

„D-dimeroza” u chorych z chorobą nowotworową, czy zawsze wymaga leczenia?

„D-dimerosis” among the patients with the cancer
it is always needed to be treated?

*dr n. med. Maria Wieteska, lek. Michał Florczyk,
prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki*

*Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki*



STRESZCZENIE

W chorobie nowotworowej wzrasta ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. D-dimery są produktem degradacji fibryny i ich stężenie wzrasta w nowotworach, a także w wielu innych stanach klinicznych, w których dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy. Podwyższone stężenie D-dimeru ma niską pozytywną wartość predykcyjną w potwierdzaniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i w tym celu nie powinno być stosowane. Natomiast wysoka negatywna wartość predykcyjna sprawia, że oznaczenie D-dimeru jest wykorzystywane do wykluczania zatorowości płucnej i w obowiązujących algorytmach diagnostycznych jest ono stosowane w połączeniu ze skalą klinicznego prawdopodobieństwa. W klinice powinny być stosowane testy o odpowiednio wysokiej czułości, w onkologii najlepiej, aby to były testy immunoenzymatyczne. D-dimery mogą być użytecznym wskaźnikiem oceny ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zakończeniu leczenia przeciwzakrzepowego po pierwszym jej epizodzie. W onkologii mogą być wykorzystywane w diagnostyce rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) oraz jako marker wznowy lub progresji choroby nowotworowej.

SŁOWA KLUCZOWE: D-dimer, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zatorowość płucna, nowotwór

ABSTRACT

The risk of thromboembolic disease increases in malignant tumors. D-dimer is a product of fibrin degradation. Its concentration rises in neoplasms, but also in another diseases characterized by activation of clotting and fibrinolysis, and therefore has low specificity. Elevated level of D-dimer gives a low positive predictive value to confirm thromboembolic disease and should not be used to confirm it. However its high negative predictive value allows reliable exclusion of thromboembolic disease provided pretest clinical probability is taken into account. In clinical practice D-dimer has to be measured by a sensitive tests, and the immunoenzymatic tests (VIDAS) seem to be the best in oncology. D-dimers can be useful to assess the risk of thromboembolic event recurrence after stopping anticoagulation. Additionally it can be used for the diagnosis of disseminant intravascular coagulation and as a marker of malignant tumor progression or recurrence.

KEY WORDS: D-dimer, thromboembolic disease, pulmonary embolism, cancer

WSTĘP

Z podwyższonym stężeniem D-dimeru w surowicy, zwanym kolokwialnie D-dimerozą, lekarz ma często do czynienia w praktyce klinicznej, zwłaszcza w onkologii. Zlecając oznaczenie stężenia D-dimeru, trzeba wiedzieć, jaką ma ono wartość diagnostyczną i w jaki sposób można je najlepiej wykorzystać. Oznaczenie stężenia D-dimeru jest badaniem dodatkowym i niejedynym, na którym należy opierać decyzje kliniczne. Podobnie jak przy interpretacji odczynu Biernackiego (OB), który jest testem czułym, ale mało swoistym, nieprawidłowy wynik D-dimeru obliuguje lekarza do pogłębienia diagnostyki, a nie leczenia wyniku badania w oderwaniu od oceny klinicznej chorego. Rozpoznawanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i wdrażanie leczenia przeciwzakrzepowego na podstawie podwyższonego stężenia D-dimeru bez potwierdzenia rozpoznania metodami wizualizacyjnymi jest błędem w sztuce, naraża pacjenta na nieuzasadnione ryzyko poważnych krwawień, pogarsza jakość życia i zwiększa śmiertelność. Odpowiednio wcześniej i prawidłowo przeprowadzona diagnostyka, oparta na prostych, odpowiednio stosowanych algorytmach, których cennym elementem jest oznaczenie stężenia D-dimeru testem o odpowiedniej czułości, pozwala na bezpieczne wykluczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w określonych przypadkach i odstępianie od leczenia. W kolejnych podrozdziałach tego artykułu zostanie przedstawione: znaczenie D-dimeru w praktyce klinicznej, dostępne metody jego oznaczania, obowiązujący schemat diagnostyki przy podejrzeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z wykorzystaniem D-dimeru, zastosowanie oznaczenia stężenia D-dimeru w diagnostyce innych chorób oraz potencjalne znaczenie jako markera wznowy i progresji choroby nowotworowej.

CO TO JEST D-DIMER?

W zdrowym organizmie istnieje równowaga między procesem krzepnięcia i procesem fibrylizacji. Jest ona dynamiczna, gdyż oba układy są stale aktywne. Aktywacja układu krzepnięcia zapewnia hemostazę, czyli zatrzymanie krwawienia z naczyń po przerwaniu ich ciągłości. Proces krzepnięcia odbywa się poprzez aktywację kaskady krzepnięcia w mechanizmie zewnątrzpo pochodnym lub wewnątrzpo pochodnym, a oba szlaki na końcowym etapie prowadzą do przekształcenia fibrynogenu w usieciowioną fibrynę, w której cząsteczki fibrynogenu są połączone trwałymi wiązaniami kowalencyjnymi. Usieciowiona fibryna wraz z innymi elementami morfotycznymi krwi bierze udział w powstaniu pierwotnego czopa płytkowego, a następnie skrzepu. W procesie fibrylizacji dochodzi do rozpuszczenia złożeń fibryny. Pod wpływem aktywatorów nieaktywnego plazminogenu dochodzi do przekształcenia tego propeptydu w aktywny peptyd – plazminę, która jest białkiem enzymatycznym i powoduje odszczepienie z usieciowionej plazminy

różnej długości fragmentów białkowych, oznaczanych symbolami X, Y, E, D, nazwanych wspólnie produktami degradacji fibryny (FDP, ang. *fibrynogen/fibrin degradation products*). Najkrótsze z nich są fragmenty D, które powstają pod wpływem działania plazminy na cząsteczki X lub Y. Jeśli plazmina działa na cząsteczkę X pochodzącą z fibrynogenu, powstaje pojedynczy monomer białko D i białko Y, jeśli na usieciowioną fibrynę – wówczas powstaje białko o charakterze dimeru, bo zbudowane z dwóch cząsteczek białkowych połączonych podwójnym wiązaniem kowalencyjnym, tzw. D-dimer (D = D). Jeśli plazmina działa na cząsteczkę Y pochodzącą z fibrynogenu, to powstaje białko D, jeśli z usieciowionej fibryny, to białko D-dimer + białko E. Obecność we krwi D-dimerów świadczy o aktywnym rozpadzie usieciowionej, stabilnej fibryny, a więc D-dimer jest wskaźnikiem fibrylizacji [1].

METODY OZNACZANIA D-DIMERU I WYBÓR ODPOWIEDNIEGO TESTU DO JEGO OZNACZANIA

W praktyce klinicznej oznaczenie stężenia D-dimeru we krwi jest ważnym badaniem w diagnostyce ŻChZZ oraz przy podejrzeniu zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. *disseminant intravascular coagulation*). Do oznaczania stężenia D-dimeru we krwi wykorzystuje się różne testy bazujące na wykrywaniu podwójnych wiązań kowalencyjnych pomiędzy cząsteczkami D. Dzięki temu nie są wykrywane monomery D, co mogłoby dawać wyniki fałszywie dodatnie. D-dimer może być oznaczany w pełnej krwi żyłnej, tętniczej lub włosniczkowej, a także w osoczu cytrynianowym. Do oznaczania stężenia D-dimeru wykorzystuje się testy o różnej czułości, co wpływa na ich wartość diagnostyczną. Wszystkie testy aktualnie dostępne na rynku wykorzystują przeciwciała monoklonalne. W zależności od metody wykonania można podzielić je na metody półilościowe oraz metody ilościowe. Metody półilościowe to badania o umiarkowanej czułości, należą do nich klasyczne badania lateksowe, testy lateksowe turbidymetryczne i testy aglutynacji pełnej krwi. Testy te charakteryzuje czułość od 85% do 90% i niska swoistość, przez co można je bezpiecznie stosować w celu wykluczenia ŻChZZ jedynie u chorych z niskim klinicznym prawdopodobieństwem zatorowości płucnej (ZP) [2]. Metody ilościowe to badania o wysokiej czułości, należą do nich testy immunoenzymatyczne. Czułość testów przekracza 95%, mają one niską swoistość (ok. 40%). Obecnie są rekomendowane do wykluczenia ŻChZZ przy pośrednim i niskim klinicznym prawdopodobieństwie choroby [2]. Do metod półilościowych należą: testy lateksowe standardowe, testy lateksowe immunoturbidymetryczne oraz metody aglutynacji pełnej krwi. Standardowe testy lateksowe to klasyczne testy lateksowe, które polegają na wzrokowej ocenie aglutynacji

cząstek lateksu pokrytych przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko D-dimerom w badanej próbce krwi. Z uwagi na ich niską negatywną wartość predykcyjną nie powinny być już stosowane w diagnostyce ZP. Testy immunoturbidymetryczne, w których po inkubacji badanej próbki krwi z przeciwciałami monoklonalnymi i cząsteczkami lateksu dochodzi do aglutynacji podobnie jak w metodzie poprzedniej. Aglutynacja objawia się zmętnieniem, a rozproszenie światła na cząstkach koloidalnych można mierzyć za pomocą spektrofotometru, przy odpowiedniej długości fali, stosując metody krzywej wzorcowej. Światło, przechodząc przez płyn, ulega rozproszeniu, a natężenie promieniowania, które przeszło przez ośrodek zawierający zawiesinę, jest inne niż natężenie promieniowania padającego i jest ono proporcjonalne do stężenia roztworów mętnych. Są to testy tanie i szybkie, ale mają niską czułość. Przykładem testu lateksowego opartego na metodzie turbidymetrycznej jest test Tinaquant lub Turbiquant. Metody aglutynacji pełnej krwi to metody półilościowe, wykorzystujące przeciwciała specyficzne zarówno dla D-dimerów, jak i dla antygenów na krwinkach czerwonych. Po dodaniu przeciwciał do badanej krwi w przypadku obecności D-dimerów dochodzi do aglutynacji krwinek czerwonych. Test jest tani, szybki, można go wykonać przy łóżku chorego i polega na wzrokowej ocenie aglutynacji cząstek w badanym roztworze. Jego podstawowymi wadami są mała czułość, charakter półilościowy i możliwość wyniku fałszywie dodatniego w przypadku aglutynacji krwinek niezależnej od obecności D-dimerów. W praktyce klinicznej może być wykorzystywany do wykluczenia ŻChZZ jedynie u chorych z niskim klinicznym prawdopodobieństwem. Przykładem takiego testu jest test SimpliRED. Do testów ilościowych należą testy immunoenzymatyczne (ELISA, ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Metoda polega na wykryciu D-dimerów w badanej próbce przy użyciu przeciwciał monoklonalnych związanych wcześniej z odpowiednim enzymem. W podstawowej wersji testu ELISA pewna ilość antygeny unieruchomiona jest na powierzchni fazy stałej. Wykonanie testu polega na wprowadzeniu roztworu zawierającego przeciwciała specyficzne dla unieruchomionego antygeny (D-dimeru). Przeciwciała te są uprzednio połączone wiązaniem kowalencyjnym z odpowiednim

enzymem. Unieruchomiony antygen i specyficzne przeciwciało tworzą kompleks immunologiczny, dzięki któremu przeciwciało zostaje trwale związane z podłożem. Po przepłukaniu środowiska reakcji i dodaniu odpowiedniego substratu enzym związany ze specyficznym przeciwciałem katalizuje reakcję, której, najczęściej barwny, produkt można oznaczyć spektrofotometrycznie. Test VIDAS D-dimer Exclusion to test immunoenzymatyczny wykorzystujący pomiar fluorescencji, jest obecnie uznawany za referencyjną metodę pomiaru D-dimeru. Wykorzystuje przeciwciała monoklonalne sprzężone z fosfatazą zasadową, która tworzy kompleks z D-dimerem związanym z fazą stałą poprzez drugie przeciwciało, przez co katalizuje reakcję enzymatyczną – w wyniku jej powstaje produkt emitujący światło. Stopień fluorescencji jest wprost proporcjonalny do stężenia D-dimeru w badanej próbce. Cardiac D-dimer należy do metod immunoenzymatycznych. Jest to szybka metoda ilościowa, wykorzystująca krew pełną, możliwa do wykonania przy łóżku pacjenta. Test jest oparty na 2 rodzajach swoistych przeciwciał znakowanych biotyną lub złotem. Po dodaniu do badanej krwi swoistych przeciwciał łączą się one z D-dimerami w badanej próbce, tworząc kompleks. Powstały kompleks przeciwciało – D-dimer wiąże się następnie z przeciwciałami znakowanymi biotyną, przez co biotyna uzyskuje zdolność do związania się ze streptawidyną, czego skutkiem jest reakcja chemiczna i zmiana barwy badanej próbki. Zmiana zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia D-dimeru w badanej próbce. Czulość metody szacuje się na ok. 90% (89–100%), swoistość na ok. 50% (35–65%), a negatywną wartość predykcyjną na 86–100%.

Przydatność różnych testów diagnostycznych stosowanych do oznaczenia stężenia D-dimeru w wykluczeniu ZP przedstawiono w tabeli 1. Badania wykazały, że w przypadku ujemnego wyniku testu VIDAS przy niskim lub pośrednim klinicznym prawdopodobieństwie ŻChZZ pozostawienie chorego bez leczenia przeciwzakrzepowego przez 3 miesiące wiąże się z ryzykiem wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego mniejszym niż 1%. W przypadku testów półilościowych ryzyko to jest podobne jedynie wtedy, kiedy kliniczne prawdopodobieństwo ZP jest niskie, co wśród chorych z nowotworem jest znacznie rzadsze niż w populacji ogólnej [2].

TABELA 1.

Przydatność różnych testów diagnostycznych stosowanych do oznaczenia stężenia D-dimeru w wykluczeniu zatorowości płucnej (ZP) [2].

Test	Prawdopodobieństwo kliniczne ZP	Liczba chorych (n)	D-dimer < 500 µg/l [n (%)]	3-miesięczne ryzyko ZP [% (95% CI)]
VIDAS	niskie lub pośrednie	3367	1184 (33%)	0,1 (0,0–0,5)
Tinaquant	niskie	2071	857 (32%)	0,6 (0,2–1,4)
SimpliRED	niskie	930	437 (47%)	0,2 (0,0–1,3)

D-DIMER W DIAGNOSTYCE ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Zatorowość płucna to ostry stan, w którym dochodzi do nagłego zamknięcia tętnic płucnych lub ich odgałęzień przez skrzepliny, co może prowadzić do ostrej niewydolności prawokomorowej serca. Odpowiednio wcześniej i właściwie wdrożone leczenie pozwala przywrócić przepływ w zamkniętych naczyniach, zmniejsza śmiertelność i ryzyko nawrotu choroby. Stosowanie leczenia trombolitycznego i/lub leków przeciwzakrzepowych bez wiarygodnego potwierdzenia choroby wiąże się z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych i zwiększa śmiertelność.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa sprawia trudności diagnostyczne z uwagi na niespecyficzność objawów. Obecnie stosowane strategie diagnostyczne rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne są oparte na ocenie stanu klinicznego pacjenta, skalach klinicznego prawdopodobieństwa (skali genewskiej, którą przedstawiono w tabeli 2, lub skali Wellsa) oraz na zastosowaniu odpowiednio dobranych badań dodatkowych: D-dimeru, spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej (angioCT kłp) uzupełnionej w szczególnych przypadkach o badanie ultrasonograficzne żył kończyn dolnych [2].

TABELA 2.

Zmodyfikowana skala genewska w ocenie prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej [3].

Parametr	Punkty
Czynniki predysponujące: wiek > 65 lat	+1
przebyta ZŻG kończyn dolnych lub ZP	+3
operacja chirurgiczna lub złamanie ≤ 1 mies.	+2
aktywny nowotwór złośliwy	+2
Objawy podmiotowe: jednostronny ból kończyny dolnej	+3
krwioplucie	+2
Objawy przedmiotowe: częstość rytmu serca ≥ 95/min	+5
częstość rytmu serca 75–94/min	+3
jednostronny obrzęk kończyny dolnej lub ból żył głębokich kończyny dolnej podczas palpacji	+4
Prawdopodobieństwo kliniczne ZP (suma punktów):	
Niskie	0–3
Pośrednie	4–10
Wysokie	≥ 11

ZP – zatorowość płucna, ZŻG – zakrzepica żył głębokich

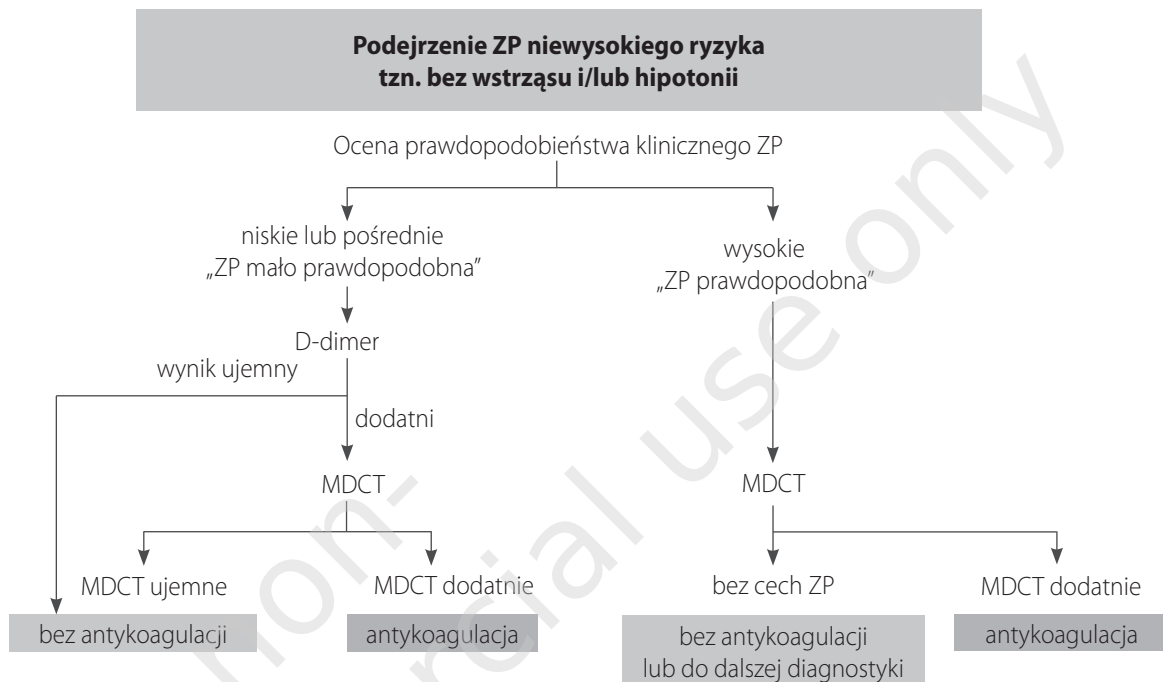
W przypadku podejrzenia ŻChZZ bez względu na to, czy współistnieje choroba nowotworowa, czy nie, stosuje się ten sam algorytm diagnostyczny, który przedstawiono na rycinie 1 [2]. Lekarz powinien znać jakość i czułość testu do oznaczania D-dimeru stosowanego w algorytmie diagnostycznym. W ŻChZZ dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia i jednocześnie układu fibrynolizy,

czego wyznacznikiem jest podwyższone stężenie D-dimeru. Pomiar stężenia D-dimeru służy do wykluczenia, a nie do potwierdzenia ZP i/lub zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych (ZŻG), co jest związane z wysoką czułością i niską swoistością testu. Błędem w sztuce jest wdrożenie pełnego leczenia przeciwzakrzepowego i rozpoznanie ZP jedynie na podstawie podwyższonego stężenia D-dimeru.

Obecnie obowiązująca strategia diagnostyczna opiera się na oznaczeniu stężenia D-dimeru w odpowiedniej sytuacji oraz na angioCT kłp. Diagnostykę przy niskim bądź pośrednim klinicznym prawdopodobieństwie ZP rozpoczyna się od oznaczenia stężenia D-dimeru za pomocą testu o odpowiedniej czułości. Zastosowanie tej prostej metody diagnostycznej pozwala uniknąć niepotrzebnego wykonywania badań obrazowych i narażenia chorego na promieniowanie jonizujące. Testy odpowiedniej czułości mają wysoką negatywną wartość predykcyjną i pozwalają z wysoką czułością (sięgającą prawie 100%) pozostawić pacjenta z zapewnieniem, że przy prawidłowym stężeniu D-dimeru oznaczonym odpowiednio czułym testem nie ma ŻChZZ (NPV, ang. *negative predictive value*). Wykazano, że oznaczenie stężenia D-dimeru pozwala na wiarygodne wykluczenie ZP u ok. 30% pacjentów, u których objawy kliniczne wystąpiły w domu. Odsetek ten jest znacznie niższy, jeśli objawy miały początek podczas hospitalizacji [4]. Ponieważ do podwyższenia stężenia D-dimeru dochodzi w wielu innych sytuacjach klinicznych, co przedstawiono w tabeli 3 [5], ma on niską pozytywną wartość predykcyjną (PPV, ang. *positive predictive value*) w rozpoznawaniu ZP i ZŻG i nie może być używany jako test potwierdzający te choroby [2, 6]. Do wykluczania ZP przy niskim i pośrednim klinicznym prawdopodobieństwie ZP są stosowane testy immunoenzymatyczne z uwagi na ich wysoką negatywną wartość predykcyjną. Przy niskim klinicznym prawdopodobieństwie wykorzystuje się też testy ilościowe: testy aglutynacji pełnej krwi i testy lateksowe turbidymetryczne, ale należy pamiętać, że nie mają one wystarczającej NPV przy pośrednim klinicznym prawdopodobieństwie ZP. Klasyczne testy lateksowe w ogóle nie powinny być stosowane w diagnostyce ZP z uwagi na ich zbyt niską NPV [2, 6]. Przy wysokim klinicznym prawdopodobieństwie ZP negatywna wartość predykcyjna D-dimeru jest niejasna, niższa niż przy niskim i pośrednim klinicznym prawdopodobieństwie i nie należy w takim przypadku opierać jakichkolwiek decyzji klinicznych i diagnostycznych na tym oznaczeniu [2]. Nie ma jednego punktu odcięcia dla wszystkich testów służących do oznaczenia stężenia D-dimerów i należy się opierać na punktach odcięcia podanych przez producenta danego testu. Podwyższone stężenie D-dimeru w opisanych wcześniej sytuacjach klinicznych obliuguje do wykonania angioCT kłp (spiralnej tomografii komputerowej klatki

RYCINA 1.

Algorytm diagnostyczny rekomendowany przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, przy podejrzeniu ZP niewysokiego ryzyka [2].



MDCT – spiralna tomografia komputerowa wielorzędowa, ZP – zatorowość płucna

piersiowej, wielorzędowej, tzn. posiadającej co najmniej 4 rzędy detektorów). Uwidocznienie skrzeplin w tętnicach płucnych do poziomu tętnic subsegmentalnych potwierdza wiarygodnie rozpoznanie ZP i uzasadnia leczenie. W przypadku zastosowania algorytmu opartego na angioCT klp < 4-rzędowe należy wzbogacić go o ultrasonograficzne badanie żył głębokich kończyn dolnych, czyli obowiązuje to do wykonania 2 badań angioCT klp oraz badania uciskowego żył kończyn dolnych [2].

W onkologii przy podejrzeniu ZP obowiązuje taki sam algorytm diagnostyczny jak u chorych w populacji ogólnej. Wiadomo jednak, że przydatność oznaczenia D-dimeru w chorobie nowotworowej będzie mniejsza z uwagi na większą częstość wyników fałszywie dodatnich. Czulość i NPV będą nadal wysokie, natomiast specyficzność, jeśli w ogóle można o niej mówić w kontekście D-dimeru, będzie znacznie mniejsza [7]. Najprościej: istnieje mała szansa, aby znaleźć pacjenta z chorobą nowotworową, który ma prawidłowe stężenie D-dimeru. Tym samym podczas gdy w populacji ogólnej liczba pacjentów z podejrzeniem ZP, u których trzeba wykonać oznaczenie stężenia D-dimeru, aby wykluczyć 1 przypadek ŻChZZ, wynosi 3,1 (NNTT, ang. *number needed to test*), czyli trzeba oznaczyć D-dimer u 3,1 pacjenta, aby wykluczyć 1 epizod ŻChZZ, to u chorych z chorobą nowotworową NNTT wynosi 10 [8].

D-DIMER W OCENIE RYZYKA NAWROTU ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

Wiadomo, że aktywna choroba nowotworowa jest związana z wysokim ryzykiem nawrotu ŻChZZ, a odsetek nawrotów jest największy w ciągu pierwszego roku po ostrym epizodzie ŻChZZ i wynosi nawet 20% [9]. Dlatego zaleca się kontynuację leczenia przeciwzakrzepowego u wszystkich chorych z aktywną chorobą nowotworową przez cały okres leczenia, aż do momentu wyleczenia [2, 6]. U pacjenta z ZP i chorobą nowotworową zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej przez pierwsze 3–6 miesięcy, po tym okresie leczenie przeciwzakrzepowe do-

TABELA 3.
Stany kliniczne, w których stężenie D-dimeru może być podwyższone.

<ul style="list-style-type: none"> • podeszły wiek • ciąża • zakażenie • zapalenie • martwica • krwiak • uraz • operacja 	<ul style="list-style-type: none"> • DIC • choroba nowotworowa • choroba wątroby • leczenie trombolityczne • ostry zespół wieńcowy • rozwarstwienie aorty • udar mózgu • choroba naczyń obwodowych
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ustnym antykoagulantem lub heparyną drobnocząsteczkową należy kontynuować nieprzerwanie lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności dowodów B) [2, 6, 10]. Pojawiły się doniesienia o użyteczności oznaczenia stężenia D-dimeru w ocenie ryzyka nawrotu ZP. Może zdarzyć się sytuacja kliniczna, w której, uznając chorego za wyleczonego z choroby nowotworowej, trzeba będzie podjąć decyzję o zakończeniu leczenia przeciwzakrzepowego, które ma na celu zapobiegać nawrotom ŻChZZ. W tej sytuacji oznaczenie stężenia D-dimeru może być pomocne w podjęciu decyzji o bezpiecznym zakończeniu leczenia. Po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego prawidłowe stężenie D-dimeru (a więc niższe niż punkt odcięcia dla danego testu) wskazuje na niskie ryzyko nawrotu ŻChZZ, a podwyższone stężenie przemawia za wyższym ryzykiem i może być argumentem za przedłużoną antykoagulacją. Paraleti i wsp. oznaczyli stężenie D-dimeru miesiąc po odstawieniu doustnego antykoagulantu u chorych z pierwszym idiopatycznym epizodem ZP lub ZŻG kończyn dolnych, którzy otrzymywali doustny antykoagulant przez minimum 3 miesiące. Pacjentów, którzy mieli podwyższone stężenie D-dimeru, losowo podzielono na podgrupy: jedna otrzymywała antykoagulację, a druga nie. Oceniono częstość nawrotu ŻChZZ w ciągu 1,4 roku obserwacji. Okazało się, że 36,7% pacjentów miało podwyższone stężenie D-dimeru miesiąc po zaprzestaniu leczenia. Z tej grupy w podgrupie, w której zaprzestano antykoagulacji, do nawrotu ŻChZZ doszło u 15,0% chorych, a w podgrupie, w której kontynuowano leczenie, tylko u 2,9%. Jeśli wyjściowo miesiąc po zaprzestaniu antykoagulacji stężenie D-dimerów było prawidłowe, to do nawrotu ŻChZZ doszło u 6,2%. Pacjenci z podwyższonym stężeniem D-dimeru miesiąc po odstawieniu antykoagulacji mają większe ryzyko nawrotu choroby niż chorzy, którzy dalej są leczeni przeciwzakrzepowo [11]. Aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia ZP podkreślają, że oznaczenie stężenia D-dimeru może być użyteczne jako jeden z elementów oceny odległego ryzyka nawrotu choroby [2].

D-DIMER W DIAGNOSTYCE ZESPOŁU DIC

D-dimer jako wskaźnik aktywności układu fibrynolizy jest użytecznym parametrem w diagnostyce zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, w którym dochodzi do wytworzenia zakrzepów w drobnych naczyniach mikrokrążenia ważnych dla życia tkanek i narządów, co może prowadzić do ich niewydolności. DIC może mieć przebieg ostry lub przewlekły i może być pierwszym objawem choroby nowotworowej. W przewlekłym DIC organizm jest w stanie częściowo skompensować

patologiczne krzepnięcie, co sprawia, że choroba może przebiegać bezobjawowo lub obecne są objawy niewielkiej skazy krwotocznej: nawracające krwawienia z nosa, dziąseł, wybroczyny na skórze, sinica obwodowa, okresowo krwimocz lub krwinkomocz czy krew w stolcu, a jedynym zaburzeniem laboratoryjnym jest niewielka małopłytkowość. W badaniu obserwacyjnym 1117 pacjentów z nowotworami litymi u 6,8% rozwinęło się DIC. Problemem klinicznym w 75% przypadków były krwawienia, a w 25% objawy zakrzepicy. Głównymi zaburzeniami laboratoryjnymi w kolejności były: trombocytopenia, hipofibrinogenemia, podwyższone stężenie D-dimeru i produktów degradacji fibryny (FDP). W analizie wieloczynnikowej: starszy wiek, płeć męska, rak sutka, zaawansowane stadium choroby, martwica w badaniu histopatologicznym guza pierwotnego były czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju DIC w tej grupie chorych [12].

ZNACZENIE PROGNOSTYCZNE D-DIMERU U CHORYCH Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ

W chorobie nowotworowej dochodzi do wzmożonej aktywacji układu krzepnięcia, co predysponuje do zakrzepicy żyłnej i ZP. W przeprowadzonej retrospektywnie obserwacji 300 pacjentów z guzami złośliwymi oceniano znaczenie prognostyczne D-dimeru u chorych otrzymujących aktywne leczenie onkologiczne i profilaktykę pierwotną heparyną drobnocząsteczkową. Najgorsze rokowanie mieli kolejno pacjenci z rakiem: trzustki, jajnika, jelita grubego i sutka. Było to spowodowane większą częstością ŻChZZ w tej grupie chorych, a podwyższone stężenie D-dimeru korelowało ze stopniem zaawansowania choroby nowotworowej i wykazywało ściślejszy związek z ryzykiem zgonu niż szeroko stosowane typowe markery nowotworowe [13]. Podwyższenie stężenia D-dimeru ma znaczenie prognostyczne nawet po wykluczeniu ZŻG i może być pierwszym objawem choroby nowotworowej. W 22-miesięcznej obserwacji prospektywnej 2263 pacjentów z podejrzeniem ZŻG kończyn dolnych, którą wykluczono za pomocą badań obrazowych, wykazano, że pacjenci ze znacznie podwyższonym stężeniem D-dimeru (> 4000 ng/ml i 8000 ng/ml) mieli gorsze rokowanie niż pacjenci z niższym stężeniem. Wyjściowe stężenie D-dimeru > 8000 ng/ml było związane z większą częstością nowotworów w tej podgrupie pacjentów [14].

Wzrost guza zależy od proliferacji komórek nowotworowych, ich interakcji z komórkami prawidłowego narządu, komórkami tkanki łącznej i komórkami podścieliska. Aktywacja układu krzepnięcia i układu fibrynolizy przez guz, czego wyznacznikiem jest podwyższone stężenie D-dimeru, może być pierwszym objawem wzrostu, inwazyjności i obecności przerzutów odległych. W kilku badaniach wykazano, że podwyższone stężenie D-dime-

ru jest związane z większym stopniem zaawansowania nowotworu i może być niezależnym czynnikiem prognostycznym: gruczolakoraka jelita grubego [15], raka płuca [16], raka sutka [17] i innych. Zbadano stężenie D-dimeru u zdrowych kobiet, kobiet z operacyjnym rakiem sutka i kobiet z zaawansowanym rakiem sutka. Dowiedziano, że stężenie D-dimeru było podwyższone u 89% pacjentów z zaawansowanym rakiem sutka i pozytywnie korelowało z rozmiarem guza, liczbą przerzutów odległych, szybkością progresji choroby, podwyższonym stężeniem cytokin indukujących angiogenezę (VEGF, wyliczonym VEGF na liczbie płytek, IL-6) i było niezależnym czynnikiem rokowniczym u tych chorych [17].

PODSUMOWANIE

Wykorzystując w praktyce klinicznej oznaczenie stężenia D-dimeru, należy znać jakość testu stosowanego w laboratorium i wartość odcięcia dla wyniku prawidłowego lub nie. Należy pamiętać, że największą negatywną wartość prognostyczną i najwyższą czułość mają obecnie testy immunoenzymatyczne. Pozwalają one wykluczyć ZP przy niskim i pośrednim klinicznym prawdopodobieństwie tej choroby. Lateksowe testy turbidymetryczne i testy aglutynacji pełnej krwi mają negatywną wartość predykcyjną

jedynie przy niskim klinicznym prawdopodobieństwie ZP, co w onkologii zdarza się rzadko. Podwyższone stężenie D-dimeru ma niską swoistość, która znacząco spada w chorobie nowotworowej, i nie może to być jedyny test, na jakim opiera się lekarz, rozpoznając ZP. Uraz, ciąża, operacja, krwawienie, ostry zespół wieńcowy i wiele innych stanów klinicznych prowadzi do podwyższenia stężenia D-dimeru we krwi. Nie powinno się wdrażać leczenia przeciwzakrzepowego u chorych cierpiących jedynie na „D-dimerozę”, gdyż nie leczy się wyniku badania i nie podejmuje decyzji klinicznych w oderwaniu od oceny stanu klinicznego pacjenta, bez lokalnych lub powszechnie stosowanych algorytmów diagnostycznych, które ułatwiają podjęcie właściwych decyzji. Oznaczenie stężenia D-dimeru po zaprzestaniu antykoagulacji po ostrym epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej może być ważnym badaniem dodatkowym przy podejmowaniu decyzji o zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego, zwłaszcza jeśli wydaje się, że usunięto czynnik mogący odpowiadać za wcześniejszy epizod (np. wyleczono chorobę nowotworową). Podwyższone stężenie D-dimeru może być pierwszym odchyleniem od normy w DIC, pierwszym objawem wznowy nowotworu lub uogólnienia choroby przy braku objawów klinicznych i może być użytecznym wskaźnikiem prognostycznym.

Piśmiennictwo

1. Łopaciuk S.: Zakrzepy i zatory. PZWL, Warszawa 2001.
2. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al.: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008; 29(18): 2276-315.
3. Le G., Righini M., Roy P. et al.: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144(3): 165-171.
4. Miron M., Perrier A., Bounameaux H. et al.: Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13(6): 1365-1370.
5. Raimondi P., Bongard O., de Moerloose P. et al.: D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 1993; 69: 125-130.
6. Kearon C., Kahn S., Agnelli G.: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun; 133(6 Suppl): 454S-545S.
7. Carrier M., Lee A., Bates S. et al.: Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb. Res.* 2008; 123(1): 177-83.
8. Sohne M., Kruip M., Nijkeuter M. et al.: Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1042-1046.
9. Young S., Robinson B.: Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch. *NZ Med. J.* 2002; 115(1155): 257-60.
10. Lee A., Rickles F., Julian J. et al.: Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(10): 2123-9.
11. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al.: D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1780-1789.
12. Sallach S., Wan J., Nguyen N. et al.: Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb. Haemost.* 2001; 86(3): 828-33.
13. Knowlson L., Bacchu S., Paneesha S. et al.: 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.
14. Nagy Z., Horváth O. et al.: D-Dimer as a Potential Prognostic Marker. *Pathol. Oncol. Res.* 2012 Jan 28.

15. Oya M., Akiyama Y., Yanagida T.: Plasma D-dimer level in patients with colorectal cancer: its role as a tumor marker. *Surg. Today* 1998; 28(4): 373-8.
16. Buccheri G., Torchio P., Ferrigno D.: Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma: clinical and prognostic significance. *Cancer* 2003; 97(12): 3044-52.
17. Dirix L.Y., Salgado R., Weytjens R. et al.: 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.

For non-commercial use only

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maria Wieteska
Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock
tel.: (22) 710-30-52; fax: (22) 710-31-69
e-mail: maria.wieteska@ecz-otwock.pl