

Serum D-dimer düzeyi mide kanserli hastalarda sağkalım için prognostik bir faktör olabilir

Serum D-dimer level may be a prognostic factor for survival in patients with gastric cancer

Saadettin KILIÇKAP¹, Turgut KAÇAN¹, Orhan KIRBIYIK², Nalan Akgül BABACAN¹, Birsen YÜCEL³, Mehmet Fuat EREN³
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, Sivas

Giriş ve Amaç: Yüksek serum D-dimer seviyesi kolorektal ve meme kanserli hastalarda prognozla ilişkilidir. Mide kanserli hastalarda D-dimer düzeyinin prognostik önemi tartışmalıdır. Bu çalışmada tanı anındaki serum D-dimer düzeyinin mide kanseri için prognostik değeri araştırılmıştır. **Gereç ve yöntem:** Hasta verileri retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edildi. Demografik veriler ve patolojik bulgular kaydedildi. Karsinoembriyonik antijen ve D-dimer düzeyleri kategorize edildi. **Bulgular:** Toplam 44 hastanın verileri analiz edildi. Tüm hastalarda tanı anında ortalama karsinoembriyonik antijen 2,1 ng/dL (0,45-201) ve D-dimer 358 ng/dL (130-7361) idi. Yüksek karsinoembriyonik antijen düzeyi metastaz ve evre ile ilişkili idi (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,021$). Tanı anındaki D-dimer ile cinsiyet, T ve N status, evre, Eastern Cooperative Oncology Group performans statusu ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında bir ilişki bulunamadı. Başlangıç karsinoembriyonik antijen düzeyi sağkalım için prognostik bir faktör olarak bulunamazken, D-dimer yüksekliği mide kanserli hastalarda sağkalım için kötü prognostik bir faktördü ($p=0,024$). **Tartışma:** D-dimer yüksekliği mide kanserinde kötü prognostik bir faktör olabilir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, d-dimer, karsinoembriyonik antijen, prognoz

GİRİŞ

Kanser tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ve en sık ölüme sebep olan ikinci hastalıktır (1). Kanserli hastalarda aynı zamanda kanserin kendisi veya kanser tedavisine ikincil ortaya çıkan komorbid durumlar nedeniyle de önemli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir.

Mide kanseri ülkemizde en sık görülen kanserlerden biridir (2). Ancak ülkemizde hastaların çoğu genellikle ileri evrede tanı almaktadır. Mide kanserli olgularda tanı evresi, lenf nodu tutulumu, tümörün yerleşim yeri gibi çok sayıda prognostik faktör tanımlanmakla birlikte sağkalımı etkileyen yeni prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır.

D-dimer düzeyi trombotik hastalarda ve yaygın damar içi pıhtılaşması olan hastalarda sıklıkla yükselmektedir. Aynı zamanda bazı kanser hastalarında da tromboz izlenmemesine rağmen D-dimer düzeyinin yüksek olduğu ifade edilmektedir (3). Özellikle kolorektal kanser gibi bazı kanser türlerinde D-dimer düzeyinin prognostik önemi olduğu ortaya konmuştur (4,5). Mide kanserinde D-dimer düzeyinin prognoz ile ilişkisini gösteren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada

Background and Aims: High serum D-dimer level associates with prognosis in patients with breast and colorectal cancer. The prognostic value of serum D-dimer level in gastric cancer is unclear. In this study, we evaluated the prognostic value of D-dimer level in gastric cancer. **Materials and Methods:** The patients' data were retrospectively obtained from the hospital records. The demographic parameters and pathological findings of the patients were recorded. Serum carcinoembryonic antigen and D-dimer levels at the time of diagnosis were categorized as normal or high. **Results:** A total of 44 patients were included in our study. At the time of diagnosis, the median carcinoembryonic antigen and D-dimer levels were 2.1 ng/dl (0.45-201) and 358 ng/dl (130-7361), respectively. High carcinoembryonic antigen was associated with stage and metastatic disease ($p=0.001$ and $p=0.021$). There were no associations between serum D-dimer level and sex, T and N status, stage, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, or lymphovascular invasion. At the initial diagnosis, high serum D-dimer level was a prognostic factor for survival in patients with gastric cancer, but not serum carcinoembryonic antigen level ($p=0.024$). **Conclusions:** Elevated serum D-dimer levels may be a poor prognostic factor in gastric cancer.

Key words: Gastric cancer, D-dimer, carcinoembryonic antigen, prognosis

D-dimer düzeyinin mide kanseri için prognostik olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Onkoloji Merkezi'nde takip ve tedavi edilen mide kanserli hastalarda serum D-dimer düzeyi ile hastalık ilişkili faktörler ve sağkalım arasındaki ilişki irdelenmeye çalışıldı. Bu nedenle hasta dosyaları ve hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler yanı sıra, tümör lokalizasyonu, çapı, lenf nodu tutulumu, diferansiyasyonu, metastaz varlığı, evre gibi hastalık ilişkili faktörler kaydedildi. Hastaların performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası ile değerlendirildi. Hastalara ait tanı anındaki tam kan sayımı, total biyokimya, karsinoembriyonik antijen (CEA) (Normal: 0-5 ng/dL), CA 19-9 (Normal: 0-33 ng/dL) gibi tümör belirleyicileri ve tanı anındaki D-dimer düzeyi (Normal: 0-232 ng/dL) değerleri kaydedildi. Trombozu olan ve antikoagülan tedavi verilen hastalar çalış-

ma dışı bırakıldı. CEA ve D-dimer düzeyleri normalin altı ve üstü olarak kategorize edildi. Sağkalım verileri için hastaların ölüm veya son kontrol tarihleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 15.0 veri tabanına yüklendi. Sıklık tablosu yanı sıra, veriler ki-kare testi, Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Tüm veriler çift yönlü olarak değerlendirildi ve $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 2009-2011 tarihleri arasında bölümümüze başvuran, verileri yeterli, mide kanseri tanısı almış toplam 44 hasta alındı. D-dimer için verisi tam olan 44 hastanın verileri analiz için uygun bulundu. Hastaların 33'ü (%75) erkek ve 11'i (%25) kadın idi. Olguların %73'ünde ($n=32$) mide tümörü distal yerleşimli idi. En sık izlenen performans statusu ECOG 1 idi ($n=30$, %68). En sık görülen evre %48 ($n=21$) ile evre 3 idi. Onbeş olgu (%34) tanı anında metastatik idi. Tüm hastalarda tanı anında ortalama CEA 2,1 ng/dL (0,45-201) ve D-dimer 358 ng/dL (130-7361) idi.

Yüksek CEA düzeyi metastaz ve evre ile ilişkili idi. Metastatik olgularda CEA düzeyi anlamlı derecede daha yüksek idi ($p=0,001$). Aynı zamanda evre arttıkça CEA düzeyi daha yüksek oranda artmış bulundu ($p=0,021$). Diğer tüm faktörlerle arasında ilişki bulunamadı.

Tanı anındaki D-dimer ile cinsiyet, T ve N status, evre, ECOG performans statusu ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 1). Ancak tanı anındaki serum CEA ve D-dimer düzeyi arasında sınırdan anlamlılık düzeyin-

Table 1. Mide kanserli olgularda D-dimer seviyesi ile ilişkili faktörler

		D-dimer n (%)		p
		Normal	Yüksek	
Cinsiyet	Kadın	1 (9)	10 (91)	0,118
	Erkek	11 (33)	22 (67)	
Lokalizasyon	Distal	11 (92)	21 (66)	0,216
	Proksimal	1 (8)	11 (34)	
Nod	Negatif	2 (20)	4 (16)	0,893
	Pozitif	8 (80)	21 (84)	
Evre	1	2 (17)	1 (3)	0,236
	2	2 (17)	3 (9)	
	3	6 (50)	15 (47)	
	4	2 (17)	13 (41)	
ECOG PS	0	9 (75)	21 (66)	0,263
	1	2 (17)	9 (28)	
	>1	1 (8)	2 (6)	
LVI	Negatif	2 (25)	8 (35)	0,610
	Pozitif	6 (75)	15 (65)	
CEA	Normal	10 (100)	15 (68)	0,044
	Yüksek	0 (0)	7 (32)	

LVI: Lenfovasküler invazyon. CEA: Karsinoembriyonik antijen. ECOG PS: Eastern cooperative oncology group performans skoru.

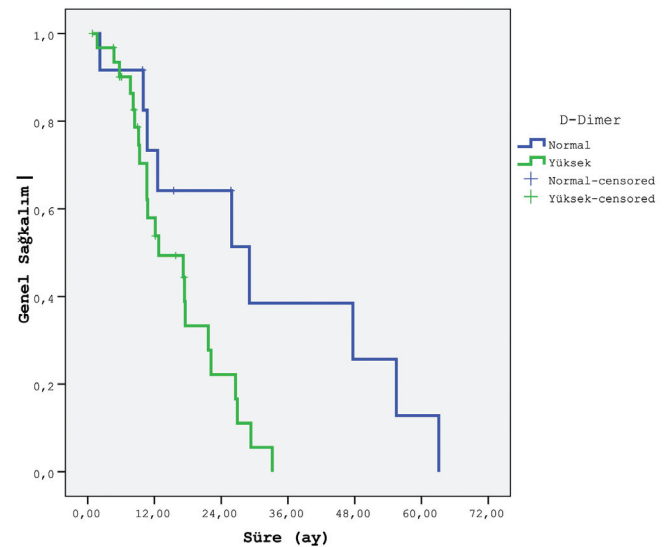
de bir ilişki izlendi ($p=0,044$). CEA düzeyi yüksek olan tüm olgularda D-dimer düzeyi yüksek bulundu.

Başlangıç CEA düzeyi sağkalım için prognostik bir faktör olarak bulunamazken, D-dimer yüksekliği sağkalım için kötü prognostik bir faktördü ($p=0,024$). Sağkalım eğrisi Şekil 1'de gösterildi.

TARTIŞMA

Kanser ve hemostaz arasındaki ilişki deneysel ve klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (6). Kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde, metastatik kanserleri olanların ise %90'ın üzerinde pıhtılaşma ve fibrinolitik sisteminde anormallik bulunmaktadır (7). Bu sistemdeki aktivasyon değişiklikleri tromboemboli olmadan da kanser hastalarında olabilmektedir. Koagülasyon sisteminde trombin oldukça önemli bir enzimdir ve fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlar. Trombosit ve tümör hücrelerinin etkileşimi trombosit-fibrin-tümör hücresi agregatlarının oluşmasına, bu da adezyona neden olur. Bu süreç tümör hücresi büyümesi ve tümör hücresi canlılığı ve metastatik yayılım ile devam eder (8, 9). Buna ek olarak, fibrin yıkım ürünlerinin kuvvetli anjiyojenik özellikleri bulunmaktadır (10). Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer düzeyleri kanser, hamilelik ve enfeksiyöz hastalarda yükselmektedir. Son çalışmalar da, yüksek D-dimer düzeylerinin kanserli hastalarda venöz tromboemboli oluşumu için prediktif olduğunu göstermektedir (11,12). Yüksek D-dimer düzeyleri sağkalım ve kanser mortalite riski ile ilişkilidir (13,14).

Tümör hücresi büyümesi, tümör hücresi canlılığı ve özellikle hematogen yolla metastatik yayılım açısından önemlidir (8-10). Son zamanlarda, yüksek D-dimer düzeylerinin kanserli



Şekil 1. Tanı anındaki D-dimer düzeyinin sağkalım ile olan ilişkisi.

hastalarda venöz tromboemboli oluşumu için prediktif olduğu, sağkalım ve kanser mortalitesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (3,11,12,15).

D-dimer düzeyinin yaşla birlikte arttığı, yaş artışının da kanser mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda D-dimer düzeyi ile yaş arasında ilişki bulunamadı. D-dimer düzeyi ile evre, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu (13) ve CEA arasında korelasyon yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (5). Çalışmamızda ise aralarında D-dimer ile

bahsi geçen değişkenler arasında bir ilişki saptanmadı. Venöz tromboemboli, metastatik yayılım, tümör büyümesi ve angiogenes ile fibrin yıkım ürünlerinin ilişkili olması, agresif tümör biyolojisinden kaynaklanabilmektedir.

D-dimer yüksekliği mide kanserinde kötü prognostik bir faktör olup, düşük sağkalım süresi ile ilişkilidir. Ancak çalışmamızda hasta sayısının az olması kısıtlayıcı bir faktör olarak düşünülebilir. Çalışma sonuçlarının daha fazla hasta sayısı olan çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Yılmaz HH, Yazihan N, Tunca D, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:10-6.
3. Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 2012; 97: doi:10.3324/haematol.2011.054718
4. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa H. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:388-94.
5. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;101:77-82.
6. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol* 2009;27:4821-6.
7. Kwon H, Oh SY, Lee S, et al. Plasma levels of prothrombin fragment F112, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008;8:2-7.
8. Malik G, Knowles LM, Dhir R, et al. Plasma fibronectin promotes lung metastasis by contributions to fibrin clots and tumor cell invasion. *Cancer Res* 2010;70:4327-34.
9. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2362-7.
10. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:332-6.
11. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4124-9.
12. Ay C, Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:S12-5.
13. Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, et al. Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *J Clin Oncol* 2000;18:600-8.
14. Batschauer AP, Figueiredo CP, Bueno EC, et al. D-dimer as a possible prognostic marker of operable hormone receptor-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:1267-72.
15. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
16. Schutgens RE, Haas FJ, Biesma DH. Reduced efficacy of clinical probability score and D-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:653-7.