

## Plazma D-Dimer Düzeyinin Yüksek Dereceli Seröz Over Kanseri Olan Olgularda Prognostik Verilerle Olan İlişkisi

The Relationship between Plasma D-Dimer Level and Prognostic Factors in Cases with High-Grade Serous Ovarian Cancer

Nazlı TOPFEDAİSİ ÖZKAN<sup>1</sup>, Nezaket KADIOĞLU<sup>2</sup>, Burcu TİMUR<sup>3</sup>, Mehmet Mutlu MEYDANLI<sup>4</sup>

### ÖZ

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Kanser hastalarında özellikle ileri evrede, venöz tromboembolizm yokken bile hemostatik aktivasyona bağlı hiperkoagülasyon ve artmış fibrinoliz sıklıkla gözlenir. Bu çalışma ile yüksek dereceli seröz karsinom olgularında operasyon öncesi ölçülen plazma d-dimer düzeyinin klinik önemi ve prognostik değerini incelemeyi amaçladık. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde 2013-2017 tarihleri arasında primer yüksek dereceli seröz over kanseri (HGSK) tanısı alan ve operasyondan önceki 15 gün içinde D-dimer testi yapılan 142 hasta dahil edildi. Tanı anındaki yaş, tedavi öncesi plazma D-dimer düzeyi, asit varlığı, rezidüel tümör, CA125 seviyesi, FIGO evresi ve demografik bilgileri karşılaştırıldı. Ortalama yaşları 55.25 ±10.84 olan hastaların 52'sinde (%36,6) normal, 90'ında (%63,4) D-dimer seviyeleri yüksek olarak saptandı. D-dimer düzeyi yüksek olan ve olmayan olgularda 60 yaş sınır alındığında anlamlı farklılık saptanmazken, D-dimer düzeyi yüksek olan olgularda FIGO evresi (III-IV) daha yüksek olup (p<0,001) masif asit varlığı (p<0,001) ve rezidü tümör görülme olasılığı daha yüksek bulundu (p<0,001). Tümör yükü ve anjiyogenez ile ilgili sitokinler olan interlökin 6, serum vasküler endotelial büyüme faktörü (SVEGF) ve platelet vasküler endotelial büyüme faktörü (PDEGF) ile plazma D-dimer seviyesi arasında pozitif korelasyonun varlığını gösteren çalışmalar; pıhtılaşma aktivasyonu ve fibrinoliz ile tümör anjiyogenezi, invazyon, progresyon ve metastatik yayılım arasında bir korelasyonun varlığını göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre HGSK hastalarında yüksek plazma D-dimer düzeyleri ileri evre hastalık ve yüksek rezidü hastalık yükü ile ilişkili gözükmektedir. Kolay ölçülebilir bir parametre olması nedeni ile klinik uygulamada kullanılabilir bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** D-dimer düzeyi, Yüksek dereceli seröz over kanseri, hiperkoagülasyon, fibrinoliz

### ABSTRACT

Ovarian cancer is the leading cause of cancer-related death among gynecological cancers. Hypercoagulation and fibrinolysis increase due to hemostatic activation are frequently observed in advanced stages. We aimed to examine the clinical prognostic value of plasma D-dimer levels measured before the operation in high-stage serous ovarian cancer cases. We conducted a retrospective analysis of 142 patients who had diagnosed with high-grade serous ovarian cancer (HGSC) between 2013-2017 at the Gynecological Oncology Clinic of Dr.Zekai Tahir Burak Training Hospital. Age at diagnosis, pre-treatment plasma D-dimer level, presence of ascites, residual tumor, CA125 level, FIGO stage, and other demographic information were obtained. The mean patient age was 55.25 ±10.84 year. The D-dimer level was normal in 52 (%36,6) patients and high in 90(%63,4) patients. While there was no significant difference when the age limit of 60 was taken in cases with and without high D-dimer levels. Patients with FIGO stage(III-IV) was higher in cases with high D-dimer levels(p<0.001), the presence of massive ascites(p<0.001) and residual tumor. was found to be more likely to occur with high D-dimer levels(p<0.001). A positive correlation has been shown between the cytokines related to tumor burden and angiogenesis, interleukin 6, serum vascular endothelial growth factor (SVEGF), platelet vascular endothelial growth factor (PDEGF) and plasma D-dimer level in previous studies and more evidence suggests the existence of a correlation between coagulation activation and fibrinolysis and tumor angiogenesis, invasion, progression, and metastatic spread. According to the results of our study, high plasma D-dimer levels in HGSK patients seem to be associated with advanced disease and high residual disease burden. Since it is an easily measurable parameter, it suggests that it is a marker that can be used in clinical practice.

**Key Words:** D-dimer levels, High-grade serous ovarian cancer, hypercoagulation, fibrinolysis

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Eğitim Planlama Kurulundan 2018/28 numaralı izin alınmıştır.*

<sup>1</sup> Op. Dr. Nazlı Topfedaisi Özkan, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, Liv Hospital, drnazliozkan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9399-0637

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi. Nezaket Kadioğlu, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Yüksek İhtisas Üniversitesi, nzk81@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5285-9277

<sup>3</sup> Op.Dr. Burcu Timur, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drburcu@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8769-5949

<sup>4</sup> Prof. Dr. Mehmet Mutlu Meydanlı, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, Medical Park Hastanesi, mmmeydanli@gmail.com, ORCID:0000-0001-6763-9720

İletişim / Corresponding Author:

Nazlı Topfedaisi Özkan

e-posta/e-mail:

drnazliozkan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 28.12.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2022

## GİRİŞ

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir<sup>1</sup>. Yüksek gradeli seröz over kanserleri (HGSK), over kanserleri içinde en sık görülen ve en agresif seyirli histolojik alt tip olup, olguların yaklaşık %70-90'nını oluşturmaktadır<sup>2,3</sup>. Tanı anında hastalığın ileri evre olması ve standart platin bazlı kemoterapiye karşı direnç hastalığın mortalitesinin yüksek olmasının temel bulgularındandır<sup>4</sup>. Bu nedenle klinik sonuçları iyileştirmek için hastalığın erken tanısı ve daha agresif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyacak hastaların tespit edilmesi önemlidir. Kanser antijen 125 (ca 125) tanı ve takipte en sık kullanılan moleküler belirteçtir ve sınır değer olarak >35 U/mL tanımlanmıştır<sup>5</sup>. Ancak myoma uteri, endometriozis, pelvik enflamatuvar hastalık gibi diğer jinekolojik patolojiler ile, karaciğer, akciğer ve pankreas kanseri gibi diğer kanserlerde de ca 125 değeri yüksek olmaktadır<sup>6,7</sup>. Pozitif prediktor değerinin düşük olması ve hastalığın

prognozu ile ilgili düşük değeri olması nedeni ile tanı ve takipte prediktif değeri olabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kanser dokularının oluşmasında ve ilerlemesinde hemostatik sistem önemli rol oynamaktadır. Kanser hastalarında özellikle ileri evrede, venöz tromboembolizm yokken bile hemostatik aktivasyona bağlı hiperkoagülasyon ve fibrinoliz artışı sıklıkla gözlenir<sup>8</sup>. Plazma D-dimerleri endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile oluşur ve koagülasyon aktivitesini günümüzde en iyi gösteren laboratuvar belirteçtir<sup>9</sup>. Yapılan çalışmalar, plazma D-dimer düzeylerinin çeşitli kanser türlerinde tümör evresi ve prognozu ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir<sup>10,11</sup>. Literatürde over kanserinde D-dimer düzeyinin klinik değerini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur<sup>12-15</sup>.

Bu çalışmada HGSK olgularında operasyon öncesi ölçülen plazma D-dimer düzeyinin klinik önemi ve prognostik değerini incelemeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOT

Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamıza Dr Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde 2013-2017 tarihleri arasında primer over kanseri tanısı tanısıyla opere edilen ve yüksek dereceli seröz over kanseri tanısı alan ve operasyondan önceki 15 gün içinde D-dimer testi yapılan 142 hasta dahil edildi. Etik kurul onayı 12/02/2018 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Eğitim Planlama Kurulundan 2018/28 numaralı izin ile alındı ve tüm hastalara çalışma için aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Neo-adjuvan kemoterapi alan, kanama ve pıhtılaşma bozukluğu, diseminat intravasküler koagülasyon, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik ve otoimmün hastalık öyküsü, kalp yetmezliği, ikincil malignitesi olan hastalar ile antikoagülan tedavi ve son 3 ay içinde hormonal terapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. D-dimer seviyeleri,

kantitatif bir immünoturbidimetrik test ile ölçüldü ve normal eşik değeri hastanemiz referans değerlerine göre 0.5 mg /L alındı. D-dimer 0.0-0.5 mg/L normal değeri olarak kabul edildi ve hastaların D-dimer düzeyleri normalin altı ve üstü olarak kategorize edildi. Tanı anındaki yaş, tedavi öncesi plazma D-dimer düzeyi, asit varlığı, rezidüel tümör, CA125 seviyesi, FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evresi ve diğer demografik bilgilere hasta dosyalarından ve patoloji verilerinden ulaşıldı.

### İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (sürüm 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Klinikopatolojik özellikler Fisher'in Exact testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizler, binominal lojistik

kullanılarak gerçekleştirildi. Klinik parametrelerden tanı yaşı (<60 yaş >60 yaş), tedavi öncesi plazma D-dimer seviyesi (<0.5 mg/L vs ≥0.5mg/L), masif asit varlığı, rezidüel tümörler (1 cm'den büyük çapta,

evet- hayır), CA125 düzeyi (<200 vs. 200 U/mL) ve FIGO evresi (I/II ile III/IV; FIGO 2014) ki kare testi kullanılarak analiz edildi. p değeri 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Toplam 142 HGSK tanısı ile opere edilen hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama hasta yaşı 55.25 ±10.84 idi. D-dimer düzeyi 52 (%36,6) hastada normal, 90 (%63,4) hastada yüksek bulundu. Hastaların demografik verileri Tablo-1'de gösterilmiştir. D-dimer düzeyleri düşük ve yüksek olan hastalar arasında klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırıldığı analiz bulguları Tablo-2'de

gösterilmiştir. D-dimer düzeyi yüksek olan ve olmayan olgularda 60 yaş sınır alındığında anlamlı farklılık saptanmazken, D-dimer düzeyi yüksek olan olgularda FIGO evresi (III-IV) daha yüksek olup (p<0,001) masif asit varlığı (p<0,001) ve rezidü tümör görülme olasılığı daha yüksek bulundu (p<0,001)

**Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Karakteristik Özellikleri**

Değişken	
Tanı anındaki yaş (ortalama, ±std)	55.25 ±10.84
FIGO evresi hasta sayısı (%)	
I	38 (%24,5)
II	28 (%18,1)
III	68 (%43,9)
IV	8 (%5,2)

**Tablo 2. Hastaların Klinik /Patolojik Verileri İle Plazma D-Dimer Düzeyleri (<0.5 Mg/L Vs ≥0.5 Mg/L) Arasındaki İlişki**

Değişken	Hasta Sayısı	D-dimer <0.5mg/l	D-dimer ≥0.5 mg/L	p
Yaş (yıl)				
<60	99	34	65	N/S
≥60	43	18	25	
Masif asit				
Var	107	38	69	p<0,001
Yok	35	14	21	
Rezidü tümör				
Var	58	5	53	p<0,001
Yok	84	47	37	
FIGO evresi				
I/II	66	31	35	p<0,001
III/IV	76	21	55	
CA-125 U/mL	142	823±144 U/mL	11145±233U/mL	N/S

Kanser hücrelerinin, birçok yoldan hemostazı aktive ederek, düşük dereceli yaygın damar içi pıhtılaşma veya venöz tromboembolizm gibi pıhtılaşma aktivasyon

bozukluklarını indüklediği bilinmektedir<sup>15-17</sup>. Yapılmış çalışmalarda çeşitli kanser türlerinde hemostatik belirteçler ile tümör evresi ve prognoz arasında ilişki

bildirilmiştir<sup>18-21</sup>. Ayrıca, artan sayıda kanıt, pıhtılaşma aktivasyonu ve fibrinolitik ile tümör anjiyogenezi, invazyon, progresyon ve metastatik yayılım arasında bir korelasyonun varlığını göstermektedir<sup>19-25</sup>. D-dimer, intravasküler fibrin oluşumu ve bozulmasını gösteren ve preoperatif hastalarda sıklıkla değerlendirilen bir parametredir. Tümör yükü ve anjiyogenez ile ilgili sitokinler olan interlökin 6, serum vasküler endotelial büyüme faktörü (SVEGF) ve platelet vasküler endotelial büyüme faktörü (PDEGF) ile plazma D-dimer seviyesi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir<sup>26</sup>. Chen ve ark. 49 over kanseri hastası ve 192 endometriozis hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada, kanser olan olgularda ortalama plazma D-dimer düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuştur<sup>11</sup>. Başka bir çalışmada evre II-IV olan 134 epitelyal over kanseri hastası değerlendirilmiş, tedavi öncesi plazma D-dimer seviyeleri yüksek olan olguların venöz tromboemboli varlığı ve

tümör evresinden bağımsız olarak daha kötü genel sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Onbeş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, over kanserinde D-dimer seviyesi ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, alt grup analizinde plazma D-dimer seviyesi ileri evre (FIGO evre III/IV) hastalıkta, erken evre hastalığa göre (FIGO evre I/II) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>27</sup>.

Mevcut çalışmamızın sonuçları birçok yönden önceki çalışmaların sonuçlarıyla benzer olsa da, çalışmamız sadece yüksek dereceli seröz epitelyal over kanseri olgularını değerlendirdiği için diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, sınırlı hasta sayısı ve retrospektif olarak dizayn edilmiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Bu sınırlamalara rağmen, bulgularımız literatürde bu konudaki az sayıdaki veriye ek bilgiler sağlamaktadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçlarına göre HGSK hastalarında yüksek plazma D-dimer düzeyleri ileri evre hastalık ve yüksek rezidü hastalık yükü ile ilişkili gözükmektedir. Kolay ölçülebilir bir

parametre olması nedeni ile klinik uygulamada kullanılabilir bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlarımızın daha fazla hasta sayısının dahil edildiği çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay, J, Soerjomataram, I, Dikshit, R, Eser, S, Mathers, C, Rebelo, M, Parkin, D. M, Forman, D. and Bray, F. (2015). "Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012." *International Journal of Cancer*, 136 (5), E359-86.
2. Kurman, R. J. and Shih, I.-M. (2016). "The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded." *The American Journal of Pathology*, 18 (6), 733-747. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.11.011>
3. Koshiyama, M, Matsumura, N. and Konishi, I. (2017). "Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening." *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 7 (1), 1-5. <https://doi.org/10.3390/diagnostics7010012>
4. Cooke, S. L. and Brenton, J. D. (2011). "Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer". *The Lancet. Oncology*, 12 (12), 1169-1174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70123-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70123-1)
5. Ogata, Y, Heppelmann, C. J, Heppelmann, C. J, Charlesworth, M. C, Madden, B. J, Miller, M. N, Kalli, K. R, Cliby, W. A, Bergen, H. R, Saggese, D. A. and Muddiman, D. C. (2006). "Elevated Levels of Phosphorylated Fibrinogen-Alpha-Isoforms and Differential Expression of Other Post-Translationally Modified Proteins in The Plasma of Ovarian Cancer Patients." *Journal of Proteome Research*, 5 (12), 3318-3325. <https://doi.org/10.1021/pr060344+>
6. Ogata, Y, Heppelmann, C. J, Heppelmann, C. J, Charlesworth, M. C, Madden, B. J, Miller, M. N, Kalli, K. R, Cliby, W. A, Bergen, H. R, Saggese, D. A. and Muddiman, D. C. (2006). "Elevated Levels of Phosphorylated Fibrinogen-Alpha-Isoforms and Differential Expression of Other Post-Translationally Modified Proteins in The Plasma of Ovarian Cancer Patients." *Journal of Proteome Research*, 5 (12), 3318-3325. <https://doi.org/10.1021/pr060344+>
7. Miralles, C, Orea, M, España, P, Provencio, M, Sánchez, A, Cantos, B, Cubedo, R, Carcereny, E, Bonilla, F. and Gea, T. (2003). "Cancer Antigen 125 Associated with Multiple Benign and Malignant Pathologies." *Annals of Surgical Oncology*, 10 (2), 150-154. <https://doi.org/10.1245/aso.2003.05.015>
8. Sakurai, M, Matsumoto, K, Goshō, M, Sakata, A, Hosokawa, Y, Tenjimbayashi, Y, Katoh, T, Shikama, A, Komiya, H, Michikami, H, Tasaka, N, Akiyama-Abe, A, Nakao, S, Ochi, H, Onuki, M, Minaguchi, T, Yoshikawa, H. and Satoh, T. (2017). "Expression of Tissue Factor in Epithelial Ovarian Carcinoma Is Involved in the Development of Venous Thromboembolism." *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 27 (1), 37-43. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000848>

9. Varol A, Köktürk N, Kılıç H, Aydoğdu M, Ekim NN. (2012). "The Role of Quantitative D-Dimer Levels in The Follow-Up and Differential Diagnosis of Pulmonary Thromboembolism and Community- Acquired Pneumonia." *Turk J Med Sci*, 42, 639-47.
10. Lin, Y, Liu, Z, Qiu, Y, Zhang, J, Wu, H, Liang, R, Chen, G, Qin, G, Li, Y. and Zou, D. (2018). "Clinical Significance of Plasma D-Dimer And Fibrinogen in Digestive Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *European Journal of Surgical Oncology : The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 44 (10), 1494-1503. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.052>
11. Zhu, L Liu, B, Zhao, Y, Liu, L, Yang, C, Yang, Y. and Zhong, H. (2014). "High Levels of D-Dimer Correlated with Disease Status and Poor Prognosis of Inoperable Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab." *J Cancer Res Ther*, 10, 246-51.
12. Chen, L, Wang, X, Shu, J, Xu, S, Wu, Q. and Yu, Y. (2019). "Diagnostic Value of Serum D-Dimer, CA125, and Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Differentiating Ovarian Cancer and Endometriosis." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 147 (2), 212–218. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12949>
13. Sakurai, M, Satoh, T, Matsumoto, K, Michikami, H, Nakamura, Y, Nakao, S, Ochi, H, Onuki, M, Minaguchi, T. and Yoshikawa, H. (2015). "High Pretreatment Plasma D-dimer Levels Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Ovarian Cancer Independently of Venous Thromboembolism and Tumor Extension." *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 25 (4), 593-598. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000415>.
14. Kawaguchi, R, Furukawa, N. and Kobayashi, H. (2012). "Cut-off Value of D-Dimer for Prediction of Deep Venous Thrombosis Before Treatment in Ovarian Cancer." *Journal of Gynecologic Oncology*, 23 (2), 98-102. <https://doi.org/10.3802/jgo.2012.23.2.98>
15. Liu, P, Wang, Y, Tong, L, Xu, Y, Zhang, W, Guo, Z. and Ni, H. (2015). "Elevated Preoperative Plasma D-Dimer Level is A Useful Predictor of Chemoresistance and Poor Disease Outcome for Serous Ovarian Cancer Patients." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 76 (6), 1163-1171. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2900-y>
16. Khorana, A. A. and Fine, R. L. (2004). "Pancreatic Cancer and Thromboembolic Disease." *The Lancet. Oncology*, 5 (11), 655–663. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01606-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01606-7)
17. Koldas, M, Gummus, M, Seker, M, Seval, H, Hulya, K, Dane, F, Kural, A, Gumus, A, Salepci, T. and Turhal, N. S. (2008). "Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer." *Clinical Lung Cancer*, 9 (2), 112-115. <https://doi.org/10.3816/clc.2008.n.017>
18. Kawai, K. and Watanabe, T. (2014). "Colorectal Cancer And Hypercoagulability." *Surgery Today*, 44 (5), 797-803. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0606-5>
19. Tsimafeyeu, I. V, Demidov, L. V, Madzhuga, A. V, Somonova, O. V. and Yelizarova, A. L. (2009). "Hypercoagulability As A Prognostic Factor For Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, 28, 30. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-30>
20. Altıay, G, Ciftci, A, Demir, M, Kocak, Z, Sut, N, Tabakoglu, E, Hatipoglu, O. N. and Caglar, T. (2007). "High Plasma D-Dimer Level is Associated with Decreased Survival in Patients with Lung Cancer." *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 19 (7), 494–498. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.04.002>
21. Dirix, L. Y, Salgado, R, Weytjens, R, Colpaert, C, Benoy, I, Huget, P, van Dam, P, Prové, A, Lemmens, J. and Vermeulen, P. (2002). "Plasma Fibrin D-Dimer Levels Correlate with Tumour Volume, Progression Rate and Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer." *British Journal of Cancer*, 86 (3), 389-395. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600069>
22. Ay, C, Dunkler, D, Pirker, R, Thaler, J, Quehenberger, P, Wagner, O, Zielinski, C. and Pabinger, I. (2012). "High D-Dimer Levels Are Associated with Poor Prognosis in Cancer Patients." *Haematologica*, 97 (8), 1158–1164. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054718>
23. Im, J. H. Fu, W, Wang, H, Bhatia, S. K. Hammer, D. A, Kowalska, M. A. and Muschel, R. J. (2004). "Coagulation Facilitates Tumor Cell Spreading in the Pulmonary Vasculature during Early Metastatic Colony Formation." *Cancer Research*, 64 (23), 8613-8619. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2078>
24. Caine, G. J, Stonelake, P. S, Lip, G. Y. H. and Kehoe, S. T. (n.d.). "The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate." *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 4 (6), 465-473. <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900263>
25. Bluff, J. E, Brown, N. J, Reed, M. W. R. and Staton, C. A. (2008). "Tissue Factor, Angiogenesis and Tumour Progression." *Breast Cancer Research : BCR*, 10 (2), 204. <https://doi.org/10.1186/bcr1871>
26. Dirix, L. Y, Salgado, R, Weytjens, R, Colpaert, C, Benoy, I, Huget, P, van Dam, P, Prové, A, Lemmens, J. and Vermeulen, P. (2002). "Plasma Fibrin D-Dimer Levels Correlate with Tumour Volume, Progression Rate and Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer." *British Journal of Cancer*, 86 (3), 389-395. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600069>
27. Wu, J, Fu, Z, Liu, G, Xu, P, Xu, J. and Jia, X. (2017). "Clinical Significance of Plasma D-Dimer in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis." *Medicine*, 96 (25), e7062. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007062>