

MİDE KANSERLERİNDE HASTALIĞIN EVRESİ İLE FİBRİNOJEN VE PLATELET SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr.Vedat KIRIMLIOĞLU *
Dr.Sezai YILMAZ *
Dr.Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ **
Dr.Bülent YILDIRIM ***
Dr.Cengiz ARA *
Dr.Ertuğrul ERTAŞ *
Dr. Musa AKOĞLU **

Birçok tümörde koagülasyon sisteminde aktivasyon söz konusudur. Bu durum cerrahi esnasında tromboembolik komplikasyon riskinin artmasına neden olur. Prospektif olarak gerçekleştirilen bu klinik çalışmada 25 mide kanseri olgusu incelendi (Grup I). Kontrol grubu olarak kanser dışı olgulardan oluşan 25 olgu çalışmaya dahil edildi (Grup II). Tüm olgularda fibrinojen ve platelet düzeyleri incelendi ve TNM sınıflandırmasına göre tümörün evresi ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Grup I'de fibrinojen düzeyi 534 mg/dL, Grup II'de 227 mg/dL ($p<0.05$); platelet düzeyi Grup I'de $273.400/mm^3$, Grup II'de $246.000/mm^3$ olarak bulundu ($p>0.05$). Mide kanserli olgularda evre arttıkça fibrinojen ve platelet düzeylerinde buna paralel artışlar saptandı ($p<0.05$). Klinik prospektif çalışmamızda mide kanserli olgularda, kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyinde anlamlı, platelet düzeyinde anlamlı olmayan artışlar saptandı. Tümörün evresi arttıkça hem fibrinojen, hem de platelet düzeyinde anlamlı artışlar saptandı. Çalışmanın sonucunda mide kanserli olgularda evreye bağımlı korelasyon gösteren hiperfibrinojenemi ve platelet sayısında artış saptandı. Mide kanserli hastalarda fibrinojen ve platelet seviyelerine bakılarak, tümör evresi dolayısıyla prognoz hakkında fikir ileri sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, fibrinojen, trombosit

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD
MALATYA
** Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği
ANKARA
* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD
MALATYA

The Relationship Between The Stage Of Gastric Carcinoma, Fibrinogen Levels And Platelet Counts

A hypercoagulable state is well recognized in association with malignant tumors and results in a greatly increased risk of thromboembolic disease during surgery in these patients. This study examines fibrinogen and platelet levels and attempts to correlate these with disease stage in patients with gastric carcinoma. Fibrinogen concentration and platelet counts were examined in a consecutive group of 25 patients with gastric carcinoma. All patients were staged according to UICC TNM classification. Fibrinogen concentration was significantly higher in patients with gastric carcinoma than in age and sex matched control patients with benign disease ($p<0.05$). Fibrinogen concentration and platelet count were higher in patients with greater depth of invasion ($p<0.05$). This study demonstrates significant increase in fibrinogen concentration in patients with gastric carcinoma and increased stages of the tumor correlates with increased fibrinogen concentration and platelet count. By investigating fibrinogen and platelet levels in patients with gastric carcinoma, an idea can be put forward about the stage or prognosis of the tumor.

Key words: Gastric carcinoma, fibrinogen, platelet

Yazışma Adresi:

Dr. Sezai YILMAZ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD
44069 MALATYA

Tel: 422 341 06 60/3707

Hiperkoagölasyon kanser olgularında iyi tanımlanmış bir olaydır. Bir çok tümörde koagölasyon sisteminde aktivasyon söz konusudur.¹ Gastrointestinal sistem kanserlerinin ileri evrelerinde fibrinojen ve platelet sayısında artışlar olduğu gözlenmiştir.^{2,3} Koagölasyon ve fibrinolizis kaskadındaki bu değışikliklerin mekanizması açık değildir. Bazı klinik çalışmalarda anti-koagölün maddelerin uygulanması ile malign hastalığın ilerlemesinde yavaşlama sağlanabileceğinden bahsedilmiştir.^{2,4} Mide kanseri olgularında fibrinojen ve platelet seviyelerinde artış⁵ veya hiçbir değışiklik olmadıđı⁶ yönünde çalışmalar mevcuttur. Mide kanserinin evresi ile fibrinojen seviyeleri arasında bir korelasyon olduğu da öne sürülmüştür.⁷

Bu prospektif çalışmada, mide kanseri olgularında fibrinojen ve trombosit seviyeleri ve tümörün evresi ile fibrinojen ve platelet değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi.

MATERYAL VE METOT

Yirmibeş mide kanseri olgusu (Grup I) çalışma kapsamına alındı. Primer hematolojik problemi olan, trombositopenik veya kanama öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgularda trombosit sayısı hematolojik otoanalizör (Coulter Counter STKS, USA) ile ölçüldü. Fibrinojen düzeyi ise nefelometrik yöntem (ALC 3000 Plus IL, USA) ile tespit edildi. Mide kanseri tanısı ultrasonografi (25 olgu), abdominal tomografi (18 olgu), mide-duodenum grafisi (20 olgu) ve özefagogastroduodenoskopi-biyopsi (25 olgu) ile doğrulandı. Tüm olgulardaki histopatolojik tanı adenokarsinomdu. Derin venöz trombus profilaksisi için düşük moleküler ağırlıklı heparin (Nadroparin Kalsiyum) kullanıldı ve hastalar postoperatif dönemde mobilize oluncaya kadar uygulanmaya devam edildi.

Rezeke edilen tüm piyesler histopatolojik olarak değerlendirildi, adenokarsinom tanısı doğrulandı ve TNM/R evreleme sistemine göre sınıflandırıldı.⁸ Aynı süre içinde kontrol grubu olarak seçilen 25 olguda (Grup II) (inguinal herni, safra kesesi taşı) aynı hematolojik çalışmaları yapıldı.

İstatistiksel analizler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann-Whitney U test-leri ile yapıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Mide kanseri (Grup I) olgularının 14'ü (% 56) erkek, 11'i (% 44) kadın olup, yaş ortalaması 52 olarak bulundu. Grup II olgularının ise 13'ü (%52) erkek, 12'si (%48) bayan olup yaş ortalaması 49 idi. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Mide kanseri olgularında ortalama fibrinojen düzeyi 534 ± 181 mg/dL, kontrol grubunda ise 227 ± 67 mg/dL olarak bulundu ($p < 0.05$), (Tablo 1). Fibrinojen düzeyi ile mide kanserinin evresi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Pearson korelasyon katsayısı 0.7165 ve istatistiksel anlamlılığı $p < 0.001$ olarak bulundu. Kruskal Wallis varyans analiz testi ile en az bir grubun fibrinojen ortalama değeri diğerlerinden farklı olarak bulundu. Bu farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını bulmak için Grup I'e ait evreler kendi aralarında ve Grup II ile tek tek karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma için Mann-Whitney U testi uygulandı. Sadece Evre I mide tümörü olguları ile kontrol grubu olgularının fibrinojen düzeyi ortalaması arasında fark bulunamayıp diğer tüm evrelerin birbirleri ve kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark saptandı (Tablo 2).

Grup I'de ortalama platelet sayısı $273\ 400 \pm 67\ 711/\text{mm}^3$, Grup II'de $246\ 600 \pm 58\ 784/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P = 0.362$) (Tablo 3). Kruskal-Wallis varyans analizine göre en az bir grubun platelet değerinin diğerinden farklı olduğu görüldü. Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için Grup I'e ait evreler kendi aralarında ve Grup II ile tek tek karşılaştırıldı. Mann-Whitney- U testi yapıldı. Evre II ile Evre III arasında, evre II ile kontrol grubu ve Evre III ile kontrol grubu arasında platelet düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Diğer tüm karşılaştırmalarda anlamlı fark saptandı (Tablo 4).

Tablo 1. Fibrinojen düzeyinin gruplara göre dağılımı

	Fibrinojen (mg/dL)	Hasta Sayısı
Grup 1	534 ± 181	25
Evre I	230 ± 80	3
Evre II	410 ± 60	5
Evre III	520 ± 80	8
Evre IV	710 ± 100	9
Grup 2	230 ± 70	25

$\chi^2 = 38.52$, Serbestlik derecesi=4 , $p < 0.001$

Tablo 2. Fibrinojen düzeylerinin evrelere göre Mann Whitney U testiyle karşılaştırılması

	Evre II	Evre III	Evre IV	Grup 2
Evre I	U=0.5 P=0.0121*	U=0.0 P=0.0121*	U=0.0 P=0.0091*	U=37.2 P=1.00
Evre II		U=6.5 P=0.045*	U=0.0 P=0.001*	U=3.0 P=0.001*
Evre III			U=5.5 P=0.0016*	U=0.0 P=0.0000*
Evre IV				U=0.0 P=0.0000*

(*P<0.05)

Tablo 3 : Gruplara göre platelet düzeylerinin istatistiksel dökümü

	Trombosit (/mm ³)	Hasta Sayısı
Grup 1	273400 ± 67711	25
Evre I	176667 ± 57730	3
Evre II	235000 ± 41830	5
Evre III	270000 ± 54510	8
Evre IV	330000 ± 47160	9
Grup 2	246600 ± 58784	25

$\chi^2 = 17.9961$, Serbestlik derecesi =4, $p = 0.362$

Tablo 4: Platelet düzeylerinin evrelere göre Mann Whitney U testiyle karşılaştırılması

	Evre II	Evre III	Evre IV	Grup 2
Evre I	U=0.0 P=0.035*	U=1.0 P=0.024*	U=0.0 P=0.0091*	U=9.0 P=0.032*
Evre II		U=12.5 P=0.284	U=3.0 P=0.007*	U=55.5 P=0.705
Evre III			U=15.0 P=0.046*	U=69.5 P=0.204
Evre IV				U=28.3 P=0.0005*

(*P<0.05)

TARTIŞMA

Hemostatik anomaliler kanser hastalarında oldukça sık görülür.⁹ Gastrointestinal sistem kanserlerinin ilerlemiş evrelerinde fibrinojen ve platelet seviyelerinde artışlar saptanmıştır.^{2,3} Ancak trombositopeni ve hipofibrinojenemi ile görülen akut dissemine intravasküler koagülasyonun gastrik tümörlerin ilk belirtisi olabileceği de öne sürülmüştür.¹⁰ Klinik prospektif

bir çalışma ile mide kanserinin evresi ile fibrinojen ve platelet düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmada fibrinojen düzeyleri mide kanseri grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Platelet düzeyleri her iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemesine karşın, evre arttıkça fibrinojen ve platelet düzeyinin ortalamalarında doğru orantılı bir artış saptanmıştır.

Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu tümör biyolojisinin önemli bir tarafını oluşturur. Altta yatan herhangi bir platelet patolojisi olmaksızın spontan venöz trombozisle başvuran hastaların % 10'unda 2 yıl içinde malign hastalık ortaya çıkmaktadır.¹ Lokal fibrin oluşumu ile trombin kuşağının akciğerin küçük hücreli karsinomunda tümör büyümesine sebep olabileceğini destekleyecek kanıt mevcuttur.¹¹ Ayrıca fibrinojen yarılanma ömrü aktif malignensiye sahip hastalarda daha kısadır.¹² Fibrin stabilize edici faktörler çoğu tümörlerde bulunur ve fibrinojen ile fibrin, tümör büyümesinde ve metastaz gelişiminde önemli bir rol oynar.¹³ Artmış fibrinojen seviyeleri kolorektal, meme ve akciğer kanserinde azalmış yaşam süresi ve hızlı tümör büyümesi ile beraberdir.¹¹ Gastrik karsinomlu hastalarda da fibrinojen seviyeleri tümör yayılımıyla ilişkilidir.¹³ Mevcut çalışmada tümörün evresi arttıkça fibrinojen ve platelet seviyelerinin artması bu fikri desteklemiştir. Bu patofizyolojik açıklamadan yola çıkılarak fibrin formasyonunun inhibisyonu, yeni fibrinojen tümör hücrelerine sunulana kadar tümör büyümesinin inhibisyonuyla sonuçlanabilir.¹⁴ Kanser olgularında koagülasyon-fibrinolizis kaskadındaki bu değişimlerin mekanizması açık değildir. Ancak koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki serin proteinaz inhibitörleri (serpin) tarafından modüle edilen hassas dengenin, malign hastalardaki plazma serpin seviyelerindeki değişikliklere bağlı bozulabileceği gösterilmiştir.¹⁵ Ayrıca tümörün ilerlemesi ile bağlantılı olarak koagülasyon sisteminin aktive olabileceği düşünülmüştür.

Koagülasyon anomalilerinin değişik tümör tipleri arasında, farklı olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Bir çalışmada, bir hemitoraksa sınırlı küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu ve dissemine küçük hücreli akciğer karsinomlu hastalarda aPTT yaşam süresinin bağımsız bir belirleyici iken, dissemine kolon kanserinde fibrinojen yaşam süresinin bağımsız bir belirleyicidir.¹¹

Birçok deneysel çalışma koagülasyon, fibrinolizis ve platelet reaktivasyonunun modülasyonunu amaçlayan farmakolojik girişimlerle kanser yayılımının azaltılabileceğini ortaya koymuş-

tur. Ayrıca bir çok klinik çalışmada Warfarin ve subkutan heparinle tedavi edilen hastalarda tümör yanıtı ve yaşam süresinde iyileşmeler bildirilmiştir.^{6,14} İnoperabl mide kanserli hastalarda tümör dokusundaki bazı enzimler ve kemoterapi yanıtı arasındaki ilişki gösterilmiştir.¹⁶ Bu konuyla ilgili olarak mide kanserli hastalarda fibrinojen ve platelet düzeyleri ile adjuvant tedavi protokolleri veya kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki araştırılması gereken diğer sorulardır.

Brugarolas ve arkadaşları kanser nedeni ile ölen olgularda tromboemboliyi araştırdılar ve 10 yıllık retrospektif araştırmalarında 507 olguyu incelediler. Laboratuvar incelemelerinde fibrinojen düzeyi yüksek bulunan 196 olgunun otopsisinde % 22 oranında trombus saptanırken, fibrinojen düzeyleri normal çıkan 308 olguda trombus oranı % 9 olarak bulundu. Aradaki fark belirgindi. Brugarolas ve arkadaşları ayrıca hiperfibrinojeneminin hızlı büyüyen tümörler ve yaygın hastalıkla birlikte olduğunu da öne sürdü.¹⁷ Sunulan çalışmada tümör evresi arttıkça fibrinojen ve platelet seviyelerinde artışlar görülmüş olup, bunun yaşam süresi üzerinde belirleyici bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Artmış fibrinojen seviyeleri dissemine intravasküler koagülasyonun subklinik kompanse formunun varlığını yansıtabilir. Kompanse veya dekompanse dissemine intravasküler koagülasyonun değişen dereceleri malignensili hastalarda mutattır.^{11,14,18,19} Fibrinojen aynı zamanda bir akut faz proteindir. Akut faz yanıtı, doku yaralanmasını takibeden sistemik uyumsal bir yanıtıdır ve koruyucu naturde olduğuna inanılır. Hepatositler akut faz protein sentezinin başlıca yeri olup, bu sentez albumin gibi diğer proteinlerin üretiminde azalma ile birlikte dir.

Klinik çalışmamızda mide kanserli olgularda fibrinojen ve platelet sayısının artıp artmadığını ve tümörün evreleri ile fibrinojen ve platelet düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmanın sonucunda mide kanserli olgularda fibrinojen değerlerinin arttığı ve tümör evresi ilerledikçe fibrinojen ile platelet sayısında doğru orantılı artışlar olduğu saptanmıştır.

Mide Kanserlerinde Hastalığın Evresi İle Fibrinojen Ve Platelet Sayısı Arasındaki İlişki

Mide kanserli hastalarda fibrinojen ve platelet seviyelerine bakılarak, tümör evresi veya prognoz hakkında bir fikir ileri sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, ten Cate JW. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.
2. Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, Henderson WG, Zacharski LR, Forman WB, Cornell CJ, Forcier RJ, O'Donnell JF, Headley E, et al. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 596-602.
3. Wayman J, O'Hanlon D, Hayes N, Shaw I, Griffin SM. Fibrinogen levels correlate with oesophageal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 185-8.
4. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ, Edwards RL, Headley E, Kim SH, O'Donnell JF, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study * 75. *Cancer* 1984; 53: 2046-52.
5. Yamamura T. Hematological disorders in patients with gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85: 675-85.
6. Abbasciano V, Guerra S, Reali MG, Guglielmini C. Pre-and postsurgery activation of blood coagulation in gastric and large bowel cancers: diagnostic, therapeutic and prognostic hints. *Oncology* 1990; 47: 261-6.
7. Abbasciano V, Tassinari D, Sartori S, Trevisani L, Arcudi D, Bianchi MP, Liboni A. Usefulness of coagulation markers in staging of gastric cancer. *Cancer Detect Prev* 1995; 19: 331-6.
8. Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, Hutter RUP, Scheibe O, Sobin LH, Wagner G. Stomach. In: *UICC TNM Atlas*. Berlin: Springer-Verlag 1989: 71-81.
9. Sun NC, McAfee VM, Hum GJ, Weiner JM. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part I. Coagulation studies. *Am J Clin Pathol* 1979; 71: 10-6.
10. Pasquini E, Gianni L, Aitini E, Nicolini M, Fattori PP, Cavazzini G, Desiderio F, Monti F, Forghieri ME, Ravaioli A. Acute disseminated intravascular coagulation syndrome in cancer patients. *Oncology* 1995; 52: 505-8.
11. Wojtukiewicz MZ, Zacharski LR, Moritz TE, Hur K, Edwards RL, Rickles FR. Prognostic significance of blood coagulation tests in carcinoma of the lung and colon. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 429-37.
12. Lyman GH, Bettigole RE, Robson E, Ambrus JL, Urban H. Fibrinogen kinetics in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1978; 41: 1113-22.
13. Hiramoto R, Bernecky J, Jurandowski J, Pressman D. Fibrin in human tumors. *Cancer Res* 1960; 20: 592-3.
14. Clifton EE, Agostino D. Cancer cells in the blood of stimulated colon cancer, resectable and unresectable: effect of fibrinolysin and heparin on growth potential. *Surgery* 1961; 50: 395-401.
15. Wojtukiewicz MZ, Rucinska M, Kloczko J, Dib A, Galar M. Profiles of plasma serpins in patients with advanced malignant melanoma, gastric cancer and breast cancer. *Haemostasis* 1998; 28: 7-13.
16. Koizumi W, Saigenji K, Nakamaru N, Okayasu I, Kurihara M. Prediction of response to 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) in patients with inoperable advanced gastric cancer by immunostaining of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor. *Oncology* 1999; 56: 215-22.
17. Brugarolas A, Mink IB, Elias EG, Mittelman A. Correlation of hyperfibrinogenemia with major thromboembolism in patients with cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 75-7.
18. Sato M. Hemostatic abnormalities of the patients with cancer. Clinical significance and fibrinolytic properties of the cancer tissues. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1983; 84: 471-87.
19. Asanuma Y, Sugai K, Akutsu Y, Mori K, Koyama K, Owada Y, Sato T. Coagulation studies in patients after abdominal surgery. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1986; 87: 307-14.