

Gastrointestinal kanserlerde fibrinojenin belirleyici olarak değeri

Value of fibrinogen as a marker in gastrointestinal cancers

Dr. M. Kürşad TÜRKDOĞAN¹, Dr. Nevzat AKMAN¹, Dr. Muhterem ERCAN², Dr. İlyas TUNCER², Dr. Ekrem ALGÜN³

Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenterohepatoloji¹, Halk Sağlığı², Fizyoloji³ ABD, Van

ÖZET: Gastrointestinal kanserlerde bazı koagülasyon faktörlerinde artış ve venöz tromboza eğilim bildirilmiştir. Çalışmamızda mide özofagus ve pankreas kanseri teşhisleri konan toplam 24 vakada plazma fibrinojen düzeyleri araştırılmış ve özofagus kanseri grubunda anlamlı fibrinojen yüksekliği bulunmuştur ($p<0.01$). Pankreas kanserli iki hastada da fibrinojen düzeyleri yüksekti (9.52 ve 6.45 gr/l). Mide kanseri grubunda ise fibrinojen düzeyleri normal sınırlarda idi ($p>0.05$). Bu sonuçlar fibrinojenin bazı gastrointestinal kanserlerde marker olma özelliğini göstermekte ve daha geniş sayıda hasta gruplarında konunun araştırılmasını önemli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: **Fibrinojen, gastrointestinal kanserler**

SUMMARY: Increase of some coagulation factors and tendency to venous thrombosis have been reported in gastrointestinal cancers. In this study, plasma fibrinogen levels have been investigated in 24 patients with gastrointestinal cancer (esophageal, gastric and pancreatic cancer). Significant increase has been found in the esophageal cancer group ($p<0.01$). Plasma fibrinogen levels were also elevated in two pancreatic cancer patients (9.52 and 6.45 gr/l) but they were normal in gastric cancer patients. These results suggest that fibrinogen may be a useful tumor marker in some gastrointestinal cancers and further investigations are required in a large number of patients.

Key Words: **Fibrinogen, gastrointestinal cancers**

FİBRİNOJEN karaciğerde sentez edilen ve koagülasyon sisteminde fibrine dönüşerek fonksiyon gören bir plazma proteindir. Ayrıca normal trombosit fonksiyonu ve yara iyileşmesinde de rolü vardır. Fibrinojenin molekül ağırlığı 340.000'dir ve yapısında çift zincirli fibrinopeptidler yer alır. Organizmada fibrinojenin %75'i plazmada ve daha az oranda lenf dolaşımında bulunur ve hepatic lenfatikler aracılığı ile kan dolaşımına geçer. İmmunofloresan teknikle fibrinojenin varlığı birçok dokuda gösterilmiştir (1). Fibrinojen aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve infeksiyon hastalıklarında bakterilerden açığa çıkan pirojen ve diğer toksik ürünler lökositler aracılığı ile hiperfibrinogenemiye neden olur (2).

Malign hastalıklarda tromboembolik paraneoplastik sendromların ortaya çıkması iyi bilinen komplikasyonlardır. Özellikle müsin salgılayan adenokarsinomalarda hiperkoagü kanserli labiliteye bağlı gezici tromboflebit (Trousseau sendromu), yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC), non-bakteriyel trombotik endokardit gibi tromboembolik komplikasyonlar gözlenmiştir (3-5).

Bu çalışmada Van yöresinde yüksek oranda görülen gastrointestinal (başlıca mide ve özofagus) kanserlerde tümoral gelişimle paralel olarak plazma fibrinojen düzeylerinin artışının ve bir belirleyici olarak değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya 15 mide kanserli, 7 özofagus kanserli ve 2 pankreas kanserli toplam 24 hasta alınmıştır. Bu hastalardan 4 özofagus epidermoid kanserli hasta dışında hepsinin histopatolojik tipi adenokarsinoma idi. Plazma fibrinojen değeri hastaların venöz kanı santrifüje edildikten sonra koagülometre cihazında (Coulter IL MCL2) uygun kitlelerle ölçülmüştür. Plazma fibrinojenin normal düzeyi 1.44-5.03 gr/l kabul edilmiştir. Kontrol grubu olarak sağlıklı 30 kişide plazma fibrinojen ölçümü yapılmıştır. İstatistik olarak student-t testi ve Wilcoxon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastalarda venöz tromboz veya tromboflebiti düşündüren herhangi bir klinik veya laboratuvar bulgu mevcut değildi. Fibrinojenin akut faz reaktanı

olarak yükselmesine neden olabilecek başka bir hastalık (inflamasyon vs.) yoktu. Mide kanser grubunda ortalama plazma fibrinojen düzeyi: 2.92(1.07-7.57)gr/Lt, özofagus kanser grubunda: 4.78(1.53-6.55) gr/Lt ve kontrol grubunda: 1.88(1.48-2.80)gr/Lt idi. Mide kanser ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.094$, $p>0.05$). Özofagus kanser grubunda ise anlamlı bir fibrinojen yüksekliği bulundu ($p=0.007$, $p<0.05$). Pankreas kanser grubunda sadece iki hasta vardı ve plazma fibrinojen düzeyleri normalin üzerindeydi (9.52 ve 6.45 gr/Lt).

TARTIŞMA

Kanser olgularında %60 oranında tromboz ve koagülabilité artışı bildirilmiş ve hereditör veya akiz antitrombin III, protein C ve/veya S eksikliği; faktör I,V,VIII:C,IX ve XI artışları kaydedilmiştir(6). Gastrointestinal kanserlerin histopatolojik tipi genellikle adenokarsinomadır ve bunlarda tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Özellikle pankreas duktal adenokarsinomada % 5'den düşük oranda gezici yüzeysel tromboflebit varlığı bildirilmiştir (7,8). Gastrik kanserlilerde % 37 oranında alt ekstremité venöz trombozları gözlenmiştir(9). Bir araştırmada gastrik ve kolon kanserli hastaların serum fibrinojen, antitrombin III, fibrin yıkım ürünleri düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamış; preoperatif yüksek serum beta tromboglobulin düzeyinin postoperatif dönemde fibrinopeptid A düzeyi yüksekliği ile birlikte olması gastrik ve kolon kanserlerinin varlığı ve metastatik özellikleri ile ilişkili kabul edilmiştir (10). Fibrinopeptid A sınırlı ve metastatik gastrik kanserlerde CEA, GICA (Gastrointestinal kanserler associated antigen) gibi işaretleyicilere göre daha anlamlı yüksek bulunmuştur. Bir başka araştırmada, tedavi görmemiş kolon kanserli has-

talarda fibrinojen düzeyleri anlamlı artmış bulunmuş, fakat ciddi bir trombotik bulgu kaydedilmemiştir (11). İmmunohistoşimik yöntemle kolon kanser dokusunda plazminojen aktivatör inhibitör artışı ve tümör -konak dokusu birleşme yerinde fibrinojen immunreaktivitesi gözlenmiştir(12).

Hepatoselüler kanserlilerde antitrombin III, plazminojen ve fibrinolitik aktivitede azalma; disfibrinojenemi, kryofibrinojenemi ve des-gama-karboksi protrombinemi gibi anormal koagülasyon proteinlerinde artış kaydedilmiştir (13,14). Bunun yanında, histopatolojik incelemelerde hepatoselüler kanser dokusunda fibrinojen sentezi gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada fibrinojen yanında diğer koagülasyon proteinleri (antitrombin III, protrombin) ve eritropoetin sentezinde artış bildirilmiştir (16).

Çalışmamızda mide kanseri grubunda plazma fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik göstermemiştir ($p>0.05$). Özofagus kanser grubunda ise ilginç olarak fibrinojen düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Pankreas kanser grubunda sadece iki hasta vardı ve bunlarda da fibrinojen düzeyleri yüksekti (6.45 gr. ve 9.52 gr/Lt.). Literatürde de belirtildiği gibi pankreas kanser venöz tromboza eğilimin ve gezici tromboflebitlerin en sık kaydedildiği gastrointestinal kanser tipidir. Özofagus kanserinde plazma fibrinojenin yüksekliği ile ilgili yeterli literatür bilgisi mevcut değildir.

Sonuç olarak, fibrinojen bazı gastrointestinal kanserlerde belirleyici olma özelliği gösterebilir. Özofagus, Pankreas ve diğer gastrointestinal kanser gruplarında hastaların bu konuda araştırılması fibrinojenin bu özelliğini daha iyi aydınlatacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bithell TC. Blood coagulation. In: Lee GR, Bithell TC et al., Editors. Wintrobe's Clinical Hematology, 9th ed. Philadelphia. Lea Febiger 1993; 1:568-70.
2. Seligsohn U, Klein B. The effect of leucocyte extract on fibrinogen synthesis in rabbits. Thromb Res 1975; 7:17.
3. Bunn, Jr PA. Paraneoplastic syndromes. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, Editors. Cecil textbook of medicine, 19th ed. Philadelphia. Saunders 1992; 1:1033-34.
4. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood 1983; 63:14.
5. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. Medicine 1977; 56:1.
6. Glassman AB, Jones E. Thrombosis and coagulation abnormalities associated with cancer. Ann Clin Lab Sci 1994; 24: 1-5.
7. Dimagno EP. Pancreatic adenocarcinoma. In: Yamada T et al., Editors. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia. Lippincott company. 1991; 2:1893-1911.
8. Cello JP. Carcinoma of the pancreas. In: Sleisenger M, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal Disease, 5th ed. Philadelphia. Saunders 1993; 2:1682-94.
9. Zyrianov BN, Tsisik RM, Udut VV, Karpov AB. Venous thromboses of the lower extremities in stomach cancer patients. Sov Genet 1990; 36: 872-5.
10. 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. Microbiol Parazitol Epidemiol 1990; 47: 261-6.
11. Van Duijn EM, Lusterma FA, Van Wersch JW. Evaluation of the coagulation/fibrinolysis balance in patients with colorectal cancer. Haemostasis 1993; 23:168-72.

12. Buo L, Lyberg T, Jorgensen L et al. Location of plasminogen activator(PA) and PA inhibitor in human colorectal adenocarcinoma. *APMIS* 1993; 101(3):235-41.
13. Fiore L, Levine J, Deykin D. Alteration of hemostasis in patients with liver disease. In: Zakim D, Boyer T, Editors. *Hepatology, a textbook of liver disease*, second ed. Philadelphia. Saunders. 1990 ; 1:546-71.
14. Okuda K, Okuda H. Primary liver cell carcinoma. In: McIntyre N, Benhamou JP et al., Editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford University Press. 1991; 2:1019-53.
15. Callea F, Favret M, Marino C, Brisogotti M. Pathology of hepatocellular carcinoma. *J.Surg .Oncol. suppl.* 1993; 3P: 168-9.
16. Grieco A, De Stefano V, Cassano A et al. Hepatocarcinoma in cirrhosis. Is antithrombin III a neoplastic marker?. *Dig. Dis.Sci.* 1991; 36(7):990-2.