

OVER TÜMÖRLERİNDE MALİGNİTE POTANSİYELİNİN BELİRLENMESİNDE SERUM D-DİMER DÜZEYLERİNİN ROLÜ

(The Importance of Serum D-Dimer Levels in Evaluation of Malignity Potential of Ovarian Tumors)

Mukadder Tayhan*, Ahmet Çetin**, Pınar Çilesiz Göksedef*, Hüsnü Görgeç***, Murat Apı*

Özet

Kanser hastalıklarında, hiperkoagülasyon ve trombotik komplikasyonların görülme oranı artmıştır. Tromboz, malignitenin sık bir komplikasyonu olup, kanser hastalarındaki ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Uzun yıllardır kanser hastalarındaki koagülasyon sistem aktivasyonu ilgi kaynağı olmuştur. Over tümörlerinde, koagülasyon aktivasyon belirteçlerinden D-dimer düzeylerinin, malign-benign ayırımındaki yerini incelemeyi amaçladık. Çalışmaya 42 adneksiyal kitleli hasta dahil edildi. Malign over tümörlü olgularda (n=17) D-dimer düzeylerinin ortalaması (1313 ng/ml), benign over tümörlü olguların (n=25) D-dimer ortalamasından (165 ng/ml) yüksek olarak tespit edildi ($p<0.0001$).

Adneksiyal kitleli hastaların değerlendirilmesinde serum D-Dimer düzeyleri benign malign ayırımında belirteç olabilir gibi gözükse de daha geniş serilere ihtiyaç vardır. Hastalığın tedavi, prognoz ve takibi için kullanımı ise yeni çalışma konusu olacaktır.

Anahtar kelimeler: D-dimer, fibrinolizi, over tümörü

Summary

The incidence of hypercoagulability and thrombotic complications is increased in cancer disease. Thrombosis is a commonly seen complication of malignity and it is the second cause of death in cancer patients. For long periods of time many interest have been focused on the activation mechanisms of coagulation system activation in cancer disease. In this paper we aimed to investigate the relationship between level of d-dimer which is well known activated coagulation marker and benign or malign events. There are 42 patients which had adnexial mass. In the group which had malignity (n=17) the mean serume d-dimer level is higher (1313 ng/ml) than the group that had benign etiology (n=25, 165 ng/ml) ($p<0.0001$).

Although determining the levels of d-dimer seems to be a helpful method while differentiating malign or benign etiology in the patients with adnexial mass, studies that have large number of patients are needed to verify. The relationship of d-dimer and curability, prognosis and follow up procedures would be the subjects of future studies.

Key words: D-dimer, fibrinolysis, ovarian cancer

* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uzman

** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Klinik Şefi

*** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Klinik Şef Muavini

GİRİŞ

Kanser hastalarının tromboembolik hastalığa yatkınlığı ilk olarak 1865 yılında Armand Trousseau tarafından tariflenmiştir ⁽¹⁾. O zamandan itibaren de kanserli hastalardaki, değişik klinikler yelpazesinde ortaya çıkabilen koagülasyon-fibrinoliz sistem bozuklukları ilgi çekmiş, değişik çalışmalara konu olmuştur. Kanserde koagülasyon ve fibrinoliz sistemleri arasındaki dengedeki bu bozukluk, koagülasyon ve fibrinoliz sistemleri marker seviyelerindeki değişikliklerle gösterilebilir. Maligniteli hastalarda tedavi öncesi çalışmalarda, fibrinoliz aktivasyonu yüksek D-Dimer düzeyleri ile ortaya koymuştur ⁽²⁻⁶⁾. Plazmin aracılıklı lizis ile pıhtıdan D-dimer salınımı, fibrin oluşumunun ve lizisin spesifik bir göstergesidir.

Bu çalışmada over tümörlerinde, koagülasyon aktivasyon belirteçlerinden D-dimer düzeylerinin, malign-benign ayırımındaki yerini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 2004 Ocak - 2004 Temmuz arasında 42 adneksiyal kitleli hasta dahil edildi. Operasyon öncesi hastalardan ön kol venöz kandan örnekleme alındı. Çalışmaya antikoagülan ve oral kontraseptif kullanan veya organ yetmezliği olan hastalar dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak yaş uyumlu 12 olgu çalışmaya alındı. Preoperatif olarak D-dimer düzeyleri Sigma diagnostic auto D-Dimer kiti kullanılarak polystrone mikropartikül aglütinasyon ölçümü yöntemiyle, Sigma Amelung 200 cihazında kantitatif D-Dimer ölçümleri yapıldı.

Hastaların patolojilerine yönelik operasyon yapıldıktan sonra kesin patolojik tanılarına ulaşıldı. Bütün istatistiksel analizler Windows altında çalışan SPSS 11 (Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Olguların %40.4'ü malign patolojiye (n=17), %59.6'sı ise benign patolojiye sahipti (n=25). Malign over tümörlü olguların 15'i (%88.2) epitelyal, 2'si (11,8) germ hücreli over tümörü idi. Malign over tümörlü olguların 4'ü (%23.5) erken evre, 13'ü (%76.5) ileri evre olarak saptandı. Benign over tümörlerinin 9'u (%36) basit kist, 5'i (%20) matür kistik teratom, 3'ü (%12) endometriyoma, 8'i (%32) ise seröz kistadenom olarak tespit edildi. Malign over tümörlü olgularda D-dimer düzeylerinin ortalaması 1313 ng/ml (74-5000), benign over tümörlü olguların D-dimer ortalaması 165 ng/ml (63-1078), kontrol grubunun ise 110 ng/ml (74-258) olarak tespit edildi. Malign over tümörlü olguların serum D-dimer düzeyi ortalamaları, benign over tümörlü olguların ve kontrol grubunun D-dimer düzeyi ortalamalarından istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.0001$) (Tablo 1). Benign grubun D-dimer düzeyi ortalamaları ile kontrol grubunun D-dimer düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.137$). İleri evre over tümörü olan 13 olgunun D-dimer düzeyi 1524 ng/ml, erken evre over tümörü tespit edilen 4 olgunun ise 627 ng/ml olarak tespit edildi.

Tablo 1. Malign ve benign over tümörü ve kontrol grubunda serum D-dimer düzeyi ortalamaları

	D-dimer (ng/ml)
Malign (n=17)	1313*(74-5000)
Benign (n=25)	165 ** (63-1078)
Kontrol (n=14)	110 (74-258)

*Malign grubun D-dimer ortalamaları, benign grup ve kontrol grubunun D-dimer ortalaması karşılaştırmasında $p<0.0001$

**Benign grubun D-dimer ortalaması, kontrol grubu ortalaması karşılaştırmasında $p>0.05$

TARTIŞMA

Malign over tümörlü hastalar, benign over tümörlü hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek D-dimer düzeylerine sahiptir. Malign hücreler büyük miktarda prokoagülan ve fibrinoliz aktivatörü salgırlar. Bir fibrinoliz aktivatörü olan plazminojen aktivatör plazminojenin plazmine dönüştürülmesinde rol alır ⁽⁷⁾. Plazmin lokal fibrinolize ve bunun sonucunda fibrin içinde D-dimer fragmanlarının lizisine neden olur. Kanser hücrelerinin bu özelliği ekstrasellüler matrikste metastatik potansiyelleri ile ilişkilidir ⁽⁸⁾. Başka jinekolojik tümörlerde ve over tümörlerinde D-dimer düzeylerindeki artış daha evvel yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir ^(5,9,10).

Over tümörlerinde benign malign ayrımında D-dimer ve CA 125'in eşit sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu sonucuna varan çalışmalar mevcuttur ^(9,11). Ancak bizim çalışmamızda CA 125 düzeyi ile korelasyon vaka sayısı azlığı nedeniyle dikkate alınmamıştır. Henüz tümörün evresi ile D-dimer seviyesi korelasyonu ortaya koyan bir çalışma olmasa da bizim için merak konusu olmuştur. Vaka sayısındaki azlık nedeni ile istatistiksel olarak gösterilemese de ileri evre over tümörlerinde D-dimer düzeyi ortalamaları, erken evre olgulara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Erken ve ileri evre over kanserlerde D-dimer ve diğer hemostaz parametrelerinin sürvi ile olan ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, D-dimer, fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF) ve antitrombin III (AT III) seviyeleri yüksek olan grupta daha kötü sürvi olduğu tespit edilmiştir ⁽¹²⁾. Böylelikle bu parametrelerin prognostik marker olabileceği ancak daha geniş serilere gereksinim olduğu belirtilmiştir.

Mirshahi ve ark. over kanserli hastalarda D-dimer düzeyi ile tümör boyutu ve serum CA 125 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki göstermiştir ⁽¹³⁾. Aynı çalışmacı iyi prognoza sahip grupta kemoterapi esnasında CA 125 düzeyinde ve D-dimer düzeylerinde azalma tespit etmiştir. Kemoterapinin koagülasyon/ fibrinoliz sistemine direkt etkisi halen karanlıktır.

Sonuçta malign over tümörlü hastalarda D-dimer düzeyinde, değişen koagülasyon/fibrinoliz dengesine bağlı olarak bir artış izlenmektedir. Bu primer tümörün invazyon ve metastazında rol oynayabilir. D-dimer düzeylerinin benign malign ayrımındaki yeri, evre ile ilişkisi, prognozun belirlenmesindeki değeri ve tedaviyle oluşabilecek değişimlerden bahsetmek için daha geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolorens. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris, London. *New Sydenham Society* 1865; 3: 94
2. Wersch van MJM, Peters C, Ubachs JMH. Hemostasis in benign and malignant gynaecological tumors: a pilot study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33:225-9
3. Edwards CM, Warren J, Armstrong L, Donnelly PK. D-dimer: a useful marker of disease in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1404-5
4. Olt GJ, Greenberg C, Synan I, Coleman RE, Clarke-Pearson D. Preoperative assessment of fragment D-dimer as a predictor of postoperative venous thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:772-5
5. Gaducci A, Baicchi U, Marrai R, Facchini V, Del Bravo B, Fosella PV, Fioretti P. Pretreatment plasma levels of fibrinogen, D-dimer (DD), and von Willebrand factor (vWF) in patients with operable cervical cancer: influence of surgical pathological stage, tumor size, histologic type, and lymph node status. *Gynecol Oncol* 1992; 49: 354-8
6. Van Duijhoven EM, Lustermaas FAT, van Wersch JWW. Evaluation of coagulation/fibrinolysis balance in patients with colorectal cancer. *Haemostasis* 1993; 23: 168-72
7. Dvorak HF. Abnormalities of hemostasis in malignant disease. In Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW, editors. Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice, 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993:1238-50
8. Schmitt M, Harbeck N, Thomssen C, Wilhelm O, Magdolen V, Reuning U, Ulm K, Höfler H, Janicke F, Graeff H. Clinical impact of plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis: prognostic relevance and target for therapy. *Thromb Haemost* 1997; 78: 285-96
9. Den Ouden M, Ubachs JMH, Stoot JEGM, Van Wersch JWW. Thrombin-antithrombin III and D-dimer plasma levels in patients with benign or malignant ovarian tumors. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 555-60
10. Gaducci A, Biacchi U, Marrai R, Del Bravo B, Fosella PV, Facchini V. Pretreatment plasma levels of Fibrinogen-A(FPA), D-dimer (DD), and von Willebrand Factor (vWF) in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 352-6
11. Gaducci A, Biacchi U, Marrai R, Ferdeghini M, Bianchi R, Facchini V. Preoperative evaluation of D-dimer and CA 125 levels in differentiating benign from malignant ovarian masses. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 197-202
12. Koh SC, Khalil R, Lim FK, Ilancheran A, Choolani M. The association between fibrinogen, von Willebrand Factor, antithrombin III, and D-dimer levels and survival outcome by 36 months from ovarian cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006 Jan;12(1):3-8
13. Mirshahi SS, Puja de Lauraine E, Soria C, Mirshahi M, Fretault J, Bernadou A, Soria J. D-dimer and CA 125 levels in patients with ovarian cancer during antineoplastic therapy. Prognostic significance for success of anti cancer treatment. *Cancer* 1992; 69: 2289-92