

ENDOMETRİUM KANSERLİ VE ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLİ HASTALARIN PREOPERATİF VE POSTOPERATİF TROMBOSİT VE LÖKOSİT SAYILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nasuh Utku Doğan, Dr. Çetin Çelik, Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu, Dr. Aybike Pekin, Dr. Hasan Talaş

ÖZET

Amaç: Endometriyum kanseri tanısı alan hastaların preoperatif ve postoperatif tam kan sayımı değerlerinin (trombosit, beyaz küre) malign sürece etkisi ve hastalığın yaygınlığıyla ilişkisinin araştırılması.

Materyal metod: Bu retrospektif çalışmaya endometriyum kanseri nedeniyle opere edilen 51 hasta ve endometrial hiperplazi nedeniyle opere edilen 23 hasta dahil edilmiştir. Preoperatif ve postoperatif kan değerleri (trombosit ve beyaz küre) kanserli ve hiperplazili gruplarda karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Kanserli hastaların 43'ü erken evre (evre 1), 8'i ise ileri evre idi (evre 3-4). Hiperplazili hasta grubunda 15 hastada basit atipisiz hiperplazi, 8 hastada ise kompleks atipili hiperplazi mevcuttu. Hastalar nihai patolojilerine göre malign veya atipili hiperplazi olmasına göre 2 gruba ayrıldığında hastaların preoperatif ve postoperatif trombosit ve lökosit değerleri arasında fark gözlenmemekteydi. Hastalar nihai patolojilerine göre malign veya basit atipisiz hiperplazi olarak 2 gruba ayrıldığında, hiperplazili grubun preoperatif lökosit değeri kanserli hastalardan düşüktü. Erken evre hastalar ileri evre hastalarla karşılaştırıldığında iki grup arasında preoperatif değerler ya da postoperatif değerleri arasında fark yoktu fakat her ne kadar anlamlı olmasa da ileri evre hastalar erken evre hastalar göre daha yüksek preoperatif lökosit değerlerine sahipti. Lökositöz malign hastalarda hiperplastik hastalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Sonuç: Atipili endometrial hiperplazi kanser ayırımı için preoperatif tam kan sayım değerleri arasında fark yokken, endometriyum kanserinde erken evre ileri evre ayırımı için preoperatif lökositöz oranları faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Endometriyum kanseri, endometrial hiperplazi, lökositöz, trombosit sayısı, lökosit sayısı

ABSTRACT

Aim: To investigate association between preoperative and postoperative complete blood counts and malignant process in patients with endometrial cancer and endometrial hyperplasia.

Materials and Methods: 51 endometrial cancer and 23 endometrial hyperplasia patients were included. Preoperative and postoperative blood count values were retrospectively evaluated in two groups.

Results: 43 out of 51 cancer patients had early stage disease, 8 had advanced disease. 15 out of 23 hyperplasia patients had complex atypia while 15 had simple hyperplasia without atypia. There were no association between preoperative and postoperative thrombocyte and leukocyte count in patients with endometrial cancer or atypical hyperplasia. But endometrial cancer patients with advanced disease had higher preoperative leukocyte count than patients with simple hyperplasia. Moreover there were no difference with regard to preoperative and postoperative blood counts between advanced stage disease and early disease. Although not significant endometrial cancer patients with advanced disease had higher preoperative leukocyte count than patients with early stage disease. Also rate of preoperative leukocytosis for malignant patients was higher than patients with hyperplasia.

Conclusion: The value of pre or postoperative complete blood count to differentiate hyperplasia from malignant endometrial disease is limited. But leukocytosis to differentiate advanced malignant disease from early stage disease could be useful.

Keywords: Endometrial cancer, endometrial hyperplasia, leukocytosis, thrombocyte count, leukocyte count.

Geliş tarihi: 17/10/2011

Kabul tarihi: 10/11/2011

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, KONYA

İletişim: Dr. Nasuh Utku Doğan

S.Ü. Selçuklu Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Selçuklu, KONYA

Tel: 0332 241 50 00

e-mail: nasuhutkudogan@yahoo.com

GİRİŞ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen genital kanserlerde en üst sırada yer almaktadır. 2010 Amerikan verilerine göre yılda 43000'den fazla yeni endometrium kanser tanısı konmakta ve yaklaşık 8000 ölüm görülmektedir (1). Endometrium kanseri patofizyolojisinde öncül hiperplazik lezyonlar önemli rol oynamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994 sınıflamasına göre hiperplaziler mimarı yapıya göre basit, kompleks ve sitolojik özellikleri göre de atipili ve atipisiz olarak sınıflandırılmakta ve değişen oranlarda bu lezyonlar aşikar kansere ilerleyebilmektedirler (2). Özellikle kompleks atipili hiperplazi tanısı alan hastalar %15-28 arasında değişen oranlarda kansere progrese olmakta ve aynı zamanda kanser de hiperplaziye eşlik edebilmektedir (3,4). Endometrium kanseri için preoperatif değerlendirilmede trombosit sayısının kanserin yaygınlığını belirlemede rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (5,6). Ayrıca diğer kanserler ve özellikle serviks kanseri için postoperatif olarak yüksek seyreden beyaz küre düzeylerinin de yaygın hastalığa işaret ettiğine dair raporlar da bildirilmiştir (7-11). Bu çalışmada amacımız endometriyum kanseri tanısı alan hastaların preoperatif ve postoperatif tam kan sayımı değerlerinin (trombosit, beyaz küre) malign sürece etkisi ve hastalığın yaygınlığıyla ilişkisinin araştırılmasıdır.

MATERYAL METOD

Bu retrospektif çalışmaya kasım 2009 mart 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji ünitesinde endometrium kanseri nedeniyle opere edilen 51 hasta ve endometrial hiperplazi nedeniyle opere edilen 23 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve nihai patolojileri hasta dosyalarından taranarak kaydedildi. Endometrium kanseri tanısı alan bütün hastalara rutin evreleme cerrahisi uygulandı (sitoloji alınması + TAH + BSO + infrakolik omentektomi + pelvik para-aortik lenfadenektomi). Hastaların evrenmesi FIGO 2009 sınıflamasına göre yapıldı (12). Hiperplazi nedeniyle histerektomi yapılan hastaların patolojik örnekleri WHO 94 sınıflamasına göre değerlendirildi (2). Kan örnekleri ameliyattan 7 gün önce, postoperatif dönemde ise üçüncü günde alınan vakalar çalışmaya dahil edildi. Kan örneklerinden trombosit sayımı ve lökosit sayımına bakıldı. Tam kan sayımı Sysmex XT 2000i otomatize hematoloji analiz cihazı ile yapıldı (Sysmex Corporation, USA). Lökosit sayım değerlerinin 10000 / μ L üzerinde olması lökositoz olarak kabul

edildi. Preoperatif aşikar enfeksiyonu olan hastalar (üst solunum yolu enfeksiyonu, 38 dereceyi geçen ateş, idrar yolu enfeksiyonu) çalışmaya dahil edilmedi.

Preoperatif ve postoperatif kan değerleri (trombosit ve beyaz küre) kanserli ve hiperplazili gruplarda karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Malign ve hiperplazik hastaların preoperatif ve postoperatif kan değerleri Mann Whitney U testi ile malign hastaların lökosit oranları ise Fisher kesin ki-kare testi (Fisher's exact test) ile karşılaştırıldı. P değeri 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan hastaların ortalama yaşı 56.1 yıl idi (37 – 73 \pm 9.1 yıl). İlk grupta 51 endometrium kanserli hasta, ikinci grupta ise 23 endometrial hiperplazili hasta mevcuttu. Endometrium kanseri tanısı almış hastaların ortalama yaşı 58.6 yıl (39 – 73 \pm 8.2 yıl), hiperplazi tanısı alan hastaların ortalama yaşı ise 50.8 yıl idi (37 – 69 \pm 9.0 yıl). Kanserli hastaların 43'ü erken evre (evre 1), 8'i ise ileri evre idi (evre 3- 4). Hiperplazili hasta grubunda 15 hastada basit atipisiz hiperplazi, 8 hastada ise kompleks atipili hiperplazi mevcuttu. Hasta gruplarının preoperatif ve postoperatif trombosit ve lökosit değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastalar nihai patolojilerine göre malign veya atipili hiperplazi olmasına göre 2 gruba ayrıldığında hastaların preoperatif ve postoperatif trombosit ve lökosit değerleri arasında fark gözlenmemektedir fakat atipili hiperplazili grupta postoperatif lökosit değerleri anlamlı olmasa da kanserli hastalara göre daha yüksekti (hiperplazi grubu; 7920 (5100-12100 \pm 2770), kanser grubu 10920 (3200- 25300 \pm 2150), p = 0.083).

Hastalar nihai patolojilerine göre malign veya basit atipisiz hiperplazi olarak 2 gruba ayrıldığında, hiperplazili grubun preoperatif lökosit değeri kanserli hastalardan düşüktü; (hiperplazi grubu 6880 (4200 - 9200 \pm 1520), kanserli hastalar 8270 (4000 -16300 \pm 2760), p = 0.05), diğer değerler arasında anlamlı bir fark yoktu.

Basit atipili hiperplazili hastalar erken evre (evre 1) kanserli hastalarla karşılaştırıldığında preoperatif ve postoperatif kan değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Basit hiperplazili hastalar, ileri evre endometrium kanseri tanısı alan hastalarla karşılaştırıldığında ise ileri evre kanserli hastaların preoperatif lökosit değerleri daha yüksekti (hiperplazi grubu 6880 (4200 -9200 \pm 1520), ileri evre kanserli hastalar 9500 (4280 -16540 \pm 3380), p = 0.016). Erken evre hastalar ileri evre hastalarla karşılaştırıldığında iki grup arasında preoperatif değerler ya da postoperatif de-

Tablo 1—Endometrium Kanseri ve Endometrial Hiperplazi Vakalarında Preoperatif ve Postoperatif Tam Kanda Trombosit, Lökosit Sayıları; Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif

	Preop lökosit (μL)	Postop lökosit (μL)	Preop trombosit (μL)	Postop trombosit (μL)
Atipisiz hiperplazi	6880 (4200-9200 \pm 1520)	12700 (5300 - 20800 \pm 3340)	312 (152- 439 \pm 80)	264 (161- 370 \pm 62)
Atipili hiperplazi	8100 (5200-12080 \pm 2759)	18700 \pm 3020 12800 (8200-)	289 (157- 404 \pm 81)	287 (161- 527 \pm 100)
Erken evre kanser	8050 (4800-14900 \pm 2600)	11200 (3100-24800 \pm 4220)	285 (157- 475 \pm 71)	253 (158- 446 \pm 61)
İleri evre kanser	9500 (4100-16300 \pm 3380)	9880 (5300-13700 \pm 3180)	349 (178- 613 \pm 135)	278 (136- 408 \pm 90)

ğerleri arasında fark yoktu fakat her ne kadar anlamlı olmasa da ileri evre hastalar erken evre hastalara göre daha yüksek preoperatif lökosit değerlerine sahipti ($p = 0.076$). Endometrium kanserli hastalar preoperatif lökositoz açısından karşılaştırıldığında ise erken evrede %18.6 lökositoz varken ileri evre hastalıkta ise %50 lökositoz mevcuttu. Lökositoz malign hastalarda hiperplastik hastalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

Çalışmada preoperatif ve postoperatif kan değerlerinden lökosit ve trombosit sayılarının hiperplazi ve kanserli hastalardaki ilişkisi araştırıldı. İleri evre endometrium kanserli hastaların preoperatif lökosit değerleri basit hiperplazi hastalara göre daha yüksek olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da atipili hiperplazide kanserli hastalara göre lökosit sayısı daha düşük olarak bulundu. Ayrıca ileri evre kanserli hastalar erken evrelere göre daha yüksek oranda lökositosa sahip olduğu gözlemlendi.

Literatürde genelde endometrium kanseri ve preoperatif trombosit değerleri konusunda çalışmalar mevcutken preoperatif lökosit değerleriyle endometrium kanseri prognostik faktörleri arasındaki ilişki ya da hiperplazi, kanser ilişkisi ile ilgili çalışma oldukça azdır (5,6). Endometrium kanserinde yüksek trombosit değerlerinde yaygın hastalığın daha sık olduğu saptanmıştır (5,6). Özellikle yüksek trombosit değerleriyle değişik eşik değerlerine göre evre, grade, myometrial invazyon, lenfovasküler saha invazyonu ve rekürrens ilişkisi saptanmıştır(5). Bu ilişkinin sistemik olarak yükselen IL-6 ve trombopoetin gibi mediatörlerin kaynaklandığı düşünülmektedir. Preoperatif kan değerleri için yapılan diğer bir çalışmada solid

tümörlerde meme, nazofarengeal, hepatoselüler ve özefagial kanserler için anemi prognostik faktörken, lökositoz serviks kanseri için bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Serviks kanserinde lökositoz için 10,800/ μL değerinin üzerindeki ölçümler sınır olarak alındığında hastaların %11 'inde lökositoz saptanmıştır. Ayrıca lökositozlu grupta sisplatin bazlı kemoradyoterapiye cevap azalmakta ve sağ kalım kısalmaktadır (8). Hiperkalsemi ve hipergamma globulinemi gibi durumların eşlik ettiği klinik tabloda paraneoplastik sendrom olmakta ve hastalığın prognozu kötüleşmektedir. Sistemik bir cevabın neden olduğu düşünülen paraneoplastik sendrom durumunda altta yatan patofizyoloji tam olarak anlaşılmasa da granülosit stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-1, IL-6, TNF α gibi hematopoetik büyüme faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(13). Özellikle akciğer kanserlerinde lökositozun kötü prognozlu faktör olduğu bilinmektedir (11). IL-1, IL-6, TNF α gibi mediatörler G-CSF ve GM-CSF salgılanmasında rol oynamaktadır ve aynı zamanda epidermal büyüme faktörlerin üzerinden tümör anjiogenezinde rol oynamaktadır (14). Gaducci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise farklı olarak neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal histerektomi yapılan hastalarda preoperatif kan değerlerinin (hemoglobin, trombosit) uzun dönem sağkalıma ve kemoterapiye etkisinin olmadığı görülmüştür (15). Çalışmamızın zayıf bir tarafı retrospektif olarak hastalar incelendiğinden sistemik mediatörlere ve diğer hiperkalsemi, hipergamma globulin değerlerine bakılamamış olmasıdır. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde ileri evre kanser hastalarında erken evre olanlara göre daha çok oranda lökositoz görülmektedir (7, 13, 8). Bu da ileri evre hastalıkta sistemik inflammatuar cevabın aktive olması lehine

yorumlanabilir. Kompleks atipili endometrial hiperplazide preoperatif kanserle ayırımında preoperatif endometrial biyopsi ve intraoperatif frozen inceleme yapılmaktadır. Kompleks atipili hiperplazi kanser ayırımı cerrahinin yaygınlığını belirlemede önem kazanmaktadır. Çalışmamızda endometrial hiperplazi, kanser ayırımında preoperatif ve postoperatif tam kan sayım değerlerini araştırdık. Literatürde bu konu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Kanserli hastalarda preoperatif lökosit değeri basit hiperplazili hastalara göre daha yüksekti. Her ne kadar çalışmamızda atipili hiperplazi ve kanser arasında fark gösterilememişse de bu nispeten az hasta sayısına bağlı olabilir.

Literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde erken evre ve ileri evre hastalıkta lökosit oranlarında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu da ileri evre hastalığın sistemik yayılımına sekonder olarak immün sistemden hematopoez ile ilgili mediatörlerin salınımına bağlı olabilir.

Sonuç olarak atipili endometrial hiperplazi kanser ayırımında pre/postoperatif tam kan sayım değerleri arasında fark yokken, endometrium kanseri için ileri evrede preoperatif lökosit oranı artmaktadır. Gelecekte lökosit ile ilgili hematopoetik faktörlerle yapılacak çalışmalarla lökosit sayısı ve lökositin endometrium kanseri için prognostik değeri daha net olarak ortaya konabilecektir.

KAYNAKLAR

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E (2010) Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 60 (5):277-300. doi:10.3322/caac.20073
- Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Muller-Holzner E, Pickartz H, Wells M (1999) A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 23 (9):1102-1108
- Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytendinck AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Lovslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH (2005) The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 103 (11):2304-2312. doi:10.1002/cncr.21058
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ (1985) The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56 (2):403-412
- Ayhan A, Bozdogan G, Taskiran C, Gultekin M, Yucesoy K, Kucukali T (2006) The value of preoperative platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 103 (3):902-905. doi:10.1016/j.ygyno.2006.05.034
- Metindir J, Bilir Dilek G (2009) Preoperative hemoglobin and platelet count and poor prognostic factors in patients with endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 135 (1):125-129. doi:10.1007/s00432-008-0430-2
- Garcia-Arias A, Cetina L, Candelaria M, Robles E, Duenas-Gonzalez A (2007) The prognostic significance of leukocytosis in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 17 (2):465-470. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.00816.x
- Qiu MZ, Xu RH, Ruan DY, Li ZH, Luo HY, Teng KY, Wang ZQ, Li YH, Jiang WQ (2010) Incidence of anemia, leukocytosis, and thrombocytosis in patients with solid tumors in China. *Tumour Biol* 31 (6):633-641. doi:10.1007/s13277-010-0079-8
- Tavares-Murta BM, Mendonca MA, Duarte NL, da Silva JA, Mutao TS, Garcia CB, Murta EF (2010) Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 20 (7):1154-1159
- Yabuta M, Takeuchi K, Kitazawa S, Morita H (2010) Leukocytosis as an initial sign of aggressive growth of granulocyte colony-stimulating factor-producing cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 111 (2):181-182. doi:10.1016/j.ijgo.2010.06.015
- Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K (2001) Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 92 (9):2399-2405
- Zaino RJ (2009) FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 28 (1):1-9. doi:10.1097/PGP.0b013e3181846c6d
- Matsumoto Y, Mabuchi S, Muraji M, Morii E, Kimura T (2010) Squamous cell carcinoma of the uterine cervix producing granulocyte colony-stimulating factor: a report of 4 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 20 (3):417-421. doi:10.1111/IGC.0b013e3181d15a11
- Wei LH, Kuo ML, Chen CA, Chou CH, Lai KB, Lee CN, Hsieh CY (2003) Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. *Oncogene* 22 (10):1517-1527. doi:10.1038/sj.onc.1206226
- Gadducci A, Cosio S, Zola P, Tisi G, Ferrero A, Piovano E, Cristofani R, Greco C, Sartori E (2010) Pretreatment platelet and hemoglobin levels are neither predictive nor prognostic variables for patients with locally advanced cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: a retrospective Italian study. *Int J Gynecol Cancer* 20 (8):1399-1404. doi:10.1111/IGC.0b013e3181f1574e