

## بررسی میزان دی - دایمر پلاسما و تعدادی از فاکتورهای خونی در بیماران مبتلا به سرطان معده و مقایسه با گروه شاهد در بیمارستان امام خمینی تهران در سالهای ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶

دکتر رامش عمرانی پور\*، دکتر محسن کلهر\*\*، دکتر عباس ربانی\*\*\*، دکتر علی امینیان\*\*\*\*  
دکتر محسن نصیری طوسی\*\*\*\*\*، دکتر علیرضا عبداللهی\*\*\*\*\*، دکتر فرشته انسانی\*\*\*\*\*

### چکیده:

زمینه و هدف: با توجه به اینکه مطالعات انجام شده قبلی نشان داده بود که اختلالات تست‌های انعقادی و فاکتورهای فیبرینولیز با بدخیمی‌های گوناگون و میزان پیشرفت آنها مرتبط هستند، مطالعه‌ای جهت اندازه‌گیری سطح این فاکتورهای خونی از جمله دی - دایمر، فیبرینوژن، تست‌های انعقادی و ارتباط آنها با وجود و گستردگی سرطان معده که در کشور ما شیوع قابل توجهی دارد، طراحی شد تا از نتایج احتمالی این ارزیابی، جهت تشخیص وجود و عوامل مرتبط با گستردگی تومور استفاده گردد.

مواد و روش‌ها: ۱۱۴ بیمار دچار آدنوکارسینوم معده به عنوان گروه بیمار و ۱۱۴ بیمار دچار بیماری‌های خوش خیم معده به عنوان گروه کنترل در یک مطالعه تحلیلی آینده‌نگر مورد - شاهدهی وارد گردیدند و میزان فاکتورهای دی - دایمر، فیبرینوژن، هموگلوبین، پلاکت، PT،WBC و PTT ۲۴ ساعت قبل از انجام عمل جراحی و یا انجام آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش، اندازه‌گیری شد. مرحله (Stage) سرطان معده، پس از عمل جراحی به وسیله آزمایش پاتولوژی طبق پروتکل AJCC (کمیتة مشترک سرطان در آمریکا) تعیین گردید.

یافته‌ها: میزان دی - دایمر، فیبرینوژن، هموگلوبین، PTT و نیز شمارش پلاکت به طور معنی‌داری با وجود آدنوکارسینوم معده مرتبط بودند. این ارتباط بر اساس نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک در مورد میزان دی - دایمر و فیبرینوژن و اشکال غیر طبیعی پلاکت قوی‌تر بود. میزان دی - دایمر پلاسما به طور معنی‌داری با مرحله تومور و قابل رزکسیون بودن آن و نیز وجود متاستاز دوردست ارتباط داشت، در حالیکه بین میزان این فاکتورها و گسترش درگیری عقده‌های لنفاوی، نوع و محل تومور در معده رابطه معنی‌دار آماری پیدا نشد. همچنین بین میزان PT و نیز شمارش لوکوسیت‌ها با وجود کانسر معده رابطه معنی‌دار آماری به دست نیامد. در این مطالعه، نقطه برش (Cut-Off Point) مثبت بودن برای میزان دی - دایمر، ۰/۱۵ mg/lit و برای میزان فیبرینوژن، ۴۰۰ mg/dl به دست آمد، که بر این اساس حساسیت دی - دایمر در تشخیص سرطان معده برابر با ۵۴٪ و ویژگی آن برابر با ۸۴٪ و نیز حساسیت فیبرینوژن در این زمینه برابر با ۷۹٪ و ویژگی آن برابر با ۶۳٪ محاسبه گردید.

نتیجه‌گیری: میزان دی - دایمر پلاسما می‌تواند هم به عنوان فاکتور کمک تشخیصی و هم به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده در مورد پیشرفته بودن تومور معده مد نظر قرار گیرد. میزان فیبرینوژن پلاسما و وجود اشکال غیر طبیعی پلاکت در اسمیر خون محیطی می‌تواند به عنوان فاکتور تشخیصی در کانسر معده بکار روند.

### واژه‌های کلیدی: دی - دایمر، فیبرینوژن، پلاکت، سرطان معده

نویسندهٔ پاسخگو: دکتر رامش عمرانی پور

تلفن: ۸۷۷۳۴۱۰

Email: omranipour@sina.tums.ac.ir

\* دانشیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، انستیتو کانسر، بخش جراحی سرطان

\*\* دستیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش جراحی عمومی

\*\*\* استاد گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش جراحی عمومی

\*\*\*\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش جراحی عمومی

\*\*\*\*\* دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش گوارش

\*\*\*\*\* استادیار آسیب شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، آزمایشگاه ولیعصر

\*\*\*\*\* دانشیار گروه آسیب شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بخش سیتولوژی انستیتو کانسر

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۰۳/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۱/۲۹

## زمینه و هدف

پس از توضیح شرایط انجام مطالعه و اخذ رضایتنامه کتبی از بیمار میزان ۵ سی سی خون وریدی از وی گرفته شده و بلافاصله آزمایش شمارش کامل گلبول‌ها و شمارش پلاکت و لام خون محیطی انجام می‌گردد سپس پلاسمای نمونه جدا شده و پس از انجماد در حرارت ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شد تا در انتهای مطالعه سطح فاکتورها از جمله دی - دایمر روی کل نمونه‌ها بطور یکجا اندازه‌گیری شود.

اطلاعات گروه بیماران و گروه شاهد‌ها به وسیله پرسشنامه، توسط شخص پژوهشگر از طریق مصاحبه مستقیم قبل از انجام آزمایش، جمع‌آوری و ثبت می‌گردید.

سپس گروه بیماران، حداقل ۲۴ ساعت بعد از انجام نمونه‌گیری، تحت عمل جراحی گاسترکتومی D1 قرار گرفتند و مرحله بالینی و پاتولوژی تومور مشخص می‌گردید. گروه کنترل نیز تحت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار می‌گرفتند و پس از ارسال نمونه احتمالی جهت پاتولوژی و اثبات عدم وجود بدخیمی، وارد مطالعه می‌شدند.

در نهایت، آزمایش میزان دی - دایمر، فیبرینوژن، PT و PTT بر روی نمونه‌های پلازما به شیوه کوآگولومتری و با استفاده از کیت شرکت‌های NycoCard نروژ و IL ایتالیا انجام گردید و نتایج تجزیه و تحلیل گردید. در هر دو گروه مورد و شاهد از ۱۲۲ نفر نمونه‌گیری انجام شد و از هر گروه ۸ نفر از مطالعه خارج شدند و نهایتاً مطالعه بر روی ۱۱۴ بیمار دچار سرطان معده و ۱۱۴ فرد سالم و یا دچار بیماری‌های خوش‌خیم معده انجام شد. کلیه داده‌ها پس از جمع‌آوری در محیط SPSS 15.0 وارد شدند. برای مقایسه داده‌های کمی، از آزمون T برای دو گروه مستقل و آنالیز واریانس یک طرفه، و برای مقایسه داده‌های کیفی از آزمون Chi-square استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## ملاحظات اخلاقی

کلیه بیماران پس از آگاهی کامل و اخذ رضایتنامه کتبی نمونه‌گیری شدند و تمام هزینه‌های انجام مطالعه توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تأمین گردید و هزینه‌ای به بیماران تحمیل نشد. انجام مطالعه هیچ نوع خلل یا تأخیری در مسیر تشخیص و درمان بیماران ایجاد نکرد و بیماران یا به علت سرطان معده کاندید جراحی بودند و یا به علت مشکلات گوارشی کاندید آندوسکوپی فوقانی شده بودند و

وجود اختلالات سیستم‌های مختلف انعقادی بدن، از جمله سیستم فیبرینولیز در بیماران مبتلا به سرطان اثبات شده است و با شدت پیشرفت بیماری آنها در ارتباط است.<sup>۱-۴</sup> این اختلالات در تومورهای متاستاتیک شایع‌ترند<sup>۵</sup> و در سرطان معده نیز بررسی شده و به اثبات رسیده‌اند.<sup>۶-۹</sup> دی - دایمر پلازما که محصول نهایی فیبرینولیز می‌باشد به عنوان فاکتور تعیین‌کننده پروگنوز در بسیاری از سرطان‌ها از جمله ریه، کولون، پستان و معده مطرح شده است.<sup>۱۰-۱۳</sup> از طرفی افزایش پلاکت‌های خون نیز به عنوان یکی از فاکتورهای نشان دهنده شدت پیشرفت و مرحله بالای سرطان‌ها مطرح می‌باشد. دو شاخص فوق‌جز در موارد کاملاً محدود و انگشت‌شمار در مورد سرطان معده که یکی از شایع‌ترین سرطان‌های کشور ما می‌باشد بررسی نگردیده‌اند و آن مطالعات نیز گذشته‌نگر بوده‌اند و حجم نمونه اندکی داشته‌اند. به همین دلیل بر آن شدیم تا در قالب یک مطالعه آینده‌نگر تحلیلی مورد - شاهدهی با حجم نمونه کافی رابطه بین سطح دی دایمر پلازما و فیبرینوژن و پلاکت و سایر فاکتورهای انعقادی را با وجود و مرحله سرطان معده بررسی کنیم. در صورت اثبات افزایش معنی‌دار سطح این فاکتورها در مراحل بالای بیماری، می‌توان از این موارد به عنوان فاکتور تعیین‌کننده پیش‌آگهی و میزان بقاء بیمار و نیز فاکتورهای ارزیابی‌کننده احتمال عود بیماری استفاده کرد.

## مواد و روش‌ها

کلیه بیماران که به علت سرطان معده در بخش‌های جراحی انستیتو سرطان و بیمارستان امام خمینی بستری شدند و کاندید عمل جراحی شدند، وارد مطالعه شدند. بیماران که سابقه عمل جراحی قبلی داشتند، از مطالعه خارج شدند. سایر معیارهای خروج از مطالعه شامل مواردی بود که باعث افزایش سطح فاکتورهای فیبرینولیز و اختلال تست‌های انعقادی می‌گردید:

سابقه ترومبوز وریدهای عمقی و یا آمبولی ریه، سابقه بدخیمی‌های دیگر، سابقه سیروز کبدی، سابقه انفارکتوس میوکارد، سابقه حوادث عروقی مغز، سابقه شیمی‌درمانی و اشعه‌درمانی قبل از عمل، سابقه عمل جراحی و ترانسفوزیون قبلی.

بیمارانی که به دلیل بیماری خوش‌خیم معده برای اولین بار به بخش آندوسکوپی ارجاع شده و تحت آندوسکوپی قرار می‌گرفتند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند.

( $P < 0/001$ ). حداقل این میزان در هر دو گروه  $0/1 \mu\text{g/ml}$  بود در حالی که حداکثر آن در گروه بیماران  $8/7 \mu\text{g/ml}$  و در گروه کنترل،  $0/9 \mu\text{g/ml}$  بود.

اختلاف معنی‌داری بین مقدار کمی PT در دو گروه دیده نشد. میانگین مقدار کمی زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT) در گروه بیماران  $29/3 \pm 5/33$  ثانیه بود که این مقدار در گروه شاهد  $32/81 \pm 4/07$  ثانیه و به طور معنی‌داری بالاتر از گروه بیماران بود.

میانگین میزان پلاکت خون در گروه بیماران حدود  $280$  هزار در سی‌سی و در گروه شاهد حدود  $230$  هزار در سی‌سی بود و T-test نشان داد که میزان پلاکت در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان معده به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود.

میانگین مقدار کمی فیبرینوژن پلاسما در گروه بیماران،  $524 \pm 151 \text{ mg/dl}$  و در گروه شاهد،  $376 \pm 104 \text{ mg/dl}$  بود که T-test نشان داد که این اختلاف از نظر آماری کاملاً معنی‌دار است.

میانگین میزان هموگلوبین خون در گروه بیماران  $11/8 \pm 2/18 \text{ agr/dl}$  و در گروه کنترل، بالاتر و حدود  $13/2 \pm 1/68 \text{ agr/dl}$  بود که با ارزش  $P < 0/01$ ، نتایج آزمون آماری حاکی از معنی‌دار بودن این اختلاف بود.

میزان دی - دایمر پلاسما همچنین در بین بیماران سرطان معده در گروه‌های مختلف ارزیابی گردید و نتایج آن با هم مقایسه شد.

میانگین میزان دی - دایمر پلاسما در بیماران کانسر معده دارای متاستاز دور دست،  $1/21 \pm 1/96 \mu\text{g/ml}$  و بطور معنی‌داری بالاتر از بیماران سرطان معده بدون متاستاز دور دست،  $0/27 \pm 0/46 \mu\text{g/ml}$  بود.

همچنین آزمون آماری نشان داد که میزان هموگلوبین خون نیز در بیماران دارای متاستاز دور دست سرطان معده به طور معنی‌داری پایین‌تر است.

میانگین میزان دی - دایمر پلاسما در بیماران سرطان معده دارای تومور غیر قابل برداشت  $0/84 \pm 1/61 \mu\text{g/ml}$  و به طور معنی‌داری بالاتر از بیماران سرطان معده دارای تومور قابل برداشت  $0/29 \pm 0/54 \mu\text{g/ml}$  محاسبه گردید.

نتایج آزمون رگرسیون خطی نشان داد که بین میانگین میزان دی - دایمر پلاسما و تعداد غدد لنفاوی درگیر شده به وسیله تومور رابطه ضعیفی وجود دارد و  $R = 0/15$  محاسبه گردید. همچنین رابطه معنی‌داری بین میزان دی - دایمر و عمق

هیچ بیماری به صرف انجام پژوهش، مورد چنین اقدامات تهاجمی قرار نگرفت.

## یافته‌ها

میانگین سنی گروه بیماران  $62/53 \pm 10/35$  و گروه کنترل  $41/19 \pm 14/81$  بود. در گروه بیماران  $74/6\%$  مرد و  $25/4\%$  زن بودند و در گروه شاهد،  $51/8\%$  مرد و  $48/2\%$  زن بودند. شایعترین محل تومور کاردیا و فوندوس ( $39/5\%$ ) بود و نادرترین وضعیت درگیری کل جدار معده ( $4/4\%$ ) بود. ۱۶ بیمار به علت قطعی بودن وجود متاستاز دور دست، تحت عمل جراحی قرار نگرفتند و ۵۶ مورد نیز غیر قابل رزکسیون بودند که شایعترین علت آن در وهله اول چسبندگی به آئورت و سلیاک و در وهله دوم انتشار تومور داخل حفره شکم بود. در هفت مورد وجود متاستاز کبدی و در دو مورد وجود غده لنفاوی گرفتار دوردست در حین عمل انجام گاسترکتومی را منتفی کرد. شایعترین نوع عمل جراحی لاپاروتومی تجسسی بود ( $28/1\%$ ) توتال گاسترکتومی ( $26/3\%$ ) و ساب توتال گاسترکتومی ( $15/8\%$ )، بیشترین اعمالی بود که جهت بیماران با قابلیت برداشته شدن توده، انجام گردید. سه مورد بای‌پس گاستروژونوستومی بدون برداشت تومور، پنج مورد ژژونوستومی تغذیه‌ای، پنج مورد دیستال گاسترکتومی و سه مورد پروگزیمال گاسترکتومی نیز به انجام رسید. ۶۹ بیمار ( $60/5\%$ ) در مرحله IV بودند و سپس مرحله IIIA بیشترین بیمار ( $18/4\%$ ) را به خود اختصاص داد. در ۲۱ بیمار T قابل ارزیابی نبود و دو مورد، T1، پانزده مورد T2، بیست و هشت مورد T3 و چهار و هشت مورد T4 بودند.

در پانزده بیمار غدد لنفاوی گرفتار نبود. ۲۸ بیمار از یک تا شش لنف نود گرفتار داشتند (N1)، بیست و پنج بیمار از هفت تا پانزده لنف نود گرفتار داشتند (N2) و پنج بیمار بیش از پانزده لنف نود گرفتار داشتند (N3).

در مجموع ۳۵ بیمار متاستاز دوردست داشتند و ۷۹ بیمار فاقد متاستاز بودند.

در گروه کنترل، در  $70\%$  ریفلاکس گاستروازوفازیال و سندرم روده تحریک پذیر و در  $30\%$  باقیمانده گاستریت و اولسر پپتیک تشخیص داده شد.

مقدار کمی دی - دایمر پلاسما در گروه بیماران به طور متوسط  $0/56 \mu\text{g/ml}$  با انحراف معیار  $1/22$  و در گروه کنترل  $0/12 \mu\text{g/ml}$  با انحراف معیار  $0/08$  بود که اختلاف دو گروه از نظر آماری با T-test سنجیده شد و کاملاً معنی‌دار بود

از جمله این فاکتورها کوچکترین محصول دگراداسیون فیبرین در اثر فعالیت پروتئولیتیک پلاسمین است که دی - دایمر نام دارد و در حال حاضر اندازه گیری سطح پلاسمایی آن جهت تشخیص پدیده های ترومبوتیک از جمله ترومبوز ورید عمقی، آمبولی ریه و DIC به کار می رود و بالا بودن میزان آن، نشانگر فعال بودن سیستم لیز لخته ناشی از فعالیت سیستم انعقادی است.

در مطالعه ای که Aliustaoglu و همکارانش<sup>۱۴</sup> انجام دادند سطح دی - دایمر به طور معنی داری در گروه ۳۶ بیمار کانسر معده بالاتر از گروه کنترل (۳۲ مبتلا به بیماری خوش خیم معده) بود. در این مطالعه همچنین نشان داده شد که میزان دی - دایمر پلازما در بیماران دارای متاستاز، بیشتر از بیماران دچار سرطان بدون متاستاز است. اشکال این مطالعه نیز حجم کم نمونه بود و نتیجه ای که از آن حاصل شد، استفاده از دی - دایمر به عنوان یک مارکر تشخیصی برای بیماریانی بود که در آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی آنان ضایعه رؤیت می شد.

در مطالعه جامع دیگری که اخیراً توسط Hyuk-Chan Kwon و همکارانش<sup>۱۵</sup> انجام شده نشان داده شده که در بیماران دچار کانسر معده غیر متاستاتیک، میزان دی - دایمر پلازما با عمق نفوذ تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر، مرتبط است. از طرفی میزان PT و F1+2 نیز با تعداد غدد لنفاوی درگیر رابطه مستقیم دارد که از دی - دایمر نیز قوی تر است. لذا این فاکتورها به عنوان پیشگویی کننده وجود درگیری لنفاتیک در سرطان معده مطرح شدند. اشکال این مطالعه عدم وجود گروه کنترل بود و نرمال یا غیر نرمال بودن فاکتورهای مذکور، بر اساس عدد نرمال کیت آزمایشگاهی، سنجیده شده بود.

ما در مطالعه حاضر تعداد گروه کنترل را دقیقاً برابر گروه بیمار انتخاب کردیم. اما همسان کردن دو گروه مقدور نبود، چرا که اغلب بیماریانی که کاندید آندوسکوپی می شدند، جوان و نیمی از آنها خانم بودند در حالیکه گروه بیمار اغلب سن بالاتر داشته و ۷۵٪ آنها مذکر بودند. چنین مشکلی در سایر مطالعات موجود نیز وجود دارد.<sup>۱۴،۱۵</sup>

در مطالعه ما همانند مطالعات قبلی میزان دی - دایمر پلازما در گروه بیماران به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود. این میزان، در بیماریانی که متاستاز دوردست داشتند، به طور معنی داری بالاتر از بیماران بدون متاستاز بود و این یافته

نفوذ تومور و محل غده لنفاوی درگیر یافت نشد (ارزش P به ترتیب ۰/۴۱۲ و ۰/۷۴۴).

بررسی ها نشان داد که هر چه مرحله بیماری در سرطان معده بالاتر می رود، میزان مثبت شدن دی - دایمر پلازما نیز افزایش می یابد و این اختلاف از نظر آماری معنی دار است.

آزمون کای - دو نشان داد که اگرچه سطح دی - دایمر پلازما در بیمارانی که درگیری کل معده به وسیله تومور دارند نسبت به آنها درگیری قسمتی از معده دارند بالاتر است، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست.

بین نوع سرطان معده و سطح دی - دایمر ارتباط معنی داری یافت نشد چرا که در اغلب موارد تومور معده از نوع Intestinal بود.

### بحث و نتیجه گیری

از سال ها قبل مشخص شده بود که اختلالات انعقادی در بیماران دچار سرطان، دیده می شود که می تواند در محدوده ای وسیع از اختلال تست های آزمایشگاهی تا ترومبوز بارز بالینی و اختلال انعقادی داخل عروقی منتشر، متغیر باشد.

تحقیقات متعددی اختلالات انعقادی همراه با سرطان معده را بررسی و گزارش نموده اند. در سال ۲۰۰۱ Di Micco و همکارانش<sup>۷</sup> سطح تعدادی از فاکتورهای انعقادی و فیبرینولیز را در ۱۱ بیمار سرطان معده غیر متاستاتیک و ۲۰ فرد سالم مقایسه کردند. سطح فیبرینوژن پلازما در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر بود (۵۰۵±۲۴mg/dl در مقابل ۳۳۶±۳۰). این مسأله در مورد Prothrombin Fragment 1+2 (F1+2) نیز صادق بود. میزان دی - دایمر پلازما در گروه بیماران ۲۰ برابر بیشتر از گروه شاهد گزارش شد (۹/۵۷±۰/۴ng/dl در مقابل ۰/۴±۰/۰۵). سطح tPA (فعال کننده پلاسمینوژن بافتی) نیز در گروه بیماران بیشتر بود. نهایتاً زمان لیز لخته در گروه بیماران سریع تر بود. این مطالعه نشان داد که بیماران دارای کانسر معده بیشتر از افراد سالم در معرض حوادث ترومبوتیک از جمله ترومبوز وریدهای عمقی می باشند. اما حجم نمونه اندک، فقدان گروه کنترل و عدم مقایسه سطح دی - دایمر در مراحل مختلف سرطان معده، از اشکالات عمده مطالعه فوق بود.

مطالعات بعدی<sup>۹،۸</sup> نشان دادند که رفتار تهاجمی یک تومور از جمله سرطان معده می تواند با تغییرات فاکتورهای انعقادی همراه باشد.

ترومبوسیتین (PTT) در گروه بیماران به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود که می‌تواند نشانگر افزایش حالت انعقاد پذیری در بیماران دچار سرطان معده باشد و این یافته ظاهراً به واقعیت نزدیک‌تر است، اگرچه در مطالعه کره جنوبی این ارتباط کشف نگردیده است.<sup>۱۵</sup>

در مطالعه ما همانند مطالعات دیگر<sup>۱۶</sup> میزان پلاکت خون در گروه بیماران، به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود که احتمالاً نشانگر ایجاد ترومبوسیتوز به دلیل اثر القایی ناشی از مدیاتورهای سرطان است. همچنین هموگلوبین خون گروه بیماران به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود که می‌تواند ناشی از خونریزی تومور به شکل مخفی و یا اثرات القایی مدیاتورها در ایجاد کم خونی باشد و از طرفی این میزان در بیماران دچار متاستاز پایین‌تر از بیمارانی بود که متاستاز نداشته‌اند.

میزان فیبرینوژن پلاسما به طور کاملاً معنی‌داری در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل بالاتر بود که این یافته‌ها منطبق با مطالعات دیگر می‌باشد.<sup>۱۷-۱۹</sup>

با توجه به کمبود تعداد نمونه‌ها در مراحل پایین، رابطه معنی‌داری بین مرحله تومور و میزان فیبرینوژن، تعداد پلاکت و PT و PTT به دست نیامد.

در مطالعه ما همانند مطالعات قبلی<sup>۲۰-۲۲</sup> سطح دی - دایمر و فیبرینوژن پلاسما با افزایش سن در گروه بیماران افزایش یافت، بنابراین فاکتور سن بیمار و نیز فاکتور جنسیت، در آنالیز چند متغیره وارد گردیدند.

بیماران بررسی شده در این مطالعه سایر شواهد وجود التهاب فعال در بدن مانند تب، عفونت و لکوسیتوز را نداشتند و تفاوت معنی‌داری بین سطح فیبرینوژن پلاسما در زنان در سن باروری و سایر افراد وجود نداشت. بنابراین نمی‌توان افزایش سطح فیبرینوژن پلاسما را به چنین عواملی نسبت داد.

در چنین مواردی که متغیرهایی در دو گروه، به صورت کمی ارزیابی می‌گردند برای تبدیل آنها به حالت کیفی و سپس تعیین ارزش تشخیصی آنها و عوامل مربوط به آن از جمله حساسیت و ویژگی تست‌ها از نظر آماری نیازمند تعیین Cut Off Point هستیم که چنین امری در نرم‌افزار SPSS از طریق رسم منحنی ROC (منحنی خصوصیات عملیاتی نسبی) امکان‌پذیر است. هر چه سطح زیر این منحنی بیشتر باشد، آن متغیر در ارزیابی مورد نظر، قابل اعتمادتر است.

چنین منحنی‌ای، برای متغیرهای مختلف وابسته این مطالعه همراه با متغیر سن بیمار رسم گردید و سطح زیر منحنی

تأییدی است بر مطالعات قبلی که افزایش میزان دی - دایمر را در ۹۰٪ بیماران دارای سرطان متاستاتیک نشان داده بودند.<sup>۲۵</sup> به نظر می‌رسد افزایش فعالیت سیستم انعقادی و به دنبال آن افزایش فعالیت سیستم فیبرینولیز، عامل چنین تغییراتی باشد و در واقع یک Subclinical DIC در چنین بیمارانی اتفاق می‌افتد. این مسئله، هم به عنوان زنگ خطری برای پیشرفته بودن تومور می‌تواند مطرح باشد و هم لزوم پیشگیری از پدیده‌های ترومبوتیک را یادآوری می‌کند. سطح دی - دایمر در بیماران با تومور غیر قابل رزکسیون بالاتر از بیماران با تومور قابل رزکسیون بود.

اگر چه نمی‌توان با انجام چنین تست آزمایشگاهی از قابل عمل بودن تومور معده مطمئن شد، اما شاید بتوان در بیماران پرخطر با استناد به آن از ابتدا بیمار را جهت شیمی درمانی ارجاع نمود و خطر عمل جراحی را به وی تحمیل نکرد.

حساسیت و ویژگی این تست در مورد قابل رزکسیون بودن، حدود ۷۵٪ و ۶۶٪ ارزیابی گردید که در مقایسه با سایر مطالعات پاراکلینیک که به این منظور انجام می‌شود (از جمله انجام سی تی اسکن شکم)، قابل رقابت و حتی در بعضی موارد، بالاتر است.

بین میزان دی - دایمر پلاسما و عمق نفوذ تومور در جدار معده (T-stage) بر اساس طبقه بندی AJCC، ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشد که احتمالاً به این دلیل است که تعداد موارد T1 در بین نمونه‌ها بسیار کم بوده است. اما در صورتی که عمق نفوذ تومور در بیماران را به دو دسته با نفوذ کم (T1 و T2) و با نفوذ زیاد (T3 و T4) تقسیم نماییم، اختلاف بین این دو دسته از نظر آماری معنی‌دار خواهد بود.

بین میزان دی - دایمر پلاسما و تعداد غدد لنفاوی درگیر در مطالعه فعلی، ارتباط معنی‌دار آماری یافت نشد که احتمالاً به علت نوع رزکسیون (D1 Resection) و عدم برداشت غدد لنفاوی دور دست می‌باشد.

مطالعه ما همانند مطالعات دیگر رابطه مستقیم میان سطح دی - دایمر و مرحله سرطان معده را اثبات کرد.<sup>۱۴ و ۱۵</sup>

در صورت درگیری کل معده میزان دی - دایمر بالاترین حد را داشت ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود که احتمالاً دلیل آن، کمبود تعداد این نمونه‌ها نسبت به کل گروه بیماران می‌باشد.

بین میزان زمان پرترومبین (PT) در دو گروه بیماران و کنترل، تفاوت معنی‌دار آماری به دست نیامد که بر خلاف نتایج مطالعه کره جنوبی است، در حالیکه میزان زمان نسبی

معهده و یک تست کاملاً حساس جهت پیش‌بینی وجود متاستاز دور دست و قابل رزکت بودن تومور است. سایر فاکتورها در مورد تشخیص خصوصیات تومور، ارزش تشخیصی بالایی ندارند.

با توجه به اینکه در این مطالعه نهایتاً چندین فاکتور مرتبط با وجود کانسر معده یافته شده است، می‌بایست از نظر آماری، آزمون رگرسیون لجستیک، انجام می‌گردد تا فاکتورهایی که بیشترین ارتباط را با تشخیص سرطان معده دارند، شناسایی شوند. در این آزمون، سن و جنس بیماران نیز به عنوان فاکتورهای مستقل مخدوش‌کننده، وارد گردیدند.

در مجموع نتایج آزمون رگرسیون لجستیک نشان داد که بیش از همه، سن، دی - دایمر و فیبرینوژن پلازما و سپس میزان PTT پلازما با وجود سرطان معده مرتبط می‌باشند و نقش هموگلوبین و پلاکت خون بسیار کم و قابل چشم‌پوشی است و جنسیت بیمار، میزان WBC خون و نیز میزان PT پلازما عملاً با سرطان معده ارتباط معنی‌دار آماری، از نوع چند متغیره، ندارد.

### تقدیر و تشکر

پژوهش این پایان‌نامه، نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۳۸۱۳-۵۱-۰۲-۸۵ مورخ ۱۳۸۵/۰۵/۱۶ می‌باشد. بدین وسیله از جناب آقای دکتر سیدرسول میر شریفی، جناب آقای دکتر امیرحسین لباسچی، جناب آقای دکتر سیامک شریعت تربقان، جناب آقای دکتر حمید قادری، سرکار خانم بنفشه، سرکار خانم دارایی، سرکار خانم کریم، کلیه پرسنل محترم مرکز تحقیقات سرطان، آزمایشگاه حضرت ولی عصر (عج)، آزمایشگاه مرکز قلب تهران، بخش‌های جراحی، پاتولوژی مرکزی و آندوسکوپی مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بخش‌های مختلف انستیتو سرطان، به ویژه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران و همه عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش، یاری نمودند، صمیمانه تقدیر و تشکر می‌نماییم.

در مورد متغیرهای فیبرینوژن، دی - دایمر، PTT و سن به طور قابل توجهی بالاست و در مورد پلاکت و هموگلوبین، پائین‌تر است و در مورد متغیرهایی چون PT و WBC قابل اغماض می‌باشد.

بر این اساس، Cut Off Point مذکور برای دی - دایمر برابر  $0/15 \text{ mg/lit}$  محاسبه گردید که از موارد مشابه در مطالعات خارجی و نیز از حد غیر نرمال کیت آزمایشگاهی ( $0/3 \text{ mg/lit}$ ) کمتر می‌باشد. این مقدار برای فیبرینوژن  $400 \text{ mg/dl}$ ، برای PTT ۲۵ ثانیه، برای پلاکت  $234500$  و برای هموگلوبین  $10/75 \text{ gr/dl}$  به دست آمد.

با Cut Off Point های اشاره شده، ارزش این متغیرها در تشخیص وجود یا عدم وجود سرطان معده با لحاظ فاصله اطمینان ۹۵٪ به ترتیب، به قرار زیر است:

میزان دی - دایمر:

حساسیت:  $54 \pm 9\%$

ویژگی:  $84 \pm 7\%$

ارزش اخباری مثبت:  $77 \pm 8\%$

ارزش اخباری منفی:  $65 \pm 9\%$

میزان فیبرینوژن:

حساسیت:  $79 \pm 7\%$

ویژگی:  $63 \pm 9\%$

ارزش اخباری مثبت:  $68 \pm 8\%$

ارزش اخباری منفی:  $75 \pm 8\%$

میزان پلاکت:

حساسیت:  $61 \pm 9\%$

ویژگی:  $61 \pm 9\%$

ارزش اخباری مثبت:  $61 \pm 9\%$

ارزش اخباری منفی:  $61 \pm 9\%$

طبق موارد فوق، میزان فیبرینوژن پلازما یک تست بسیار حساس و میزان دی - دایمر پلازما، تستی کاملاً ویژه برای تشخیص سرطان معده به حساب می‌آیند.

میزان دی - دایمر پلازما با همین Cut Off Point، یک تست کاملاً ویژه جهت پیش‌بینی عمق نفوذ تومور در جدار

**Abstract:****Assessment of the Plasma D-dimer Level and Some Other Blood Factors in Patient with Gastric Cancer and its Comparison with a Control Group at Imam Khomeini Hospital during 2007-2008**

*Omranipour R. MD*<sup>\*</sup>, *Kalhor M. MD*<sup>\*\*</sup>, *Rabani A. MD*<sup>\*\*\*</sup>, *Aminian A. MD*<sup>\*\*\*\*</sup>  
*Nasiri Tosi M. MD*<sup>\*\*\*\*\*</sup>, *Abdollahi A. R. MD*<sup>\*\*\*\*\*</sup>, *Ensani F. MD*<sup>\*\*\*\*\*</sup>

(Received: 18 April 2009 Accepted: 23 May 2010)

**Introduction & Objective:** Based on the other studies that had shown preoperative coagulation tests and fibrinolysis factors have correlated with different malignancies and degree of extension of these tumors, we have checked preoperative plasma levels of D-dimer, fibrinogen, PT, PTT, Hb, WBC count and the formation of platelets in the gastric cancer patients and control group to assess the relationship between preoperative plasma levels of these factors and gastric cancer and the different pathological stages of this tumor that is high prevalent in Iran.

**Materials & Methods:** 114 patients with gastric cancer and 114 patients with benign gastric disease were assessed in our case-control study and we evaluated plasma levels of these factors in their plasma samples, 24 hours before their operations or upper GI endoscopies. The pathological stages of gastric tumors were assessed according to AJCC (American Joint Committee of Cancer) protocol and manual.

**Results:** The plasma D-dimer level, plasma fibrinogen level, platelet count, platelet abnormal formation, Hb and PTT levels were significantly correlated with gastric adenocarcinoma. Based on the logistic regression analysis, this correlation was stronger for plasma D-dimer level, plasma fibrinogen level and abnormal platelet formation in PBS. Plasma D-dimer level was significantly correlate with resectability of tumor, distant metastasis and the clinical stages of this tumor, but there was no significant correlation between this factor and lymph node metastasis, tumor site and the type of gastric adenocarcinoma. We also found no significant correlation of PT level and WBC count with gastric cancer in this study. In this study the cut off points of plasma D-dimer level and plasma fibrinogen level were 0.15 mg/lit and 400 mg/dl respectively. The sensitivity and specificity of D-dimer in diagnosis of gastric cancer was 54% and 84%, and the sensitivity and specificity of fibrinogen was 79% and 63% respectively.

**Conclusions:** Preoperative levels of plasma D-dimer and fibrinogen and the abnormal platelet formation in PBS can be diagnostic factors in the presence of gastric cancer. Also, preoperative plasma D-dimer level can be a predictor of the extension of this tumor.

**Key Words:** *D-dimer, Fibrinogen, Platelet, Gastric Cancer*

\* Associate Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomeini Hospital, Cancer Institute, Tehran, Iran

\*\* Resident of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

\*\*\* Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

\*\*\*\* Assistant Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

\*\*\*\*\* Associate Professor of Internal Medicine, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

\*\*\*\*\* Assistant Professor of Pathology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

\*\*\*\*\* Associated Professor of Pathology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

## References:

1. Editorial. Haemostatic abnormalities and malignant disease. *Lancet* 1986; 8: 303-4.
2. Luzzatto G, Schafer Al. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 147-59.
3. Gunji Y, Lewis J, Gorelik E. Fibrin formation inhibits the in vitro cytotoxic activity of human natural and lymphokine-activated killer cells. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1: 663-72.
4. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 353-72.
5. Wojtukiewicz MZ, et al. Thrombin increases the metastatic potential of tumor cells. *Int J Cancer* 1993; 54: 793-806.
6. Wojtukiewicz MZ, et al. Tissue factor-dependent coagulation activation and impaired fibrinolysis in situ in gastric cancer. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 291-300.
7. v. Di Micco P, et al. Alteration of haemostasis in non-metastatic gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 546-50.
8. Rahr HB, et al. Markers of coagulation and fibrinolysis in portal blood from patients with and without gastric malignancy. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(6): 516-21.
9. Abbasciano V, et al. Usefulness of coagulation markers in staging of gastric cancer. *Cancer Detect Prev* 1995; 19(4): 331-6.
10. Blackwell K, et al. Plasma D-dimer level in operable breast cancer patients correlated with clinical stage and axillary lymph node status. *J Clin Oncol* 2000; Vol 18, No 3(Feb): 600-608.
11. Oya M, et al. 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(8): 388-394.
12. Gang Xu, et al. Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients. *World J of gastroenterol* 2004; 10(6): 922-23.
13. Taguchi O, et al. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *Thorax* 1997; 52: 563-5.
14. Aliustaoglu M, et al. D- dimer - Can it be a marker for malignant gastric lesions? (Letter to the editor). *Acta Oncologica* 2004; Vol 43, No 8: 770-71.
15. Kwon HC, et al. Plasma Levels of Prothrombin Fragment F1+2, D-dimer and Prothrombin Time Correlate with Clinical Stage and Lymph Node Metastasis in Operable Gastric Cancer Patients. *Jap J Clin Oncol* 2008; 38(1): 2-7.
16. Ikeda M, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 287-91.
17. Lee JH, et al. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumor. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1860-63.
18. Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia is a useful predictor for lymphatic metastasis in human gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(10): 595-600.
19. Yamashita H, et al. Hyperfibrinogenemia is associated with lymphatic as well as hematogenous metastasis and worse clinical outcome in T2 gastric cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 147.
20. Kopanski Z, et al. The chronic DIC associated with the neoplastic disease in patients of an advanced age. *Przegl Lek* 2002; 59(4-5): 259-61.
21. Wang KJ, et al. Identification of tumor markers using two-dimensional electrophoresis in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10(15): 2179-83.
22. Kazmierczak M, et al. Cancer procoagulant in patients with adenocarcinomas. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16(8): 543-7.