

## COMPORTAREA FACTORILOR PROTROMBINICI ÎN TUMORILE MALIGNE

dr. Şt. Nemes

Numeroşi autori s-au ocupat de influenţa proceselor maligne asupra coagulării singelui. Deşi literatura este bogată în date, opiniile diferă, de multe ori fiind chiar divergente în privinţa aceluiaşi aspect al problemei.

După *Germanow* (1965) problema esenţială în interrelaţia coagulării singelui cu tumorile maligne constă în aceea a trombozei în cancer. *Trousseau* (cit. *Germanow*) a arătat încă în secolul trecut că tromboflebitele venelor extremităţii inferioare sînt adesea semnele unei boli tumorale asimptomatice, precedînd cu mai multe luni tumoarea malignă. *Sproul* (1938, cit. *Rouquès*) şi *Rouquès* (1965) accentuează apariţia în cancer a trombozelor venoase migrante multiple şi recidivante, iar *Eastham* şi colab. (1964/2) afirmă hipercoagulabilitatea plasmei în cancer şi eficacitatea tratamentului anticoagulant în prevenţia trombozei venoase consecutive procesului tumoral.

În privinţa mecanismului de acţiune, *Zahnert* (1956) emite ipoteza că în tumorile maligne pe endoteliul vascular ar exista o tromboză latentă, care ar fi cauzată de produsele de destrucţie tisulară la nivelul endoteliului. *Ritter* (cit. *Zahnert*), *Rapaport* (1959), *Kovács* şi colab. (1969) şi alţii susţin de asemenea teoria eliberării substanţelor tromboplastice în organismul bolnavilor canceroşi. *O'Meara* şi colab. (1961, cit. *Mihaelis*) şi *Thornes* (1967) relatează că au reuşit chiar să extragă din ţesutul canceros un „cancer coagulative factor“, pe care îl consideră răspunzător pentru formarea fibrilelor care înconjoară celulele la periferia invazivă a tumorilor. *O'Meara* şi *Jackson* (cit. *Mihaelis*) demonstrează pe animale de experienţă posibilitatea de a inhiba creşterea locală a tumorii prin anticoagulanţi. *Mihaelis* (1964) constată la un mare număr de bolnavi, care au beneficiat de terapie anticoagulantă, influenţa net favorabilă a acesteia asupra incidenţei şi mortalităţii în boala canceroasă. *Schmiedt* şi *Ries* (cit. *Zahnert*) precum şi *Boros* şi colab. (1961) au găsit în tumorile maligne, mai ales în cancerul bronşic, creşterea fibrinogenemiei şi a globulinelor.

O altă latură importantă a interrelaţiei procesului tumoral cu coagularea o reprezintă frecvenţele manifestări hemoragice întîlnite în tumori. Aceste hemoragii pot avea la bază diferite cauze: trombocitopenie sau trombopatie şi hipofibrinogenemie — mai ales în metastazele osoase (*Nagy*, 1967), fibrinoliză crescută — în special după un cancer prostatic metastatizat (*Tagnon*, cit. *Schmutzler*, *Marchal* şi colab., 1959, *Stacher*, 1965). *Schmutzler* (1966) accentuează că ţesutul canceros al prostatei, cel pulmonar, pancreatic sau al uterului conţine atît activatorul coagulării cît şi al fibrinolizei, care pot provoca deopotrivă tromboză pură, fibrinoliză primară sau coagulopatie prin consumpţie, ducînd la un sindrom de defibrinare gravă.

ȘT. NEMES: COMPORTAREA FACTORILOR PROTROMBINICI ÎN TUMORILE MALIGNE

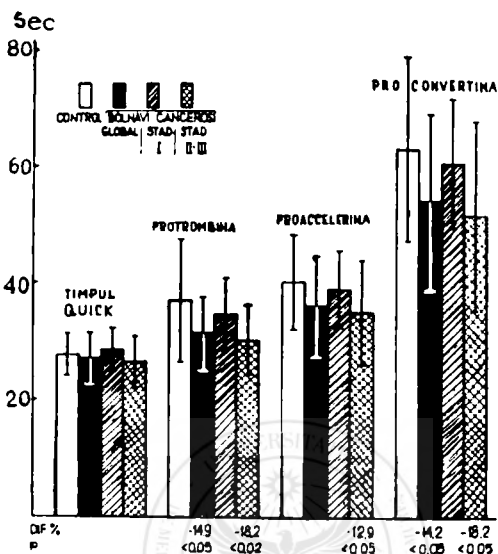


Fig. nr. 1: Modificările coagulogramei bolnavilor cancerosi în raport cu stadiile de evoluție ale bolii

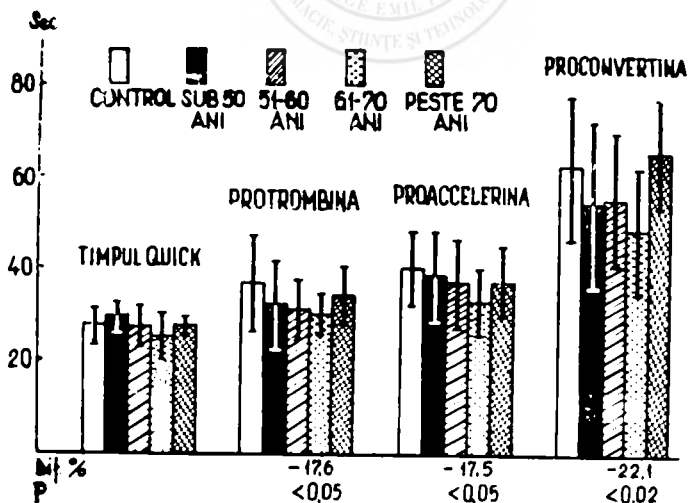


Fig. nr. 2: Modificările coagulogramei bolnavilor cancerosi în raport cu grupele de vîrstă

Referindu-ne pe scurt la legătura hemopatiilor maligne cu coagularea, vom arăta că Stoichiță și colab. (1960) au găsit în reticulozele maligne nivelul protrombinei și al proconvertinei normal, iar în mieloza cronică toți factorii de coagulare deficitari. Poppa și colab. (1966) au observat de asemenea că în leucemia mieloidă cronică, noxa leucemică tulbură considerabil ansamblul complexului protrombinic, inhibind inegal sinteza acestor factori. În fine, Kifor și colab. (1967) constată incidența mai scăzută a trombozelor în leucemiile granulocitare cronice, atribuind acest fenomen procesului fibrinolitic crescut, inclus de granulocite.

Avînd în vedere divergența datelor din literatură și ținînd cont de importanța acestui aspect al patogeniei bolii canceroase, ne-am decis să cercetăm la bolnavii suferind de cancer comportarea factorilor din prima fază a coagulării singelui.

### Material și metodă

Am selecționat 36 de bolnavi din cazuistica clinicilor O.R.L., chirurgicală și oncologică din Tîrgu Mureș, suferind de diferite tipuri de tumori maligne: 21 cu cancer laringian, 3 cu cancer epifaringian, 3 cu cancer auricular, 2 cu cancer maxilar, 1—1 cu diverse forme de cancer. Am notat la fiecare bolnav și faza de evoluție a bolii, astfel 10 au fost în faza incipientă (stadiul I), iar restul în faze avansate (stadiul II—III). La acești bolnavi am determinat timpul Quick — după metoda originală — timpul de protrombină absolută și de proaccelerină (metoda lui Stefanini, 1951) și de proconvertină (metoda Owren, Alexander, Koller cit. Kovács și colab., 1955). Am comparat rezultatele cu cele obținute la 16 indivizi sănătoși.

### Rezultate

Prelucrarea statistică a datelor obținute la diferiți bolnavi canceroși am efectuat-o după următoarele criterii. Mai întîi am comparat media statistică a coagulogramei bolnavilor canceroși cu cele de control, repartizînd rezultatele celor bolnavi în 3 grupe: rezultate globale, rezultate ale bolnavilor cu cancer în stadiul I și ale celor în stadiul II—III. Prin aceasta am căutat să obținem date privind interrelația procesului coagulării cu organismul canceros, nu numai în general, dar și în raport cu stadiul de evoluție a bolii. Rezultatele obținute le-am urmărit și în raport cu vîrsta bolnavilor, calculînd separat modificările coagulogramei la diferitele grupe de vîrstă, astfel: sub 50 de ani, între 51—60, 61—70 și peste 70 de ani. Acest din urmă criteriu ne-a servit la verificarea unei eventuale influențe a vîrstei asupra factorilor de coagulare examinați. Rezultatele cercetărilor noastre le prezentăm pe diagrame prin coloane (fig. nr. 1 și 2).

### Discuția rezultatelor

Comparînd valorile globale medii ale coagulogramei celor 36 de bolnavi suferind de cancer cu cele obținute la cei 16 indivizi sănătoși am observat că timpul Quick și proaccelerina nu se modifică esențial. În schimb, se evidențiază o scurtare moderată, dar semnificativă a timpului de protrombină absolută și de proconvertină (14,9 respectiv 14,2%).

În cazul în care evaluăm coagularea separînd valorile după stadiile de evoluție a tumorilor (fig. nr. 1) putem observa următoarele: în primul stadiu de dezvoltare a tumorilor nici timpul Quick, nici factorii de coagulare evaluați separat, nu s-au modificat față de valorile de control. La bolnavii aflați în stadiul II sau III am găsit o hipercoagulabilitate evidentă. Astfel timpul de protrombină absolută și de proconvertină s-a scurtat fiecare cu 18,2%, iar timpul de proaccelerină cu 12,9%, față de valorile de control. Timpul Quick — nefiind un test sensibil — nu s-a modificat nici în formele mai grave ale tumorilor examinate.

Datele obținute de noi corespund opiniei majorității autorilor amintiți, contrazicînd doar rezultatele obținute de *Zahnert* (1956), care nu a găsit modificări în comportarea factorilor protrombinici în bolile tumorale. *Stefanini* (1951) arată că în cancerul terminal activitatea factorilor protrombinici scade, ceea ce se explică prin existența unei leziuni hepatice grave în această fază, confirmată și de prezența disproteinemiei grave, descrise de autor. *Stoichiță* (1961) și *Poppa* (1966) constată în hemopatiile maligne comportamentul diferit al factorilor protrombinici în raport cu forma concretă a bolii, fapt ușor explicabil: în reticulozele maligne deși hipercoagulabilitatea este manifestă, factorii protrombinici — ca și în limfadenoze — se mențin la un nivel normal. Astfel, hipercoagulabilitatea găsită în reticuloze se datorează creșterii fibrinogenemiei, care la rîndul ei este consecința dezintegrării generale inflamatorii. În schimb în mieloză cronică autorii au găsit adesea hipoprotrombinemie, hipoproconvertinemie și hipoproaccelerinemie, cauzate de o leziune hepatică.

Studiind valorile coagulogramei în funcție de vîrstă (fig. nr. 2), am constatat la bolnavii suferind de cancer între 61—70 de ani o hipercoagulabilitate evidentă. Modificările cele mai semnificative s-au obținut la timpul de proconvertină (22,1%), dar și timpul de protrombină și de proaccelerină s-au scurtat în mod evident față de control (17,6. respectiv 17,5%). Timpul Quick nu s-a modificat în raport cu vîrsta și nici factorii protrombinici nu s-au modificat în mod semnificativ la celelalte grupe de vîrste. Remarcăm că bolnavii cei mai gravi au aparținut grupei de vîrstă între 61—70 de ani, majoritatea lor suferind de cancer în stadiul II—III. Acest fapt precum și acela că la grupa cea mai înaintată de vîrstă (peste 70 de ani) — incluzînd cazuri de cancer din stadiul I și II — nu am observat modificări de coagulare, confirmă opinia noastră că hipercoagulabilitatea găsită la acești bolnavi nu se datorează vîrstei, ci modificărilor survenite în organism în cursul procesului canceros.

### Concluzii

1. Valoarea medie a timpului Quick și de proaccelerină a bolnavilor canceroși, apreciată global, nu arată o diferență semnificativă față de valorile de control. Timpul de protrombină absolută și de proconvertină, în schimb, se scurtează moderat, dar semnificativ arătînd o tendință la hipercoagulabilitate.

2. Coagulograma bolnavilor din stadiul I nu s-a modificat, pe cînd la cei din stadiul II sau III am găsit o hipercoagulabilitate evidentă, manifestată prin scurtarea semnificativă a timpului de protrombină absolută, de proconvertină și de proaccelerină.

3. Cea mai însemnată hipercoagulabilitate provocată de boala tumo-

rală s-a observat la cei aparținând grupei de vîrstă între 61—70 de ani, grupă care a cuprins cazurile cele mai grave de cancer.

*Sosit la redacție: 8 iunie 1973.*

### *Bibliografie*

1. Boros M. și colab.: Orv. Hetilap (1961), 102, 43, 2038;
2. Eastham R. D. și colab.: Lancet (1964), 2, 7359, 543;
3. Germanow W. A.: Zschr. f. ges. inn. Med. (1965), 20, 8, 342;
4. Kifor E. și colab.: Med. Int. (1967), 19, 5, 575;
5. Kovács E. și colab.: Orv. Hetil. (1969), 110, 40, 2346;
6. Kovács E. și colab.: Orv. Hetil. (1955), 96, 14, 378;
7. Mihaelis L.: Lancet (1964), 2, 7364, 832;
8. Marchal G. și colab.: Le Sang (1959), 30, 5, 472;
9. Nagy I.: Acta Med. Hung. (1967), 24, 1—2, 37;
10. Poppa C. și colab.: Med. Int. (1966), 18, 12, 1479;
11. Rapaport S. I.: Angiology (1959), 10, 5, 391;
12. Rouquès L.: Presse Med. (1965), 73, 7, 362;
13. Schmutzler R.: Ther. Berichte (1966), 9, 250;
14. Stacher A.: Thromb. et Diath. Haemorrh. (1965), 13, 1—2, 257;
15. Stefanini M.: Lancet (1951), 1, 11, 606;
16. Stoi-chiță M. și colab.: Med. Int. (1960), 1, 4, 433;
17. Thornes R. D.: Endogenous factors influencing host-tumor balance, sub redacția Wissler R. W., Dao T. L., Wood S. Jr. University of Chicago Press, (1967), 938;
18. Zahner R.: Zschr. f. ges. inn. Med. (1956), 11, 13, 1091.