

TEDAVİ ÖNCESİ TROMBOSİTOZUN EPİTELİYAL OVER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK ANLAMI

Dr. Taner Turan¹, Dr. Serap Bozok¹, Dr. Nurettin Boran¹, Dr. Nejat Özgül¹, Dr. Reyhan Öcalan¹,
Dr. Gökhan Tulunay¹, Dr. M. Faruk Köse¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı tedavi öncesi trombositozun epiteliyal over kanserindeki prognostik anlamını ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: 1993-2006 yılları arasında tedavisi yapılmış epiteliyal over kanserli 391 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Trombosit düzeyinin $>400.000/mm^3$ olması trombositoz olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz Anova Table Test ve Chi-Square testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 59.7 yıldır (27-90) ve tedavi öncesi trombosit değeri ortalama $364.000/mm^3$ 'dür (59.000-991.000). Tedavi öncesinde hastaların %32'sinde trombositoz saptandı. Hastalığın evresi, CA 125 düzeyi, asit varlığı ve ortalama asit volümü tedavi öncesi trombosit düzeyinden etkilenmekteydi. Trombositozu olanlarda nüks gelişimi anlamlı olarak fazlayken, hastaliksız yaşam süresi, sağ kalım süresi ve sağ kalım oranıyla tedavi öncesi trombosit düzeyi arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: Trombositoz epiteliyal over kanserinde agresif tümör seyirinin bir belirteci olabilir. Pelvik kitlesi ve trombositozu olan hastalarda malignite akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Epiteliyal over kanseri, Trombositoz.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the prognostic significance of pretreatment thrombocytosis in epithelial ovarian cancer.

Material and methods: Between 1993 and 2006, 391 patients with epithelial ovarian cancer, which were treated, are evaluated retrospectively. The platelet count $>400.000/mm^3$ accepted as a thrombocytosis. To analyze statistically used Anova Table Test and Chi-Square test.

Results: The mean age of the patients was 59.7 years (27-90) and the mean of the pretreatment platelet count was $364.000/mm^3$ (59.000-991.000). 32% of patients had pretreatment thrombocytosis. The stage, pretreatment CA 125 levels, presence of ascites and volume of ascites were affected by pretreatment thrombocytosis. While the recurrence rate was high in patients with thrombocytosis, disease free survival time, overall survival time and survival rate was not found to be related with thrombocytosis.

Conclusion: Thrombocytosis can be marker of tumor aggressivity. The malignancy must be kept in mind for patient with pelvic mass and thrombocytosis.

Key words: Epithelial ovarian cancer, Thrombocytosis.

GİRİŞ

Kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında over kanseri; akciğer, meme, kolorektal ve pankreas kanserinden sonra beşinci sırada yer alır. Gelişmiş ülkelerde ölüme en fazla neden olan jinekolojik kanserdir ve 40 yaş üzerindeki kadın ölümlerinin %2'sinden sorumlu tutulmaktadır.

Tedavi öncesi trombositoz akciğer, mide, meme, kolon kanseri gibi solid tümörlerin bir çoğunda kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. (1-6). Benzer şekilde jinekolojik malignitelerde de kötü prognozu gösterdiği belirlenmiştir (7-13).

Bu çalışmada epiteliyal over kanserli hastalarda tedavi öncesi trombositozun hastalığın prognozu ve diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisi araştırıldı.

Geliş tarihi: 28/03/2006

Kabul tarihi: 16/05/2006

*Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

İletişim: Dr. Taner TURAN

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği, ANKARA

Tel: (0 312) 435 15 90

E-posta: turantaner@yahoo.com

MATERYAL VE METOT

1993-2006 tarihleri arasında Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde epiteliyal over kanseri tanısı almış, tedavisi yapılmış (optimal/suboptimal sitoredüktif cerrahi ve adjuvant + neoadjuvant kemoterapi) ve bilgisayar arşivinde tedavi öncesi trombosit değeri olan 391 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Patolojik tanısı borderline veya benign over tümörü olan hastalar ve splenektomi geçirmiş olanlar çalışmaya alınmadı.

Trombosit düzeyinin $>400.000/mm_3$ olması trombositoz, operasyon bitiminde görülen tümör çapının 0.5 cm'nin altında olması optimal sitoredüktif cerrahi olarak kabul edildi. Hastalar FIGO sistemine göre evrelendirildi. Neoadjuvant kemoterapi, uygulandığı hastalarda üç siklusla sınırlı tutuldu.

Nüksün gelişme zamanı adjuvant kemoterapiyi (KT) alırken (platin-refrakteri 1. dönem), adjuvan KT tamamlandıktan sonraki 6 ay içerisinde (platin-rezistantı

2. dönem) ve adjuvant KT tamamlanıp 6 ay geçtikten sonra (platin-sensitif 3. dönem) olacak şekilde üç döneme ayrılarak incelendi.

İstatistiksel değerlendirme, Windows XP işletim sistemi altında çalışan SPSS 12.0 programında Anova Table Test ve Chi-Square testi kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 59.7 yıl (27-90) ve ortalama takip süresi 42 aydı (1-159). Tedavi öncesi trombosit değeri ortalama $364.000/mm_3$ ($59.000-991.000$) olarak hesaplandı; 125 hastada (%32) preoperatif trombositoz mevcuttu (Tablo 1). Ortalama CA 125 değeri 656 IU/ml idi ($6-25000$). 370 hastanın sitoredüktif cerrahi şekli biliniyordu ve 294 hastaya (%79.5) optimal sitoredüktif cerrahi uygulandı.

326 hastada (%83.4) Asit mevcuttu ve ortalama Asit miktarı 2236 cc'ydi ($0-14000$). Ortalama tümör boyutu 142.5 mm olup 10 ile 400 mm arasında değişmekteydi.

Tablo 1—Hastaların genel özellikleri.

Parametreler		n	%
Trombosit	$\leq 400.000/mm^3$	266	68
	$>400.000/mm^3$	125	32
Sitoredüktif cerrahi	Optimal	294	79.5
	Suboptimal	76	20.5
Asit varlığı	Yok	65	16.6
	Var	326	83.4
Histopatolojik tip	Seröz adenokarsinoma	230	58.8
	Endometrioid adenokarsinoma	46	11.7
	Müsinöz adenokarsinoma	41	10.4
	Clear cell adenokarsinoma	8	2.04
	Brenner tümörü (malign)	3	0.7
	Mikst tip adenokarsinoma	7	1.7
	Undifferansiye adenokarsinoma	56	14.3
Evre	I-II	87	22.3
	III-IV	304	77.7
Adjuvan KT	Almadı	44	11.2
	Aldı	347	88.8
Uygulanan adjuvan KT Şekli	Paklitaksel/Platinum	203	58.5
	Diğerleri	144	41.5
Neoadjuvan KT	Almadı	364	98.1
	Aldı	27	6.9
Uygulanan neoadjuvan KT şekli	Paklitaksel/Platinum	19	70.3
	Diğerleri	8	29.7

Tablo 2—Yaşam oranlarıyla ilgili genel veriler.

Parametre		N	%
Nüks	Gelişmedi	176	45
	Gelişti	215	55
Nüks Dönemi	1. Dönem	32	15
	2. Dönem	69	32.4
	3. Dönem	112	52.6
Eksitus	Evet	81	44.3
	Hayır	102	55.7

En sık rastlanan histolojik tip seröz adenokanserdi ve 230 hastada (%58.8) görüldü (Tablo 1).

304 hasta (%77.7) ileri evreydi (evre III-IV) (Tablo 1) ve 347 hasta (%88.8) adjuvant KT aldı. Adjuvant KT'de en sık kullanılan protokol paklitaksel/platinum kombinasyonuydu ve hastaların 203'ünde (%58.5) kullanıldı (Tablo 1). 27 hasta (%6.9) neoadjuvant KT aldı ve paklitaksel/platinum kombinasyonu burada da en sık kullanılan protokoldü (Tablo 1).

215 hastada (%55) nüks gelişti. Ortalama nüks süresi 17 aydı. (1-141). Nüksün en sık 3. dönemde geliştiği gözlemlendi (Tablo2). 183 hastanın sağkalım bilgileri elimizde mevcuttu, bunlardan 81'inin (%44.3) hastalıktan dolayı öldüğü öğrenildi (Tablo 2). Bu hastalarda ortalama sağkalım süresi 30.5 ay olarak hesaplandı (1-138)

Tedavi öncesi trombositozu olan hastaların evresi belirgin olarak ileriye ve bunlarda CA 125 değeri daha yüksekti. Ayrıca bu hastalarda daha yüksek oranda asit varlığı ve ortalama asit volümünün daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 3). Tümör boyutu ve sitoredüktif cerrahi şekli (optimal veya supoptimal sonuçlanması) preoperatif trombosit düzeyinden etkilenmemekteydi.

Tedavi öncesi trombositozu olanlarda nüks gelişimi daha fazlaydı (Tablo 4). Ancak hastalısız yaşam süresi, nüksün geliştiği dönem, sağkalım oranı ve sağkalım süresi tedavi öncesi trombosit düzeyiyle ilişkili değildi. Buna karşın trombositozu olmayanlarda sağkalım süresi 10 ay daha fazlaydı (p=0.089) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Tedavi öncesi trombositoz birçok kanser türünde sık saptanan bir bulgudur. Bu çalışmada epiteliyal over kanserli hastalarda preoperatif trombositoz insidansı %32 oranında saptandı. Menczer ve ark. bu oranı %24.3 (14), Li ve ark. %22.4 (15), Zeimet ve ark. %38 (16) olarak bildirmektedir.

1994 yılında Zeimet ve ark. yaptıkları çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde trombositozun ileri evre hastalık, yüksek serum CA 125 değeri, yüksek asit volümü ile birlikte olduğunu saptamışlardır (16). 2004 yılında Li ve ark. yapmış oldukları çalışmanın sonuçları da bu yöneydi (15). Ancak, bu iki çalışmada preoperatif trombositozun optimal rezeksiyon şansını azalttığı saptanmıştır.

Li ve ark. preoperatif trombositozlu hastalarda nüks oranının daha yüksek, hastalısız yaşam süresinin, sağkalım oranlarının ve sağkalım süresinin daha kısa olduğunu belirtmektedir (15). Bu çalışmada trombositozlu hastalarda nüks oranı daha yüksekti. Ancak Zeimet ve ark.'nın sonuçlarına benzer şekilde, hastalısız yaşam süresi, sağkalım oranı ve sağkalım süresi üzerine tedavi öncesi trombositoz etkili değildi.

Neoplastik trombositozun patofizyolojisi net değildir. Trombosidin ömrünün değişmediği bilinmekte ve trombositozun artmış trombosit üretimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (17). Malign hücreler, büyüme faktörleri ve IL-6 gibi sitokinler salgılar ve bunlar trombosit üretimine neden olurlar. Gelişim patofizyolojisi düşünüldüğünde pelvik kitleyle beraber olan trombositoz malignite açısından prediktif değeri tartışılır (18-20).

Trombositozun tümör gelişimi ve metastazlarını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Trombositler bol miktarda Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) ve trombopondin salgılar. PDGF over yüzey epiteli de dahil olmak üzere birçok hücre tipi için potent mitojen bir faktördür (21). Aynı zamanda, PDGF tümörün neovaskülarizasyon sürecinde önemli bir anjiyogenik faktördür

Tablo 3—Trombosit düzeyinin evre, sitoredüktif cerrahi yapabilme, asit varlığı ve miktarı, CA 125 düzeyi ve tümör çapı üzerine etkileri.

Trombosit	Evre		Sitoredüktif cerrahi		Asit Varlığı		Ortalama Asit volümü (cc)	Ortalama CA 125 (IU/ml)	Ortalama tümör boyutu (mm)
	I-II n (%)	III-IV n (%)	Suboptimal n (%)	Optimal n (%)	Yok n (%)	Var n (%)			
≤400.000/mm ³	71 (26.6)	195 (73)	50 (19.9)	201 (80.1)	56 (21)	210 (79)	1657.8	469.9	139.8
>400.000/mm ³	16 (12.8)	109 (87)	25 (21)	94 (79)	9 (7.2)	116 (92.8)	3400.1	1062.1	148.8
p	0.002*		0.808		0.001*		0.000*	0.02*	0.410

Tablo 4—Tedavi öncesi trombosit düzeyi ile yaşam oranları arasındaki ilişki.

Yaşam Oranları	Trombosit Düzeyi ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		p
	≤ 400 n (%)	> 400 n (%)	
Nüks Varlığı	135 (51)	80 (66)	0.000
Nüks Zamanı (ay)	18	15	0.172
Nüks Dönemi			
1. dönem	18 (13.5)	14 (17.5)	0.330
2. dönem	36 (27.1)	33 (41.2)	
3. dönem	79 (59.4)	33 (41.2)	
Eksitus Varlığı	49 (39.5)	32 (54.2)	0.610
Eksitus Süresi (ay)	34	24	0.089

*Anlamli

(22). Salgılanan trombospondinse tümör hücrelerinin endotelyuma adezyonunu, hücre migrasyonunu, invazyonu ve anjiyogenezisi sağlayarak tümörün metastatik sürecine ve büyümesine yardım eder (23-25). Ayrıca trombositler salgıladıkları ürokinaz tip plazminojen aktivatör aracılığıyla da metastaz sürecine katkıda bulunur (25).

Trombositozun sağkalım süresi ve hastaliksız yaşam süresi üzerine etkisi net olmasa da kötü prognostik faktörlerle olan birlikteliği, agresif tümör biyolojisinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Pelvik kitlesi ve trombositozu olan hastalarda malignite öncelikle akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

- Pederson LM, Milman N. Diagnostic significance of platelet count and other blood analyses in patients with lung cancer. *Oncol Rep* 2003; 10:213-6
- O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol* 2002; 168:1378-80
- Ikedo M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:287-91
- Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum IL-6, plasma VEGF, serum VEGF and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002; 2:311-5.
- Schwarz RE, Keny H. Preoperative platelet count predicts survival after resection of periampullary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 4:1493-8.
- Constantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost* 1990; 64:501-5
- Tamussino KF, Gucer F, Reich O, Moser F, Petru E, Scholz HS. Pretreatment hemoglobin, platelet count and prognosis in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:236-40.
- Scolz HS, Petru E, Gucer F, Haas J, Tamussino K, Winter R. Preoperative thrombocytosis is an independent prognostic factor in stage III and IV endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:3983-5.
- Gucer F, Moser F, Tamussino K et al. Thrombocytosis as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70:210-4.
- Hefler L, Mayerhofer K, Leibman B et al. Tumor anemia and thrombocytosis in patients with vulvar cancer. *Tumor Biol* 2002; 21:309-14.
- Lavie O, Comerci G, Daras V, Bolger BS, Lopes A, Monagan JM. Thrombocytosis in women with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72(1):82-6.
- Hernandez E, Donohe KA, Anderson LL, Heller PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000; 78:137-42.
- Bozkurt N, Yuce K, Basaran M, Kose F, Ayhan A. Correlation of platelet count with second-look laparotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2004; 103(1):82-5.
- Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis: Correlation with prognostic factors. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(1):82-4.

15. Li A, Li A, Cass I, Leuchter R, Lagasse L, Karlan B. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92:211-4.
16. Zeimet AG, Marth C, Muller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:549-54.
17. Tranum BL, Haut A. Thrombocytosis: Platelet kinetics in neoplasia. *J Lab Clin Med* 1974; 84:615-9.
18. Gastl G, Plante M, Finstad CL et al. High IL-6 levels in ascites fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Br. J Haematol* 1993; 83:433-41.
19. Chalas E, Welshinger M, Engellener W, Chumas J, Barbieri R, Mann WJ. The clinical significance of thrombocytosis in women presenting with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:974-7.
20. Kerbsack JT, Finan MA. Thrombocytosis as a predictor of malignancy with a pelvic mass. *J Reprod Med* 2000; 45:929-32.
21. Dabrow MB, Francesco MR, McBrearty FX, Caradonna S. The effect of platelet derived growth factor and receptor on normal and neoplastic human ovarian surface epithelium. *Gynecol Oncol* 1998; 71:29-37.
22. Matsui T, Pierce JT. The type of PDGF receptors and its role in angiogenic activity. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 8314-8.
23. Tuszynski GP, Nicosia RF. The role of thrombospondin-1 in tumor progression and angiogenesis. *Bioessays*. 1996 Jan; 18(1):71-6.
24. Qian X, Tuszynski GP. Expression of thrombospondin-1 in cancer: A role in tumour progression. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 212:199-207.
25. Arnoletti JP, Albo D, Granick MS et al. Thrombospondin and transforming growth factor-beta 1 increase expression of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor -1 in human MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cancer* 1995; 76:998-1005.