

*Originalni članci/
Original articles*

POREMEĆAJI KOAGULACIJE KRVI KOD
KARCINOMA PLUĆA I BENIGNIH
INFLAMATORNIH PLUĆNIH OBOLJENJA
COAGULATION DISORDERS IN LUNG
CANCERS AND BENIGN INFLAMMATORY
LUNG DISEASES

Vera Vukić

Correspondence to:

Dr Vera Vukić

11080 Zemun, Đorđa Pantelića 24,
E-mail: vukicvera31@gmail.com

Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa”, Beograd Odeljenje pul-
mologije sa bronhološkim odsekom Klinike za internu medicinu;
Odeljenje posebnih medicinskih usluga, Bežanijska kosa University
Hospital, Belgrade, Serbia

Ključne reči

Karcinom pluća, koagulacioni
poremećaji, benigna inflamatorna plućna
oboljenja

Key words

Lung cancer, coagulation disorders,
benign inflammatory lung diseases.

Sažetak

Radiografske, kliničke i biohemijske manifestacije pojedinih subakutnih i hroničnih benignih inflamatornih plućnih oboljenja mogu često predstavljati diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na karcinom pluća. Plućni karcinomi, u svojim okultnim, inicijalnim ili razvijenim fazama, često mogu biti asocirani sa poremećajem pojedinih biohemijskih parametara, neretko uzrokovanih i sekundarnim bakterijskim infekcijama. Praćenje vrednosti ovih parametara, uključujući i koagulacione, u kliničkom toku bolesti može biti značajno u prediktivnom i prognostičkom smislu. Mnogi citokini i adhezioni molekuli patogenetski su povezani sa brojnim manifestacijama plućnih karcinoma, ali i pojedinih hroničnih benignih inflamatornih plućnih oboljenja. Kod bolesnika sa nedovoljnom postterapijskom radiografskom i biohemijskom regresijom pneumoničnih senki, retikularnih i nodularnih zasenčenja, slike plućnog apscesa, fibroznih promena, parcijalne atelektaze, spontanog parcijalnog pneumotoraksa, ponekad smo i više puta ponavljali biopsiju bronha, kada inicijalni patohistološki (PH) nalaz nije sa sigurnošću mogao potvrditi prirodu bolesti. U našoj studiji, najmarkantniji koagulacioni poremećaji kod karcinoma pluća bili su: trombocitoza, povišenje vrednosti fibrinogena i D-dimera. Kod benignih inflamatornih plućnih oboljenja je, posle inicijalne antibiotske i/ili imunosupresivne terapije, bila znatno izraženija regresija svih navedenih poremećaja nego kod karcinoma pluća.

UVOD

Prema patohistološkim (PH) karakteristikama, u pulmološko – onkološkoj kliničkoj praksi, plućni karcinomi su podeljeni u dve osnovne grupe: mikrocelularni (*SCLC – Small cell lung cancers*) i nemikrocelularni (*NSCLC – Non small cell lung cancers*).

Karcinomi pluća neretko mogu radiografski im-
ponovati kao benigna inflamatorna plućna oboljenja
i pokazivati sliku pneumoničnih senki, retikularnih i
nodularnih zasenčenja, fibroznih promena, plućnog
apscesa, parcijalne atelektaze, spontanog parcijalnog
pneumotoraksa i dr, a ponekad mogu biti i radiografski
okultni. Ovakvi „skriveni” karcinomi obično su
centralno lokalizovani – u distalnom delu traheje,
na glavnoj karini ili početku principalnih bronha.
Naredne slike (1,2,3,4,5) prikazuju neke od oblika
radiografski „mimikrianih” karcinoma pluća.





Osim ovih radiografskih, indikaciji za bronhološkim ispitivanjem doprinose i brojne biohumoralne „mimikrije” – slične ili identične abnormalnosti pojedinih biohemijskih analiza kod inflamatornih benignih i malignih plućnih oboljenja, među njima i koagulacionih parametara. Regresija ili potpuna normalizacija vrednosti pojedinih patoloških biohumoralnih parametara posle inicijalne terapije (antibiotske i/ili imunosupresivne) može upućivati na benignu prirodu oboljenja, dok njihova perzistencija mora sugerisati sumnju na malignitet. Kod svake patološke radiografske slike pluća, koja posle sprovedene terapije sporo regredira ili perzistira, uz biohumoralne abnormalnosti, koje uključuju i koagulacione, neophodno je sprovesti dostupne bioptičke postupke (fiberoptičku bronhoskopiju, perkutanu aspiracionu iglenu biopsiju pod radioskopskom kontrolom, biopsiju parijetalne pleure).

Među koagulacionim poremećajima, najčešće su promenjene vrednosti: broja trombocita, protrombinskog (PT) ili parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTT), fibrinogena, protrombina, antitrombina, heparinskog kofaktora II, plazminogena, plazminogen-aktivator inhibitora-1 (PAI-1), α -2 antiplazmina, urokinazi sličnog plazminogen aktivatora (uPA), aktiviranog proteina C, kompleksa trombin-antitrombin III (AT-III), koagulacionih faktora II, VII, X, fibrin-degradacionih produkata (FDP)^(1,2). Većina autora akcentuje mikrocelularni karcinom pluća (SCLC) kao najčešći uzrok opisanih koagulacionih poremećaja, dok studija Unsala i sar. iz 2004. god. ne nalazi statistički značajne razlike u njihovoj incidenci kod ispitanika sa mikrocelularnim, skvamocelularnim ili adenokarcinomom pluća⁽³⁾. Najčešće koagulopatije kod plućnih neoplazmi su, prema Ferigno i sar., abnormalnosti D-dimera, AT-III, potom faktora VII, X i II. Ova grupa autora, kao i mnogi drugi, naglašavaju povezanost subkliničkih poremećaja koagulacije sa ranijim kliničkim stadijumima karcinoma⁽⁴⁾. Kod resektabilnih nemikrocelularnih karcinoma, kombinacija lokalnih hemostiptika i dalteparina se preporučuje u profilaksi tromboembolijskih komplikacija hirurške resekcije⁽⁵⁾.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno 2008-2010.g. u okviru subspecialističkog rada iz Pulmologije, u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa” u Beogradu. Ukupno je ispitano 70 bolesnika životne starosti 39-77 god. (prosečne starosti 58,7 god.). Radnu grupu (35 ispitanika) su činili bolesnici sa patološkim radiografskim i/ili CT (skenerskim) nalazom toraksa i patološkim biohumoralnim sindromom kod kojih je, na osnovu perzistencije ovih nalaza nakon sprovedene antibiotske i/ili imunosupresivne terapije, postavljena sumnja i patohistološki (PH) dokazan karcinom pluća. Kontrolnu grupu (35 ispitanika) su činili bolesnici sa patološkim radiografskim i/ili skenerskim (CT) nalazom toraksa i patološkim biohumoralnim sindromom kod kojih je, na osnovu regresije ovih nalaza nakon sprovedene antibiotske i/ili imunosupresivne terapije, patohistološki (PH) dokazano benigno inflamatorno oboljenje pluća. Muškom polu je pripadalo 77,1% obolelih, ženskom 22,9%. Među svim ispitanicima, plućne simptome je imalo 68,6%, a objedinjene plućne i vanplućne 55,7% bolesnika. Kod svih bolesnika praćena je dinamika (nakon inicijalne terapije) krvne slike, nivoa fibrinogena i vrednosti serumskih D-dimera. Statistička obrada podataka obuhvatala je metode deskriptivne i diferencijalne statistike (X²-test, Fišerov test egzaktne verovatnoće, koeficijent asocijacije, test znaka i Mc Nemarov test).

Postupak fiberoptičke bronhoskopije prikazuje slika 6, a tipičan endoskopski nalaz karcinoma bronha slika 7.



Slika 6. Postupak fiberoptičke bronhoskopije



Slika 7. Tipičan endoskopski nalaz karcinoma bronha

REZULTATI

Prosečno vreme od pojave prvih simptoma do hospitalizacije je bilo 2,19 meseci i značajno se razlikovalo među ispitivanim grupama: u radnoj grupi je bilo najučestalije 3 meseca (42,9%), a u kontrolnoj mesec dana (85,7%). Ova razlika se može objasniti i samom prirodom dijagnostikovanog oboljenja – benigna inflamatorna oboljenja su imala nagliji i burniji po-četak simptoma od, često simptomatski i radiografski larviranih, karcinoma pluća.

U našem ispitivanju, kod bolesnika radne grupe (sa dokazanim karcinomom pluća i peritumorskom plućnom inflamacijom) i pre i posle antibiotske terapije trombocitoza je perzistirala u nepromenjenom procentu bolesnika (17.1%). Naši rezultati slični su literaturnim o incidenci trombocitoze kod oko 14% karcinoma pluća, detektovane prosečno 60 dana pre postavljanja konačne dijagnoze tumora. Ovaj nezanemarljiv procenat čini značajnim ispitivanje uzroka svake klinički evidentirane trombocitoze i u pravcu neretko okultnih plućnih neoplazmi.

Kod mnogih kancerskih bolesnika pre terapije su dominirale izrazito visoke, potom srednje povišene vrednosti fibrinogena; terapija je rezultovala delimičnim sniženjem njegovog nivoa. U kontrolnoj grupi benignih inflamatornih plućnih oboljenja pre terapije su dominirale srednje povišene, a posle terapije normalizovane vrednosti fibrinogena. Ove promene prikazuje tabela 1.

Tabela 1. Prikaz distribucije i dinamike promena vrednosti fibrinogena kod obe grupe bolesnika u toku ispitivanja

Grupa	FIBRINOGEN PRE TERAPIJE	Frekvencija	Procenat
Radna	Normalan	3	8,6%
	Lako povišen	5	14,3%
	Srednje povišen	12	34,3%
	Izrazito povišen	15	42,9%
	Ukupno	35	100%
Kontrolna	Lako povišen	5	14,3%
	Srednje povišen	21	60%
	Izrazito povišen	9	25,7%
	Ukupno	35	100%
Grupa	FIBRINOGEN POSLE TERAPIJE	Frekvencija	Procenat
Radna	Normalan	3	8,6%
	Lako povišen	8	22,9%
	Srednje povišen	14	40%
	Izrazito povišen	10	28,6%
	Ukupno	35	100%
Kontrolna	Normalan	19	54,3%
	Lako povišen	11	31,4%
	Srednje povišen	5	14,3%
	Ukupno	35	100%

Ispitivanjem vrednosti D-dimera u našoj studiji, uočena je perzistencija izrazito povišenih vrednosti (u promenljivom procentu) u radnoj grupi ispitanika i pre i posle terapije. U kontrolnoj grupi znatno ređe inicijalno povišene vrednosti su se u preko 90% bolesnika normalizovale posle terapije. Ovaj rezultat govori u prilog velikog značaja određivanja nivoa D-dimera kod sumnje na plućnu neoplazmu. Dinamiku ispitivanih vrednosti D-dimera prezentuje tabela 2.

Fisherov test, p<0.01, h= 0,749 Fisherov test, p<0.01, h= 0,950

Tabela 2. Prikaz distribucije i dinamike promena vrednosti D-dimera u obe grupe ispitanika (provere razlika u nivou D-dimera između kontrolne i radne grupe pre i posle terapije)

	D-DIMER PRE TERAPIJE			D-DIMER POSLE TERAPIJE		
	Grupa		Ukupno	Grupa		Ukupno
	Radna	Kontrolna		Radna	Kontrolna	
Normalan	/	68,60%	34,30%	/	91,40%	45,70%
Lako povišen	11,40%	11,40%	11,40%	11,40%	8,60%	10,00%
Srednje povišen	2,90%	/	1,40%	37,10%	/	18,60%
Izrazito povišen	85,70%	20,00%	52,90%	51,40%	/	25,70%

Fisherov test, p<0.01, h= 0,461 Fisherov test, p<0.01, h= 0,576

Tabela 3. Prikaz ispitivanja asocijacije vrednosti D-dimera i patohistološkog tipa karcinoma

	D-DIMER PRE TERAPIJE			D-DIMER POSLE TERAPIJE		
	Tip		Ukupno	Tip		Ukupno
	NCLC	SCLC		NSCLC	SCLC	
Normalan	/	40,70%	34,30%	/	54,20%	45,70%
Lako povišen	/	13,60%	11,40%	/	11,90%	10,00%
Srednje povišen	9,10%	/	1,40%	18,20%	18,60%	18,60%
Izrazito povišen	90,90%	45,80%	52,90%	81,80%	15,30%	25,70%

U ispitivanju asocijacije vrednosti D-dimera i patohistološkog tipa karcinoma, uočljivo je da među NSCLC nema onih sa normalnim i lako povišenim vrednostima D-dimera, dok ih je među SCLC znatan broj. I nakon antibiotske i/ili imunosupresivne terapije preko 80% obolelih od NSCLC je imalo izrazito povišene vrednosti D-dimera. U našem istraživanju je perzistencija povišenih vrednosti D-dimera bila specifičnija za nemikrocelularne nego za mikrocelularne karcinome.

Tabela 3. prikazuje primer asocijacije vrednosti D-dimera i patohistološkog tipa karcinoma:

DISKUSIJA

Još od prvog saopštenja Trousseaua 1865. godine, dobro je poznata povezanost hiperkoagulabilnih stanja i trombotičkih manifestacija sa pojedinim karcinomima, među njima i plućnim. Uzroci nastanka tromboza, ili subkliničkih koagulopatija su brojne promene u sistemu koagulacije i fibrinolize, koje se u poslednje dve decenije minuciozno proučavaju i doprinose rasvetljavanju ovih, ne tako retkih pratećih manifestacija neoplazmi. Tromboze su delimično odraz i hiperpermeabilnog vaskularnog sistema tumora, koji omogućava akumulaciju plazmatskih hemostatskih faktora u relativno visokim koncentracijama u stromi tumora, kao i produkcije prokoagulantnih i tkivnih faktora od strane samih tumorskih ćelija.

Koagulaciona šema podeljena je u dva odeljka – spoljašnji i unutrašnji put zgrušavanja krvi, koji konvergiraju prema finalnom zajedničkom putu čiji je rezultat produkcija trombina. U „spoljašnjem putu“ zgrušavanje krvi iniciraju ekstravaskularne supstance, dok su u „unutrašnjem putu“ sve supstance, neophodne za koagulaciju, sadržane unutar vaskularnog sistema. Ova dva puta su međusobno povezana – aktivacija jednog aktivira i drugi. U zdravom organizmu koagulacioni i fibrinolitički sistem povezani čine stabilan ekvilibrijum. Nedostatak (ili slabija aktivnost) pojedinih komponenti fibrinolitičkog sistema može rezultovati spontanom aktiviranjem procesa koagulacije i nastankom tromboza.

Aktivacija koagulacione kaskade može biti uzrokovana samim maligno promenjenim ćelijama, ili tumor-asociranim inflamatornim ćelijama⁽⁶⁾. Najprihvatljivije objašnjenje povezanosti hiperkoagulabilnih stanja i karcinoma je inicijacija koagulacije primarno preko spoljašnjeg, tkivno-zavisnog puta koagulacione kaskade.

Trombociti

Trombociti su disperzovani delovi citoplazme džinovskih poliploidnih ćelija, megakariocita. Posle rođenja, megakariociti se skoro isključivo nalaze u kostnoj srži. Još 1979. god. Keleman i sar. su objavili da se mali broj megakariocita može normalno naći i u plućima. Već u stadijumu megakarioblasta započinje sinteza specifičnih sastojaka trombocita, poput fibrinogena. Glavno mesto razgradnje trombocita je kostna srž. Veličinu trombocitopoeze regulišu mnogi faktori, među kojima trombopoetin i eritropoetin. Na fosfolipidnoj opni trombocita se mogu naći skoro svi faktori koagulacije, kao i mnoge belančevine plazme; na njoj se odigravaju i međusobne reakcije pojedinih faktora koagulacije.

Važan konstituent koji se oslobađa iz fosfolipida opne trombocita je arahidonska kiselina, čiji metabolički put razgradnje rezultuje sintezom tromboksana A₂ (TXA₂) i prostaciklina (Pgl₂). Metaboliti arahidonske kiseline imaju ulogu u prokoagulacionim zbivanjima i agregaciji trombocita, indukovanim malignom alteracijom epitelnih ćelija bronha⁽⁷⁾.

Kao paraneoplastička manifestacija, trombocitoza je jedan od najmarkantnijih hematoloških poremećaja kod karcinoma pluća, pretežno u razvijenijim stadijumima bolesti.

Danas je poznata i uloga pojedinih trombopoetičkih i proinflamatornih citokina, npr. Interleukina-1β (IL-1b) i Interleukina-6 (IL-6) u patogenezi mnogih paraneoplastičkih metaboličkih, hematoloških i inflamatornih manifestacija. Poput leukocitoze i povišenih vrednosti reaktanata akutne faze zapaljenja, i trombocitoza može biti deo sistemskog inflamatornog odgovora, u kome navedeni citokini mogu biti posredni, ali ne i nezavisni medijatori. U slučaju udruženosti sa povišenim vrednostima laktat-dehidrogenaze (LDH), C-reaktivnog proteina (CRP) i feritina, trombocitoza može biti rani serološki marker oligosimptomatske (ponekad i asimptomatske) plućne neoplazme.^(8,9) Trombocitoza može biti praćena normalnim ili povišenim nivoom serumskog trombopoetina.

Pedersen i saradnici su u studiji, publikovanoj još 1996. god. prezentovali svoje rezultate povećanog broja trombocita u 32% od 1115 analiziranih bolesnika sa primarnim karcinomom pluća, kao i prognostički značaj trombocitoze u predikciji i praćenju biološkog toka plućnih neoplazmi.⁽¹⁰⁾ Isti autori su 2003. god. objavili zaključke da je trombocitoza statistički značajno zastupljenija kod malignih nego benignih plućnih oboljenja, i najizraženija u razvijenijim kliničkim stadijumima karcinoma (IIIb-IV kod NSCLC), nezavisno od patohistoloških tipova tumora.⁽¹¹⁾

Trombociti imaju značajnu ulogu i u angiogenezi i metastaziranju karcinoma pluća. Godine 2005. Janowska-Wieczorek i sar. su saopštili da trombocitne mikrovezikule stimulišu ekspresiju mRNA za angiogene faktore kao što su MMP-9, VEGF (Vascular endothelial growth factor – vaskularni endotelni faktor rasta), Interleukin-8 (IL-8) i HGF (Hepatocyte growth factor – hepatocitni faktor rasta), kao i adheziju na fibrinogen i endotelne ćelije humanih umbilikalnih vena.⁽¹²⁾ Studija Aoe i sar. iz 2004. god. saopštava da „maligna“ trombocitoza značajno koreliše sa performans-statusom i životnim dobom bolesnika, nezavisno od histološkog tipa neoplazme i potvrđuje, poput mnogih drugih studija, značaj trombocitoze kao jednog od seroloških faktora ukupnog kraćeg preživljavanja, što je čini i nezavisnim prognostičkim parametrom bolesti.⁽¹³⁾

Nezavisne studije Alexandrakisa i Pedersena i sar. pokazuju da kombinacija povišene vrednosti laktat-dehidrogenaze (LDH) i ubrzane sedimentacije eritrocita (SE) povećava senzitivnost i specifičnost trombocitoze u predikciji maligniteta kod klinički „mimikriranih“ neoplazmi^(14, 11).

Prema kliničkom iskustvu da ono što je izuzetno retko nije i nemoguće, spominjemo i slučaj bolesnika sa udruženim paraneoplastičkim sindromima – trombocitozom, retikularnom eritematoznom kutanom mucinozom i torakalnim teleangiektazijama kod nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC)⁽¹⁵⁾.

Fibrinogen

Fibrinogen je glikoprotein, dimerne građe, u kojoj se svaki monomer sastoji od tri polipeptida – α, β i γ lanaca. Aktivirajućim delovanjem trombina, fibrinogen se pretvara u fibrin, koji se polimerizuje sa drugim monomerima fibrinogena, gradeći fibrinsku mrežu. Pored poznate hepatalne sinteze fibrinogena, poslednjih godina je detektovana i ekspresija fibrinogen (FBG) α, β i γ lančanih gena u epitelnim ćelijama pluća. Maligna alteracija bronhijalnog epitela i/ili lokalna plućna inflamacija rezultuje povećanom transkripcijom γ-FBG gena, u odgovoru na onkogene ili proinflamatorne medijatore. Endogeni tumorski trombin, osim stimulisanja rasta SCLC, može doprineti i povišenju serumskog nivoa fibrinogena, hemioterapijskoj rezistenciji tumora, ili nepovoljnijoj postoperativnoj prognozi. Ova činjenica govori o značaju fibrinogena kao mogućeg serološkog markera radiološki okultne i/ili oligosimptomatske plućne neoplazme.

Fluorescentno obeleženim antitelima u izolovanim preparatima plućnih karcinoma dokazani su konglomerati „zarobljenih“ tumorskih ćelija, trombocita i fibrinogena u vaskulaturi tumora. Solubilni fibrin ubrzava adherenciju trombocita na tumorske ćelije. Razgradnja ovih formacija u

neoplastičkim tkivima pokušava se aplikacijom rekombinantnog disulfatohirudina, visokospecifičnog inhibitora stvaranja trombina, čime se onemogućava koagulacija u tumoru. Fibrinogen je i na taj način označen kao bitna determinanta metastatskog potencijala cirkulišućih tumorskih ćelija. Porast njegovog nivoa korelantan je vrednostima fibrin-degradacionih produkata (FDP), C-reaktivnog proteina (CRP) i Interleukina-6 (IL-6).

Godinama unazad, u razvijenim laboratorijama, kao molekularni markeri hiperkoagulabilnih stanja koriste se fibrinopeptid A (FPA), fibrinopeptid B (FPB), D-dimeri, solubilni fibrin monomer-fibrinogen kompleks (FM), fibrin-degradacioni produkti (FDP), trombin-antitrombin kompleks (TAT). Ovi parametri su dragoceni u ranoj dijagnozi tromboza i diseminovane intravaskularne koagulopatije (DIK), kao mogućih komplikacija plućnih neoplazmi. Solubilni fibrin monomer-fibrinogen kompleksi se formiraju u ranim fazama aktiviranja sistema koagulacije krvi. Veoma su dragoceni i u detekciji sistemskog inflamatornog sindroma (Systemic inflammatory response syndrome – SIRS). U okviru SIRS-a se kod karcinoma pluća mogu manifestovati sepsa, respiratorni distres sindrom odraslih (Adult respiratory distress syndrome – ARDS), akutna respiratorna insuficijencija, diseminovana intravaskularna koagulopatija (DIK) i multiorganska insuficijencija (Multiple organ failure – MOF). Detekcijom solubilnih fibrin monomer-fibrinogen kompleksa pomoću FM-specifičnih monoklonalnih antitela, mogu se dijagnostikovati i rani stadijumi koagulopatija kod karcinoma pluća. Ovi kompleksi su dragoceni i u diferencijalnoj dijagnozi između pneumonija asociranih sa SIRS-om i koagulopatija (najčešće paraneoplastičkih) i drugih oblika pneumonija. Nivo fibrin monomer-fibrinogen kompleksa kod paraneoplastičkih pneumonija značajno je viši nego kod druge „benignih” pneumonija, za razliku od vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP).

Fibrin-degradacioni produkti

Fibrin-degradacioni produkti (FDP) se formiraju u toku razgradnje fibrina pod dejstvom enzima (npr. plazmina). Značaj određivanja koncentracije fibrin-degradacionih produkata limitiran je njihovim poreklom – oni ne mogu determinisati da li je fibrin poreklom iz krvnog ugruška, ili je stvoren kao deo procesa inflamacije. Najmanji degradacioni produkt ukrštenih reakcija razgradnje fibrina je fragment DD (D-dimer), koji je rezultat proteolitičke aktivnosti plazmina na fibrin. D-dimer je produkt degradacije fibrinogena, mali proteinski fragment prisutan u krvi nakon što je krvni ugrušak razgrađen procesom fibrinolize. Povišen plazmatski nivo D-dimera odraz je aktivacije koagulacionog i fibrinolitičkog sistema. Značaj praćenje njegove vrednosti kao prediktivnog faktora u evaluaciji posthemioterapijskog kliničkog toka karcinoma pluća navode mnogi autori, među njima i Antoniou i sar. 2006. god. i Altaiy i sar. 2007. god. Određivanje D-dimera može koristiti i u odluci o primeni postoperativne adjuvantne terapije kod resektabilnih karcinoma pluća^(1,16).

Laboratorijski testovi prokoagulantne aktivnosti – određivanje vrednosti D-dimera (šire uvedeno u kliničku praksu 1990. god.) i aPC rezistencije (aktivirani protein C) validan su i klinički lako dostupan metod pravovremene

detekcije asimptomatskih prokoagulantnih stanja kod karcinoma pluća. Nivo D-dimera krucijalan je parametar dijagnostike i praćenja i teških paraneoplastičkih manifestacija plućnih neoplazmi – diseminovane intravaskularne koagulopatije (DIK) i plućne tromboembolije (PTE). Klinički testovi određivanja D-dimera, zavisno od korišćenih kitova, imaju 93-95% senzitivnosti i oko 50% specifičnosti u dijagnostici trombotske bolesti i maligniteta. Ovako niskoj specifičnosti doprinose i druga stanja koja uzrokuju povišene vrednosti D-dimera: inflamacije, traume, oboljenja jetre, skorašnji hirurški zahvati, starije životno doba, visoke koncentracije reumatoidnog faktora, trudnoća. Lažno negativni nalazi su mogući ukoliko je uzorak krvi uzet suviše rano nakon formiranja tromba, ili ako je testiranje zakasnelo za nekoliko dana. Takođe, i prisustvo antikoagulanata u terapiji može učiniti test negativnim.

Za pulmološku onkološku praksu mnogo su značajnija pretrombotska ili trombotska stanja od poremećaja fibrinolize. U etiopatogenezi hiperkoagulabilnih stanja kod plućnih neoplazmi značajna je ekspresija Faktora rasta endotela (Vascular endothelial growth factor – VEGF). Ovaj citokin je značajan regulator angiogeneze i vaskularne permeabilnosti i može učestvovati u nastanku paraneoplastičkih tromboza, uzrokovanih povećanom prokoagulacionom aktivnošću endotelinih ćelija tumorskih krvnih sudova. Angiogeneza, u čijoj ulozi je najvažniji VEGF, presudan je događaj u rastu i invazivnosti neoplazmi. Povišen serumski nivo VEGF može biti asociran sa lošom vijabilnom prognozom, posebno kod nemikrocelularnih (NSCLC) karcinoma. U studiji Kaya i sar. iz 2004. god. detektovani su značajno viši serumski nivoi VEGF kod NSCLC (skvamocelularnih, adenokarcinoma, nediferentovanih) nego u kontrolnoj grupi, korelirantni stadijumu bolesti (resektabilni ili neresektabilni)⁽¹⁷⁾. Prema drugoj studiji, serumski nivo VEGF (S-VEGF), značajno viši kod karcinoma nego kod zdravih ispitanika, ne koreliše značajno sa histološkim tipovima i stadijumima bolesti⁽¹⁸⁾. Parcijalan ili kompletan hemioterapijski odgovor SCLC uglavnom se reflektuje na niže vrednosti S-VEGF.

Osim S-VEGF, u patogenezu vaskularnih promena kod plućnih karcinoma inkorporirani su i pojedini inhibitori koagulacije i komponente fibrinolitičkog sistema. Među njima, u kliničkoj praksi su najznačajniji: Antitrombin III, Heparin kofaktor II, Heparin, Protein C, Protein S, Plazminogen, α 2-antiplazmin, α 2-makroglobulin, Tkivni aktivator plazminogena (Tissue plasminogen activator – tPA), Urokinaza, Inhibitori aktivatora plazminogena (PAI-1 i PAI-2), urokinaza-tip plazminogen aktivator (uPA), čija je ekspresija regulisana hormonima, citokinima i faktorima rasta. Pojedine studije, poput one Pavey i sar. iz 2001. god. potvrđuju značaj određivanja i praćenja vrednosti fibrinogena, D-dimera, PAI-1 antigena u predikciji kliničkog toka maligne bolesti pluća⁽¹⁹⁾. Korelacija serumskog nivoa VEGF (indukovanog trombinom) i kliničkog stadijuma karcinoma pluća je utvrđena i ispitivanjem plazmatske koncentracije D-dimera, trombin-antitrombinskog kompleksa (TAT), kao i kompleksa Tissue plasminogen activator (tPA)/PAI-1. Sa progresijom bolesti, nezavisno od histološkog tipa tumora, nivoi svih ovih supstanci su bili značajno povišeni u serumu. Serumski nivo VEGF i tPA/PAI-1 značajno je pozitivno korelirao sa nivoima

TAT (najizraženije kod skvamocelularnog karcinoma), D-dimera i tPA/PAI-1, a negativno sa stepenom hipoksemije⁽²⁰⁾. Kao interesantan primer udruženosti različitih paraneoplastičkih manifestacija, navodimo povezanost PAI-1 sa dislipoproteinemijama, mogućom metaboličkom paraneoplastičkom manifestacijom.

Subklinički odrazi koagulacionih promena kod karcinoma pluća znatno su češći od jasnih kliničkih manifestacija, što uslovljava potrebu za definisanjem pretrombotskih stanja kao kliničkih markera ispoljene ili okultne neoplazme. U tu svrhu potrebno je pratiti vrednosti parcijalnog trombotičkog vremena (PTT), protrombinskog vremena (PT), vrednosti D-dimera (DD) i antitrombina III (AT-III), broj trombocita, nivo fibrinogena. Niže plazmatske vrednosti DD (<150 ng/ml) mogu biti, i kod SCLC i NSCLC, validan prediktor duže vijabilosti, nezavisno od kliničkog stadijuma bolesti, histološkog tipa i volumena tumora. Klinički tok paraneoplastičkih koagulopatija, nakon resekcije tumora pluća, može biti koristan marker uspeha resekcije, kao i prediktor recidiva bolesti⁽²¹⁾.

U ranijim stadijumima karcinoma koagulacioni poremećaji su uglavnom subklinički, dok u odmaklijem toku bolesti mogu biti manifestni. Poznato je da pojedini tromboembolijski akcidenti (plućna tromboembolija, cerebrovaskularna tromboza, nebakterijski trombotički endokarditis) mogu prethoditi tipičnim ispoljavanjima karcinoma pluća, i biti prva klinička manifestacija okultne neoplazme. Slika 8. prikazuje radiografski izgled plućne tromboembolije (PTE), slika 9. ehokardiografski nalaz nebakterijskog trombotičkog endokarditisa, a slika 10. nalaz visokorezolutivne kompjuterizovane angiografije (HRCT) plućne tromboembolije sa difuznim trombima u proksimalnim i distalnim granama obe A. Pulmonalis.



Slika 8. Radiografski izgled plućne tromboembolije (PTE)



Slika 9. Ehokardiografski nalaz nebakterijskog trombotičkog endokarditisa



Slika 10. Izgled HRCT angiografije kod recidivantnih plućnih tromboembolija sa difuznim trombima u proksimalnim i distalnim granama obe A. Pulmonalis.

U pogledu kurabilnosti i vijabilnosti maligne bolesti pluća, izraženi koagulacioni poremećaji uglavnom imaju prediktivan značaj – korelatni su tumorskoj progresiji, diseminaciji bolesti i hemioterapijskom odgovoru. Korišćenje molekularnih markera u savremenoj onkologiji omogućava validnu evaluaciju pretrombotskih stanja kod karcinoma pluća.

ZAKLJUČAK

Rad je pokušaj sublimacije aktuelnih saznanja o diferencijalno dijagnostičkom značaju pojedinih poremećaja koagulacije krvi kod karcinoma pluća i benignih inflamatornih plućnih oboljenja.

Karcinomi pluća neretko mogu biti radiografski okultni ili „mimikrirani“ izgledom benignih inflamatornih plućnih bolesti (pneumonična zasenčenja, pojačanje retikularne šare, slika plućnog apscesa, pleuralni izliv i dr.). Inicijalni patohistološki nalazi bronhobiopsije mogu ponekad biti nedovoljno ubedljivi i konkluzivni. Praćenje dinamike patoloških biohumoralnih parametara (u ovom radu akcentovanih na trombocitozu, hierfibrinogemeniju i povišenje D-dimera), posle sprovedene antibiotske i/ili imunosupresivne terapije, može doprineti tačnijoj diferencijalnoj dijagnozi.

Postterapijska regresija ili potpuna normalizacija njihovih vrednosti uglavnom upućuje na benignu prirodu oboljenja, dok njihova perzistencija pobuđuje sumnju na malignitet i indikuje ponavljanje bronhobiopsije i proširivanje neinvazivnih (imidžing) i invazivnih (bioptičkih) dijagnostičkih postupaka.

Navedeni koagulacioni parametri, osim posrednog diferencijalno-dijagnostičkog značaja, mogu korelisati sa kliničkim stadijumom maligne bolesti i performans-statusom, kao najbitnijim činiocima biološkog toka tumora. Time se potvrđuje važnost njihovog poznavanja i ispitivanja u pulmološko-onkološkoj kliničkoj praksi.

Abstract

Benign inflammatory lung diseases (bronchopneumonia, bronchiolitis, abscesses, tuberculosis, granulomatosis) are usually accompanied by biohumoral disorders. Similar or identical biochemical disturbances are also frequently present in lung cancers – in their occult, initial or developed stages. It is important to monitor their values in the clinical course of the disease in terms of prediction and prognosis. Regression or complete normalisation of the values of certain pathological biohumoral parameters after initial treatment (antibiotic or immunosuppressive) may indicate the benign nature of the disease, but their persistence must raise suspicions of malignancy.

Many lung cancers of all histological types (adenocarcinomas being the least frequent) are accompanied by secondary bacterial infections. The influence of certain pro-inflammatory cytokines and adhesion molecules is pronounced in some subacute and chronic lung diseases (tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease – COPD, granulomatosis). They may also be included in the list of pathogenic factors contributing to the development of lung cancers with their metabolic, haematological and inflammatory symptoms, as has often been proved in clinical practice.

In clinical practice, radiographic and biohumoral resolution of lung shadows is often inadequate since these are initially perceived and treated as pneumonic. Most cancers only show themselves to be suspect on X-rays taken during the period of typical or atypical symptoms. In their early stages, lung cancers may be occult or completely invisible on X-rays. These „hidden” cancers are usually centrally localised section the distal part of the trachea, on the main carina, or at the beginning of the main bronchi. Apart from radiographic „occult” tumours, different forms of „mimicked” lung cancers may appear on X-rays – these are chiefly pneumonias, lung abscesses, increased reticular-nodular patterns, unilateral laminar or partial atelectasis, spontaneous pneumothorax, pleural effusion, etc.

All insufficiently clear X-ray images that show any discrepancy with the anticipated etiological factor or result of initial treatment must lead us to search for possible malignancy. Precisely because of these dilemmas in interpreting pathological radiographic findings, it is imperative that we monitor some other tumour „markers” – pathological biohumoral parameters. This is why we emphasise the possibility of etiopathogenetic links and radiographic similarities between some chronic benign lung diseases and lung cancers. Any “pneumonic shadow” that regresses slowly after antibiotic treatment or persists, especially persistent pathological biohumoral parameters, indicates the necessity for biopsy.

Regression or complete normalisation of the values of certain pathological biohumoral parameters after initial treatment (antibiotic and/or immunosuppressive) indicates the benign nature of a lung disease, while their persistence may suggest malignancy. This fact is particularly important in radiographically occult or „mimicked” lung tumours.

Medicine has long been aware of the link between hypercoagulation states and thrombotic signs in individual cancers, including lung cancer. The origin of thrombosis or subclinical coagulopathy is to be found in the many changes in the systems of coagulation and fibrinolysis. Thromboses partly reflect the hyperpermeable vascular system of the tumour, which allows the accumulation of plasma haemostatic factors in fairly high concentrations in the stroma of the tumour, as well as the production of pro-coagulating and tissue factors by the tumour cells themselves. In lung cancers, hypercoagulation states are most commonly caused by expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF). A raised serum level of VEGF may be associated with a poor viable prognosis, especially in NSCLC, but need not be linked to histological type or disease stage. The activation of coagulation cascades may be induced by the malignant changes in the cells themselves or by tumour-associated inflammatory cells. Some thromboembolism accidents (pulmonary thromboembolism – PTE, cerebrovascular thrombosis, non-bacterial thrombotic endocarditis) may be precursors of more typical manifestations of lung cancer and represent the first clinical sign of occult neoplasm. Systemic hypoxemia likewise induces raised expression of VEGF in the lungs, which in turn causes much greater frequency of cerebrovascular accidents in hypoxemic patients as against patients with normal levels of partial oxygen pressure in the arterial blood (pO₂).

Subclinical reflections of coagulation changes in lung cancer are far more frequent than clear clinical signs. This imposes the need to define prethrombic states as clinical markers of overt or occult neoplasm. To this end, it is essential to monitor the values of prothrombic time (PT), partial thromboplastin time (PTT), the platelet count, the fibrinogen level, the DD value and antithrombin III (AT-III). The most striking biohumoral coagulation parameters of greatest indications of the possibility of malignant lung disease are revealed by thrombocytosis, increased fibrinogen and DD levels. They can be significantly correlated with the clinical stage of the disease and performance status.

As a possible concomitant to lung tumours in their initial and advanced stages, *thrombocytosis* is one of the most striking haematological disorders. Thrombocytosis may be an early serological marker of an oligosymptomatic (sometimes even asymptomatic) lung neoplasm.

Besides the well-known hepatal synthesis of *fibrinogen*, recent years have also revealed expression of fibrinogen (FBG), and of gene chains in the epithelial cells of the lungs. Local lung inflammation results in increased transcription of the γ -FBG gene, in answer to the pro-inflammatory mediators. Apart from acting as a very frequent serological marker of lung neoplasm, FBG can also have a predictive value in chemotherapy, especially in SCLC. A raised FBG level in lung cancer is in correlation with the values of fibrin-degradation products (FDP), CRP and Interleukin-6 (IL-6). To be sure in diagnosing hypercoagulability, the following are used as molecular markers: fibrinopeptide A (FPA), FPB, DD, the soluble fibrin monomer-fibrinogen complex (FM), FDP, and the thrombin-antithrombin complex (TAT). These are valuable parameters in the early diagnosis of thrombosis and disseminated intravascular coagulopathy (DIC) that may also accompany lung neoplasms. FM levels are also very useful in differentiating between pneumonia associated with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and coagulopathy (most common in malignancy) on the one hand, and other forms of pneumonia, on the other.

In the literature, thrombocytosis, increased fibrinogen values and DD (as markers indicating prethrombic states) point to less viable carcinoma prognosis and are sometimes independent of the clinical stage of the disease and the histological type and size of the tumour. The clinical course of tumour coagulopathy, after the resection of lung tumours, can act as a useful indicator of the success of the resection, as well as a predictor of disease recurrence.

Fibrin-degradation products (FDP) are formed as fibrin is broken down under the influence of enzymes (e.g. plasmin), and the smallest degradation product is DD. This is present in the blood after the disintegration of a blood clot through fibrinolysis. A high DD plasma level reflects the activation of the coagulation and fibrinolytic system, which is of major importance in subclinical forms. A consistently high DD value indicates poor prognosis in malignant lung disease, and its determination may help in deciding on the use of adjuvant chemotherapy in resectable tumours.

The reason I chose this subject for my paper derives from our clinical experience in detecting „occult” or “mimicked” lung cancers on the basis of radiography or exhibited symptoms. The persistence of some pathological biochemical parameters after initial antibiotic treatment led us to expand our diagnostic procedures, in some cases repeating biopsies. Major parameters of our interest are: platelet count, fibrinogen and D-dimers (DD) level.

All 70 subjects in our study showed pathological findings in their lung X-rays. The average time gap that elapsed between the first symptoms and hospitalisation was 2.19 months and there was a significant difference here between the two groups – in the working group (benign inflammatory lung diseases) this was most often 3 months (42.9%) and in the control group (lung cancer) 1 month (85.7%). This difference can be explained by the very nature of the diagnosed disease. Benign diseases had a sudden onset of symptoms that was more violent than the frequently occult lung cancers.

All the results obtained in our study were analysed using descriptive and differential statistics. We analysed the dynamics of certain biohumoral parameters in order to differentiate between benign and potentially malignant lung diseases: the link between pathological biohumoral parameters and the clinical stages of lung cancer; the link between pathological biohumoral parameters and PH types of cancer (Non-small cell lung cancers – NSCLC) and Small cell lung cancers (SCLC); and the dynamics of pathological biohumoral parameters in these two PH-type cancers at different clinical stages. The post-treatment decrease in all biohumoral parameters was much more striking in benign lung diseases.

In our study, patients in the working group had extremely high levels of *fibrinogen* before therapy and only medium levels after it. The therapy resulted in partial reduction of the fibrinogen level. In the control group, medium to high fibrinogen values were noticed before treatment, which completely returned to normal after it. Thrombocytosis persisted in the same percentage (17.1%) of patients in the working group (lung cancer) before and after treatment.

When investigating *DD values*, it was noticed that high values (in varying percentages) persisted in the working group both before and after treatment. In the control group, initially high values were far less common and these reverted to normal in 90% of the patients after treatment.

To sum up, our study produced the following conclusions: The acute rise in the *DD value* was more specific to NSCLC than to SCLC, as well as the change in the fibrinogen value.

It is our view that this study goes part of the way towards illuminating and explaining the importance of continuously monitoring these biohumoral parameters when trying to differentiate between benign and malignant lung disease during diagnosis, for initial PH findings are not always sufficiently convincing or conclusive.

This paper is aimed primarily at doctors in smaller medical establishments in Serbia, which do not have the technical facilities for detailed diagnosis of lung cancer, such as immuno-histochemical analysis, the designation of tumour markers, often not even the wherewithal to conduct bronchological investigation and HRCT thorax. If our labours have contributed to the speedier and more accurate illumination of diagnostic problems associated with lung cancer, then the purpose of this study will have been all the better served.

LITERATURA

1. Antoniou D, Pavlaku G, Stathopoulos G et al. Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2006 Aug;53(2):205-10
2. Muraoka M, Tagawa T, Akamine S et al. Acute interstitial pneumonia following surgery for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 Oct;30(4):657-62
3. Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med* 2004 Feb;98(2):93-8
4. Ferrigno D, Buccheri G. Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003 Jul-Sep;59(3):193-8
5. Czerny M, Fleck T, Salat A et al. Sealing of the mediastinum with a local hemostyptic agent reduces chest tube duration after complete mediastinal lymph node dissection for stage I and II non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004 Mar;77(3):1028-32
6. Zacharski L, Wojtukiewicz M. Pathways of coagulation/fibrinolysis activation in malignancy. *Sem Thromb Hemost* 1992;18:104-196
7. Pasqualini M, Mohn C, Patiti J et al. COX and LOX eicosanoids modulate platelet activation and procoagulation induced by two murine cancer cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000 Dec;63(6):377-83
8. Gouin-Thibault I, Samama MM. Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients. *Sem Thromb Hemost* 1999;25:167-172
9. Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med* 2004 Feb;98(2):93-8
10. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996 Sep; 9(9):1826-1830
11. Pedersen L, Milman N. Diagnostic significance of platelet count and other blood analyses in patients with lung cancer. *Oncol Rep* 2003 Jan-Feb;10(1):213-6
12. Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J et al. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer* 2005 Feb;113(5):752-60
13. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004 Mar-Apr;71(2):170-3
14. Alexandrakis M, Passam F, Perisinakis K et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med* 2002 Aug;96(8):553-8
15. Leon-Mateos A, Ginarte M, Leon L, Toribio J. Reticular erythematous mucinosis (REM) with teleangiectasis associated with essential thrombocytosis and lung carcinoma. *Eur J Dermatol* 2005 May-Jun;15(3):179-81
16. Altay G, Ciftci A, Demir m et al. High plasma D-dimer levels is associated with decreased survival in patients with lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007 Sep; 19(7):494-8
17. Kaya A, Ciledag A, Gulbay BE et al. The prognostic significance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients. *Respir Med* 2004 Jul; 98(7): 632-6
18. Takigawa N, Segawa Y, Fujimoto N et al. Elevated vascular endothelial growth factor levels in sera of patients with lung cancer. *Anticancer Res* 1998 Mar-Apr; 18(2B): 1251-4
19. Pavey SJ, Hawson GA, Marsh NA. Impact of the fibrinolytic enzyme system on prognosis and survival associated with non-small cell lung carcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001 Jan; 12(1):51-8
20. Marti HH, Risau W. Systemic hypoxia changes the organ-specific distribution of vascular endothelial growth factor and receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15809-15814
21. Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma: clinical and prognostic significance. *Cancer* 2003 Jun 15; 97(12):3044-52