

**Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών:  
Θρόμβωση- Αιμορραγία- Ιατρική των Μεταγγίσεων**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

# **Η προγνωστική αξία των δ-διμερών σε κακοήθεις νεοπλασίες**

Νικολάου Πετρίδη, ειδικού παθολόγου

Εξεταστική Επιτροπή:

Βασιλεία Γαρυπίδου, Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας ΑΠΘ-  
επιβλέπουσα

Σοφία Βακαλοπούλου, Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας ΑΠΘ

Μαριάννα Πολίτου, Αν. Καθηγήτρια Αιματολογίας ΕΚΠΑ

Θεσσαλονίκη, 2018

# **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

**ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ  
ΚΑΙ Δ-ΔΙΜΕΡΗ**

**Ο ΠΗΚΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ  
ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ**

**ΤΑ Δ-ΔΙΜΕΡΗ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΕ  
ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ**

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νεοπλασματικές ασθένειες είναι η δεύτερη παθολογική αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες μετά τη θρομβοεμβολική νόσο [1]. Πέρα από την επίπτωση στη θνησιμότητα, οι κακοήθειες εξεργασίες αποτελούν επιβάρυνση για την οικονομία των χωρών ιδιαίτερα όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση [2]. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση, εκτός από το αυτονόητο όφελος για τον ασθενή, είναι ωφέλιμη και στην εξοικονόμηση πόρων. Αντίστοιχα, τα προγνωστικά μοντέλα κάθε κακοήθειας οδηγούν σε καλύτερα αποτελέσματα για τον ασθενή με την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής ή παρηγορικής αντιμετώπισης.

Η φύση της νεοπλασματικής ασθένειας, με την τάση υποτροπής, καθώς και η ετερογένειά της, οδήγησε στη δημιουργία προγνωστικών μοντέλων, που εξατομικεύονται ανάλογα με το είδος της εξεργασίας και την κλινική, απεικονιστική και εργαστηριακή εικόνα του ασθενούς. Η σταδιοποίηση των νεοπλασματικών εξεργασιών κρίνεται απαραίτητη μετά τη διάγνωση, ώστε να καθοδηγήσει την πρόγνωση, με τους κανόνες της επιστήμης, αντιμετώπιση του νοσήματος. Στο πλαίσιο αυτό, πέρα από την κλινική και απεικονιστική εικόνα του αρρώστου, έχουν θέση και διάφοροι βιοδείκτες, που διαδραματίζουν το δικό τους ρόλο στην πρόγνωση της κακοήθειας, όπως είναι οι καρκινικοί δείκτες, η β2-μικροσφαιρίνη, η γαλακτική δευδρογονάση (LDH) κ.ά.

Είναι από πολλά χρόνια γνωστό ότι ο μηχανισμός της αιμόστασης είναι άρρηκτα και πολυεπίπεδα συνδεδεμένος με τη νεοεξεργασία [3]. Η μελέτη των αιμοστατικών μηχανισμών σε ογκολογικούς ασθενείς έχει ιδιαιτερότητες που μπορούν να γίνουν αφορμή για την καλύτερη κατανόηση του καρκίνου, όσον αφορά στην πρόγνωση και ίσως για τη θεραπευτική αντιμετώπισή του [4].

Ο ινωδολυτικός μηχανισμός είναι μέρος της αιμόστασης και *sine qua non* στοιχείο ορθής λειτουργίας και μη εκτροπής στη θρόμβωση [4]. Η λεπτή ισορροπία αιμορραγίας και θρόμβωσης είναι αποτέλεσμα συνεχών ομοιοστατικών λειτουργιών του οργανισμού. Προϊόν ενεργοποίησης του

μηχανισμού της ινωδολύσης είναι και τα προϊόντα αποδόμησής του ινωδογόνου (Fibrinogen Degradation Products-FDPs), εκ των οποίων τα δ-διμερή (D-dimers) έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία στη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Τα δ-διμερή αυξάνουν σε ποικίλλες παθήσεις κατά τις οποίες ενεργοποιείται ο ινωδολυτικός μηχανισμός και είναι γενικός δείκτης με χαμηλή ειδικότητα και υψηλή ευαισθησία.

**Τα αυξημένα δ-διμερή σε αρκετές εργασίες σχετίζονται με την παρουσία μετάστασης [6]. Η κλινική αυτή παρατήρηση φαίνεται ότι βασίζεται παθοφυσιολογικά στην ενδαγγειακή ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού.**

Η ΕΦΘ είναι μια συνήθης και συχνά θανατηφόρα επιπλοκή του καρκίνου [5]. Το Well's score αποτελεί score που βοηθά στην πιθανολόγηση ύπαρξης ΕΦΘ [6]. Σε αυτό η ύπαρξη νεοπλασίας λαμβάνει το μεγαλύτερο βαθμό για τη διάγνωση πιθανής ΕΦΘ και ΠΕ. Ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ογκολογικούς ασθενείς είναι περίπου ίδιος με τον αιμορραγικό κίνδυνο από θρομβοπενία ή Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής πήξης (ΣΔΕΠ), ενώ συχνά σε αυτούς τους ασθενείς εμφανίζονται τόσο θρόμβωση όσο και αιμορραγία[7].

Ιστορικά, πρώτος ο Armand Trousseau περιέγραψε για πρώτη φορά τη σύνδεση μεταξύ ΕΦΘ και ύπαρξης καρκίνου το 1860 [8], (εικ.1). Ο καρκίνος είναι μια προθρομβωτική κατάσταση, με παράλληλη ενεργοποίηση του πηκτικού και του ινωδολυτικού μηχανισμού [5]. Ωστόσο, φαίνεται ότι τα δ-διμερή είναι αυξημένα σε ογκολογικούς ασθενείς χωρίς να υπάρχει επίσημη θρόμβωση [4]. Αυτό παρατηρείται κυρίως στους συμπαγείς όγκους και μάλιστα τα δ-διμερή συνδέονται αρκετές φορές με την ενεργότητα του όγκου και την ύπαρξη μεταστάσεων[4]. Επομένως, όπως είναι φυσικό, ο ρόλος των δ-διμερών έχει μελετηθεί σε κακοήθη νοσήματα, όπως ερευνάται και ο ρόλος της αιμόστασης γενικότερα στην ανάπτυξη και την επέκταση των όγκων.

**Ως καρκινικό δείκτη (tumor marker)** ορίζουμε έναν βιοδείκτη που ανευρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα, τα ούρα ή σε ιστούς κυρίως επί παρουσίας κακοήθους νεοπλασίας. Είναι ουσίες, κυρίως πρωτεΐνες, που παράγονται από τον όγκο ή άλλα κύτταρα ως απάντηση του οργανισμού στην κακοήθεια. Οι καρκινικοί δείκτες γενικά δεν

χαρακτηρίζονται από υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, παρά μόνον και όταν συμπεριλαμβάνονται σε γενικότερο κλινικό, εργαστηριακό, απεικονιστικό και παθολογοανατομικό πλαίσιο. Η χρησιμότητά τους κάποιες φορές μπορεί να είναι διαγνωστική σε συνδυασμό με απεικονιστικές εξετάσεις (βλ. Ca 19-9 σε αδenoκαρκίνωμα παγκρέατος και PSA σε καρκίνο του προστάτη), εντούτοις είναι κυρίως δείκτες παρακολούθησης, υποτροπής και πρόγνωσης και συνεπικουρούν στη σταδιοποίηση των όγκων. Στη βιβλιογραφία αρκετές φορές υπάρχει διάκριση μεταξύ **προγνωστικής και προβλεπτικής αξίας** ενός βιοδείκτη. Οι προγνωστικοί βιοδείκτες είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες, έτσι ώστε η παρουσία ή απουσία του βιοδείκτη συνδέεται με την έκβαση ενός ασθενούς. Οι προβλεπτικοί βιοδείκτες από την άλλη μεριά μπορούν να προβλέψουν αν ένας ασθενής θα ανταποκριθεί σε συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση [9].



Εικ. 1: Armand Trousseau (1801-1867)

**Αντικείμενο της παρούσης εργασίας είναι να περιγράψει τους μηχανισμούς αιμόστασης και ινωδόλυσης σε ογκολογικά νοσήματα, και κυριώς να διαπιστώσει εάν τα δ-διμερή μπορούν να έχουν θέση**

**στην πρόγνωση ή στην πρόβλεψη των νοσημάτων αυτών βάσει ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.**

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ως βάση δεδομένων πρωτεύοντως το pubmed και δευτερευόντως η Cochrane database με βασικά λήμματα “d dimers και ovarian, breast, prostate, pancreatic, colorectal, gastric, lung cancer” και “leukemia, lymphoma, myeloma” αντίστοιχα, καθώς και τα λήμματα “prognostic” και “predictive value”.

Από την αναζήτηση αποκλείστηκαν εργασίες που συσχέτιζαν την πρόγνωση με την ύπαρξη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής, ενώ αντίθετα έγινε επισήμανση των μελετών στις οποίες το αντικείμενο ήταν ο προγνωστικός και προβλεπτικός ρόλος των δ-διμερών στις κακοήθειες ενηλίκων.

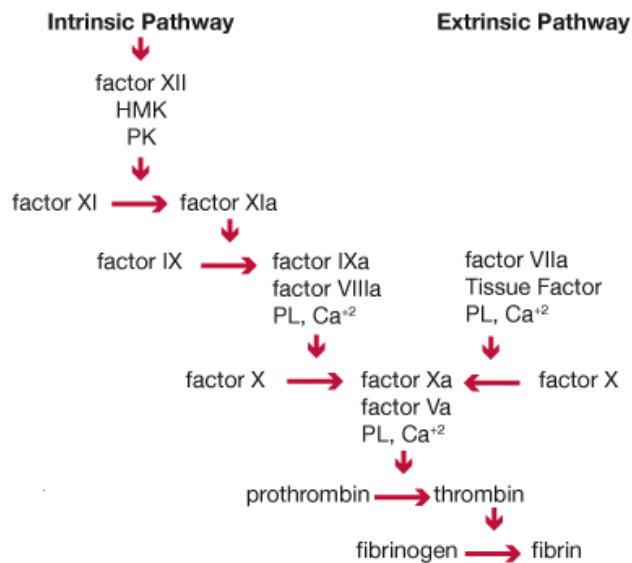
Στις περισσότερες εργασίες τα δ-διμερή εξετάζονται ως προς το αν είναι θετικά ή όχι σε σχέση με την πρόγνωση, ενώ κάποιες συσχετίζουν το ύψος με την πρόγνωση

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ Δ-ΔΙΜΕΡΗ

Αιμόσταση είναι η φυσιολογική απάντηση του οργανισμού σε ρήξη των αιμοφόρων αγγείων. Κατάληξη και στόχος της αιμοστατικής διαδικασίας αποτελεί ο σχηματισμός **θρόμβου ινικής**, με σκοπό τη διακοπή της αιμορραγίας. Σημαντικό μέρος της αιμοστατικής λειτουργίας όμως είναι και η λύση του θρόμβου της ινικής ενδαγγειακά, διεργασία που ονομάζεται **ινωδόλυση**. Η **πήξη** και η **ινωδόλυση** αποτελούν διεργασίες σχεδόν παράλληλες και βρίσκονται σε φυσιολογικές συνθήκες σε ισορροπία.

Παραδοσιακά, ο πηκτικός μηχανισμός θεωρείται ότι μπορεί να διακριθεί σε δύο οδούς, ενδογενή και εξωγενή, και αποτελεί έναν καταρράκτη ενεργοποίησης ενζύμων με τελικό αποτέλεσμα το θρόμβο της ινικής [10,11]. Ο κλασικός καταρράκτης του MacFarlane πέρα από τη διδακτική του αξία, επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση των εργαστηριακών εξετάσεων και την κλινική τους εφαρμογή. Επιπλέον, οδήγησε στην ανακάλυψη ενζύμων και αναστολέων τους και συμβάλλει ουσιαστικά στην έρευνα (εικ.2). Εν τούτοις, φαίνεται ότι **το κυτταρικό μοντέλο της πήξης** προσιδιάζει περισσότερο την *in vivo* αιμόσταση [11]. Στο κυτταρικό μοντέλο εξάιρεται ο ρόλος του κυττάρου στην αιμόσταση, αλλά και συνδέεται πραγματικά η αιμόσταση με τη φλεγμονή και τη νεοεξεργασία, και προβάλλεται η πραγματική αλληλεπίδραση του πλάσματος με τις κυτταρικές επιφάνειες, όπως το ενδοθήλιο και τα αιμοπετάλια.



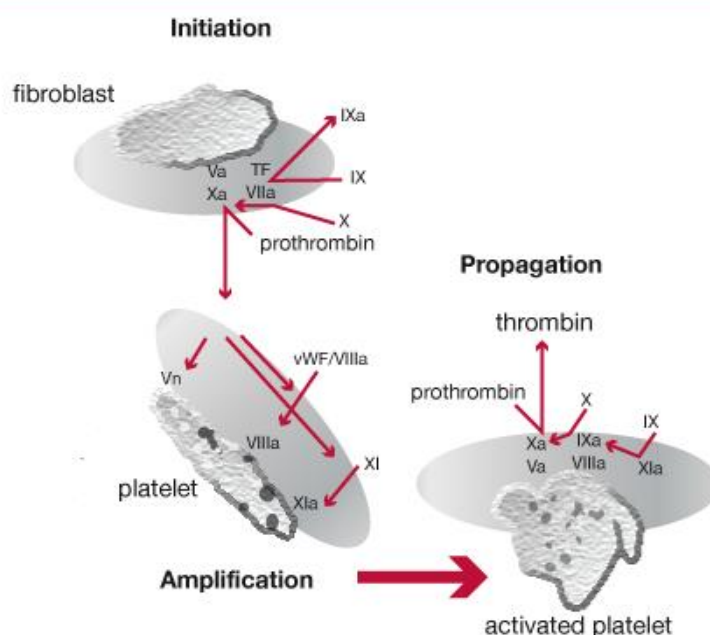


Εικ. 2: ο κλασικός καταρράκτης της πήξης (από Hoffman, Monroe)

Έτσι, κατά το κυτταρικό μοντέλο οι κυτταρικές επιφάνειες αποτελούν τη βάση για την ενεργοποίηση των ενζύμων. Ο ιστικός παράγοντας (Tissue factor-TF) είναι ο μόνος παράγοντας που προσδένεται μόνιμα και σταθερά στις κυτταρικές επιφάνειες. Οι υπόλοιποι παράγοντες απαιτούν κατά κανόνα ενεργοποίηση ενός εξαρτώμενου από το ασβέστιο μηχανισμού πρόσδεσης στην κυτταρική μεμβράνη. Οι κυτταρικές μεμβράνες είναι ασύμμετρες και έχουν ανενεργά ουδέτερα φωσφολιπίδια στο εξωτερικό τους και αρνητικά φορτισμένα φωσφατυδλσερίνη (phosphatidylserine -PS) στο εσωτερικό τους σε κατάσταση ηρεμίας. Σε περίπτωση ενεργοποίησης ή τραυματισμού των κυττάρων όπως για παράδειγμα συμβαίνει όταν ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια ή αποπίπτουν κάποια κύτταρα, οι αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες έρχονται στο εξωτερικό μέρος του κυττάρου, διεργασία που εξαρτάται από ένζυμα «φλιπάσες» και «φλοπάσες» [11].

Η Hoffman πρότεινε ότι η αιμόσταση πραγματοποιείται *in vivo* όχι ως καταρράκτης, αλλά σε τρία αλληλοεπικαλυπτόμενα στάδια: α) την έναρξη, που εμφανίζεται σε κύτταρο που φέρει ιστικό παράγοντα, και απαιτεί το κατάλληλο ερέθισμα όπως το τραύμα για τον σχηματισμό Xa,

IXa και θρομβίνης, β) την ενίσχυση, κατά την οποία λαμβάνει χώρα η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων της πήξης V, VIII, XI με σκοπό την παραγωγή μεγαλύτερης ποσότητας θρομβίνης και γ) τη διάδοση, κατά την οποία παράγεται μεγάλη ποσότητα θρομβίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων με το σχηματισμό των συμπλεγμάτων τενάσης και προθρομβινάσης. Το κυτταρικό μοντέλο φαίνεται να εξηγεί πιο πειστικά τη φυσιολογία της αιμόστασης και να δίνει απαντήσεις σε κλινικά ζητήματα όπως η αιμορροφιλία [11], (εικ. 3)



Εικ. 3: το κυτταρικό μοντέλο της πήξης των Hoffman κ.ά. 2001

Το ινωδολυτικό σύστημα αποτελείται από ένζυμα με κύρια λειτουργία τη λύση του θρόμβου της ινικής, καθώς και ενεργοποιητές των ενζύμων και αναστολείς αυτών (εικ. 4). Το **πλασμινογόνο** είναι μια γλυκοπρωτεΐνη-προένζυμο το οποίο συντίθεται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημιζωής 2 ημέρες. Μετατρέπεται με ενεργοποιητές σε **πλασμίνη** με τη διάσπαση του πεπτιδικού δεσμού Arg561-Val562, και επιτελεί τη λύση του θρόμβου σε διαλυτά προϊόντα αποδόμησης του ινωδογόνου (FDPs). Η πλασμίνη απενεργοποιείται ταχέως με την α2-αντιπλασμίνη.

Κύριος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου είναι ο **ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA)**, μια πρωτεΐνη σερίνης που

παράγεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων με την επίδραση της θρομβίνης αλλά και άλλων ερεθισμάτων όπως μεσολαβητές φλεγμονής, η σεροτονίνη των αιμοπεταλίων, και κυτοκίνες. Ο tPA συνδέεται με το πλασμινογόνο, την ινική, αλλά και με το ενδοθήλιο και τα αιμοπετάλια. Το μονής αλύσου μόριο συνδέεται με το πλασμινογόνο που ενεργοποιείται σε πλασμίνη και μετατρέπεται σε ακόμη δραστικότερο διπλής αλύσου μόριο. Η σύνδεση με την ινική αυξάνει περαιτέρω τη ινωδολυτική δράση του tPA με θετικό παλίνδρομο μηχανισμό[14]. Η δράση του tPA ελέγχεται μέσω της ηπατικής κάθαρσης και μέσω του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου -1 (PAI-1), ο οποίος προέρχεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Τέλος, υπάρχουν και ασθενέστεροι αναστολείς του tPA, όπως η α2-αντιπλασμίνη.

Η **ουροκινάση** (urokinase-type plasminogen activator U-PA) είναι ασθενέστερος ενεργοποιητής πλασμινογόνου στο αγγειακό δίκτυο σε σχέση με τον tPA. Η δράση της αυξάνει με την ενεργοποίηση σε διπλής αλύσου μόριο, ενώ διαδραματίζει ρόλο και σε άλλες φυσιολογικές διαδικασίες όπως είναι η εμβρυογένεση και η επούλωση και παθολογικές όπως η μεταστατική νόσος. Η ηπατική κάθαρση είναι ο κύριος μηχανισμός ελέγχου της ουροκινάσης, ενώ ασθενέστεροι αναστολείς είναι ο PAI-2, PAI-1 και η α2-αντιπλασμίνη [11].

Ο **PAI-1** είναι ο κυριότερος αναστολέας του ινωδολυτικού συστήματος, καθώς δρα τόσο στον tPA όσο και στην ουροκινάση, ενώ ο PAI-2 αναστέλλει μόνο τη δράση της ουροκινάσης.

Ένας άλλος αναστολέας της ινωδολύσης, ο TAFI (Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor), είναι συνδεδεμένος με το πλασμινογόνο και είναι υπόστρωμα για τον παράγοντα XIII που καταλύει τη σύνδεση του συμπλέγματος με την ινική. Ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης και θρομβομοντουλίνης και καθώς αποδομεί τις COOH-λυσίνες στα προϊόντα αποδόμησης της ινικής περιορίζει το θετικό μηχανισμό ανάδρασης και τη λύση του θρόμβου.

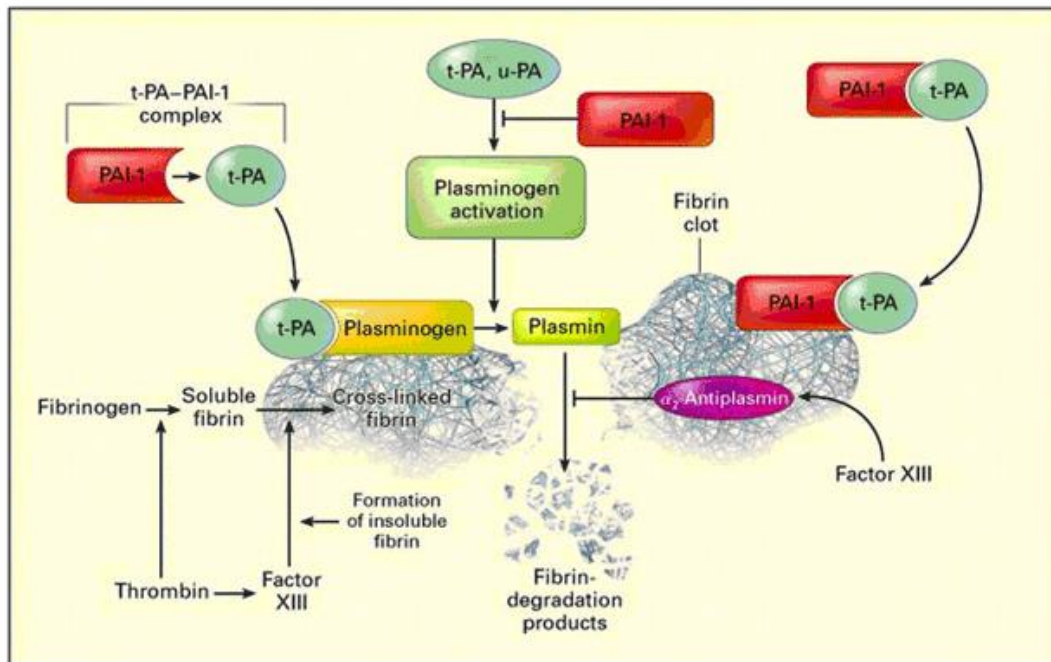
Η **α2-αντιπλασμίνη** είναι αναστολέας πρωτεασών σερίνης, παράγεται στο ήπαρ και είναι ο κυριότερος αναστολέας της πλασμίνης. Συνδέεται με το πλασμινογόνο και την πλασμίνη σε θέσης δέσμευσης λυσίνης. Καθώς συνδέεται με το θρόμβο, με τη δράση του ασβεστίου και του FXIIIa, τον προστατεύει από τη δράση της πλασμίνης.

Η καταλυτική περιοχή της πλασμίνης έχει ομολογία με τις πρωτεάσες σερίνης. Η πλασμίνη διασπά το ινωδογόνο (ινωδογονόλυση) και το ινώδες (ινωδόλυση), αλλά και αδρανοποιεί τους παράγοντες V, VII και XII. Στην ινωδογονόλυση παράγονται μονομερή D και E, ενώ στην ινωδόλυση μονομερή E και D διμερή (d-dimers ή δ-διμερή) [10].

Κατά την **πρωτοπαθή ινωδογονόλυση** παρατηρείται απελευθέρωση στο πλάσμα ενεργοποιητών πλασμινογόνου με αποτέλεσμα ελάττωση του ινωδογόνου, χωρίς να υπάρχει προηγούμενος ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Καθώς δεν σχηματίζεται ινώδες δεν ανιχνεύονται δ-διμερή, αλλά ανιχνεύονται άλλα FDPs, και αυτή η απουσία δ-διμερών διαφοροποιεί εργαστηριακά την πρωτοπαθή ινωδογονόλυση από την ινωδόλυση και παθολογικές καταστάσεις όπως το Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης (ΣΔΕΠ) [12].

Κατά την **ινωδόλυση** η πλασμίνη διασπά το θρόμβο. Συγκεκριμένα, το ινωδογόνο και το διαλυτό ινώδες διασπώνται σε X συστατικό, και έπειτα το X σε Y και D (**δ-διμερή**), το τελευταίο εκ των οποίων ανιχνεύεται σε παρουσία οργανωμένου θρόμβου. Τα δ-διμερή είναι προϊόν διάσπασης σταθεροποιημένου από τον FXIII ινώδους. Ως εκ τούτου αντιπροσωπεύουν ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού, δηλαδή την ύπαρξη θρόμβου. Κατά την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού σχηματίζεται η θρομβίνη, η οποία διασπά από το ινωδογόνο το ινωδοπεπτίδιο A και B, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό διαλυτών μονομερών, που ενώνονται για να σχηματίσουν πολυμερή ινώδους. Οι D περιοχές από αυτά τα πολυμερή διασταυρώνονται με τη δράση του FXIIIa για να σχηματίσουν αδιάλυτο πλέγμα ινικής .

Καθώς με την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού ενεργοποιείται ταυτόχρονα και ο άρρηκτα συνδεδεμένος με αυτόν ινωδολυτικός μηχανισμός, η πλασμίνη διασπά από τη μία μεριά τα αδιάλυτα πολυμερή του ινωδογόνου με αποτέλεσμα την παραγωγή FDPs. Αν όμως έχει σχηματιστεί ινώδες, τα πολυμερή δηλαδή έχουν διασταυρωθεί σε D-περιοχές, τότε παράγονται δ-διμερή [12](εικ.5).

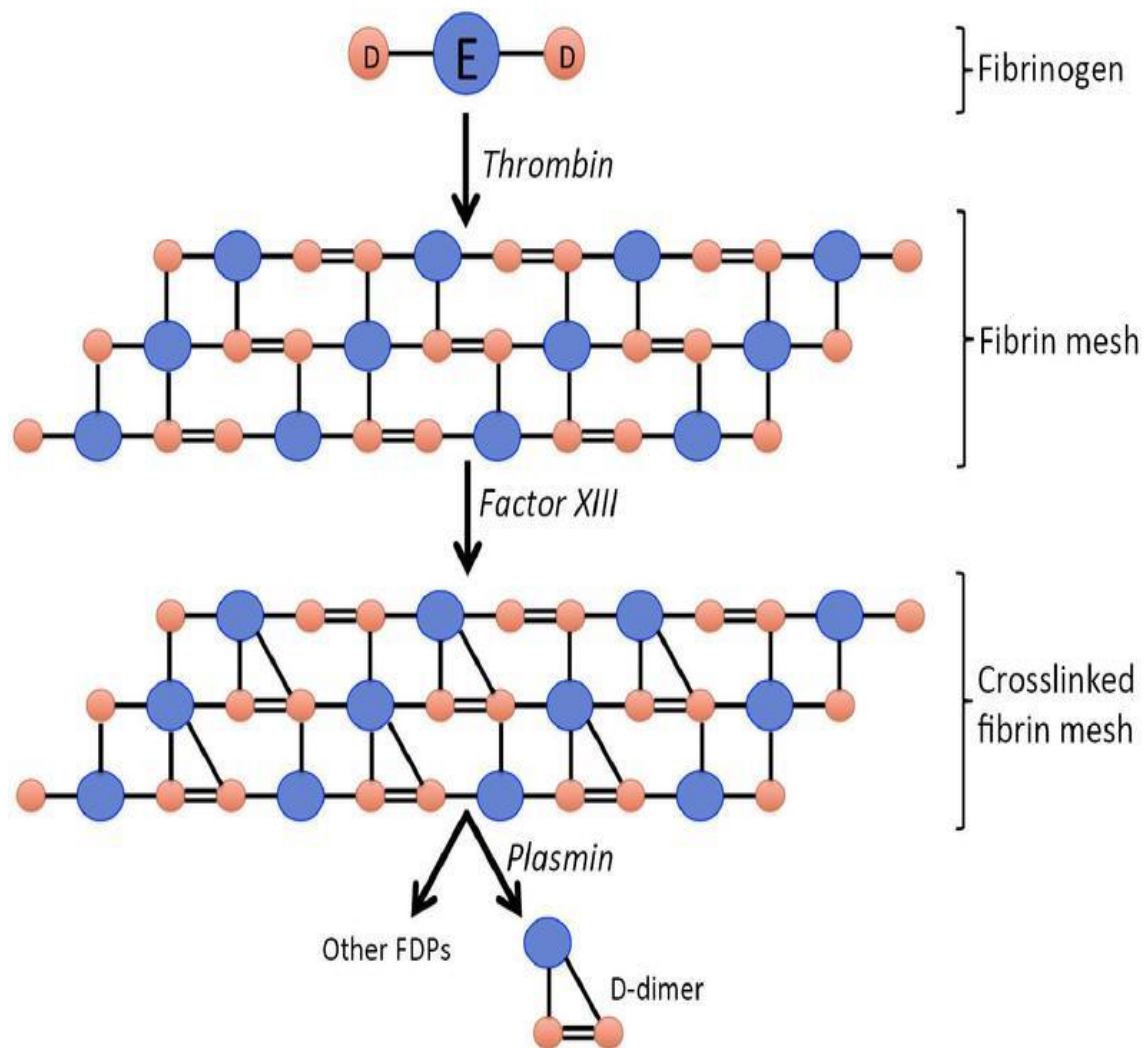


Εικ. 4: το ινωδολυτικό σύστημα σχηματικά

Τα **δ-διμερή** είναι επομένως ένα πρωτεϊνικό τμήμα της ινικής, που περιέχουν δύο D περιοχές που έχουν προηγουμένως διασταυρωθεί. Φυσιολογικά τα δ-διμερή δεν είναι ανιχνεύσιμα, παρά κυρίως σε ύπαρξη θρόμβου και σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Ως εκ τούτου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κλινική πράξη, ωστόσο χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία, αλλά χαμηλή ειδικότητα, με αποτέλεσμα να μην είναι διαγνωστικοί δείκτες συγκεκριμένου νοσήματος. **Η ανίχνευση δ-διμερών δε συνεπάγεται αυτόματα ύπαρξη κλινικά σημαντικού θρόμβου, αλλά η μη ανίχνευση σχεδόν την αποκλείει. Επόμενος τα δ-διμερή έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (negative prognostic value-NPV), ενώ επειδή έχουν ακριβώς χαμηλή ειδικότητα έχουν και χαμηλή θετική προγνωστική αξία (positive prognostic value-PPV).**

Η κλινική σημασία των δ-διμερών συμβάλλει στον διαγνωστικό έλεγχο ανίχνευσης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Ωστόσο, η άνοδος τους παρατηρείται σε ποικίλλες άλλες καταστάσεις και έχουν ιδιαίτερη κλινική χρησιμότητα (χωρίς ωστόσο να περιλαμβάνονται σε κατευθυντήριες οδηγίες) για τη διάγνωση του αορτικού διαχωρισμού και της ρήξης ανευρύσματος αορτής και βέβαια

στο ΣΔΕΠ, όπου παρατηρείται άνοδος των δ-διμερών με κατανάλωση του ινωδογόνου, λόγω γενικευμένης και απρόσφορης ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού [12].



Εικόνα 5: FDPs και Δ-διμερή

Υπάρχουν πάνω από 30 μέθοδοι ανίχνευσης δ-διμερών. Όλες χρησιμοποιούν μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το νέο-επίτοπο που δημιουργήθηκε κατά το σχηματισμό των δ-διμερών. **Μονάδες αναφοράς για τα δ-διμερή είναι οι Μονάδες Ισοδύναμου Ινωδογόνου Fibrinogen Equivalent Units/mL [FEU/mL], µg/mL κ.ά.** Εντούτοις, κάθε κατασκευαστής της εμπορικής μεθόδου δίνει τις δικές του τιμές αναφοράς, χωρίς να υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των τιμών.

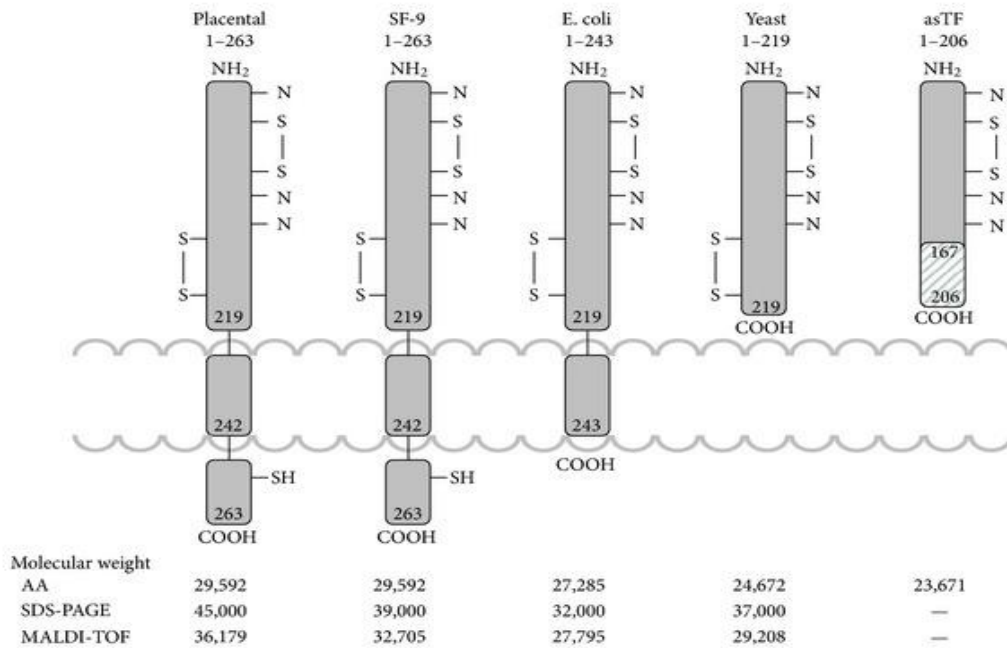
## Ο ΠΗΚΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Οι κακοήθεις παθήσεις, τόσο οι συμπαγείς όσο και οι αιματολογικές, επηρεάζουν τον πήκτικό μηχανισμό. Οι καρκινοπαθείς έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, αλλά και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής, και αυτό παρατηρείται όχι μόνο σε κληνήρεις και ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά σε νεότερους και περιπατητικούς, χωρίς να συνυπάρχει άλλη επίκτητη ή συγγενής θρομβοφιλία πλην της νεοπλασίας [10].

Ο πήκτικός μηχανισμός επηρεάζεται με διάφορους τρόπους από τη νεοπλασματική νόσο, αλλά και αντιστρόφως ο πήκτικός μηχανισμός επηρεάζει την ενεργότητά της και τη μεταστατική διαδικασία. Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν διάφορους παράγοντες που ενεργοποιούν την αιμόσταση με κυριότερο τον ιστικό παράγοντα (Tissue Factor-TF, παλαιότερα θρομβοπλαστίνη), ο οποίος είναι ο βασικός ενεργοποιητής της πήξης στο κυτταρικό μοντέλο και διαδραματίζει το σημαντικότερο ρόλο, όπως φαίνεται με τα ως τώρα δεδομένα, στην υπερπηκτική κατάσταση που συνοδεύει τον καρκίνο.

Ο **TF** είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία ανήκει σε μια 2ας τάξης υπερ-οικογένεια υποδοχέων κυτοκίνης και φέρει μια περιοχή από 219 αμινοξέα που επιδρά με τον FVII/FVIIa (εικ. 6). Φυσιολογικά ο TF εκφράζεται στο ενδοθήλιο, στο υπενδοθήλιο και στα μονοκύτταρα. Με την επίδραση βακτηριακού λιποπολυσακχαρίτη ή κυτοκινών, η έκφρασή του στα ενδοθηλιακά κύτταρα επάγεται από ενισχυτή που περιέχει δύο **AP-1** περιοχές και μία **κ-B** περιοχή, ενώ στα μονοκύτταρα από ενισχυτή που περιέχει τρεις αλληλοκαλυπτόμενες περιοχές **Egr-1/Sp1** σύνδεσης[10]. Η έκφραση του γονιδίου είναι αρκετά περίπλοκη με συμμετοχή αρκετών μεταγραφικών παραγόντων. Η υποξία, αυξητικοί παράγοντες και ορμόνες φαίνεται ότι επάγουν την έκφραση του γονιδίου του, F3 [14].





Εικόνα 6: Η δομή διάφορης προέλευσης ιστικού παράγοντα. Από Butenas S, Orfeo T, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Tissue factor in thrombosis and hemorrhage. Surgery. 2007;142(4):S2–S14

Ο TF εκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα και μάλιστα οι όγκοι απελευθερώνουν μικροσωματίδια (microparticles-MP) που φέρουν TF στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα προθρομβωτική διάθεση στους πάσχοντες (Tumor-Derived-MPs) .

Τα μικροσωματίδια αναγνωρίζονται ως φορείς διακυτταρικής επικοινωνίας. Έχουν προταθεί κυρίως δύο μηχανισμοί με τον οποίο αυτή επιτυγχάνεται: α. η συγχώνευση με το κύτταρο στόχο και η απευθείας μεταφορά του κυτταροπλασματικού τους περιεχομένου εντός αυτού και β. η αλληλεπίδραση των μεμβρανικών πρωτεϊνών μικροσωματιδίου – κυττάρου δέκτη [109].

Το κυτταρόπλασμα των **μικροσωματιδίων** περιέχει micro-RNA, το οποίο μάλιστα διαφέρει ανάλογα με το μητρικό κύτταρο προέλευσης του μικροσωματιδίου. Σε μία μελέτη μάλιστα μικροσωματίδια τα οποία απομονώθηκαν από αρχέγονα ενδοθηλιακά κύτταρα έφεραν μόρια προσκόλλησης τα οποία τους επέτρεπαν να συντηχθούν με επιθηλιακά κύτταρα in vitro, επάγοντας μάλιστα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό,



κάτι το οποίο αποδόθηκε στη μεταφορά mRNA από τα μικροσωματίδια στα κύτταρα δέκτες. Ακόμη εικάζεται η απομακρυσμένη δυνατότητα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της άμεσης μεταφοράς αραχιδονικού οξέος και άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Επιπλέον σε μικροσωματίδια προερχόμενα από καρκινικά κύτταρα του ορθού ανιχνεύτηκε το αντιγόνο Fas κάτι που εικάζεται ότι εξυπηρετεί απομακρυσμένη επικοινωνία μεταξύ κυττάρων [110].

Τη συσχέτιση της ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού σε ογκολογικούς ασθενείς δείχνει και η συγκριτική μελέτη των Haubold κ.α. κατά την οποία ανευρέθηκε ποσοστό θρομβοεμβολών 35% σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TF-TMPs σε σχέση με 0% σε ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμα TF-TMPs. Τα επίπεδα των TF-TMPs σε ασθενείς με θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε έδαφος καρκίνου ήταν σημαντικά μεγαλύτερα από ότι σε ασθενείς με μη παρουσία όγκου και θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Μάλιστα με την εκτομή του όγκου παρατηρήθηκε και πτώση των επιπέδων των μικροκυστιδίων [112].

Ο TF των καρκινικών κυττάρων οδηγεί στην επικάλυψη με ινική, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της μεταστατικής ικανότητας του όγκου αιματογενώς, καθώς η ινική οδηγεί σε αποτελεσματικότερη πρόσδεση στους ιστούς, αλλά και προστασία από τα κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killers-NK). Η μεσολαβούμενη από τον TF πηκτική διεργασία παράγει θρομβίνη με πλειοτροπικές δράσεις ιδιαίτερα στα αιμοπετάλια [14].

Τα καρκινικά κύτταρα με το σύμπλεγμα TF-FVIIa επάγουν την έκφραση του υποδοχέα ενεργοποιημένης πρωτεάσης-2 (protease-activated receptor-PAR-2) στο μικροπεριβάλλον του όγκου, με αποτέλεσμα την παραγωγή ανοσορρυθμιστικών κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων που επάγουν την αγγειογένεση (TF-mediated intracellular signaling). Ως εκ τούτου το σύμπλεγμα TF-FVIIa έχει προταθεί ως αντιαγγειογενετικός θεραπευτικός στόχος [10,15]. Η υπερέκφραση του TF στα καρκινικά κύτταρα φαίνεται ότι οφείλεται σε μεταλλάξεις ογκογονιδίων, όπως είναι τα K-ras, EGFRvIII (epidermal growth factor receptor variant III), και ο HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) ή και σε απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων όπως είναι το p53. Ο PAR-2 που υπερεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα επάγει συγκεκριμένους φλεγμονώδεις και αγγειογενετικούς παράγοντες όπως η IL-8 (interleukin-

8, ιντερλευκίνη 8) και ο VEGF (vascular endothelial growth factor-αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων). Επομένως η ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού στο μικροπεριβάλλον του όγκου προάγει το μεταστατικό φαινόμενο και μάλιστα χωρίς αύξηση στην κυκλοφορία του TF[10,14]

Πέρα από τον TF τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν φωσφολιπίδια που και αυτά μπορούν να συνδεθούν και να ενεργοποιήσουν τους παράγοντες πήξης, τόσο του εξωγενούς όσο και του ενδογενούς συστήματος [12].

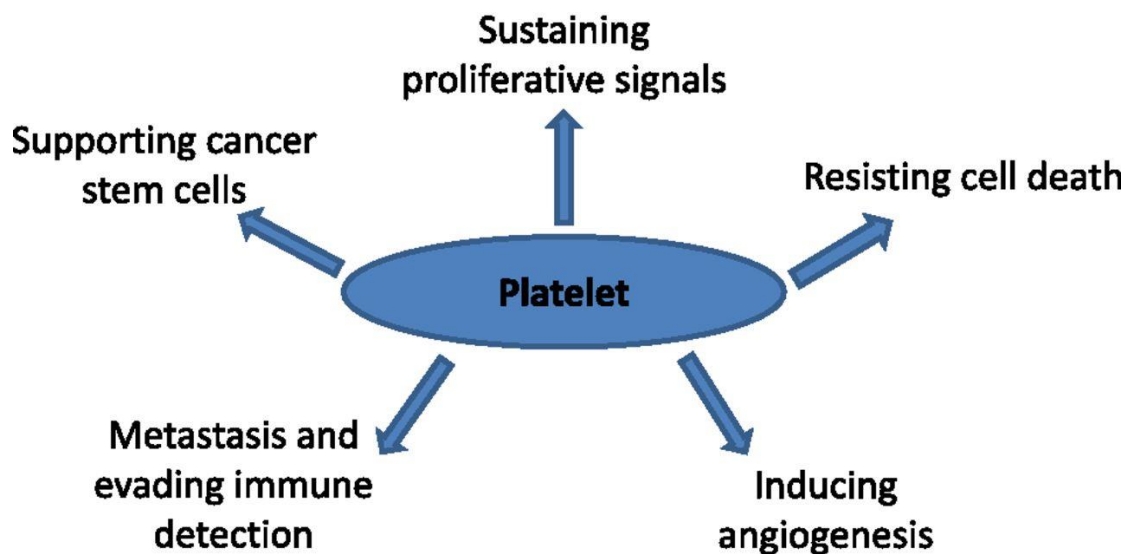
Η διαμεσολαβούμενη από **θρομβίνη** ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποτελεί μηχανισμό κλειδί στην μεταστατική διαδικασία. Ο άξονας αιμοπεταλίων/ινική (ινωδογόνο), μέσω ποικίλων μηχανισμών μη πλήρως διευκρινισμένων, λειτουργεί σαν προστατευτικός φραγμός των νεοσχηματισθέντων μικρομεταστάσεων από την ανοσολογική επιτήρηση και κυτταροτοξική δράση των NK κυττάρων. Σημαντικό ρόλο στην διαδικασία αυτή φαίνεται να διαδραματίζει ο εκκρινόμενος από αιμοπετάλια TGF-β1, που λειτουργεί σαν αναστολέας των NK κυττάρων, και άλλες κυτταροκίνες που προωθούν την εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων και κατά συνέπεια την «προστασία» τους από ενδαγγειακούς ανοσολογικούς μηχανισμούς. Επιπλέον, ο σχηματισμός μικροθρόμβου παρέχει ένα προστατευτικό «κλοιό» που εμποδίζει την επαφή των καρκινικών κυττάρων με τα NK κύτταρα [15]. Οι προερχόμενες από αιμοπετάλια και άλλα ενεργοποιημένα κύτταρα φλεγμονής κυτταροκίνες, όπως ο TGF-B1, συνεργικά προωθούν την μετατροπή των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων από επιθηλιακά σε μεσεγχυματικά (epithelial-to-mesenchymal transition) και την αύξηση της επιβίωσης, του πολλαπλασιασμού και της διεισδυτικότητας τους. Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και της διαπερατότητας του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα αυξημένη προσκόλληση και εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων [16-21].

Δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί στην βιβλιογραφία αν το **ινωδογόνο** διαδραματίζει ευρύτερο ρόλο στην μετάσταση, ανεξάρτητο από την λειτουργία των αιμοπεταλίων. Το ινωδογόνο συμμετέχει στη ρύθμιση και λειτουργία πλήθους φλεγμονωδών διεργασιών μέσω αλληλεπιδράσεων με υποδοχείς ιντεγκρινών και μη, όπως αVβ1, ICAM-1, cadherin, Toll-like υποδοχείς και με κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Παρά το γεγονός ότι οι αλληλεπιδράσεις του ινωδογόνου με τα λευκοκύτταρα διαδραματίζουν

σημαντικό ρόλο στα πρώτα στάδια σχηματισμού του όγκου, δεν έχει διευκρινιστεί αν οι αλληλεπιδράσεις αυτές συμμετέχουν και στη διαδικασία της μετάστασης. [19,20].

Το 1968 οι Gasic κ.ά. περιέγραψαν τη **συσσώρευση αιμοπεταλίων** στα καρκινικά κύτταρα, φαινόμενο που ονομάστηκε Tumor-Cell Induced Platelet Aggregation (TCIPA) [12]. Όπως περιγράφηκε και ανωτέρω, τα καρκινικά κύτταρα που φέρουν TF και μέσω του σχηματισμού θρομβίνης, προσελκύουν και ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια που έτσι συσσωρεύονται στα καρκινικά κύτταρα. Με το μηχανισμό αυτό, πέρα από την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού, τα αιμοπετάλια προστατεύουν τον όγκο τόσο από τα NK-ανοσολογική διαφυγή- όσο και από συνθήκες οξειδωτικού στρες. Τα Μικροσωματίδια των Αιμοπεταλίων (PMPs) συνεισφέρουν στη δίηθηση των ιστών και στη μετάσταση (εικ. 7)

## Platelets and the Hallmarks of Cancer



Εικόνα 7: Τα αιμοπετάλια και ο ρόλος τους στο καρκίνο, από Aime T. Franco, Adam Corken and Jerry Ware. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. Blood 2015 126:582-588

Τα αιμοπετάλια επομένως πέρα από το γνωστό κομβικό τους ρόλο στην αιμόσταση έχουν σημαίνοντα ρόλο και στην αιματογενή μετάσταση. Όπως αναφέρθηκε, οι **ιδιότητες προσκόλλησης των αιμοπεταλίων** ενισχύουν τη μετασταστική ικανότητα του όγκου. Για να συμβεί αυτό απαιτείται ενεργοποίηση του υποδοχέα GPIIb/IIIa, ώστε να ενεργοποιηθεί ο υποδοχέας ιντεγκρίνης  $\alpha_{IIb}\beta_3$ . Ο υποδοχέας GPIIb/IIIa εκφράζεται στα μεγακαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια και όχι στα καρκινικά κύτταρα και η έκφρασή του φαίνεται κομβική για τη μετάσταση, αν και τα αποτελέσματα στην προσπάθεια αναστολής της έκφρασής του και διακοπής της μεταστατικής διαδικασίας υπήρξαν αντικρουόμενα τουλάχιστον σε πειραματικά μοντέλα με επίμυες [112].

## ΤΑ Δ-ΔΙΜΕΡΗ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ

Λόγω της στενής σχέσης του πηκτικού μηχανισμού με την κακοήθεια, έχει μελετηθεί η πιθανή χρησιμότητα των δ-διμερών στην πρόγνωση των νοσημάτων αυτών ήδη από την ανακάλυψη των προϊόντων αποδόμησης της ινικής και την κυκλοφορία εμπορικών κιτ [22,23].

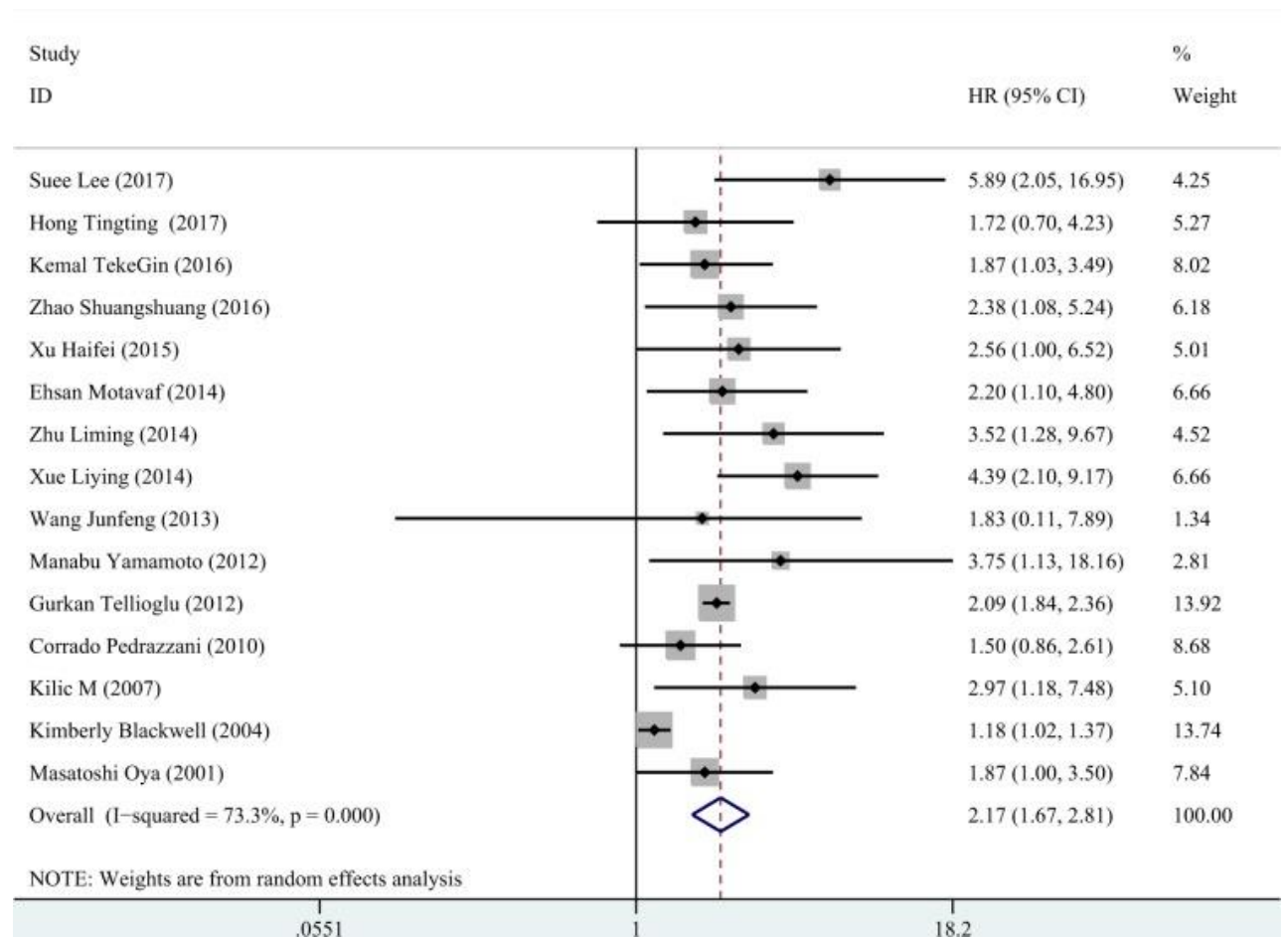
Η βιβλιογραφία περιλαμβάνει μελέτες στις οποίες κριτήριο αποκλεισμού ήταν η παρουσία ΕΦΘ. Στις περισσότερες εργασίες τα δ-διμερή εξετάζονται ως προς το αν είναι θετικά ή όχι σε σχέση με την πρόγνωση, ενώ κάποιες συσχετίζουν το ύψος με την πρόγνωση. Ο ικανός αριθμός ασθενών που περιλαμβάνουν οδήγησε στην εκπόνηση μεταanalύσεων με υψηλό βαθμό εγκυρότητας.

Στις περισσότερες μελέτες, είναι σαφές το συμπέρασμα ότι τα αυξημένα δ-διμερή αποτελούν δείκτη κακής πρόγνωσης [27-31]. Σε μια σειρά 60 ασθενών με **καρκίνο των ωοθηκών** τα δ-διμερή και τα χαμηλά επίπεδα της αντιθρομβίνης III σχετίζονταν με αυξημένη θνητότητα. Στην ίδια προοπτική μελέτη τα αυξημένα δ-διμερή και όχι η αντιθρομβίνη III έδειξαν στατιστική συσχέτιση με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών (επιβίωση 13-24 μήνες). Αντίστοιχα οι Man κ.α. συνδύασαν τα δ-διμερή, με τα επίπεδα **του ινωδογόνου και των αιμοπεταλίων**, χωρίς την παρουσία ΕΦΘ, σε 190 ασθενείς και βρήκαν σημαντική συσχέτιση των βιοδεικτών με την πρόγνωση των ασθενών [31]. Σε πρόσφατη εργασία των Liu κ.α. τα δ-διμερή σχετίστηκαν με αυξημένη χημειοαντίσταση του ορώδους αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών και κακή πρόγνωση [32].

Το 1986 οι Khoo et al παρατήρησαν, σε μικρό βέβαια δείγμα ασθενών αρχικά, ότι τα επίπεδα των δ-διμερών σχετίζονταν με την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών, χωρίς την παρουσία DIC ή ΕΦΘ και το σημαντικότερο, χωρίς εμφανή νόσο [24]. Παράλληλα, στον καρκίνο των ωοθηκών αναφέρθηκε σε προοπτική μελέτη με 102 ασθενείς ευαισθησία 100% ως προς την διαγνωστική αξία των δ-διμερών, αντίστοιχη με το καρκινικό δείκτη Ca-125, αλλά ειδικότητα 82%. Ο συνδυασμός του δείκτη Ca-125 με το ύψος των δ-διμερών δεν φαίνεται να υπερέχει σε σχέση με την χρήση των δεικτών αυτών ξεχωριστά όσον αφορά στην πρόγνωση του καρκίνου των ωοθηκών [25]. Επιπλέον οι

Gadducci et al, σε μικρό αριθμό χημειοθεραπευόμενων ασθενών με πλατίνα, σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, συμπέραναν ότι το ύψος των δ-διμερών δεν σχετίζεται με την πρόγνωση, αλλά αντίθετα το μέγεθος του όγκου προεγχειρητικά είναι ο καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας [26].

Οι Lu κ.α. σε πρόσφατη μετα-ανάλυση τους το 2017 που περιέλαβε 15 μελέτες και το σύνολο 1437 ασθενών αναφέρουν ότι τα δ-διμερή φαίνεται ότι έχουν προγνωστική αξία όσον αφορά τη θνητότητα αλλά και τον κίνδυνο για ΕΦΘ σε εργασίες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ( $n > 100$ ), παρότι σε μικρότερες σειρές ασθενών απέτυχαν να οδηγήσουν στο ίδιο συμπέρασμα [33]. Αντίστοιχα οι Wu κ.α σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σε ασθενείς με γυναικολογική κακοήθεια, δηλαδή καρκίνο **των ωοθηκών, του ενδομητρίου ή του τραχήλου**, βρήκαν ότι τα επίπεδα των δ-διμερών σαφώς συσχετίζονται με την πρόγνωση των εν λόγω κακοηθειών και μάλιστα ιδιαίτερα στην υποομάδα με καρκίνο των ωοθηκών χωρίς να παρατηρηθεί ετερογένεια μεταξύ των μελετών [34].



Εικόνα 8: Από Lu et. al. Συσχέτιση των δ-διμερών με θνητότητα.

Στον **καρκίνο του μαστού** ομοίως έχει από νωρίς αναφερθεί αύξηση των δ-διμερών και άλλων βιοδεικτών που σχετίζονται με την πήξη και αυτή η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού συνδέεται με το μέγεθος του όγκου και την ύπαρξη μεταστάσεων [35]. Όπως είναι φυσικό και εδώ διερευνήθηκε η σύνδεσή τους με την πρόγνωση των ασθενών τόσο σε ορμονοεξαρτώμενους όσο και σε μη ορμονοεξαρτώμενους όγκους [36]. Σε αρκετές εργασίες αναφέρεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δ-διμερών με την πρόγνωση, αλλά και η προβλεπτική τους αξία όσον αφορά στην απόκριση στη θεραπεία, τόσο στην χημειοθεραπεία όσο και στην χειρουργική [39-41]. Εντούτοις, οι Fregoni κ.ά. σε προοπτική μελέτη που περιέλαβε 142 ασθενείς απέκλεισαν την υπόθεση ότι τα αυξημένα δ-διμερή με αρνητικό για λεμφαδενική συμμετοχή

κλινικοαπεικονιστικό έλεγχο, μπορεί να υποδηλώνουν λεμφαδενική προσβολή και έτσι να διαδραματίσουν προγνωστικό ρόλο [38].

Τα αυξημένα επίπεδα των δ-διμερών σε ασθενείς με **καρκίνο του προστάτη** δεν είναι απαραίτητα συνδεδεμένα με την κακοήθεια, καθώς πρόκειται κατεξοχήν για ηλικιωμένους, με αναμενόμενα υψηλότερα δ-διμερή. Ωστόσο, φαίνεται ότι συνδέονται και σε αυτήν την περίπτωση με το νόσημα, την πρόγνωση του και τις επιπλοκές του.

Το Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης είναι η συχνότερη διαταραχή πηκτικότητας στους ασθενείς με μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα του προστάτη [43]. Η πρωτοπαθής ινωδογονόλυση αντίθετα ενώ μπορεί να παρατηρηθεί στην ανάπτυξη πρωτοπαθών όγκων και δε συνοδεύεται από την αύξηση των δ-διμερών είναι σπανιότερη και συνδέεται με την αυξημένη παραγωγή ουροκινάσης που παρατηρείται στον αδenoκαρκίνωμα του προστάτη [44]. Το DIC με υπέρμετρη ινωδόλυση είναι σπανιότερο επίσης αλλά οδηγεί σε αιμορραγικές διαταραχές και κακή πρόγνωση των πασχόντων σε αναδρομική μελέτη των Hyman κα. [46].

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι τα δ-διμερή σε συνδυασμό με το ειδικό προστατικό αντιγόνο (Prostatic Specific Antigen-PSA) έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα, όπως επίσης ότι και τα δ-διμερή από μόνα τους υπερτερούν σε προγνωστική αξία από τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα σε ασθενείς με ανθεκτικό καρκίνο του προστάτη [45].

Κατά τη βιβλιογραφία, το ΣΔΕΠ είναι αρκετά συχνό στο αδenoκαρκίνωμα του προστάτη. Ο μηχανισμός με τον οποίο παρουσιάζεται ΣΔΕΠ είναι εν πολλοίς άγνωστος, ωστόσο στα κύτταρα του καρκίνου του προστάτη ανευρίσκονται ο ιστικός αιμοπεταλιακός παράγοντας ( Platelet Tissue Factor) και μια πρωτεάση κυστεϊνης με προθρομβωτικές ιδιότητες. Σε μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συχνές είναι οι αιμορραγικές εκδηλώσεις επί ΣΔΕΠ και μάλιστα είναι αναγκαίος ο προ βιοψίας αιμοστατικός έλεγχος των αρρώστων για την αποφυγή επικίνδυνης αιμορραγίας. [46].

Στην εργασία των Kohl κ.ά. τα δ-διμερή αντιπροσωπεύουν καλύτερα τη διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού από τα επίπεδα του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του



προστάτη. Έτσι κατά τους συγγραφείς μπορούν να αποτελέσουν και εργαλείο για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη [47].

Ο **παγκρεατικός καρκίνος** και δη το αδενοκαρκίνωμα είναι κατ'εξοχήν κακοήθεια που συνδέεται με υπερπηκτικότητα [48]. Τα δ-διμερή ανευρίσκονται συχνά αυξημένα στο πλάσμα και σχετίζονται με την πρόγνωση και επί απουσίας ΕΦΘ [49]. Ακόμα και σε χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα, σε ορισμένους ασθενείς έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα στην πυλαία κυκλοφορία, γεγονός που αντανακλά την ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού σε αυτούς τους όγκους και μάλιστα και σε αυτήν την περίπτωση η πρόγνωση είναι χειρότερη [50].

Όσον αφορά στην σχέση των δ-διμερών με τον Ca 19-9, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι τα δ-διμερή είναι αυξημένα όταν ο κλασικός καρκινικός δείκτης είναι πολύ υψηλός. Και εδώ η παράλληλη αύξηση τους είναι δείκτης κακής πρόγνωσης [51].

Οι Durczynski κ.ά. προτείνουν τα δ-διμερή ως νέο καρκινικό δείκτη για το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος υπογραμμίζοντας τη συσχέτισή τους με την παρουσία του όγκου [51]. Οι ίδιοι συγγραφείς σε μονοκεντρική μελέτη 64 ασθενών με καρκίνο παγκρέατος χωρίς ΕΦΘ παρατήρησαν συσχέτιση του ύψους των δ-διμερών με την συνύπαρξη μη εμφανών απεικονιστικά ηπατικών μεταστάσεων και προτείνουν την διερευνητική λαπαροσκόπηση σε αυτούς τους ασθενείς για την αποφυγή μη απαραίτητου χειρουργείου, καθώς ο όγκος σε αυτήν την περίπτωση κρίνεται συχνά ανεγχείρητος [52,53,56,57].

Το ανεγχείρητο του παγκρεατικού καρκίνου συσχετίζεται με το ύψος των δ-διμερών σε μεγαλύτερη προοπτική μελέτη κοορτής των Stenter κ.ά. [54]. Και αυτή η μελέτη παρουσιάζει θετική συσχέτιση μεταξύ του ύψους των δ-διμερών και της κακής πρόγνωσης των ασθενών, με τους ασθενείς με υψηλά δ-διμερή να έχουν διάμεση επιβίωση 2,4 μηνών σε σχέση με τους ασθενείς με μέτρια (6,2 μήνες) και χαμηλά επίπεδα (13,7 μήνες).

Όσον αφορά σε εγχειρίσιμο όγκο, οι Cao κ.ά. παρατήρησαν σε 119 ασθενείς ότι τα δ-διμερή μπορούσαν μετεγχειρητικά μαζί με το Ca 19-9 να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης παρακολούθησης μετεγχειρητικά. Επιπρόσθετα, όμως, μόνο το ύψος των δ-διμερών προεγχειρητικά σχετιζόταν με την επιβίωση των ασθενών [56].

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ιδιαίτερα συχνός. Όπως και ο καρκίνος του προστάτη, παραδοσιακά αφορά σε μεγαλύτερες ηλικίες. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση σε νεότερες ηλικίες με αποτέλεσμα να συστήνεται έλεγχος επί συμπτωμάτων και σε αυτές τις ηλικίες [58]. Λόγω ακριβώς της συχνότητας του καρκίνου αυτού, διερευνήθηκαν διάφοροι καρκινικοί δείκτες με σημαντικότερους τους Ca 19-9 και το CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο). Όπως και σε άλλες νεοπλασίες έτσι και στον ορθοκολικό καρκίνο, μολονότι αναγνωρίζεται η έλλειψη ειδικότητας του δείκτη, αρκετές μελέτες διαπιστώνουν προγνωστική αξία στα δ-διμερή τουλάχιστον συγκρίσιμη με τον κλασικό δείκτη CEA με εξαίρεση εργασία των Pedrazzani κ.ά. το και των Hong [59-65, 66,79]. Ειδικότερα, το ύψος των δ-διμερών προεγχειρητικά είναι ευθέως ανάλογα με το μέγεθος του όγκου και την διήθηση των λεμφαδένων, όπως αποδεικνύεται μετεγχειρητικά [80-82]. Έτσι οι Oya κ.ά. και οι Killic κ.ά. σε εργασίες τους προτείνουν τα δ-διμερή ως χρήσιμο προγνωστικό δείκτη για την μετεγχειρητική πορεία των ασθενών και τη επιβίωσή τους [63,64,69-76].

Η προγνωστική αξία των δ-διμερών δεν αφορά μόνο στην εγχειρητική αντιμετώπιση αλλά και στην ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία κατά τους Blackwell κ.ά. Σε προοπτική κλινική μελέτη φάσης II, κατά την οποία 104 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μπερσασιζουμάμπη και 5-φθοριουρακίλη ή σε 5-φθοριουρακίλη μόνον, τα δ-διμερή ήταν ο μόνος αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την επιβίωση των ασθενών και μάλιστα και σε αυτήν τη μελέτη υπερείχαν του CEA. Μέσα από αυτά τα αποτελέσματα οι συγγραφείς εξαίρουν τον προγνωστικό ρόλο των δ-διμερών και τον ρόλο του αιμοστατικού μηχανισμού στο φαινόμενο της μετάστασης [63], ενώ στα ίδια συμπεράσματα ως προς την προγνωστική αξία των δ-διμερών κατέληξαν οι Yamamoto κ.ά. σε μικρότερη σειρά χημειοθεραπευόμενων ασθενών [68].

Σε πρόσφατη μετανάλυσή τους στο Oncotarget (2017), οι Lu κ.ά. σε 15 εργασίες παρατήρησης και σε σύνολο 2283 ασθενών, επισημαίνουν ότι τα δ-διμερή έχουν ισχυρή προγνωστική αξία, παρά το γεγονός ότι απαιτούνται και άλλες προοπτικές μελέτες [77].

Αντίστοιχα στον καρκίνο του στομάχου και του οισοφάγου τα δ-διμερή φαίνεται ότι σχετίζονται με τη λεμφαδενική συμμετοχή και ως εκ τούτου μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο στο σχεδιασμό της θεραπείας [83,84]

Επιπλέον και εδώ εξάιρεται ο ρόλος τους ως δείκτης παρακολούθησης της νόσου επί απουσίας μάλιστα ΕΦΘ [85] και η προγνωστική τους αξία όσον αφορά στην επιβίωση από τους Liu κ.ά. [86,87].

Ο **καρκίνος του πνεύμονα** είναι η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια στους ενήλικες, άνδρες και γυναίκες, μετά τον καρκίνο του προστάτη και του μαστού αντίστοιχα και ευθύνεται για τους περισσότερους θανάτους από κακοήθεια. Το **μη μικροκυτταρικό** είναι συχνότερο (80%), ενώ 20% αφορούν **μικροκυτταρικό καρκίνωμα** [88]. Λόγω της υψηλής θνητότητας προτάθηκαν προγνωστικοί βιοδείκτες χωρίς ιδιαίτερα αποτελέσματα, ενώ η δυνατότητα χειρουργικής θεραπείας παραμένει η βάση σχετικά ευμενέστερης πρόγνωσης. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ιδιαίτερη συσχέτιση των δ-διμερών με την ανταπόκριση στην θεραπεία και την επανεμφάνιση της νόσου σε σειρές ασθενών τόσο στο μικροκυτταρικό όσο και στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο [88,90-103], ενώ δεν έχουν την ίδια προγνωστική ισχύ άλλοι βιοδείκτες ενεργοποίησης του αιμοστατικού και του ινωδολυτικού μηχανισμού όπως το ινωδογόνο και η πρωτεΐνη C [89].

Σε προοπτική μελέτη 826 ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, οι Buccheri κ.ά. συμπέραναν ότι τα δ-διμερή είναι δείκτης ενεργούς και μεταστατικής νόσου και μπορούν να αποτελέσουν αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη. Μάλιστα προτείνουν τη μέτρηση των δ-διμερών σε όλους τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που χειρουργήθηκαν, ώστε να λαμβάνονται θεραπευτικές αποφάσεις για επικουρική χημειοθεραπεία [93]. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Wang κ.ά. σε προοπτική μελέτη 1931 νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο, κατά την οποία τα δ-διμερή μπορεί να είναι αξιόπιστος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης [94].

Σε μετανάλυση βασισμένοι σε 7 εργασίες με 1377 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, οι Zhou κ. ά. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με **υψηλά δ-διμερή** είχαν σαφώς χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με **χαμηλά επίπεδα** [104]. Σε αντίστοιχη μετανάλυση τους οι Ma κ.ά. ανέφεραν όμοια αποτελέσματα αλλά παρατήρησαν ότι ο προγνωστικός δείκτης αυτός είναι πιο αξιόπιστος στους Ασιάτες [105].

Οι Desch κ.ά. μελέτησαν τη συσχέτιση των δ-διμερών με την πρόγνωση στο **μελάνωμα** σε 533 ασθενείς. Συμπεράναν ότι τα αυξημένα δ-διμερή

σχετίζονται με επιθετικότερη νόσο, τελικό στάδιο και κακή πρόγνωση [106].

Ο ρόλος του πηκτικού μηχανισμού έχει μελετηθεί, όπως είναι φυσικό και σε **αιματολογικές κακοήθειες** και συζητήθηκε σε κάποιο βαθμό στην βιβλιογραφία ο προγνωστικός ρόλος των δ-διμερών [107]. Οι Geng κ.ά. σε αναδρομική μελέτη 245 ασθενών συνδέουν τα δ-διμερή με την επιθετικότητα και πρόγνωση της (μη M3) Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας [108]. Εντούτοις, δεν υπάρχει πληθώρα εργασιών που να οδηγούν σε συμπεράσματα για τον προγνωστικό ρόλο των δ-διμερών σε λευχαιμίες και λεμφώματα, μολονότι έχει μελετηθεί αρκετά η συσχέτιση του με τα εν λόγω νοσήματα .

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα δ-διμερή δεν είναι καρκινικός δείκτης με τη στενή έννοια, και επιπλέον χαρακτηρίζονται έντονα από υψηλή μεν ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα για νοσήματα. Είναι ένας γενικότερος δείκτης ενεργοποίησης του αιμοστατικού και ινωδολυτικού μηχανισμού, η προγνωστική αξία του οποίου έχει συζητηθεί πολύ στην βιβλιογραφία όσον αφορά στα κακοήθη νοσήματα, δεδομένης της σύνδεσής τους με την αιμόσταση. Με τη μελέτη του φαινομένου της μετάστασης σε σχέση με την αιμόσταση, τα δ-διμερή ως ένας βιοδείκτης αρκετά προσβάσιμος και όχι ιδιαίτερα δαπανηρός, ίσως θα μπορούσαν να τοποθετηθούν επάξια στην δυνατότητα πρόγνωσης των συμπαγών όγκων. Ωστόσο η υψηλή τους ευαισθησία και η χαμηλή ειδικότητα φαίνεται να περιορίζει την αξιοπιστία τους και θα ήταν ορθότερο να τίθενται συγκεκριμένα κριτήρια για τη χρήση τους.

Στις εργασίες που διερευνάται ο προγνωστικός ρόλος των δ-διμερών σε ογκολογικούς ασθενείς αποκλείεται η ύπαρξη ΕΦΘ και πνευμονικής εμβολής. Εντούτοις σε αρκετούς από αυτούς τους ασθενείς δεν μπορούν να αποκλεισθούν άλλες καταστάσεις στις οποίες τα δ-διμερή ανευρίσκονται αυξημένα. Τα φυσιολογικά όρια του βιοδείκτη αυτού φαίνεται ότι ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία αλλά και συνηθειών όπως το κάπνισμα [6]. Λόγω των διαφοροποιήσεων αυτών έχουν προταθεί άλλες τιμές αναφοράς των δ-διμερών για διάφορα είδη καρκίνου, τα «tumor specific d-dimers». **Επιπλέον, δεν είναι όμοιες οι μέθοδοι ανίχνευσης των δ-διμερών σε όλες τις εργασίες.** Ενώ λοιπόν οι μεταanalύσεις μπορεί να ανευρίσκουν χαμηλή στατιστικά ετερογένεια, υπάρχουν συχνά αρκετές διαφορές ως προς τη μεθοδολογία και τα κριτήρια ένταξης των ασθενών.

Επιπρόσθετα, οι ογκολογικοί ασθενείς που περιλαμβάνονται σε μελέτες αρκετές φορές έχουν επιπλέον αιτίες ενεργοποίησης του ινωδολυτικού μηχανισμού όπως το χειρουργικό τραύμα. Εντούτοις, αρκετές εργασίες προβλέπουν προθεραπευτική μέτρηση των δ-διμερών και μέτρηση σε ικανό διάστημα μετεγχειρητικά ώστε να ξεπεράσουν αυτήν την παρεμβολή και να αξιολογήσουν τα δ-διμερή ως προβλεπτικό δείκτη.

Παρόλο που ο καρκίνος είναι σύνολο νοσημάτων με αρκετή ετερογένεια, διαφαίνονται δυνατότητες χρήσης των δ-διμερών στα παραπάνω νοσήματα. Έτσι, από τις μεταanalύσεις, συνάγεται ότι στο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα, τον καρκίνο του παχέος εντέρου και τον καρκίνο του πνεύμονα, τα δ-διμερή θα μπορούσαν να διαδραματίσουν προγνωστικό ρόλο, και μάλιστα ανεξάρτητα κλασικών καρκινικών δεικτών ενώ παράλληλα έχουν και προβλεπτική αξία. **Αρκετές φορές επισημαίνεται στη βιβλιογραφία ότι τα δ-διμερή ήταν ο μόνος προγνωστικός δείκτης**, και μάλιστα σε σειρές ασθενών τα δ-διμερή προέβλεψαν την ύπαρξη λεμφαδενικής συμμετοχής και μεταστάσεων που επιβεβαιώθηκαν διεγχειρητικά και ιστολογικά, παρά την αντίστοιχη απεικονιστική απουσία ευρημάτων.

Η σύγχρονη έρευνα πάνω στην μετάσταση περιλαμβάνει τη μελέτη των μικροσωματιδίων (microparticles), ο ρόλος των οποίων εξάιρεται στην ανάπτυξη και επέκταση του όγκου. Τα μικροσωματίδια είναι κυστίδια κυτταρικής μεμβράνης, προϊόντα εξωκυττάρωσης από κυτταρική ενεργοποίηση ή απόπτωση [109-111]. Όταν τα μικροσωματίδια φέρουν ιστικό παράγοντα, όπως συχνά συμβαίνει με τα προερχόμενα από καρκινικά κύτταρα, παρατηρείται τόσο υπερπηκτικότητα, όσο και μεταστατική ικανότητα. Εντούτοις επί του παρόντος δεν έχουν λάβει θέση ως προγνωστικός δείκτης στις κακοήθειες.

Η ενεργοποίηση του πηκτικού και του ινωδολυτικού μηχανισμού στους κακοήθεις όγκους είναι η παθοφυσιολογική βάση για τη χρήση ενός βιοδείκτη που μπορεί να υποδηλώνει όχι μόνον υπερπηκτικότητα, αλλά και ενεργότητα του όγκου, μεταστατική διεργασία και επομένως πρόγνωση. Επί του παρόντος, τα δ-διμερή φαίνεται ότι μπορούν (με κάποιους περιορισμούς που έχουν να κάνουν με την χαμηλή τους ειδικότητα ως εξέταση) να διαδραματίσουν κάποιο προγνωστικό ρόλο σε πολλές κακοήθειες, παρόμοιο αρκετές φορές με κλασικούς καρκινικούς δείκτες και γνωστά προγνωστικά μοντέλα. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες σε κακοήθη νοσήματα, οι οποίες ενδεχομένως δεν θα περιοριστούν στην προγνωστική αξία βιοδεικτών που σχετίζονται αυστηρά με την αιμόσταση, αλλά θα εμβαθύνουν περισσότερο στην υπαρκτή και επάλληλη σχέση αιμόστασης, ογκογένεσης και μετάστασης.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Møller B, Leadbetter S, White MC. Meeting the Healthy People 2020 objectives to reduce cancer mortality. *Prev Chronic Dis* 2015;12:E104.
2. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1165-74.
3. Nagy ZI, Horváth O, Kádas J, Valtinyi D, László L, Kopper B. D-dimer as a potential prognostic marker. *Pathol Oncol Res*. 2012 Jul;18(3):669-74
4. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *J Clin Pathol*. 2010 Sep;63(9):818-22
5. Ghaleb Elyamany Ali Mattar Alzahrani and Eman Bukhary. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014; 8: 129–137.
6. Ackerly I, Klim S, McFarlane J, Kelly AM. Diagnostic utility of an age-specific cut-off for d-dimer for pulmonary embolism assessment when used with various pulmonary embolism risk scores. *Intern Med J*. 2018 Apr;48(4):465-468.
7. Thomas DeLoughery. Bleeding and Thrombosis in Cancer Patients. *Oncologic Emergency Medicine* pp 235-242
8. Kayukawa S, Ina K, Furuta R, Nishio T, Miyashita T, Umeda S, Kataoka T. Bladder squamous cell cancer accompanied by Trousseau's syndrome: a case report. *Clin Case Rep*. 2018 Feb 21;6(4):653-657.
9. Oldenhuis CN, Oosting SF, Gietema JA, de Vries EG. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(7):946-53. doi: 10.1016/j.ejca.2008.03.006.
10. Wolfram Ruf. Tissue factor and cancer. *Thromb Res*. 2012 Oct; 130(0 1): 10.1016/j.thromres.2012.08.285.
11. Hoffman M1, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958-65.
12. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2191-5.
13. Rank A, Liebhardt S, Zwirner J, Burges A, Nieuwland R, Toth B. Circulating microparticles in patients with benign and malignant ovarian tumors. *Anticancer Res*. 2012 May;32(5):2009-14.
14. Luize G. Lima and Robson Q. Monteiro. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Biosci Rep*. 2013; 33(5): e00064.
15. J.S. Palumbo, K.E. Talmage, J.V. Massari, C.M. La Jeunesse, M.J. Flick, K.W. Kombrinck, M. Jirouskova, J.L. Degen. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005; 105 : 178–185.
16. H.G. Kopp, T. Placke, H.R. Salih. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res*. 2009; 69 : 7775–7783.
17. T. Placke, H.G. Kopp, H.R. Salih. Modulation of natural killer cell anti-tumor reactivity by platelets. *J. Innate Immun*. 2011; 3: 374–382.
18. M. Labelle, R.O. Hynes,. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer Discov*. 2012; 12: 1091–1099.
19. M.J. Flick, X. Du, J.L. Degen. Fibrin(ogen)-alpha M beta 2 interactions regulate leukocyte function and innate immunity in vivo. *Exp. Biol. Med*. 2004; 229 :1105–1110.
20. A.K. Kopec, S.R. Abrahams, S. Thornton, J.S. Palumbo, E.S. Mullins, S. Divanovic,
21. H. Weiler, A.P. Owens 3rd, N. Mackman, A. Goss, J. van Ryn, J.P. Luyendyk, M.J. Flick. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation,



- J. Clin. Invest. 2017; 127: 3152–3166.
22. Wilde JT1, Kitchen S, Kinsey S, Greaves M, Preston FE. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol.* 1989 Jan;71(1):65-70.
  23. Ay C1, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger . HIGH D-DIMER LEVELS ARE ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSIS IN CANCER PATIENTS. *HAEMATOLOGICA.* 2012 AUG;97(8):1158-64
  24. Khoo SK1, Rylatt DB, Parsons P, Wilson K, Webb MJ, Dickie G, Kearsley J, Mackay EV. Serial D-dimer levels in the assessment of tumor mass and clinical outcome in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1988 Feb;29(2):188-98
  25. Schröck R, Hafter R, Schmid L, Babic R, Ulm K, Gössner W, Graeff H. Tumor-associated antigens and fibrin derivatives as reaction products of ovarian cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1986 Jan;46(1):1-10
  26. Gadducci A1, Marrai R, Baicchi U, Ferdeghini M, Fanucchi A, Facchini V, Genazzani AR. The measurement of plasma D-dimer (DD) levels in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Anticancer Res.* 1995 Nov-Dec;15(6B):2683-6.
  27. Preoperative D-dimer plasma assay is not a predictor of clinical outcome for patients with advanced ovarian cancer. Gadducci A, Marrai R, Baicchi U, Ferdeghini M, Fanucchi A, Weiss C, Genazzani AR. *Gynecol Oncol.* 1997 Jul;66(1):85-8.
  28. Koh SC1, Tham KF, Razvi K, Oei PL, Lim FK, Roy AC, Prasad RN. Hemostatic and fibrinolytic status in patients with ovarian cancer and benign ovarian cysts: could D-dimer and antithrombin III levels be included as prognostic markers for survival outcome? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001 Apr;7(2):141-8.
  29. Gadducci A, Cosio S, Tana R, Genazzani AR. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Jan;69(1):12-27.
  30. Sakurai M1, Satoh T, Matsumoto K, Michikami H, Nakamura Y, Nakao S, Ochi H, Onuki M, Minaguchi T, Yoshikawa H. High Pretreatment Plasma D-dimer Levels Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Ovarian Cancer Independently of Venous Thromboembolism and Tumor Extension. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 May;25(4):593-8.
  31. Man YN1, Wang YN, Hao J, Liu X, Liu C, Zhu C, Wu XZ. Pretreatment plasma D-dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Jan;25(1):24-32.
  32. Liu P1, Wang Y, Tong L, Xu Y, Zhang W, Guo Z, Ni H. Elevated preoperative plasma D-dimer level is a useful predictor of chemoresistance and poor disease outcome for serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Dec;76(6):1163-71.
  33. Wu J1, Fu Z, Liu G, Xu P, Xu J, Jia X. Clinical significance of plasma D-dimer in ovarian cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(25):e7062.
  34. Xu L, He F, Wang H, Gao B, Wu H, Zhao S. A high plasma D-dimer level predicts poor prognosis in gynecological tumors in East Asia area: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 May 16;8(31):51551-51558.
  35. Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, van Dam P, Prové A, Lemmens J, Vermeulen P. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2002 Feb 1;86(3):389-95.
  36. Kim HK, Song KS, Lee KR, Kang YH, Lee YJ, Lee ES. Comparison of plasma D-dimer and thrombus precursor protein in patients with operable breast cancer as a potential predictor of lymph node metastasis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004 Jan;15(1):9-13.
  37. Batschauer AP, Figueiredo CP, Bueno EC, Ribeiro MA, Dusse LM, Fernandes AP, Gomes KB, Carvalho MG. D-dimer as a possible prognostic marker of operable hormone receptor-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Jun;21(6):1267-72.

38. Fregoni V, Regolo L, Da Prada GA, Zambelli A, Baiardi P, Zanini V, Villani L, Pavese L, Riccardi A. No correlation between plasma D-dimer levels and lymph node involvement in operable breast cancer.
39. Tas F, Kilic L, Duranyildiz D. Coagulation tests show significant differences in patients with breast cancer. *Tumour Biol.* 2014 Jun;35(6):5985-92. doi: 10.1007/s13277-014-1793-4.
40. Mego M, Zuo Z, Gao H, Cohen EN, Giordano A, Tin S, Anfossi S, Jackson S, Woodward W, Ueno NT, Valero V, Alvarez RH, Hortobagyi GN, Khoury JD, Cristofanilli M, Reuben JM. Circulating tumour cells are linked to plasma D-dimer levels in patients with metastatic breast cancer. *Thromb Haemost.* 2015 Mar;113(3):593-8
41. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, Vlkova B, Cierna Z, Janega P, Luha J, Gronesova P, Pindak D, Fridrichova I, Celec P, Reuben JM, Cristofanilli M, Mardiak J. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients. *Breast J.* 2015 Mar-Apr;21(2):155-60.
42. Yuan Y, Vora N, Sun CL, Li D, Soto-Perez-de-Celis E, Mortimer J, Luu TH, Somlo G, Waisman J, Smith D, Chao J, Katheria V, Synold T, Tran V, Mi S, Levi A, Arsenyan A, Choi J, Zavala L, Yost S, Hurria A. Association of pre-chemotherapy peripheral blood pro-inflammatory and coagulation factors with reduced relative dose intensity in women with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2017 Aug 29;19(1):101.
43. Çalışkan S, Sungur M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: Preliminary results. *Prostate Int.* 2017 Sep;5(3):110-112.
44. Hyman DM, Soff GA, Kampel LJ. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology.* 2011;81(2):119-25.
45. Khoury JD, Adcock DM, Chan F, Symanowski JT, Tiefenbacher S, Goodman O, Paz L, Ma Y, Ward DC, Vogelzang NJ, Fink LM. Increases in quantitative D-dimer levels correlate with progressive disease better than circulating tumor cell counts in patients with refractory prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 2010 Dec;134(6):964-9.
46. Çalışkan S, Sungur M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: Preliminary results. *Prostate Int.* 2017 Sep;5(3):110-112.
47. Kohli M, Fink LM, Spencer HJ, Zent CS. Advanced prostate cancer activates coagulation: a controlled study of activation markers of coagulation in ambulatory patients with localized and advanced prostate cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002 Jan;13(1):1-5.
48. Durczyński A, Szymański D, Nowicki M, Hogendorf P, Poznańska G, Strzelczyk J. Very high concentration of D-dimers in portal blood in patients with pancreatic cancer. *Pol Przegl Chir.* 2012 Oct;84(10):521-5.
49. Tas F, Karabulut S, Bilgin E, Kilic L, Ciftci R, Duranyildiz D. Clinical significance of coagulation assays in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2013 Dec;44(4):404-9.
50. Sun W, Ren H, Gao CT, Ma WD, Luo L, Liu Y, Jin P, Hao JH. Clinical and Prognostic Significance of Coagulation Assays in Pancreatic Cancer Patients With Absence of Venous Thromboembolism. *Am J Clin Oncol.* 2015 Dec;38(6):550-6.
51. Durczynski A, Kumor A, Hogendorf P, Szymanski D, Poznanska G, Grzelak P, Strzelczyk J. D-dimers revisited: a new marker of pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol.* 2014 Dec;37(6):642
52. Durczynski A, Kumor A, Hogendorf P, Szymanski D, Grzelak P, Strzelczyk J. Preoperative high level of D-dimers predicts unresectability of pancreatic head cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 28;20(36):13167-71.
53. Liu P, Zhu Y, Liu L. Elevated pretreatment plasma D-dimer levels and platelet counts predict poor prognosis in pancreatic adenocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2015 Jun 4;8:1335-40.
54. Stender MT, Larsen AC, Sall M, Thorlacius-Ussing O. D-Dimer predicts prognosis and non-resectability in patients with pancreatic cancer: a prospective cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016 Jul;27(5):597-601.
55. Watanabe A, Araki K, Hirai K, Kubo N, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Hoshino K, Kuwano H, Shirabe K. A Novel Clinical Factor, D-Dimer Platelet Multiplication, May Predict

- Postoperative Recurrence and Prognosis for Patients with Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(Suppl 5):886-891.
56. Cao J, Fu Z, Gao L, Wang X, Cheng S, Wang X, Ren H. Evaluation of serum D-dimer, fibrinogen, and CA19-9 for postoperative monitoring and survival prediction in resectable pancreatic carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2017 Feb 20;15(1):48.
  57. Durczynski A, Skulimowski A, Hogendorf P, Szymanski D, Kumor A, Marski K, Juliebø S, Poznanska G, Strzelczyk J. The concentration of D-dimers in portal blood positively correlates with overall survival in patients with non-resectable pancreatic cancer. *World J Surg Oncol*. 2017 Dec 16;15(1):223.
  58. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008 May-Jun. 58 (3):130-60.
  59. Edwards CM, Warren J, Armstrong L, Donnelly PK. D-dimer: a useful marker of disease stage in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 1993 Nov;80(11):1404-5.
  60. Oya M1, Akiyama Y, Yanagida T, Akao S, Ishikawa H. Plasma D-dimer level in patients with colorectal cancer: its role as a tumor marker. *Surg Today*. 1998;28(4):373-8.
  61. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa H. 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 Aug;31(8):388-94.
  62. Xu G, Zhang YL, Huang W. Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2004 Mar 15;10(6):922-3.
  63. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, Greenberg C. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2004 Jul 1;101(1):77-82.
  64. Kilic M, Yoldas O, Keskek M, Ertan T, Tez M, Gocmen E, Koc M. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008 Mar;10(3):238-41.
  65. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2009 Mar;52(3):446-51.
  66. Pedrazzani C, Cerullo G, Marrelli D, Fernandes E, Carlucci F, Corso G, Bettarini F, De Stefano A, Roviello F. Is circulating D-dimer level a better prognostic indicator than CEA in resectable colorectal cancer? Our experience on 199 cases. *Int J Biol Markers*. 2010 Jul-Sep;25(3):171-6.
  67. Mytnik M, Stasko J, Mistuna D, Seliga P. Malignant tumours of colon and rectum from the blood clotting view. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(11):630-3.
  68. Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, Iwasa T, Osoegawa A, Tsujita E, Yamashita Y, Tsutsui S, Ishida T. Plasma D-dimer level as a mortality predictor in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *Oncology*. 2012;83(1):10-5.
  69. Stender MT, Larsen TB, Sørensen HT, Thorlacius-Ussing O. Preoperative plasma D-dimer predicts 1-year survival in colorectal cancer patients with absence of venous thromboembolism (VTE): a prospective clinical cohort study. *J Thromb Haemost*. 2012 Oct;10(10):2027-31.
  70. Inanc M, Er O, Karaca H, Berk V, Ozkan M, Dikilitas M, Elmali F. D-dimer is a marker of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J BUON*. 2013 Apr-Jun;18(2):391-7.
  71. Tellioglu G, Agcaoglu O, Siperstein A, Berber E. Serum D-dimer as a prognostic marker in patients undergoing radiofrequency ablation of colorectal liver metastasis. *J Invest Surg*. 2012 Oct;25(5):295-300.

72. Wang JF, Guo Z, Tang L, Guo JS, Hu J, Liu JZ. Prognostic associations of preoperative plasma levels of fibrinogen and D-dimer after curative resection in patients with colorectal cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Mar 26;93(12):906-9.
73. Motavaf E, Sunesen KG, Stender MT, Thorlacius-Ussing O. Prognostic value of preoperative D-dimer and carcinoembryonic antigen levels in patients undergoing intended curative resection for colorectal cancer: a prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Nov;29(11):1427-32. doi: 10.1007/s00384-014-2000-1.
74. Zhu L, Liu B, Zhao Y, Liu L, Yang C, Yang Y, Zhong H. High levels of D-dimer correlated with disease status and poor prognosis of inoperable metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Cancer Res Ther*. 2014 Dec;10 Suppl:246-51.
75. Kilic L, Yildiz I, Sen FK, Erdem MG, Serilmez M, Keskin S, Ciftci R, Karabulut S, Ordu C, Duranyildiz D, Tas F. D-dimer and international normalized ratio (INR) are correlated with tumor markers and disease stage in colorectal cancer patients. *Cancer Biomark*. 2015;15(4):405-11.
76. Inanc M, Er O, Karaca H, Berk V, Ozkan M, Dikilitas M, Elmali F. D-dimer is a marker of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J BUON*. 2013 Apr-Jun;18(2):391-7.
77. Lu SL, Ye ZH, Ling T, Liang SY, Li H, Tang XZ, Xu YS, Tang WZ. High pretreatment plasma D-dimer predicts poor survival of colorectal cancer: insight from a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017 Sep 15;8(46):81186-81194.
78. Tekeşin K, Bayrak S, Esatoğlu V, Özdemir E, Özel L, Melih Kara V. D-Dimer and Carcinoembryonic Antigen Levels: Useful Indicators for Predicting the Tumor Stage and Postoperative Survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:4295029.
79. Hong T, Shen D, Chen X, Wu X, Hua D. Preoperative plasma fibrinogen, but not D-dimer might represent a prognostic factor in non-metastatic colorectal cancer: A prospective cohort study. *Cancer Biomark*. 2017;19(1):103-111.
80. Lee S, Huh SJ, Oh SY, Koh MS, Kim SH, Lee JH, Han JY, Choi HJ, Kim SJ, Kim HJ. Clinical significance of coagulation factors in operable colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017 Jun;13(6):4669-4674.
81. Lu SL, Ye ZH, Ling T, Liang SY, Li H, Tang XZ, Xu YS, Tang WZ. High pretreatment plasma D-dimer predicts poor survival of colorectal cancer: insight from a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017 Sep 15;8(46):81186-81194.
82. Tekeşin K, Bayrak S, Esatoğlu V, Özdemir E, Özel L, Melih Kara V. D-Dimer and Carcinoembryonic Antigen Levels: Useful Indicators for Predicting the Tumor Stage and Postoperative Survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:4295029.
83. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, Kishi K, Miyashiro I, Ohue M, Ohigashi H, Sasaki Y, Ishikawa O, Imaoka S. Plasma D-dimer levels show correlation with number of lymph node metastases in patients with esophageal cancer. *J Am Coll Surg*. 2006 Jan;202(1):139-45.
84. Diao D, Cheng Y, Song Y, Zhang H, Zhou Z, Dang C. D-dimer is an essential accompaniment of circulating tumor cells in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2017 Jan 13;17(1):56.
85. Diao D, Wang Z, Cheng Y, Zhang H, Guo Q, Song Y, Zhu K, Li K, Liu D, Dang C. D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2014 Jul 1;9 (7):e101125.
86. Liu L, Zhang X, Yan B, Gu Q, Zhang X, Jiao J, Sun D, Wang N, Yue X. Elevated plasma D-dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients. *PLoS One*. 2014 Mar 11;9(3):e90547.
87. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Serilmez M, Karabulut S, Duranyildiz D. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in gastric cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2013 Sep;44(3):285-92.
88. Antoniou D1, Pavlakou G, Stathopoulos GP, Karydis I, Chondrou E, Papageorgiou C, Dariotaki F, Chaimala D, Veslemes M. 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.

89. van Wersch JW1, Tjwa MK. Coagulation/fibrinolysis balance and lung cancer. *Haemostasis*. 1991;21(2):117-23.
90. Altiay G, Ciftci A, Demir M, Kocak Z, Sut N, Tabakoglu E, Hatipoglu ON, Caglar T. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Sep;19(7):494-8.
91. Seitz R, Rappe N, Kraus M, Immel A, Wolf M, Maasberg M, Egbring R, Pfab R, Havemann K. Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with lung cancer: relation to tumour stage and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993 Apr;4(2):249-54.
92. Taguchi O, Gabazza EC, Yasui H, Kobayashi T, Yoshida M, Kobayashi H. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *Thorax*. 1997 Jun;52(6):563-5.
93. 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.
94. Buccheri G, Ferrigno D, Ginardi C, Zuliani C. Haemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications. *Eur J Cancer*. 1997 Jan;33(1):50-5.
95. İnal T, Anar C, Polat G, Ünsal İ, Halilçolar H. The prognostic value of D-dimer in lung cancer. *Clin Respir J*. 2015 Jul;9(3):305-13.
96. Fukumoto K, Taniguchi T, Usami N, Kawaguchi K, Fukui T, Ishiguro F, Nakamura S, Yokoi K. Preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer.
97. Ge LP, Li J, Bao QL, Chen P, Jiang Q, Zhu LR. Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2015 Jan;17(1):57-64.
98. Wang Y, Wang Z. Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2015 Apr 13;8:805-8.
99. Chen F, Wang MJ, Li J, Yan CE, Han XH, Wu ZY, Qi J. Plasma D-dimer value as a predictor of malignant lymph node involvement in operable non-small cell lung cancer. *Tumour Biol*. 2015 Dec;36(12):9201-7.
100. Zhang PP, Sun JW, Wang XY, Liu XM, Li K. Preoperative plasma D-dimer levels predict survival in patients with operable non-small cell lung cancer independently of venous thromboembolism. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Sep;39(9):951-6.
101. Kaseda K, Asakura K, Kazama A, Ozawa Y. Prognostic significance of preoperative plasma D-dimer level in patients with surgically resected clinical stage I non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg*. 2017 Nov 28;12(1):102.
102. Wang Y, Wang Z. Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2015 Apr 13;8:805-8.
103. Chen Y, Yu H, Wu C, Li J, Jiao S, Hu Y, Tao H, Wu B, Li A. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with small-cell lung cancer. *Biomed Pharmacother*. 2016 Jul;81:210-217.
104. Zhou YX, Yang ZM, Feng J, Shan YJ, Wang WL, Mei YQ. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2013 Dec;34(6):3701-4. doi: 10.1007/s13277-013-0953-2.
105. Ma X, Li Y, Zhang J, Huang J, Liu L. Prognostic role of D-dimer in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014 Mar;35(3):2103-9. D-dimers in malignant melanoma: Association with prognosis and dynamic variation in disease progress. *Int J Cancer*. 2017 Feb 15;140(4):914-921.
106. Desch A, Gebhardt C2,3, Utikal J2,3, Schneider SW.
107. Geng Y, Jian C, Yang S, Wu S, Zhou J, Li D. The Prognostic Value of D-Dimer in De Novo Acute Myeloid Leukemia. *Am J Med Sci*. 2016 Aug;352(2):129-33.
108. Hu W, Wang X, Yang R. Evaluation of D-dimer and lactate dehydrogenase plasma levels in patients with relapsed acute leukemia. *Oncol Lett*. 2016 Jul;12(1):591-596.

109. Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aguda BD, Lee EJ, Yu L, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PloS One* 2008;3:e3694.
110. Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R, Lo Iacono M, Tetta C, Biancone L, et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA. *Blood* 2007;110:2440-8.
111. Haubold K, Rink M, Spath B, et al. Tissue factor procoagulant activity of plasma microparticles is increased in patients with early-stage prostate cancer. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 1147–1155.
112. Luise Erpenbeck, Michael P Schön. Deadly allies: The fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells March 2010 *Blood* 115(17):3427-36