumor diseases, studies of the prothrombotic state in these patients have been neglected. More than 130 years ago, the relationship between carcinogenesis and blood coagulation disorders was established. Abnormalities in coagulation status are found in up to 50% of all patients with malignant diseases and up to 90% of those with metastases. Thrombosis is the second most common cause of death in these patients. Clinical symptoms of coagulation disorders are very often the first sign of malignancy. Tumor growth, procoagulant properties of tumor and inflammatory cells, neoangiogenesis, vascular-endothelial dysfunction are some of the causes for thrombogenesis in patients with malignant diseases. The impaired function of the affected organ, decreased coagulation inhibitors, disturbed balance between the systems of coagulation and fibrinolysis also play important role in the pathogenetic mechanism of thrombosis. The application of chemotherapeutic drugs can also lead to disorders in hemocoagulation. Thus, coagulopathy and angiogenesis in the presence of malignancy actually appear to be anatomically and functionally related. They predispose cancer patients to an increased risk of thrombotic events or bleeding complications. Changes in laboratory parameters that indicate activation of coagulation and fibrinolysis such as fibrinogen, thrombin-antithrombin complex (TAT), tissue factor (TF), prothrombin fragment (F1+2), Antithrombin III (AT III), D-dimer and tissue plasminogen activator (t-PA) have been of increasing interest over the last decade in this pathology. The study of indicators of coagulation activation and fibrinolysis together with routine hemostasis tests in patients with malignant pathology would allow finding a marker or a complex of markers that best reflects changes in the hemostasis system and the risk of thrombotic events. This might be helpful not only to assess the thrombogenic risk, but also for diagnose, treatment and prevention of thrombotic complications such as deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Cancer patients are at increased risk of thrombosis and furthers studies need to be performed in order to assess the need of antithrombotic prophylaxis.

Keywords: hemostasis, fibrinolysis, cancer

ПРОМЕНИ В КОАГУЛАЦИЯТА И ФИБРИНОЛИЗАТА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Снежана Стоенчева

Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, Пловдив, УМБАЛ “Св. Георги“, Пловдив, България, snezhana.stoencheva@mu-plovdiv.bg

Веселин Попов

Катедра по клинична онкология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив, УМБАЛ “Св. Георги“, Пловдив, България, veselin.popov@mu-plovdiv.bg

Жанет Грудева-Попова

Катедра по клинична онкология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив,
УМБАЛ “Св. Георги“, Пловдив, България, zhanet.grudeva@mu-plovdiv.bg

Таня Денева

Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, Пловдив,
Научноизследователски институт към Медицински университет Пловдив, УМБАЛ “Св. Георги“,
Пловдив, България, tanya.deneva@mu-plovdiv.bg

Резюме: Злокачествените заболявания заемат голям дял в човешката патология. Според Световната Здравна Организация те са втората причина за смъртност в развитите страни, като отстъпват място на сърдечно-съдовите заболявания. През 2020 година в световен мащаб повече от 10 милиона души са починали от малигнени заболявания. При мъжете най-често се среща карцином на белия дроб, простатата, стомаха, правото и дебелото черво. При жените с най-висока честота е карциномът на млечната жлеза, следван от този на кожата и на шийката на матката. Често срещано усложнение при пациентите с малигнена патология е тромбозата. Въпреки факта, че венозният тромбоемболизъм е основен проблем при пациентите с туморни заболявания, проучването на протромботичните състояния при тях е донякъде negliжирано. Още преди 130 години се установява връзката между канцерогенезата и нарушенията в кръвосъсирването. Отклонения в коагулационния статус се откриват до 50% от всички пациенти с малигнени заболявания и до 90% от тези с метастази. Тромбозата е втората най-честа причина за смъртност при тези пациенти. Клинично доказаните нарушения в коагулацията много често са първият признак на злокачествено заболяване. Туморният растеж, прокоагулантните свойства на туморни и възпалителни клетки, неоангиогенеза, васкуларно-ендотелна дисфункция са някои от причините за тромбогенезата при пациенти със злокачествени заболявания. Нарушената функция на засегнатия орган, намалените коагулационни инхибитори, нарушеният баланс между системите за коагулация и фибринолиза също играят важна роля в патогенетичните механизми за развитие на тромбоза. От друга страна прилагането на химиотерапевтични препарати също могат да доведат до нарушения в хемокоагулацията. Така коагулопатията и ангиогенезата при наличие на карцином в действителност се оказват анатомично и функционално свързани. Те предразполагат пациентите с карцином към повишен риск от тромботични събития или усложнения от кървене. Промените в лабораторните показатели, които показват активиране на коагулацията и фибринолизата като фибриноген, тромбин-антитромбин комплекс (ТАТ), тъканен фактор (TF), протромбинов фрагмент (F1+2), Антитромбин III (АТ III), Д-димер и тъканен плазминогенов активатор (t-PA) представляват все по-голям интерес през последното десетилетие при тази патология. Изследването на показателите за активиране на коагулацията и фибринолизата заедно с рутинните хемостазни тестове при пациенти с малигнени заболявания би позволило изтъкването на маркер или комплекс от маркери, най-добре отразяващ промените в хемостазната система и риска от настъпване на тромботични инциденти. Това би подпомогнало клиниката не само за оценка на тромбогенния риск, но и за диагностика, лечение и превенция на тромботичните усложнения. Пациентите с малигнена патология са изложени на повишен риск от тромбоза и допълнителни изследвания е необходимо да бъдат проведени, за да се оцени необходимостта от антитромботична профилактика.

Ключови думи: хемостаза, фибринолиза, туморни заболявания

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените заболявания заемат голям дял в човешката патология. Според Световната Здравна Организация те са втората причина за смъртност в развитите страни, като отстъпват място на сърдечно-съдовите заболявания. През 2020 година в световен мащаб повече от 10 милиона души са починали от малигнени заболявания. При мъжете най-често се среща карцином на белия дроб, простатата, стомаха, правото и дебелото черво. При жените с най-висока честота е карциномът на млечната жлеза, следван от този на кожата и на шийката на матката. Тромбозата е добре познато и често срещано усложнение при пациенти със злокачествени заболявания и допринася значително за морбидността и смъртността при тези пациенти. Връзката между злокачествените заболявания и тромбозата е представена и описана за първи път в медицинската литература от известния френски лекар Armand Trousseau и австрийския хирург Theodor Billroth, чиито наблюдения са публикувани от New Sydenham Society през 1865 година (Trousseau A., 1872). Отклонения в коагулационния статус се откриват до 50% от всички пациенти с малигнени заболявания и до 90 % от тези с метастази, като тромбозата е втората най-честа причина за смъртност при тези пациенти. Рискът за развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) зависи от вида и големината на тумора, стадия, както

и от прилаганата терапия. Въпреки факта, че ВТЕ е основен проблем при пациентите с туморни заболявания, проучването на протромботичните състояния при тях е донякъде negliжирано. Клинично доказаните нарушения в коагулацията много често са първият признак на злокачествено заболяване. Туморният растеж, прокоагулантните свойства на туморни и възпалителни клетки, неоангиогенеза, васкуларно-ендотелна дисфункция са някои от причините за тромбозата при пациенти със злокачествени заболявания. Нарушената функция на засегнатия орган, намалените коагулационни инхибитори, нарушият баланс между системите за коагулация и фибринолиза също играят важна роля в патогенетичните механизми за развитие на тромбоза. От друга страна прилагането на химиотерапевтични препарати също могат да доведат до нарушения в хемокоагулацията. Така коагулопатията и ангиогенезата при наличие на карцином в действителност се оказват анатомично и функционално свързани. Те предразполагат пациентите с карцином към повишен риск от тромботични събития или усложнения от кървене. Преди повече от 160 години Вирхов постулира трите характеристики, които водят до предиспозиция към тромбинообразуване: 1. стаза, 2. нарушена реология на кръвта, 3. увреждане на съдовия ендотел. При пациентите с туморна патология може да има промени във всеки от тези три компонента, което води до протромботично състояние или хиперкоагубилитет. Туморните клетки могат да активират коагулационната каскада директно чрез взаимодействие с тромбоцитите, системите на кръвосъсирване и фибринолиза, което води до образуването на тромбин и индиректно - секретирайки проинфламаторни цитокини и стимулирайки мононуклеарните и ендотелните клетки да синтезират и експресират прокоагуланти. Балансът между коагулационната и фибринолитичната система при пациентите с туморна патология лесно може да се измести към протромботично състояние чрез повишено отделяне на прокоагулантни белтъци - ТF, фибриноген; инхибитор на плазминогеновия активатор (PAI-1), или чрез намалена продукция на инхибиторите на кръвосъсирването (АТ III, Протеин S, Протеин C). Може да се заключи, че комбинацията от взаимодействие на туморните клетки с коагулационната система, нарушият баланс в подсистемите на хемостазата, съдовият застои и съдовите дефекти, предразполагат пациентите с карцином към свръхсъсирваемост.

2. РЕЗУЛТАТИ

Изследването на показателите за активиране на коагулацията и фибринолизата заедно с рутинните хемостазни тестове при пациенти с малигна патология би позволило изтъкването на маркер или комплекс от маркери, най-добре отразяващ промените в хемостазната система и риска от настъпване на тромботични инциденти.

Тъканен фактор

Тъканният фактор (TF) е трансмембранен гликопротеин, с молекулна маса 46 kDa и има ключова роля за активирането на външния път на кръвосъсирването. Той свързва сериновата протеаза фактор VII/VIIa като образуват бимолекулен комплекс, който е първичният инициатор на коагулацията *in vivo*. Активирането на коагулацията по TF - зависимите пътища води до образуването на тромбин, който е отговорен за превръщането на фибриноген във фибрин и активирането на тромбоцитите. Тромбинът допринася за туморната прогресия чрез повишаване адхезивността на туморните клетки и тумор-асоцираната тромбоцитната агрегация. Тромбинът повишава метастатичния потенциал на туморните клетки, повлиявайки тяхната инвазия, миграция и навлизането в кръвоносните съдове. Освен това той активира тромбин-активируем инхибитор на фибринолизата (TAFI) и PAI-1, което води до инхибиране на фибринолитичната система. Това допълнително допринася за протромботичното състояние при пациентите с малигни заболявания. Bluff et al. установяват, че тъканната свръхекспресия на TF колерира с наличието на метастази, инвазивен потенциал и агресивно протичане при карцином на млечна жлеза (Bluff J.E., 2008). Значимо по-високи нива на TF се откриват при пациенти с лимфом IV стадий, но без статистическа значимост в зависимост от хистологичния вариант (Wada H., 2005). Xia et al. установяват сигнификатно по-високи нива на TF при пациенти с недребноклетъчен карцином на бял дроб, което е съпоставимо с данни на други автори (Xia Q., 2020). Тромбинът активира тромбоцитите и опосредства техните взаимодействия с туморните клетки. Тромбоцитите имат съществена роля за туморната прогресия и метастазирането (Wang S., 2018). Те участват в туморогенезата чрез различни механизми, включващи секреция на фактори, които повлияват пролиферацията на туморните клетки като трансформиращ растежен фактор - алфа и съдов ендотелен растежен фактор (Wang S., 2018). Освен това тромбоцитите директно взаимодействат с ендотелните клетки и индуцират ангиогенезата.

Фибриноген

Често при пациентите с туморна патология се наблюдава скъсен плазмен полуживот и повишен метаболизъм на фибриногена. В стромата на туморите и около тях се открива фибрин/ фибриногенов матрикс. Неразтворимият фибрин осигурява своеобразен матрикс, който потенцира ангиогенезата като

подпомага адхезията на ендотелни клетки, миграцията и влияе върху тяхната преживяемост. Тези наблюдения, в съчетание с наличието на протромбинов фрагмент 1+2 (F1+2) екстравакуларно, доказват хипотезата за активация на екстравакуларна коагулацията в туморната микросреда. Mitsui S. et al. доказват връзката между повишените преоперативни нива на фибриноген и преживяемостта при пациенти с недребноклетъчен карцином на бял дроб (Mitsui S., 2022). В своето проучване Sheng L. et al. също подкрепят тези данни, демонстрирайки, че фибриногенът е независим прогностичен фактор при пациенти с операбилен недребноклетъчен карцином на белия дроб. При мета анализи Tian Y et al. стигат до заключението, че повишените плазмени нива на фибриноген са силен индикатор за по-лоша прогноза при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином (Tian Y., 2017). При пациенти с карцином на млечната жлеза повишените преоперативни нива на фибриноген също са свързани с по-лоша прогноза (Wen J., 2015).

Антитромбин III

Понижените нива на инхибиторите на кръвосъсирването могат да се дължат на повишена консумация в следствие на активирането на коагулацията, намалена синтеза в черния дроб или в комбинация на двата механизма. При пациенти с карцином, при които е характерно протромботичното състояние, намалената активност на инхибиторите допълнително може да увеличи прокоагулантната активност. Антитромбин III и вит.К зависимите протеини - Протеин С и S (PrC и PrS), които се синтезират в черния дроб, са основни естествени инхибитори на кръвосъсирването. АТ III (или само Антитромбин - АТ) е едноверижен глокопротеин с молекулна маса около 65 kDa. Той е естествен инхибитор на тромбина, от групата на серпиновите белтъци. Свързва фактор IIa и образува тромбин-антитромбин комплекс (ТАТ), който в последствие се очиства от циркулацията чрез черния дроб. Този процес силно се ускорява от присъствието на хепарин. Понижена активност на АТ III се наблюдава при пациенти с карцином на простатата и на дебелото черво (Hong S.K., 2010) (Sierko E., 2006). Unsal E et al посочват, че по-ниската активност на АТ III и повишените нива на Д-Димер при пациенти с белодробен карцином колерират с намалена преживяемост (Unsal E., 2004). В своето проучване Sun W. et al. демонстрират, че активност на АТ III е по-ниска при пациенти с напреднал стадий на карцином на панкреаса в сравнение със здрави контроли (Sun W., 2015). При нормални условия тромбинът в плазмата се свързва с тромбомодулин на повърхността на ендотелните клетки. След свързването му с тромбомодулин, тромбинът може да бъде инактивиран от АТ III и загубва способността да разгражда фибриногена. Комплексът тромбин-тромбомодулин активира PrC. Веднъж активиран, той проявява антикоагулантни и профибрилолитични свойства. Функционира като естествен антикоагулант, като инактивира факторите Va и VIIIa. Това действие е усилено многократно от неговия кофактор PrS. Профибринолитичната активност на PrC се изразява в модулиране на системата PAI/ t-PA.

Тъканен плазминогенов активатор (t-PA)

Основна функция на фибринолитичната система е лизирането на фибриновия съсирек, образуван при кръвосъсирването. Подобно на хемостазата, тя е съвкупност от тясно взаимосвързани кофактори, инхибитори и рецептори. Фибринолитичната активност е свързана най-вече с плазминоген и плазминогеновите активатори: тъканен плазминогенов активатор (t-PA) и уринен плазминогенов активатор (u-PA). Активността на плазминогеновите активатори се регулира от техните инхибитори –PAI 1-3, а действието на плазмина се потиска от алфа-2-антиплазмин и алфа-2-макроглобулин. Когато плазминът е свързан с фибрин, той не може да бъде инхибиран от алфа-2-антиплазмин, което позволява процесът на фибринолиза да продължи. Освен прокоагулантни субстанции, туморните клетки експресират и компонентите на фибринолитичната система, както активатори и техни рецептори (t-PA, u-PA, uPAR), така и техните инхибитори – PAI 1-3. Литературните данни относно t-PA при злокачествени заболявания са по-оскъдни и противоречиви. Grebenchtchikov et al. в своето проучване съобщават, че повишените нива на u-PA, PAI-1, u-PA/PAI-1 комплекс и uPAR в туморната тъкан при карцином на млечна жлеза се асоциират с по-неблагоприятна прогноза, докато високите нива на t-PA или PAI-2 се свързват с по-добра прогноза. В същото време плазмените нива на t-PA и PAI-2 при пациентите с карцином на млечна жлеза са по-високи в сравнение с тези от контролната група (Grebenchtchikov N., 2005). Gronostaj et al. не откриват статистически значима разлика в плазмените нива на t-PA при пациенти с карцином на гастроинтестиналния тракт спрямо контролната група, но пациентите с G1+G2 (grade) имат значимо по-ниски нива в сравнение с тези с G3 (Gronostaj K., 2016). Borgfeldt C. et al. съобщават, че високите плазмени концентрации на t-PA са независим маркер за по-ниска продължителност на живот при пациенти с овариален карцином (Borgfeldt C., 2003).

Маркери на активиране на коагулацията и/или фибринолизата

Флуидността на кръвта се поддържа от динамичното равновесие между системите на кръвосъсирване и фибринолиза. При последната под действието на плазмин неразтворимият фибрин се разгражда и се получават фибрин деградиционни продукти (ФДП), част от които е Д-димер. Разграждането на неразтворимия фибрин от плазмина е сложен процес. Получават се ФДП, които са разградени, но остават

частично свързани чрез напречни ковалентни връзки между γ веригите. Крайните продукти са D и E фрагменти, комплексът D-димер / E - фрагмент (DD/E) и димер между два D - фрагмента, наречени D-димер (DD). Малки количества от D-димер обикновено се откриват в плазмата на здрави пациенти като продукт на физиологично протичащата фибринолиза в организма. Изследването на плазмената концентрация на D-димер е един от най-ранните тестове за доказване на фибринообразуване в организма. Фибринолизата *in vivo* стартира едновременно с фибринообразуването. Повишената концентрация на D-димер е показателна за тромбоза или риск от тромбоза. Повишени нива на D-димер се наблюдават при тромбоемболични инциденти, ДИК, инфаркт на миокарда, диабет. Туморната тъкан е покрита с фибринова мрежа, която е източник на ФДП, в частност D-димер. Активацията на коагулационната/фибринолитичната система допринасят за туморната прогресия и метастазирането. Така, тумор-асоциираните деградационни продукти на коагулационната и фибринолитична система се оказват съществени за прогнозата и метастазирането. Mego M. et al. посочват положителна асоциация между плазмените нива на D-димер и циркулиращите туморни клетки при пациенти с метастатичен карцином на мл.жлеза (Mego M., 2015). Diao et al. съобщават, че плазмените нива на D-димер са значително повишени при пациенти с карцином на стомаха с далечни метастази, особено при тези с висцерални метастази (Diao D., 2017). Siddiqui N.A. et al. също демонстрират връзката между нивата на D-димер, стадия и прогнозата при пациенти със солидни тумори (Siddiqui N.A., 2021). Jiang X et al. съобщават, че повишените плазмени нива на D-димер са свързани с понижена преживяемост при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб (Jiang X., 2017). Рутинно използваните методи за оценка на коагулационния статус показват задоволителна чувствителност относно откриването на умерени и тежки състояния на кръвене, но не и хиперкоагулабилитет или лека форма на хипокоагулабилитет. Тези методи дават информация само за началото на коагулационната каскада. Ето защо резултатите, които се получават от тях, не са репрезентативни за цялостния процес на образуване на съсирек.

Известно е, че при пациентите с туморна патология е характерен хиперкоагулабилитет. Повишеният риск от тромбоемболични усложнения може да бъде обяснен с освобождаването на TF и други прокоагулантни субстанции от туморните клетки, водещо до патологично повишено образуване на тромбин и натрупване на фибрин. Тъй като образуването на тромбин много бързо се свързва с АТ III, той не може да бъде измерен директно. Съществуват клинично-лабораторни маркери, които са показателни за това, че е имало повишено образуване на тромбин *in vivo* (информативни за протичащо формиране на тромбин и изразходване на антиромбин). Такива маркери на активирането на коагулацията са протромбинов фрагмент 1+2 и тромбин-антиромбин комплекс. Те се получават при генерирането на тромбин. Протромбинов фрагмент 1+2 (F 1+2) е аминок терминалният фрагмент на протромбиновата молекула. Представлява полипептид с полуживот около 90 мин. F 1+2 се освобождава от протромбин при превръщането му в тромбин под действието на протромбиназния комплекс, който включва фактор Ха и Va, калциеви йони и отрицателно заредена фосфолипидна повърхност. Тромбинът много бързо се инхибира като се свързва ковалентно с АТ III и образува тромбин-антиромбин комплекси (ТАТ). Те имат полуживот 10-15 минути. Образуването на ТАТ комплекси се усилва многократно в присъствието на хепарин или други глюкозаминогликани. В началото реакцията е обратима, но при формирането на ковалентна връзка между тромбин и антиромбин, тя става необратима. По този начин напълно се инхибира активността на тромбина. Повишените нива на F 1+2 се дължат на повишено превръщане на протромбин в тромбин с последващо формиране на ТАТ комплекси, отразяващи активирането на коагулационната система. Определянето на плазмените им нива е информативно за интраваскуларно образуване на тромбин и е добър маркер при диагностицирането на тромботични събития. Повишени стойности на F 1+2 и ТАТ се наблюдават при бременност, сепсис, ДИК, туморни заболявания, Covid-19. Tala J. et al. посочват, че ТАТ може да бъде използван като маркер за повишен риск от ВТЕ при деца в тежко състояние (Tala J., 2020). Lundbech et al. съобщават за по-високи нива на F1+2 и ТАТ при пациенти със злокачествени заболявания спрямо здрави контроли (Lundbech M., 2020). При лонгитудинално проучване на хемостазните биомаркери при пациенти на анти туморна терапия се установява, че тези с пълна ремисия имат по-ниски нива на F1+2, D-димер и фибриноген (Reitter E., 2016). Moik F et al. съобщават, че пациенти с метастатичен колоректален карцином, при които се наблюдават по-високи нива на D-димер, F1+2, фибриноген и повишена активност на ф. VIII, имат сигнификантно по-ниска преживяемост спрямо пациенти с по-ниски нива на тези показатели (Moik F., 2020). В скорошно проспективно проучване HYPERCAN при пациенти с карцином на млечната жлеза се установява, че плазмените нива на D-димер, фибриноген и F 1+2 са асоциирани с туморния размер и метастазирането в лимфните възли, като F 1+2 е независим рисков фактор за рецидив на болестта (Giaccherini C., 2020).

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Този обзор обобщава сегашното разбиране за ролята на хемостазата в ангиогенезата и тясната връзка между нея, коагулацията и прогресирането на туморния процес. Той прави преглед на ключовите хемостазни фактори, участващи в тези процеси. Проучването на един или повече от тези хемостазни показатели биха подпомогнали клиницистите да оценят ползата от измерването им като маркери за появата на тромботични усложнения в хода на терапията с оглед повишаване преживяемостта и качеството на живот при пациенти с карцином. Това би подпомогнало клиниката не само за оценка на тромбогенния риск, но и за диагностика, лечение и превенция на тромботичните усложнения. Пациентите с малигнена патология са изложени на повишен риск от тромбоза и допълнителни изследвания е необходимо да бъдат проведени, за да се оцени необходимостта от антитромботична профилактика.

ЛИТЕРАТУРА

- Bluff, J.E., et al. (2008). Tissue factor, angiogenesis and tumour progression. *Breast Cancer Res*, 10(2):204.
- Borgfeldt, C., et al. (2003). High preoperative plasma concentration of tissue plasminogen activator (tPA) is an independent marker for shorter overall survival in patients with ovarian cancer, *Gynecologic Oncology*, 91(1):112-117.
- Diao, D., et al. (2017). D-dimer is an essential accompaniment of circulating tumor cells in gastric cancer. *BMC Cancer*. 17:56.
- Giaccherini, C., et al. (2020). Thrombotic biomarkers for risk prediction of malignant disease recurrence in patients with early stage breast cancer. *Haematologica*. 105(6):1704-1711.
- Grebenchtchikov, N., et al. (2005). Measurement of plasminogen activator system components in plasma and tumor tissue extracts obtained from patients with breast cancer: an EORTC Receptor and Biomarker Group collaboration. *Oncol Rep*. 14(1):235-9.
- Gronostaj, K., et al. (2016). Determinants of hypofibrinolysis in patients with digestive tract cancer. *Prz Gastroenterol*. 11(2):104-10.
- Hong, S.K., et al. (2010). Alteration of Antithrombin III and D-dimer Levels in Clinically Localized Prostate Cancer. *Korean J Urol.*; 51(1):25-29.
- Jiang, X., et al. (2017). D-dimer level is related to the prognosis of patients with small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 5(20):394.
- Lundbeck, M., et al. (2020). Thrombin generation, thrombin-antithrombin complex, and prothrombin fragment F1+2 as biomarkers for hypercoagulability in cancer patients. *Thrombosis Res*.186:80-85.
- Mego, M., et al. (2015). Circulating tumour cells are linked to plasma D-dimer levels in patients with metastatic breast cancer. *Thromb Haemost*. 113(2):593–598.
- Mitsui, S., et al. (2022). Prognostic value of preoperative plasma fibrinogen levels in resected stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*.13(10):1490-1495.
- Moik, F., et al. (2020). Haemostatic biomarkers for prognosis and prediction of therapy response in patients with metastatic colorectal cancer. *Thromb Res*. 187:9-17
- Reitter, E., et al. (2016). Longitudinal analysis of hemostasis biomarkers in cancer patients during antitumor treatment. *J Thromb Haemost*.14(2):294-305.
- Siddiqui, N.A., et al. (2021). D-Dimer: A Potential Solution to Problems of Cancer Screening, Surveillance, and Prognosis Assessment. *Cureus*.13(5)
- Sierko, E., et al. (2006). Expression of blood coagulation inhibitors in colon cancer. [in Polish] *Pol Merkur Lekarski*; 20(118):462–467.
- Sun, W., et al. (2015). Clinical and Prognostic Significance of Coagulation Assays in Pancreatic Cancer Patients With Absence of Venous Thromboembolism. *Am J Clin Oncol*. 38(6):550-6.
- Tala, J.A., et al. (2020). Protein biomarkers for incident deep venous thrombosis in critically ill adolescents: An exploratory study. *Pediatr. Blood Cancer*. 67(4):e28159.
- Tian, Y., et al. (2017). Clinical and Prognostic Effect of Plasma Fibrinogen in Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*:9591506.
- Trousseau, A., (1872). “Phlegmasia alba dolens” Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris, vol. 3, pp. 654–712, 1865, translated by the New Sydenham Society, London as “*Lectures on Clinical Medicine delivered at the Hotel Dieu de Paris*”, pp. 281–95
- Unsal, E., et al. (2004). Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med*; 98:93–98.
- Wada, H., Sase, T., & Yamaguchi, M. (2005). Hypercoagulant states in malignant Lymphoma, *Exp.Oncol*. 27(3):179-185.

- Wang, S., Li, Z., & Xu, R. (2018). Human Cancer and Platelet Interaction, a Potential Therapeutic Target. *Int. J. Mol. Sci.* 19:1246.
- Wen, J., et al. (2015). The preoperative plasma fibrinogen level is an independent prognostic factor for overall survival of breast cancer patients who underwent surgical treatment. *Breast.* 24(6):745-50.
- Xia, Q., et al. (2020). Down-regulation of tissue factor inhibits invasion and metastasis of non-small cell lung cancer. *J Cancer ;* 11(5):1195-1202.