

# 卵巢癌术前静脉血栓栓塞症发生的危险因素

于建龙<sup>1,2</sup>, 高悦文<sup>1,2</sup>, 李长忠<sup>2,3</sup>, 李洪琦<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>山东大学医学院, 山东 济南

<sup>2</sup>山东省立医院妇产科, 山东 济南

<sup>3</sup>北京大学深圳医院妇产科, 广东 深圳

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年4月9日; 发布日期: 2023年4月17日

## 摘要

目的: 讨论卵巢恶性肿瘤患者在手术前发生静脉血栓栓塞的危险因素。方法: 搜集2018年1月1日至2021年3月21日在山东省立医院妇科进行手术的卵巢癌患者共178例, 包括45例术前发生静脉血栓的患者和133例术前未发生静脉血栓的患者, 回顾性分析卵巢癌在术前发生静脉血栓栓塞症的危险因素。结果: 单因素分析提示肿瘤直径、D-二聚体、病理分期、CA125和病理类型的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 血小板、年龄、腹水、心血管疾病史的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素分析提示年龄、D-二聚体、病理类型和肿瘤直径是卵巢癌患者在术前发生静脉血栓栓塞症的独立危险因素。ROC曲线分析提示可以联合应用肿瘤分期、D-二聚体和病理类型预测卵巢癌患者术前静脉血栓栓塞症的发生, 并且具有一定的诊断效能。结论: 肿瘤直径、D-二聚体、病理分期、CA125和病理类型是卵巢癌患者在术前发生静脉血栓栓塞的危险因素, 其中D-二聚体、肿瘤分期和病理类型对于手术前的卵巢癌患者及早发现血栓形成具有临床诊断意义。

## 关键词

静脉血栓栓塞症, 卵巢癌, 危险因素

# Risk Factors for Preoperative Venous Thromboembolism of Ovarian Cancer

Jianlong Yu<sup>1,2</sup>, Yuewen Gao<sup>1,2</sup>, Changzhong Li<sup>2,3</sup>, Hongqi Li<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College, Shandong University, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing University Shenzhen Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: Mar. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 17<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 于建龙, 高悦文, 李长忠, 李洪琦. 卵巢癌术前静脉血栓栓塞症发生的危险因素[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5746-5754. DOI: 10.12677/acm.2023.134811

## Abstract

**Objective:** To discuss the risk factors for the occurrence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer before surgery. **Methods:** A total of 178 ovarian cancer patients who received surgery at the Department of Gynecology, Shandong Provincial Hospital from January 1, 2018 to March 21, 2021, including 45 patients with preoperative venous thrombosis and 133 patients without preoperative venous thrombosis, were collected to retrospectively analyze the risk factors for the occurrence of venous thromboembolism in ovarian cancer before surgery. **Results:** Univariate analysis suggested statistically significant differences in tumor diameter, D-dimer, pathological stage, CA125 and pathological type ( $P < 0.05$ ); no statistically significant differences in platelets, age, ascites, and history of cardiovascular disease ( $P > 0.05$ ). Multifactorial analysis suggested that age, D-dimer, pathology type and tumor diameter were independent risk factors for preoperative venous thromboembolism in ovarian cancer patients, and ROC curve analysis suggested that tumor stage, D-dimer and pathology type could be combined to predict the occurrence of preoperative venous thromboembolism in ovarian cancer patients with certain diagnostic efficacy. **Conclusions:** Tumor diameter, D-dimer, pathological stage, CA125 and pathological type are risk factors for preoperative venous thromboembolism in ovarian cancer patients, among which D-dimer, tumor stage and pathological type have clinical diagnostic significance for early detection of thrombosis in ovarian cancer patients before surgery.

## Keywords

Venous Thromboembolism, Ovarian Cancer, Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

血液于静脉中异常凝固，由此使得血管部分或全部堵塞，此即静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)，包括肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)和深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)。此病症是恶性肿瘤极易发生的一类并发症[1]，同时为此类病人死亡的一项主要原因[2]。研究表明，恶性肿瘤病人中 20% 及以上者并发 VTE，VTE 的出现除了预示不良预后，同时可使病人的生活质量下降[3]。VTE 在卵巢癌患者中的发生率大约是 10%~30%，高于大多数实体肿瘤[4]。卵巢癌是一种具有多种因素的异质性疾病，这些因素可能会潜在地影响 VTE 的发生[5]。有一些研究探讨了卵巢癌患者术前 VTE 的发生率，高达 25% [6]。超过 20% 的卵巢癌患者术前存在易栓状态，影响患者的治疗计划，消耗大量资源甚至导致 10% 患者发生死亡[7]。目前，已有一部分临床研究探讨了有关卵巢癌患者术后 VTE 的危险因素，但人们对卵巢癌患者术前 VTE 危险因素知之甚少。因此，本研究根据卵巢癌患者的临床特征及实验室检查等分析卵巢癌病人术前出现 VTE 的危险因素。

## 2. 资料和方法

### 2.1. 研究对象

本次研究经我院伦理委员会批准，搜集 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 3 月 21 日在山东省立医院妇科进

行手术的卵巢癌患者共 178 例，其中，45 例卵巢癌患者术前合并 VTE，133 例术前未发生血栓事件。诊断 VTE 的标准以中华医学会外科学分会血管外科学组确立的第 3 版《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》为借鉴[8]。纳入条件：纳入术后病理明确诊断为卵巢癌的患者。排除条件：病史资料缺乏完整性、曾患 VTE 疾病、曾患血液性疾病的人员。

## 2.2. 研究方法

通过检索电子病历获取患者的病历信息并收集数据，包括 D-二聚体、年龄、糖类抗原 CA125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、血小板、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)史、肿瘤直径、病理分期、腹水和病理类型等。CVD 含冠心病、高血压等，其诊断标准借鉴各类指南。在病理分期方面，参考国际妇产科联盟(FIGO)手术病理分期，把 FIGO I 期、II 期界定为早期，III 期、IV 期界定为晚期。原因在于，I/II 期卵巢癌仅出现在盆腔，III/IV 期则出现了远端转移，由此对全身基本情况、腹腔内环境可能会产生较大影响。将腹腔内积液量大于等于 1000 ml 的定义为重度腹水(也称为大量腹水)。

## 2.3. 统计学方法

采用横断面分析的研究方法，对所有患者的 D-二聚体、年龄、CA125、血小板、CVD 史、肿瘤直径、病理分期、腹水和病理类型等资料分析和比较。数据分析处理的工具 SPSS23.0，全部计量资料皆呈偏态分布，描述形式为中位数与四分位数[ $M(P25, P75)$ ]。分类资料采用  $\chi^2$  检验，计数资料采用非参数检验或  $t$  检验；通过单因素以及多因素分析来揭示卵巢癌病人术前 VTE 出现的相关危险因素，同时经由受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对通过不同危险因素来预测卵巢癌病人术前出现 VTE 的诊断价值展开评估。各显著性检验皆为双侧，差异具显著水平的标准为  $P$  值在 0.05 以下。

## 3. 结果

### 3.1. 卵巢癌患者术前 VTE 的发生情况

本研究共纳入 178 例卵巢癌患者，其中术前发生 VTE 的患者为 45 例，均为 DVT，术前未发生 VTE 的患者为 133 例。患者术前 VTE 的发生率为 24.7%。患者的基线资料见表 1。患者的平均年龄为 57.31 岁(10~80 岁)。在术前出现 VTE 的病人中，血浆 D-二聚体含量皆高于正常水平，中位血浆 D-二聚体水平为 2.5 mg/l (1.3, 6.5)，28.9% (13/45)的患者具有心血管疾病史，37.8% (17/45)的患者的超声提示大量腹水，45.2% (14/45)的患者被诊断为卵巢癌晚期患者。在不同的卵巢癌病理类型中，一共有 15 例透明细胞癌，其中 46.7% (7/15)的患者在术前发生 VTE，是所有病理类型中 VTE 发生率最高的，其次为浆液性癌患者，VTE 的发生率为 22.9% (30/131)。

Table 1. Baseline data

表 1. 基线资料

变量名称	基线数据(N = 178)
年龄	58.0 (51.0, 65.3)
D-二聚体	2.81 (1.4, 7.1)
血小板	320 (256.0, 416.0)
CA125	664.9 (207.1, 1862.0)
肿瘤直径	220.0 (46.9, 700.6)

## Continued

心血管疾病	
无 = 0	111 (62.36%)
有 = 1	67 (37.64%)
腹水严重程度	
无 = 0	89 (50.00%)
轻度 = 1	25 (14.04%)
重度 = 2	64 (35.96%)
肿瘤分期	
早期	53 (29.94%)
晚期	124 (70.06%)
病理类型	
浆液性癌(1)	131 (77.06%)
子宫内膜样癌(2)	18 (10.59%)
生殖细胞癌(3)	5 (2.94%)
透明细胞癌(4)	15 (8.82%)
粘液性癌(5)	1 (0.59%)

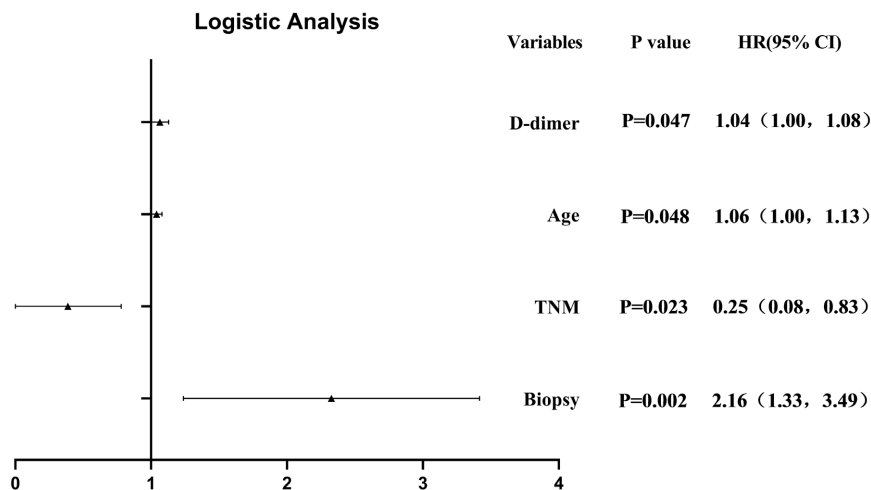
### 3.2. 卵巢癌患者术前 VTE 的危险因素分析

单因素分析表明术前发生 VTE 的患者与术前未出现 VTE 的病人肿瘤直径、病理类型、D-二聚体、CA125 与病理分期皆表现出显著区别(肿瘤直径  $P = 0.004$ , D-二聚体  $P = 0.002$ , 病理分期  $P = 0.040$ , CA125  $P = 0.039$ , 病理类型  $P = 0.045$ ); 血小板、年龄、腹水、CVD 史的差异皆未见明显区别( $P > 0.05$ ) (如表 2 所示)。

**Table 2.** Single factor analysis of risk factors related to preoperative VTE in ovarian cancer  
**表 2.** 卵巢癌术前 VTE 发生相关危险因素的单因素分析

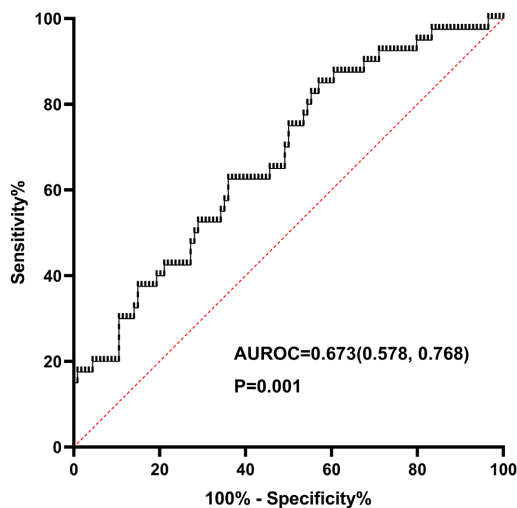
变量名称	血栓(无 = 0)	血栓(有 = 1)	单因素检验
年龄	59.0 (51.0, 65.0)	56.0 (51.0, 66.5)	
D-二聚体	2.5 (1.3, 6.5)	5.45 (1.97, 9.69)	$P = 0.002$
血小板	320.0 (260.5, 416.5)	320.0 (248.0, 391.0)	
CA125	590.7 (120.8, 1646.5)	820.2 (334.5, 2056.0)	$P = 0.039$
肿瘤直径	163.2 (29.6, 612.6)	380.0 (163.6, 1190.0)	$P = 0.004$
心血管疾病(无/有)	79/54	32/13	
腹水(0/1/2)	71/15/47	18/10/17	
肿瘤分期(早/晚)	45/86	14/31	$P = 0.040$
病理类型(1/2/3/4/5)	101/11/5/8/0	30/7/0/7/1	$P = 0.045$

针对以上单因素分析所得结果，引入 Logistic 分析，开展多因素分析，结果表明年龄、D-二聚体、病理类型和肿瘤直径是卵巢恶性肿瘤术前出现 VTE 的独立风险因子( $P < 0.05$ ; 图 1)。



**Figure 1.** Logistic analysis of risk factors related to preoperative VTE in ovarian cancer  
**图 1.** 卵巢癌术前 VTE 发生相关危险因素的 Logistics 分析

ROC 曲线分析表明，肿瘤分期、D-二聚体和病理类型联合诊断术前卵巢癌患者 VTE 发生的 AUC 值为 0.673 (95%CI: 0.578, 0.768) (图 2)。



预测值	Se%	95% CI	Sp%	95% CI	LR
> 0.1802	85	70.93% to 92.94%	42.98	34.27% to 52.15%	1.491
> 0.1894	82.5	68.05% to 91.25%	44.74	35.93% to 53.89%	1.493
> 0.1786	85	70.93% to 92.94%	42.11	33.44% to 51.28%	1.468
> 0.1740	87.5	73.89% to 94.54%	39.47	30.98% to 48.65%	1.446
> 0.2427	62.5	47.03% to 75.78%	64.04	54.90% to 72.25%	1.738

**Figure 2.** ROC of combined diagnosis of tumor stage, D-dimer and pathological type for VTE occurrence in preoperative ovarian cancer patients

**图 2.** 肿瘤分期、D-二聚体和病理类型联合诊断术前卵巢癌患者 VTE 发生的受试者工作特征曲线

## 4. 讨论

本研究中, 卵巢癌患者在术前 VTE 的发生率为 24.7%, 这表明卵巢癌患者术前发生 VTE 并非是一个罕见的事件。当前, 尚且没有明确的恶性肿瘤患者 VTE 的发生机制, 可能的机制包括血液高凝、静脉壁损伤、肿瘤占位压迫静脉的近心端而导致的血淤和血流缓慢、肿瘤细胞分泌的促凝血因子等[9]。

血清中的组织因子(tissue factor, TF)和 D-二聚体水平的升高被认为与卵巢癌患者的高凝状态有关。肿瘤病人体内的蛋白 S、蛋白 C 与抗凝血酶 III 等抗凝成分减少, 促凝物质增加, 其中 TF 升高是肿瘤患者高凝状态的主要机制。TF 与血流直接接触后促进凝血因子 VII 的激活, 从而导致血栓的形成, 其多数表达于肿瘤细胞表面。另外, TF 能够提升血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)于肿瘤细胞、血管内的表达, 从而提高肿瘤生长速度。卵巢癌组织类型不同时, 出现 VTE 的几率有所区别, 其中透明细胞癌病人最易出现 VTE, 高级别浆液性癌次之[10]。透明细胞癌病人发生 VTE 的概率大概是 15%~42%, 是其它组织类型病人的 2.5~4 倍[11]。晚期卵巢透明细胞癌患者的 VTE 多发生在近端静脉, 如下腔静脉、髂后静脉、股静脉和腘静脉[12]。卵巢透明细胞癌患者 VTE 风险的增加可能与白介素 6 (interleukin-6, IL-6)的高表达和组织因子途径抑制物 2 的频繁变化有关。当前国内外有关卵巢透明细胞癌 VTE 风险的研究较多, Saadeh 等人的研究显示发生 VTE 的患者中, 卵巢癌组织内 TF 的表达大幅增多。TF 于透明细胞癌与子宫内膜样癌内的表达较其它病理类型皆偏高, 这可能是这两种组织学类型发生 VTE 风险较高的原因, 来自这些肿瘤的转铁蛋白可能是卵巢癌 VTE 的触发因素[13]。Anglesio 等人的研究发现与高级别浆液性癌相比, 卵巢透明细胞癌中 IL6-STAT3-HIF 途径的特异性过表达, 这可能揭示了透明细胞癌患者高钙血症和 VTE 发生率高的原因[14]。Gi 等人的研究认为在卵巢透明细胞癌中, TF 表达和肿瘤浸润性 CD8 细胞与 VTE 相关, 浸润性淋巴细胞可能影响 TF 的表达, 进而影响 VTE 的发生[15]。本研究中的透明细胞癌术前 VTE 发生率为 46.7%, 显著高于其他病理类型, 与国内外相关研究结果基本一致。

此外, 癌细胞还可以相互作用于相关的血细胞, 使凝血反应激活, 由此促发血栓。诸如肿瘤细胞多通路激活血小板, 从而导致患者易栓状态[16]。一些研究显示术前血小板计数、D-二聚体水平、白细胞计数与 CA125 含量增多、白蛋白与血红蛋白含量减少, 可以作为卵巢癌 VTE 风险的生物标志物[17] [18]。然而, 在本研究中, 术前出现 VTE 的病人和术前没有出现 VTE 的病人在血小板上未见明显区别。

D-二聚体是一类纤维蛋白降解后的产物, 此物质的产生与增多可体现出凝血以及纤溶系统的活动。当血栓被分解时, D-二聚体存在于血液中, 其水平反映纤维蛋白的浓度, 在阴性预测值与敏感性上有着非常高的表现, 倘若病人的 D-二聚体含量较临界值偏低, 基本能够排除 VTE 发生的风险[19]。Satoh 等人的研究证实 D-二聚体水平升高与恶性肿瘤术前 VTE 发生率相关[6]。一些研究试图在妇科恶性肿瘤中使用 D-二聚体来筛查 VTE [20]。

卵巢癌患者处于早期时腹水少, 肿瘤小且范围局限。然而, 卵巢癌患者通常确诊时即为晚期, 见盆腔巨大肿物与大量腹水现象, 导致下肢静脉回流受阻, 从而增加了 VTE 的风险[21]。大量腹水一方面减少了卵巢癌患者的身体活动, 减缓了血液流动; 另一方面, 大量腹水使患者由于脱水而导致了血管的高凝状态。Marinho 等学者经由研究证实, 根据 FIGO 分期进行分组, 在 D-二聚体水平上, III/IV 期较 I/II 期明显偏高[22]。Stream 等人的研究表明 FIGO 晚期与 VTE 的相关性高于组织类型透明细胞癌。除此以外, 他们发现手术患者发生 VTE 的风险是非手术患者的三倍, 接受化疗的患者发生 VTE 的风险是非化疗患者的两倍[5]。以上说明肿瘤分期、肿瘤直径、腹水、D-二聚体等综合对卵巢癌患者发生 VTE 产生影响, 本研究认为 D-二聚体、肿瘤分期和病理类型可联合用于预测术前卵巢癌患者 VTE 的发生, 并具有一定的诊断效能。

多项临床研究表明, 年龄  $\geq 60$  岁与恶性肿瘤 VTE 的出现存在紧密联系。在术前发生 VTE 概率上, 与年龄  $< 60$  岁的病人相比,  $\geq 60$  岁者明显偏高, 这或许和老年患者静脉泵功能的衰竭以及身体活动的减少有关[23]。此外, 老年病人通常存在 CVD 患病经历, 而此类疾病常会导致血管内膜受损, 从而导致 VTE 的风险增加。本研究中大约有 37.64% 的卵巢癌患者具有心血管病史, 经多因素分析发现, 年龄是卵巢癌病人术前出现 VTE 的独立危险因素。

近些年来, 一些研究报道了有关卵巢癌患者术前 VTE 的危险因素。Kodama 等人的研究显示卵巢癌患者术前 VTE 的发生率为 20.2%, PE 的发生率为 8.8%, 他们的研究证实了大量腹水是卵巢癌患者术前 VTE 的独立危险因素[24]。Liang 等人的研究显示, 卵巢癌患者术前 VTE 的发生率为 13.4%, D-二聚体水平和大量腹水被认为是术前出现 VTE 的独立危险因素[25]。此和本次研究发现大致相符。

近几年有研究报道了新辅助化疗与卵巢癌患者 VTE 发生相关[26]。Greco 等人的研究结果证实, 约有 50% 的患者是在新辅助化疗期间确诊[27]。然而由于样本量受限, 本研究并未将新辅助化疗作为相关危险因素纳入分析。

恶性肿瘤能够通过多种途径促进 VTE 的发生, 而 VTE 的发生对肿瘤的进展、迁移也存在影响。恶性肿瘤组织因子表达高、长速快且血供丰富, 并且能够浸润周围组织, 使患者体内形成高凝状态。凝血的过程产生的纤维蛋白和凝血酶能够对肿瘤细胞与血管内皮细胞生成 VEGF 施以有效刺激, 加速肿瘤新生血管的产生, 由此使得肿瘤生长与转移速度提高[19]。此外, 不少研究报道了肿瘤的在分子层面的基因突变, 证实其在血栓形成和肿瘤发生、转移等方面共同作用, 其中包括 p53、TF、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等[28] [29]。

本次研究是单中心小样本的回顾性研究, 某些危险因素如新辅助化疗, 受到样本量的限制没有进行分析。其次, 我们的患者大多为晚期患者, 症状明显, 数据可能具有一定的偏向性。因此, 未来有必要开展大规模前瞻性研究来验证我们的结果, 从而达到指导临床实践的目的。

综上所述, 本次研究表明了 VTE 是卵巢癌患者在术前的常见并发症之一, 肿瘤直径、D-二聚体、病理类型、CA125 与病理分期是卵巢癌病人在术前出现 VTE 的危险因子, 其中 D-二聚体、肿瘤分期和病理类型对于手术前的卵巢癌患者及早发现血栓形成具有临床诊断意义。适时监测以上各种指标有助于早期发现卵巢癌患者血栓形成, 对于术前 VTE 发病风险高的卵巢癌患者应进行更为有效的预防处理, 这对改善卵巢癌患者的预后具有重要的意义。

## 基金项目

1) 中国抗癌协会——恒瑞 PARP 抑制剂肿瘤研究基金(CETSDHRCORP252008); 2) 山东大学荣祥再生医学基金项目(No. 2019SDRX-21); 3) 济南市科学计划项目(202019161)。

## 参考文献

- [1] Khorana, A.A., *et al.* (2006) Thromboembolism in Hospitalized Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 484-490. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.8877>
- [2] Korte, W. (2008) Cancer and Thrombosis: An Increasingly Important Association. *Supportive Care in Cancer*, **16**, 223-228. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0376-y>
- [3] Sørensen, H.T., Mellemkjaer, L., Olsen, J.H. and Baron, J.A. (2000) Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*, **343**, 1846-1850. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012213432504>
- [4] Glassman, D., Bateman, N.W., Lee, S., *et al.* (2022) Molecular Correlates of Venous Thromboembolism (VTE) in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*, **14**, 1496. <https://doi.org/10.3390/cancers14061496>
- [5] Strøm Kahr, H., Christiansen, O.B., Juul Riddersholm, S., *et al.* (2021) The Timing of Venous Thromboembolism in

- Ovarian Cancer Patients: A Nationwide Danish Cohort Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 992-1000. <https://doi.org/10.1111/jth.15235>
- [6] Satoh, T., Oki, A., Uno, K., *et al.* (2007) High Incidence of Silent Venous Thromboembolism before Treatment in Ovarian Cancer. *British Journal of Cancer*, **97**, 1053-1057. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603989>
- [7] 张佳佳, 张易. 卵巢癌伴肺栓塞患者术前溶栓结合新辅助化疗的护理[J]. 上海护理, 2016, 16(6): 59-61.
- [8] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.09.032>
- [9] Lee, A.Y. and Levine, M.N. (2003) Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation*, **107**, I17-I21. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC>
- [10] Dunbar, A., Bolton, K.L., Devlin, S.M., *et al.* (2021) Genomic Profiling Identifies Somatic Mutations Predicting Thromboembolic Risk in Patients with Solid Tumors. *Blood*, **137**, 2103-2113. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007488>
- [11] Zhu, C., Xu, Z., Zhang, T., *et al.* (2021) Updates of Pathogenesis, Diagnostic and Therapeutic Perspectives for Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Journal of Cancer*, **12**, 2295-2316. <https://doi.org/10.7150/jca.53395>
- [12] Ye, S., Yang, J., Cao, D., *et al.* (2015) Characteristic and Prognostic Implication of Venous Thromboembolism in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A 12-Year Retrospective Study. *PLOS ONE*, **10**, e0121818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121818>
- [13] Abu Saadeh, F., Norris, L., O'Toole, S., *et al.* (2013) Tumour Expression of Tissue Factor and Tissue Factor Pathway Inhibitor in Ovarian Cancer-Relationship with Venous Thrombosis Risk. *Thrombosis Research*, **132**, 627-634. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.016>
- [14] Anglesio, M.S., George, J., Kulbe, H., *et al.* (2011) IL6-STAT3-HIF Signaling and Therapeutic Response to the Angiogenesis Inhibitor Sunitinib in Ovarian Clear Cell Cancer. *Clinical Cancer Research*, **17**, 2538-2548. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3314>
- [15] Gi, T., Yamashita, A., Aman, M., *et al.* (2021) Tissue Factor Expression and Tumor-Infiltrating T Lymphocytes in Ovarian Carcinomas and Their Association with Venous Thromboembolism. *Pathology International*, **71**, 261-266. <https://doi.org/10.1111/pin.13074>
- [16] Matsuo, K., Hasegawa, K., Yoshino, K., *et al.* (2015) Venous Thromboembolism, Interleukin-6 and Survival Outcomes in Patients with Advanced Ovarian Clear Cell Carcinoma. *European Journal of Cancer*, **51**, 1978-1988. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.012>
- [17] Zhou, Q., Zhu, C., Shen, Z., *et al.* (2020) Incidence and Potential Predictors of Thromboembolic Events in Epithelial Ovarian Carcinoma Patients during Perioperative Period. *European Journal of Surgical Oncology*, **46**, 855-861. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.01.026>
- [18] Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Culakova, E., *et al.* (2008) Development and Validation of a Predictive Model for Chemotherapy-Associated Thrombosis. *Blood*, **111**, 4902-4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
- [19] Carrier, M., Le Gal, G., Bates, S.M. and Wells, P.S. (2008) D-Dimer Testing Is Useful to Exclude Deep Vein Thrombosis in Elderly Outpatients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **6**, 1072-1076. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03007.x>
- [20] Habu, Y., Mitsushashi, A., Hanawa, S., *et al.* (2021) High Prevalence of Pulmonary Embolism Prior to Cancer Therapies in Patients with Ovarian and Endometrial Cancers Detected by Contrast-Enhanced CT Using D-Dimer as an Index. *Journal of Surgical Oncology*, **124**, 106-114. <https://doi.org/10.1002/jso.26471>
- [21] Swier, N. and Versteeg, H.H. (2017) Reciprocal Links between Venous Thromboembolism, Coagulation Factors and Ovarian Cancer Progression. *Thrombosis Research*, **150**, 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.12.002>
- [22] Marinho, A., Fernandes, G., Carvalho, T., *et al.* (2008) Nontuberculous Mycobacteria in Non-AIDS Patients. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, **14**, 323-337. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30241-5](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30241-5)
- [23] Heit, J.A., Ashrani, A., Crusan, D.J., *et al.* (2017) Reasons for the Persistent Incidence of Venous Thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, **117**, 390-400. <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0509>
- [24] Kodama, J., Seki, N., Fukushima, C., *et al.* (2013) Elevated Preoperative Plasma D-Dimer Levels and the Incidence of Venous Thromboembolism in Japanese Females with Gynecological Cancer. *Oncology Letters*, **5**, 299-304. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.970>
- [25] Liang, S., Tang, W., Ye, S., *et al.* (2020) Incidence and Risk Factors of Preoperative Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism in Patients with Ovarian Cancer. *Thrombosis Research*, **190**, 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.02.019>
- [26] Chokshi, S.K., Gaughan, J.P. and Krill, L. (2022) Incidence and Patient Characteristics of Venous Thromboembolism during Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **53**, 202-207. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02511-6>



- [27] Greco, P.S., Bazzi, A.A., McLean, K., *et al.* (2017) Incidence and Timing of Thromboembolic Events in Patients with Ovarian Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Obstetrics & Gynecology*, **129**, 979-985. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001980>
- [28] Magnus, N., Garnier, D. and Rak, J. (2010) Oncogenic Epidermal Growth Factor Receptor Up-Regulates Multiple Elements of the Tissue Factor Signaling Pathway in Human Glioma Cells. *Blood*, **116**, 815-818. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-250639>
- [29] Falanga, A., Panova-Noeva, M. and Russo, L. (2009) Procoagulant Mechanisms in Tumour Cells. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **22**, 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.009>