

## PRİMER AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA TROMBOSİTOZ SIKLIĞI VE TROMBOSİTOZ İLE SURVEY ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gamze KIRKIL Mehmet Hamdi MUZ

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 06.06.2005 Kabul Tarihi: 11.07.2005

### ÖZET

Akciğer kanserinde birçok faktörün prognostik önemi olduğu ve malign olgularda trombositozun sık gözleendiği bilinse de akciğer kanserinde trombosit sayısının prognostik önemi henüz net olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmada 2 yıl süresince kliniğimizde primer akciğer kanseri tanısı konmuş 50 olgunun trombosit sayılarını inceleyerek trombositoz ile survey arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçladık. Ocak 2003 - Ocak 2005 tarihleri arasında kliniğimizde primer akciğer kanseri tanısı konan 50 olgu retrospektif olarak yaş, cinsiyet, kliniğe ilk başvuru sırasındaki trombosit sayıları, tanının konduğu gün ile ölüm tarihi arasındaki süre açısından incelendi. Trombosit sayısı  $>400 \times 10^3/L$  olan primer akciğer kanserli olgu sayısı 11 (%22) olarak bulundu. Trombosit sayısı ile survey arasında negatif korelasyon ( $R=-0,40$ ,  $p<0,05$ ) izlenirken, yaş, cinsiyet, evre ve histopatolojik tip ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak, akciğer kanserli olgularda trombositozun sıklıkla görüldüğü ve trombositozu olan olguların surveylerinin anlamlı olarak kısa olduğu gözleendi. Bu da gelecekte akciğer kanserli olgularda survey ile ilgili multifaktöriyel analizlere trombosit sayısının dahil edilmesini düşündürülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, trombosit sayısı, survey.

### ABSTRACT

#### The Frequency of Thrombocytosis in Primary Lung Cancer Patients and The Relation Between Thrombocytosis and Survival

Although it is known that many factors have prognostic significance in lung cancer, and thrombocytosis is commonly observed in neoplastic diseases, prognostic significance of platelet counts in lung cancer has not yet been adequately clarified. We aimed to examine the platelet counts of 50 patients who were diagnosed as primary lung cancer in our clinic for 2 years and investigate the correlation between thrombocytosis and survey. 50 patients with primary lung cancer were studied for age, sex, platelet count on admission, and time from date of the diagnosis to death between January 2003- January 2005. The number of primary lung cancer patients with platelet count  $>400 \times 10^3/L$  was 11(22%). Although there was a negative correlation between platelet count and survey ( $R=-0,40$ ,  $p<0,05$ ), no significant correlation was seen between age, sex, stage, histopathological type and platelet count ( $p>0,05$ ). In conclusion, it is observed that thrombocytosis was frequently seen in lung cancer, and survival time was significantly low in cases with thrombocytosis. It is suggested that platelet counts can be included in future multifactorial analyses of survival in patients with lung cancer.

**Key Words:** Lung cancer, platelet count, survival.

### GİRİŞ

Akciğer kanserinde birçok faktörün prognostik önemi olduğu bilinmektedir. Özellikle performans durumu ve hastalık evresinin önemi net bir şekilde açıklanmıştır (1). Bazı kan tablosu bulgularının, örneğin trombositoz, artmış sedimentasyon hızı, anemi ve lökositozun primer akciğer kanserinde prognoza ilişkin ek bilgi verebileceği düşünülmüş ancak sadece lökosit sayısının bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (2). Malign olgularda trombositozun sık gözleendiği bilinmektedir (3). Bazı çalışmalarda trombositoz paraneoplastik sendrom olarak tanımlanmış (4,5) ve tümör hücrelerinin salgıladığı bazı humoral faktörlerin trombositozu neden olabileceği düşünülmüştür (6). Tümör hücreleri ile trombositler arasındaki etkileşimin prognozu kötü yönde etkileyecek

metastaz gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülse de (7) trombosit sayısının prognostik önemi henüz net olarak tanımlanmamıştır.

Bu çalışmada 2 yıl süresince kliniğimizde primer akciğer kanseri (Ca) tanısı konmuş 50 olgunun trombosit sayılarını inceleyerek trombositoz ile survey arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçladık.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2003-Ocak 2005 tarihleri arasında kliniğimizde primer akciğer Ca tanısı konan 50 olgu retrospektif olarak incelendi. Trombositozu neden olabilecek eşlik eden herhangi bir myeloproliferatif hastalık öyküsü olanlar, reaktif inflamatuvar hastalık,

otoimmün hastalık veya diğer malignitesi olanlar değerlendirilmeye alınmadı. Trombositoz tespit edilen olgular grup 1, trombosit sayısı normal olanlar grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sınıflamasına göre (8) evrelendirilmesi yapılmış olan olgular dosyalarından yaş, cinsiyet, kliniğe ilk başvuru sırasındaki trombosit (plt) sayıları yönünden incelendi. Survey; histopatolojik tanının konduğu gün ile ölüm tarihi veya takip periyodu süresi arasındaki zamanın tespiti ile belirlendi.

Laboratuvarımızda trombosit sayısının 150-400x10<sup>3</sup>/L aralığında olması normal sınırlar olarak kabul edildiğinden >400x10<sup>3</sup>/L değerler diğer çalışma sonuçları ile uyumlu olarak trombositoz şeklinde yorumlandı (9). Trombosit sayısını hastanemiz biyokimya laboratuvarındaki cihaz (Beckman Coulter gen-S system 2, Miami, USA) ile yapılmıştı.

Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon şeklinde sunuldu. Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arasında ölçüme dayanan verilerin karşılaştırılması t-testi ile, ölçüme dayanmayan verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile %95 güven aralığında yapıldı. Klinik parametrelerin survey üzerine etkileri doğrusal regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

## BULGULAR

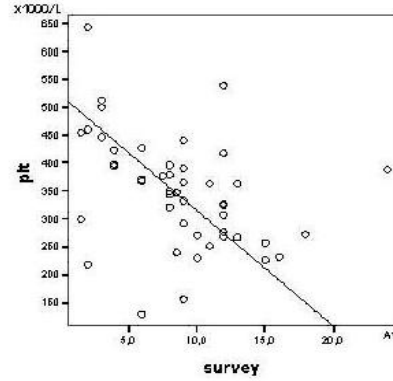
Trombosit sayısı >400x10<sup>3</sup>/L olan primer akciğer Ca'lı olgu sayısı 11 (%22) olarak bulundu (grup 1). Grup 1 ve 2'nin demografik verileri tablo-1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Grup 1 ve 2'nin demografik verileri

	Grup 1 (n=11)	Grup 2 (n=39)
Yaş	63.4±5.8	63.2±10.9
E/K	10/1	36/3
Histopatolojik tip		
Epidermoid kanser	9	22
Adenokanser	2	11
Küçük hücreli kanser	-	6
Diğer	-	-
Evre		
evre I	-	-
evre II	7	19
evre III	1	3
evre IV	3	17
Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /L)	478.3±67.8	305.5±68.5*
Survey (Ay)	5.2±3.9	9.8±4.5*

\*p<0.05

Trombosit sayısı ile survey arasında negatif korelasyon (R=-0,40, p<0.05) izlenirken, yaş, cinsiyet, evre ve histopatolojik tip ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0.05). Trombosit sayısı ile survey arasındaki ilişki şekil-1'de sunulmuştur.



**Şekil 1.** Trombosit sayısı ile survey arasındaki ilişki (R=-0,40, p<0.05)

## TARTIŞMA

Malign hastalıklarda reaktif trombositoz sıklıkla rastlanmaktadır (10). Reaktif trombositozun trombosit üretiminin artması sonucu olduğu bilinmesine rağmen, bu aşırı üretimin nedeni bilinmemektedir. Hemoraji, hemoliz, enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar ve karsinomlara cevap olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (11). Baş ve boyun Ca, akciğer Ca, kolon Ca veya prostat Ca'lı 1000 olgunun incelendiği bir çalışmada kan koagülasyon testlerinde en sık gözlenen anomalinin hiperfibrinojenemi (%51) ile birlikte trombositoz (%45) olduğu bildirilmiştir (12).

Primer akciğer Ca tanısı alan olgularda trombositoz sıklığını araştırmayı ve trombositoz ile survey arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada, primer akciğer Ca'lı olguların %22'sinde trombositoz tespit ettik. Akciğer Ca'lı 280 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada trombosit sayısının 49 hastada (%18) >400x10<sup>3</sup>/L olduğu bildirilmiştir (11). Pedersen ve arkadaşlarının (9) ilk çalışmasında primer akciğer Ca'lı olguların 1/3'ünde trombositoz olduğu tespit edilmesine rağmen, diğer çalışmalarında bu oran %53 olarak bildirilmiştir (13). Yeni tanı konmuş akciğer Ca'lı 1201 olgulu bir diğer çalışmada trombositoz gözlenme oranı %17 olarak belirtilirken (2), bu oranın %10-60 arasında değiştiğini bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (14,15).

Maligniteye eşlik edebilecek birçok durum nedeniyle malign olgularda trombosit sayılarındaki anormallikleri yorumlamada zorlukla karşılaşılabilir. Örneğin yaygın intravasküler koagülasyonun sıklıkla maligniteye eşlik ettiği bilinmektedir, ayrıca kemik iliği tutulumu, kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları periferik trombosit sayılarını düşürebilir. Bu nedenle çalışmada olgularımızın herhangi bir tedaviye başlamadan önceki trombosit sayılarını kriter olarak aldık. Olgularımızda trombosit sayısını etkileyebilecek ek bir patolojinin olmamasına dikkat ettik ve sonuçta sadece maligniteye bağlı olduğunu düşündüğümüz olguların trombosit sayı değişikliklerini inceledik. Trombosit dağılımı ile histopatolojik tip, evre, yaş ve cinsiyet arasında herhangi bir ilişki olmadığını tespit ettik. Pedersen ve arkadaşlarının (9) çalışmasında da trombosit sayısı ile histopatolojik tip arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Başka bir çalışmada küçük hücreli dışı akciğer Ca'lı olgularda trombosit sayısının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (14). Nakano ve arkadaşlarının (16) çalışmasında ise büyük hücreli Ca'da trombosit sayısının diğer histopatolojik tiplerden daha fazla olduğu, trombositoz insidansının adeno Ca'da %7.5, skuamöz hücreli Ca'da %12.5, küçük hücreli Ca'da %5.1 ve büyük hücreli Ca'da %41.7 olduğu bildirilmiştir.

Histopatolojik tip haricinde metastaz varlığı da trombosit sayısını etkileyebilir. Akciğer veya diğer organ malignitelerinde hastalığın evresi arttıkça trombosit sayısının arttığı tespit edilmiştir ve trombositozun yaygın hastalık göstergesi olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (9). Oysa bizim çalışmamızda olduğu gibi Aoe ve arkadaşlarının (17)

çalışmasında da trombositoz ile histopatolojik tip, evre ve cinsiyet arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Akciğer Ca'da trombositozun önemli bir prognostik faktör olduğu (18) ve diğer malignitelerde de kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (19). Gislason ve arkadaşlarının (20) çalışmasında trombosit sayısı ile survey arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirtilirken, Lopes ve arkadaşları (21) tarafından trombosit sayısının survey üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda trombositoz tespit edilen akciğer Ca'lı olguların surveylerinin trombositoz tespit edilmeyenlere göre belirgin derecede kısa olduğunu gördük ve trombosit sayısı ile survey arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik. Multivariate survey analizlerinde diğer prognostik faktörler düzenlendikten sonra, trombositoz kısa surveyin anlamlı bir göstergesi olmaya devam etmiştir (9). Trombositozun prognostik öneme sahip olması tümör hücreleri ile karşılıklı etkileşimine bağlı olabilir. Trombositler ile tümör hücreleri arasındaki etkileşimin hematojen metastazlara katkıda bulunduğu dair güçlü kanıtlar mevcuttur (22). Ayrıca trombositlerden salgılanan proteinlerin de tümör hücre metastazlarını artırdığı ispatlanmıştır (23).

Sonuç olarak, akciğer Ca'lı olgularda trombositozun sıklıkla görüldüğü ve trombositozu olan olguların surveylerinin anlamlı olarak kısa olduğu gözlemlendi. Bu da gelecekte akciğer Ca'lı olgularda survey ile ilgili multifaktöriyel analizlere trombosit sayısının dahil edilmesini düşündürülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Souhami RL, Bradbury J, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS. Prognostic significance of laboratory parameters measured at prognosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985; 45: 2878-2882.
2. Ferrigno D, Buccheri G. Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59(3): 193-198.
3. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964; 114: 497-500.
4. Dutcher JA. Hematologic abnormalities in patients with nonhematologic malignancies. *Hematol Oncol Clin N Am* 1987; 1: 281-299.
5. Nand S, Gross-Fisher S, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1998-2003.
6. Ascensao JL, Oken MM, Ewing SL, Goldberg RJ, Kaplan ME. Leukocytosis and large cell lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 903-905.
7. Warrell RP Jr, Bockman RS, Staszewski H, Maiese K. Clinical study of a new antimetastatic compound, nafazatrom (Bay g 6575): effects on platelet consumption and monocyte prostaglandin production in patients with advanced cancer. *Cancer* 1986; 57: 1455-1460.
8. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89: 225-233.
9. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 1826-1830.
10. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J. Poor prognosis associated with

- thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer* 1992; 69: 2975-2977.
11. Buccheri G, Ferrigno D, Ginardi C, Zuliani C. Haemostatic Abnormalities in Lung Cancer: Prognostic Implications. *European Journal of Cancer* 1997; 33: 55.
  12. Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, et al. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 596-602.
  13. Pedersen LM, Milman N. Diagnostic significance of platelet count and other blood analyses in patients with lung cancer. *Oncol Rep* 2003; 10(1): 213-216.
  14. Constantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost* 1990; 64: 501-505.
  15. Pedersen LM, Milman N. The prognostic value of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Ugeskr Laeger* 1998; 160(26): 3917-3920.
  16. Nakano T, Fujii J, Tamura S, Hada T, Higashino K. Thrombocytosis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1986; 58(8): 1699-1701.
  17. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71(2): 170-173.
  18. Engan T, Hannisdal E. Blood analyses as prognostic factors in primary lung cancer. *Acta Oncologica* 1990; 29: 151-154.
  19. Rodriguez GC, Clarke-Pearson DL, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage Ib cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 445-448.
  20. Gislason T, Nou E. Sedimentation rate, leucocytes, platelet count and haemoglobin in bronchial carcinoma: an epidemiological study. *Eur Respir Dis* 1985; 66(2): 141-146.
  21. Lopes A, Daras V, Cross PA, Robertson G, Beynon G, Monaghan JM. Thrombocytosis as a prognostic factor in women with cervical cancer. *Cancer* 1994; 74: 90-92.
  22. Honn KV, Tang DG, Crissman JD. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship? *Cancer Metastasis Rev* 1992; 11: 325-351.
  23. Tuszynski GP, Gasic TB, Rothman VL, Knudsen KA, Gasic GJ. Thrombospondin: a potentiator of tumor cell metastasis. *Cancer Res* 1978; 47: 4130-4133.