

# ENDOMETRİUM KANSERİNİNİN TEŞHİSİNDE MPV VE N/L DEĞERLERİNİN ÖNEMİ

## THE SIGNIFICANCE OF MPV AND N/L VALUE IN DIAGNOSIS OF ENDOMETRIAL CANCER

Ercan Yılmaz<sup>1</sup>, Ebru İnci Coşkun<sup>1</sup>, Nurhan Şahin<sup>2</sup>, Tamer Elkıran<sup>3</sup>,  
Barış Çıplak<sup>4</sup>, Yavuz Şimşek<sup>5</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Endometrium kanseri, en sık saptanan jinekolojik malignitedir. Etiyolojisinde karşılanmamış östrojen varlığı, endometrial hiperplazi gibi bazı faktörler sorumlu tutulsa da kronik inflamasyon varlığı tüm tümörlerde olduğu gibi endometrium kanseri etiolojisinde de suçlanmaktadır. Bu çalışmamızda endometrium kanseri gelişiminde kronik inflamasyonun rolünü MPV, N/L gibi hematolojik bazı markerlar kullanarak raştırmayı amaçladık.

**Materyal Method:** Çalışmamıza toplam 111 hasta dahil edildi. Hastalar endometrial doku örnekleme sonuçlarına göre dört gruba ayrıldı. Endometrium dokuları patoloji laboratuvarında histopatolojik görünümüne göre tanılandırıldı. Tam kan sayımı Siemens Healthcare Diagnostic Item ADVIA 2120i cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0, Chicago, IL programı kullanıldı.

**Sonuçlar:** Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında N/L oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). MPV değerleri incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu, endometrium kanseri grubunda bu değerin yüksek olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).

**Tartışma:** Kronik inflamasyon kanserogenez etiolojisinde önemli bir etkidir. İnflamasyona neden olan başta nötrofil, lenfosit ve platelet gibi bazı hücrelerin hem sayılarının hem de metabolizmalarının tümörlü dokularda arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi jinekolojik kanserlerde de durum çok farklı değildir. Bu bağlamda inflamatuvar prosesi yavaşlatan ajanlar kanser tedavisinin önemli bir bölümünün oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium Kanseri; MPV; N/L; İnflamasyon

### ABSTRACT

**Objective:** Endometrial cancer is the most often determined malignancy. Beyond the factors like unopposed estrogen, endometrial hyperplasia, the existence of chronic inflammation has been thought as responsible also for the etiology of endometrial cancer as in all tumours. In this study we tried to find out the role of chronic inflammation in endometrium cancer by using the hematologic markers like MPV, N/L.

**Material and Method:** There has been 111 patients included in the study. Patients are divided into four groups according to the endometrial tissue sampling results. Endometrial samplings are diagnosed in the pathology laboratory by their histopathologic characteristics. Total blood count is done by using Siemens Healthcare Diagnostic Item ADVIA 2120i. For the statistical analysis, SPSS 22.0, Chicago, IL programme has been used.

**Results:** In the statistical analysis, there is not a significant difference of N/L ratios between groups ( $P>0.05$ ). As the MPV values are examined, there has been significant difference between groups and in the endometrial cancer group, this value has been higher ( $p<0.001$ ).

**Discussion:** Chronic inflammation is an important factor in the etiology of carcinogenesis. It has been showed that the cells causing inflammation; lymphocytes, platelets and especially neutrophils are increased in the tumoral tissue and their metabolisms are also increased in the tumoral tissue. It is not so different in gynecologic cancers like our study. In this case agents slowing down the inflammatory process, render an important part of the cancer therapy.

**Key Words:** Endometrial Cancer; MPV; N/L; İnflamation.

Geliş Tarihi: 08/07/2016

Kabul Tarihi: 30/07/2016

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Patoloji Anabilim Dalı, Malatya

<sup>3</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Malatya

<sup>4</sup>Yeşilyurt Devlet Hastanesi, Malatya

<sup>5</sup>Özel Klinik, Kırkkale

**İletişim:** Ercan Yılmaz

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

**Tel:** 0 536 955 61 80

**E-posta:** ercanyilmazgyn@yahoo.com

## GİRİŞ

Endometrium kanseri jinekolojik tümörler içerisinde en sık saptanan tümör olmakla birlikte tüm kadın kanserleri arasında da dördüncü sırada yer alması günümüzde kadın sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini göstermektedir. Aynı zamanda erken klinik semptom vermesi nedeniyle de çoğu olguya erken evrede tanı konmakta, ileri evre hastalık oluşmadan cerrahi müdahale ile kür sağlanmakta, adjuvan radyoterapi ve kemoterapi gerekliliği minimuma indirilmektedir (1). Endometrium kanserinin etyolojisinde karşılanmamış estrojen varlığının bulunması artık tartışmasız kabul edilmektedir, benzer şekilde yaş, parite durumu ve genetik faktörler gibi nedenlerde etyolojik faktörler arasında sayılmaktadır (2).

Etyolojide önemli olan bir diğer faktör ise endometrial hiperplazilerdir. Bu patolojiler hemen her yaşta görülebilmekte ve sıklıkla anormal uterin kanamaya neden olmaktadır. Ancak bu patolojileri özelleştiren neden endometrium kanserinin öncü lezyonları olması ve/veya konkomitant olarak malign hücrelerle birlikte göstermesidir (3). Dünya Sağlık örgütü (WHO) tarafından 2003 yılında endometrial hiperplazi sınıflaması endometrial glandların kompleksitesi ve sitolojik atipi varlığına göre revize edilmiş, buna göre atipili ve/veya atipisiz basit ve kompleks hiperplazi olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma ile hiperplazinin endometrium kanserine progresyon yüzdesi tahmin edilmeye çalışılmıştır (4).

Kanserogenez patofizyolojisinde inflamasyon en önemli nedendir. İnflamasyon sonucu ortama salınan mediyatörler hücrel DNA hasarına, apoptozisin inhibisyonuna ve anjiogenezin gelişimine neden olmakta ve bu durum tümör hücrelerinin büyümesine, progresyonuna ve metastazlara neden olmaktadır (5). Bu mediyatörlerin salınımında plateletler oldukça önemli bir rol oynamakta, mikro ortama salınan bu ajanlar sayesinde tümör hücrelerinin gelişimi ve progresyonu hızlanmaktadır (6). Ortalama platelet volümü (MPV) trombosit fonksiyonlarının iyi bir göstergesi olma özelliği taşımaktadır. Benzer şekilde diğer immün hücrelerde bu amaçla kullanılmaktadır. Nötrofil, lenfosit ve nötrofil lenfosit oranı (N/L) inflamatuvar durumu yansıtan temel hematolojik belirteçlerdir.

## Materyal ve Method

Kliniğimize başvuran hastalar endometrium patolojilerine göre dört ayrı grupta toplandı. Birinci grup aktif kanama şikayeti olan ve endometrial örnekleme sonucu endometrium kanseri olan hastalar (n=17), ikinci grup biopsi sonucu atipili endometrium hiperplazisi olan grup (n=18), üçüncü grup atipisiz hiperplazi gru-

bu (n=44) ve son grup ise endometrium biopsi sonucu normal olan hastalardan meydana getirildi (n=32).

Patoloji laboratuvarı arşivinden benign endometrial lezyonu olan, endometrial hiperplazi ve endometrial adenokarsinom tanısı almış hastalara ait camlar çıkartılıp tekrar gözden geçirildi. Atipisiz endometrial hiperplazi tanısı; endometrial örnekte stroma/gland oranının gland lehine arttığı, yer yer kistleşmelerin bulunduğu ancak epitelyal atipinin olmadığı morfolojiler için kullanılmıştır. Atipili endometrial hiperplazi tanısı; glandüler kalabalıklaşmanın daha belirgin ve glandüler arkitektürün kompleks görünümde olduğu morfolojilerde kullanılmıştır. Endometrial karsinom tanısı için ise kompleks glandüler arkitektürün papiller ve/veya villöz yapılarla, kribriform yapılanma ile birliktelik göstermesine ek olarak stromal desmoplazi ve sitolojik belirgin atipi varlığı kriter olarak alınmıştır.

Rutin olarak kliniğimizde tam kan sayımı Siemens Healthcare Diagnostic Item ADVIA 2120i cihazı kullanılarak yapılmaktadır ve kan örnekleri potassium ethylenediamine tetra-acetic acid ile kaplı hemogram tüplerinde yaklaşık bir saat bekletildikten çalışılmıştır. Normal MPV değerleri için sınır aralığı 6.8 ve 10.8 fl olarak belirtmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0, Chicago, IL programı kullanıldı. Mann - Whitney U testinden parametrelerin değerlendirilmesinde faydalandı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

Çalışmamıza katılan hastalar endometrial biopsi sonuçlarına göre dört gruba ayrıldı. Birinci grupta yer alan hastaların endometrial biopsi sonucu endometrial adenokarsinom olarak bildirildi (n=17). Endometrial biopsi sonucu atipili hiperplazi olan hastalar ikinci grubu oluşturdu (n=18), atipisiz hiperplazi saptanan hastalar ise üçüncü grubu meydana getirdi (n=44). Endometrium örnekleme sonucu normal olan hastalar (polip, proliferatif veya sekretuar endometrium) ise dördüncü hasta grubunu meydana getirdiler (n=32).

Ortalama lenfosit, nötrofil ve platelet sayıları arasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. N/L oranı ise gruplar arasında sırasıyla  $2.63 \pm 0.77$ ;  $2.41 \pm 1.21$ ;  $2.75 \pm 1.55$ ; ve  $2.18 \pm 0.79$  olarak saptandı. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında N/L oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). MPV değerleri incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 1) ( $p < 0.001$ ).

## Tartışma

Endometrium kanseri günümüzün önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekle birlikte etyolojisi kısmi

**Tablo 1** • Hasta Gruplarının MPV ve N/L Değerleri, MPV; Median Platelet Volum, N/L; Nötrofil-lenfosit Oranı

	MPV	N/L
Grup 1 (n=17)	10.1±1.7*	2.63±0.77
Grup 2 (n=18)	8.8±1.1	2.41±1.21
Grup 3 (n= 44)	8.4±1.0	2.75±1.55
Grup 4 (n=32)	8.1±1.1	2.18±0.79

\* p&lt;0.001

olarak aydınlatılmış bir patolojidir. Bilindiği üzere endometrium hücrelerini sürekli olarak mitoz bölünmeye zorlayan ve bu şekilde DNA replikasyonunu ve buna bağlı oluşan DNA hasarlarını arttırarak somatik mutasyonlara neden olan, klinik olarak erken menarj, geç menapoz, anovulasyon, polikistik over sendromu gibi durumlarda meydana gelen hiperestrojenemik status endometrium hiperplazisi ve endometrium kanserinin en iyi bilinen nedenidir (7).

Esasen 19. Yüzyılda Virchow tarafından, tümör hücrelerine yapılan biopsi dokularında kronik inflamasyona ait yapısal değişikliklerin ve farklı immün hücrelerin saptanmasıyla immünite ve tümorogenezis arasındaki bağ kurulmaya başlandı. Günümüzde kronik inflamasyonun bir çok kanserin, özellikle epitelyal kökenli olanların, etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Güncel bilgiler ışığı altında tüm kanserlerin %25'inin kronik inflamasyon zemininde geliştiği, hatta kansere bağlı ölümlerinde %15'ninin inflamasyonla ilişkili tümörlerden kaynaklandığı bilinmektedir (8,9).

Endometrium kanseri gelişiminde de kronik inflamasyon ve inflamatuvar proseslerin önemi ortaya konmuştur. İnflamasyona sekonder immün hücreler tarafından üretilen COX-2 ve prostaglandin sekresyonunun endometrium kanseri tanısı alan hastalarda arttığı gösterilmiş olmakla birlikte antiinflamatuvar ajanların kullanımının in vitro ortamda endometrium kanser hücrelerinde kontrolsüz bölünme gücünü azalttığı ve apoptozisi arttırdığı gösterilmiştir (10). Bu sitokinlerin yanı sıra interlökin 6 (IL-6), tümö nekroz faktör alfa (TNF-α) interlökin-1 (IL-1) gibi mediatörlerinde endometrium kanseri hücrelerinde artış gösterdiği literatürde kanıtlanmıştır (11).

Bu yüzden akut ve kronik inflamasyonun bir belirtisi olan serum nötrofil sayısı ve nötrofil lenfosit oranı malignite tanısında kullanılan bir marker olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bir çok invivo ve invitro çalışma plateletlerin tümör gelişiminde anahtar rol oynadığını göstermektedir. MPV platelet fonksiyonlarını yansıtan ideal bir belirteç olma özelliği göstermektedir. İnterlökin-6 salınımı en iyi kanıtlanmış mediyatördür (12). Ek olarak yapılan çalışmalar artan platelet fonksi-

yonunun metastazı kolaylaştırıcı bir etkisinin olduğunu, tümör hücrelerinin adezyonunu ve ektravazasyonuna yardımcı olduğunu da göstermektedir (13). Son yıllarda literatürde yapılan çalışmalar platelet sayısı, nötrofil ve lenfosit oranı ile median platelet volümünün bir inflamasyon markeri olduğunu ve jinekolojik ve non jinekolojik malignitelerde serum değerlerinin arttığını göstermiştir.

Baş ve boyun tümörleri üzerinde yapılan bir çalışmada kanser tanısı alan hastalarda kontrol grubuna oranla MPV ve N/L değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Kolon kanseri tanısı alan 128 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada tümör tanısı alan hastalarda MPV değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (15).

Jinekolojik tümörler üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçların alındığı gözlenmiştir. Epitelyal over kanseri tanısı alan 113 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların MPV ve NLR değerleri sağlıklı hasta popülasyonu ile karşılaştırılıyor ve over kanseri tanısı alan hasta grubunda MPV ve NLR değerlerinin sağlıklı popülasyona oranla anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptanıyor (6). Kokcu ve ark.'larının erken ve ileri evre epitelyal over tümörü tanısı alan 100 hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise platelet sayısı ve nötrofil lenfosit oranının ileri evre over tümörü tanısı alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ancak MPV değerlerinin ise her iki grupta farklı olmadığını bulmuşlardır (16). Yıldırım ve ark.'larının yaptığı bir diğer çalışmada 569 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve benign ve malign over kitlelerinin ayırıcı tanısında NLR değerlerinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (17). Malign ve benign adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısında platelet sayısı ve NLR değerlerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada platelet sayısının malign hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu, NLR değerinde ise malign hasta grubunda daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (18).

Endometrium kanseri ve benign endometrial patolojiler üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde bizim çalışmamızla benzer sonuçlar alındığı görülmüştür. Endometrium kanseri tanısı alan 310 hastanın dahil edildiği bu çalışmada özellikle ileri evre endometrium kanseri tanısı alan hastalarda MPV değerinin normal hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (19). Endometrium kanseri, hiperplazi ve benign patolojilerin oluşturduğu hasta grubunda yapılan farklı bir çalışmada da en yüksek MPV ve N/L oranlarının kanser grubunda olduğu saptanmıştır (20).

Sonuç olarak endometrium kanseri etyolojisinde sorumlu olduğu kesin olarak bilinen bazı faktörler tanımlanmakla birlikte kronik inflamatuvar proses, diğer organ maligniteleri gibi endometrium kanserinde de önemli bir rol oynamaktadır. Nötrofil, lenfosit ve platelet hücreleri bu sürecin temelini oluşturmaktadır. Hem sayılarının artması, hem de fonksiyonel kapasitelerinin artmasına bağlı olarak salınan sitokinler gibi bazı mediatörler tümörögenezise eşlik etmekte hem de neovaskülarizasyona neden olarak kanser hücrelerinin invazyon ve metastaz özelliklerini arttırmaktadır. Tanımlanan bu bilgiler, literatür çalışmaları ve gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın verileri doğrultusunda endometrium kanseri etyolojisinde inflamasyonun önemli bir faktör olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Elit LM, Pond G, Seow H. Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun;125(6):1497-8.
2. Kwon JS. Improving survival after endometrial cancer: the big picture. *J Gynecol Oncol.* 2015 Jul;26(3):227-31
3. Kim MK, Seong SJ, Kim JW, et al. Management of Endometrial Hyperplasia: A Survey of Members of the Korean Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Sep;25(7):1277-84
4. Daud S, Jalil SS, Griffin M, Ewies AA. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Nov;159(1):172-5.
5. Kim DK, Oh SY, Kwon HC, et al. 2009. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level inoperable gastric cancer. *BMC Cancer* 9: 155.
6. Kemal Y, Demirağ G, Ekiz K, Yücel I. Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2014 34(6):515-8.
7. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015 Jul 14;113(2):299-310
8. D. W. Kamp, E. Shacter, and S. A. Weitzman, "Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria," *Oncology*, vol. 25, no. 5, pp. 400–413, 2011.
9. Ramos-Nino ME. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. *ISRN Oncol.* 2013, 1-25
10. Arango HA, Icely S, Roberts WS, Cavanagh D, Becker JL. Aspirin effects on endometrial cancer cell growth. *Obstet Gynecol* 2001;97: 423 – 7.
11. L. Dossus, S. Rinaldi, S. Becker et al., "Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective Case— Control Study," *Endocrine-Related Cancer*, vol. 17, no. 4, pp. 1007–1019, 2010.
12. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al (2012). Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 366, 610-8.
13. Tuszynski GP, Nicosia RF (1996). The role of thrombospondin-1 in tumor progression and angiogenesis. *Bioessays*, 18, 71-6
14. Eryilmaz A<sup>1</sup>, Basal Y, Omurlu IK. Can Head and Neck Cancers Be Detected with Mean Platelet Volume? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(16):7045-7.
15. Li JY<sup>1</sup>, Li Y, Jiang Z, Wang RT, Wang XS. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(23):10501-4.
16. Kokcu A, Kurtoglu E, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E, Ozdemir AZ. May the platelet to lymphocyte ratio be a prognostic factor for epithelial ovarian cancer? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9781-4.
17. Yildirim MA, Seckin KD, Togrul C, et al. Roles of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in the early diagnosis of malignant ovarian masses. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6881-5.
18. Topcu HO, Guzel AI, Ozer I, et al. Comparison of neutrophil/lymphocyte and platelet/ lymphocyte ratios for predicting malignant potential of suspicious ovarian masses in gynecology practice. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(15):6239-41.
19. Oge T, Yalcin OT, Ozalp SS, Isikci T. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Apr; 33 (3): 301-4.
20. Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16: 4905-8.