

ROLUL D-DIMERILOR ÎN APRECIEREA GRADULUI DE EXPRESIE A COAGULOPATIEI LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR

Ludmila Chistruga – medic-oncolog

Secția Mamologie-1, IMSP Institutul Oncologic

e-mail: ludmila_chistruga@yahoo.fr; tel: 022-85-26-48

Rezumat

Complicațiile tromboembolice însoțesc frecvent patologia oncologică, iar apariția acestora creează impedimente pentru tratamentul specific ulterior. Riscul complicațiilor tromboembolice este în concordanță directă în mai mare parte cu D-dimerii comparativ cu alți indici. În studiul prezentat, nivelul D-dimerilor în sânge a fost apreciat la 76 de paciente primar diagnosticate cu cancer al glandei mamare. A fost apreciat nivelul D-dimerilor în dependență de gradul de invazie a tumorii, gradul de avansare locoregională a procesului și forma de diferențiere. S-a ajuns la concluzia, că nivelul crescut al D-dimerilor la pacientele primar depistate cu cancer mamar deja indică existența microtrombilor și riscul sporit de complicații tromboembolice, în special, la pacientele cu proces tumoral local avansat și forma nediferențiată.

Cuvinte-cheie: cancer, complicații tromboembolice, coagulopatii

Summary. The role of D-dimer in The assessing of the degree of expression of coagulopathy in patients with breast cancer by determination of D-dimers.

Thromboembolic complications often accompany cancer pathology, and their appearance creates impediments to further specific treatment. The risk of thromboembolic complications is directly related with D-dimer compared with other indices. D-dimers are markers of coagulation cascade activity. In the present study, D-dimer level in blood was appreciated in 76 patients diagnosed with primary breast cancer. The D-dimer level was appreciated depending on the degree of invasion of the tumor, the degree of loco-regional progression and shape differentiation of the process. It was concluded that increased levels of D-dimer, detected in patients with primary breast cancer, already indicate the existence of microthrombi and the increased risk of thromboembolic complications, especially in patients with locally advanced tumor process and undifferentiated forms.

Key words: cancer, thromboembolic complications, D-dimers

Резюме. Установление степени выраженности коагулопатии у больных раком молочной железы через определение Д-димеров.

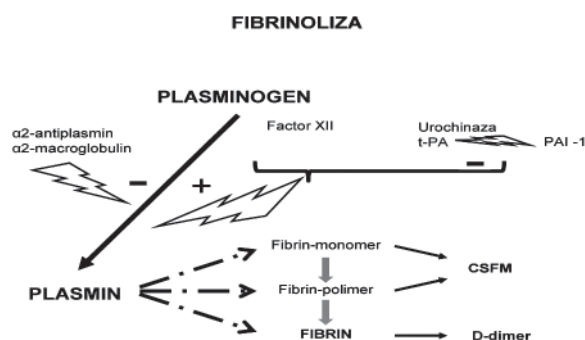
Тромбоэмболические осложнения часто сопровождают онкопатологию, а их появления создаёт препятствие для дальнейшего специфического лечения. Риск тромбоэмболических осложнений непосредственно связан в большей степени с Д-димерами по сравнению с другими показателями. В данном исследовании, уровень Д-димеров в крови был определён у 76 пациенток с первично выявленным раком молочной железы. Был определён уровень Д-димеров в зависимости от степени инвазии опухоли, степени распространения в региональные лимфоузлы и форма дифференциации. Было установлено, что повышенный уровень Д-димеров у пациенток с первично выявленным раком молочной железы уже свидетельствует о присутствии микротромбов и повышенной опасности тромбоэмболических осложнений, в частности у пациенток с местно-распространённым процессом и недифференцированной формой опухоли.

Ключевые слова: рак, тромбоэмболические осложнения, Д-димеры

Introducere. La pacienții oncologici se atestă 20% din totalitatea complicațiilor tromboembolice [5]. În cazul apariției acestor complicații, probabilitatea de a ajunge la supraviețuirea de un an este de trei ori mai mică comparativ cu pacienții fără astfel de complicații [3,7]. 50% din cazurile letale din oncologie sunt cauzate de complicații tromboembolice, iar la o treime din cei decedați tumora era rezectabilă și nu prezenta un pericol eminent pentru următoarele luni [8]. După cum a fost descris încă de R. Virchow, cauzele principale de formare intravasculară a trombilor este lezarea peretelui vascular, tendința spre hipercoagulare a sângelui și încetinirea fluxului san-

guin. Din aceste elemente ale triadei lui R. Virchow, anume hipercoagularea indusă de celulele tumorale reprezintă unul din factorii-cheie și un impact determinativ la pacienții oncologici [11,12]. Pe fondalul hipercoagulării deja existente la pacienții oncologici, factorii de risc precum imobilizarea de lungă durată, ce favorizează încetinirea fluxului venos, metodele de tratament aplicat (chimioterapia, hormonoterapia, operația), venipuncțiile frecvente, infecțiile, patologiiile concomitente induc complicațiile tromboembolice la această categorie de pacienți [1,2]. Activarea sistemului de hemostază este însoțită de apariția în circuitul sanguin a markerilor specifici, care reflectă gradul de mărire

a potențialului hemostatic al sângelui și probabilitatea dezvoltării complicațiilor tromboembolice, în special D-dimerii, antitrombina III, timpul de trombină, timpul de tromboplastină parțial activată, timpul de trombină Quick. Riscul complicațiilor tromboembolice este în concordanță directă în mai mare parte cu D-dimerii comparativ cu alți indici [4,6]. D-dimerii sunt markeri ai activării cascadei de coagulare. Aceasta se explică atât prin participarea sa la formarea trombinei, care se formează la activarea sistemului de hemocoagulare, cât și a plasminei – componenta de bază a fibrinolizei. Creșterea concentrației sanguine a D-dimerilor ne vorbește despre activarea fibrinolizei. Înainte de această inițiere, în sânge se intensifică cascada de coagulare. Concomitent, fibrina insolubilă începe a fi produsă în cantități excesive. Indicii D-dimerilor sunt influențați de așa factori ca dimensiunea trombului, timpul trecut de la debutul manifestărilor clinice până la începerea tratamentului anticoagulant și tratamentul anticoagulant propriu-zis. Dintre toți markerii de activare a hemostazei, doar D-dimerii au perioada de vitalitate cea mai lungă, de aproximativ 6 ore, ceea ce permite aprecierea lor cu o exactitate maximă [9,10].



Material și metode. Nivelul D-dimerilor în sânge a fost apreciat prin utilizarea kitului standard de teste imunologice DIMERTEST la 76 de pacienți primar diagnosticați cu cancer al glandei mamare, dintre care 69 pacienți cu carcinom invaziv (ductal și lobular) și 7 pacienți cu carcinom *in situ*. Această metodă este caracterizată prin sensibilitate înaltă.

Rezultate. Nivelul sanguin al D-dimerilor la pacienții cu carcinom invaziv este vădit mai mare, constituind în medie 2,18 mg/l (norma este de până la 0,5 mg/l). Prin comparație, la cele cu carcinom *in situ* este 0,19 mg/l. Concomitent, a fost atestată și o interdependență între nivelul plasmatic al D-dimerilor și afectarea metastatică a ganglionilor limfatici regionali la pacienții primar diagnosticați cu cancer mamar. Astfel, la pacienții cu stadiul clinic I-IIa nivelul mediu al D-dimerilor este 0,93 mg/l, iar în stadiile IIb-IIIb media este 2,26 mg/l, ce denotă mărirea evidentă a potențialului hemostatic al sângelui concomitent cu avansarea locoregională a procesului. Analiza datelor în dependență de gradul de diferențiere

re a tumorii relevă o tendință de coraport la pacienții cu cancer mamar. Astfel, în cazul tumorilor cu grad înalt de diferențiere (G1) nivelul plasmatic mediu al D-dimerilor este de 1,9 mg/l, cu gradul de diferențiere G2- 2,0 mg/l, iar cu G3- 3,9 mg/l.

Concluzii:

1. Nivelul crescut al D-dimerilor la pacienții primar depistate cu cancer mamar deja indică existența microtrombilor și riscul sporit de complicații tromboembolice. Trauma țesuturilor și a endoteliului vascular, cauzate de tratamentul neoadjuvant, poate mări riscul atât pentru complicații hemostatice, cât și de dezvoltare a metastazelor.

2. Pentru cancerul mamar nediferențiat este specifică mărirea evidentă a concentrației serice a D-dimerilor, ceea ce reflectă riscul crescut al complicațiilor tromboembolice în această formă de diferențiere.

Bibliografie

1. Abdelkefi A., Ben Othman T., Kammoun L. et al. (2004) *Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease: a randomized controlled trial.* Thromb. Haemost., 92: 654–661.
2. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. et al. (2003) *Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDE-NOX study.* Blood Coagul. Fibrinolysis, 14: 341–346.
3. Boccaccio C. *Cancer and blood coagulation* / C. Boccaccio, E. Medico // Cell. Mol. Life Sci., 2006. 63 (9).- 1024-1027.
4. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. (2005) *Malignancies, prothrombotic mutations, and risk of venous thrombosis.* JAMA, 293: 715–722.
5. Chew H.K., Wun T., Harvey D.J. et al. (2007) *Incidence of venous thromboembolism and impact on survival in breast cancer patients.* J Clin Oncol., 25: 70–76.
6. Elting L.S., Escalante C.P., Cooksley C. et al. (2004) *Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer.* Arch. Intern. Med., 164: 1653–1661.
7. Haddad T.F., Greeno E.W. (2006) *Chemotherapy-induced thrombosis.* Thromb Res., 118: 547–666.
8. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. (2007) *Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy.* J Thromb Haemost., 5: 632–634.
9. Prandoni P., Lensing A., Cogo A., et al. *The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis.* Ann Intern Med 1996; 125: 1-7.
10. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. (2005) *Cancer and venous thromboembolism.* Lancet Oncol., 6: 401–410.
11. Sallh S., Wan J.Y., Nguyen N.P. (2002) *Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics.* Thromb. Haemost., 87: 575–579.
12. *Venous thromboembolic disease, clinical practice guidelines in oncology.* J National Comprehensive Cancer Network. 2008; 6: 716–754.