

Endometrium kanserinde nötrofil/lenfosit oranının ve platelet endekslerinin değerlendirilmesi

Evaluation of neutrophil / lymphocyte ratio and platelet indexes in endometrium cancer

İlkin Yeral, Cemile Dayangan Sayan

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 18.07.2018

Kabul Tarihi: 06.08.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdersisi.445159

Öz

Amaç: Jinekolojik kanserler arasında en sık görüleni endometrium kanseridir. Tüm kanserlerde olduğu gibi, endometrium kanserinde de kronik inflamasyon etiyolojik faktör olarak rol oynamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza her grupta 35 olmak üzere üç grup ve toplam 105 hasta dahil edildi. Endometrial örnekleme sonuçlarına göre gruplar; benign grup, hiperplazi grubu ve malign grup olarak isimlendirildi. Gruplar arasında hematolojik parametrelerde anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hemoglobinin, ortalama platelet volümü ve Platelet dağılım genişliği değerleri malign grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bize; inflamasyonun, platelet aktivitesini artırarak endometrium kanserine zemin hazırlayabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama platelet volümü, platelet dağılım genişliği

Abstract

Aim: Endometrium cancer is the most commonly seen gynecologic cancer. As in all the cancer processes, chronic inflammation plays an etiological role.

Material and Method: The study included a total of 105 patients. Three groups each consisting 35 patients are formed. Based on the results of endometrial sampling, the patients are grouped as benign, hyperplasia and malignant. Differences of hematologic parameters between the groups were investigated.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of neutrophil, lymphocyte, and platelet count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) ($p>0,05$). Hemoglobin, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) values were found statistically significantly higher in the malignant group ($p<0,05$).

Conclusion: As a result; inflammation may increase platelet activity and provide a basis for endometrial cancer.

Keywords: Endometrium cancer, neutrophil/lymphocyte ratio, mean platelet volume, platelet distribution width

Giriş

Endometrium kanseri, en sık görülen jinekolojik kanser olup; tüm kadın kanserleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Diğer jinekolojik kanserlere kıyasla daha yavaş seyirli olmasından dolayı erken tanı ve tedavisiyle kür şansı yüksektir. Erken cerrahi ile çoğu olguda adjuvan kemoterapi veya radyoterapi gerekliliği olmamaktadır [1]. Bu nedenle tanı koymada geç kalınmaması ve şüpheli durumlarda kesin tanı için endometrial örnekleme yapılması gerekmektedir.

Günümüzde endometrium kanseri gelişiminde; yaş, parite, obezite, hipertansiyon, diyabet, aile hikayesi, genetik nedenler gibi faktörlerin yanısıra karşılanmamış östrojen maruziyeti en önemli etiyolojik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Karşılanmamış östrojen maruziyeti durumunda ortaya çıkabilen endometrial hiperplaziler, prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilmektedir. Özellikle kompleks atipili hiperplazilerde progresyon riski %30'lara varmaktadır. Endometrial biyopsi sonucunda atipili hiperplazi saptanarak histerektomi yapılan olguların yaklaşık yarısında, eş zamanlı iyi differansiye endometrium kanseri tespit edilmiştir [2].

Kanser gelişiminde inflamasyon önemli nedenler arasındadır. Bu esnada ortama salınan inflamatuvar mediatörler hücrel DNA hasarına neden olarak apoptozu inhibe etmekte, anjiyogenezi uyarmakta ve kanser hücrelerine progresyona neden olmaktadır [3]. Plateletler bu mediatörlerin salınımında büyük rol oynamaktadır. Platelet aktivasyonunu en iyi gösteren hematolojik belirteç ortalama platelet volümü (MPV)'dür. Büyük plateletler, metabolik ve enzimatik olarak küçük plateletlere oranla daha aktiftir. [4]. Platelet dağılım genişliği (PDW) ise platelet heterojenitesinin göstergesidir. Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) da inflamatuvar durumu gösterebilen diğer hematolojik belirteçlerdir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için gerekli etik onayı; Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan

alınmış ve 03.04.2018 tarihinde 08/03 karar numarası ile onaylanmıştır. Kliniğimize başvuran hastalar endometrial örnekleme sonuçlarına göre 3 gruba ayrıldı. Birinci grup; endometrial biyopsi sonucunda endometrial polip, hormonal değişiklikler, atrofi gibi patoloji saptanan hastalardan oluşan 'benign grup', ikinci grup; endometrial biyopsi sonucunda basit, kompleks, atipisiz veya atipili hiperplazi saptanan hastalardan oluşan 'hiperplazi grubu', 3. grup ise; endometrial biyopsi sonucunda endometrioid tip adenokarsinom saptanan hastalardan oluşan 'malign grup' olarak isimlendirildi. Her grupta 35 hasta olmak üzere toplam 105 hasta çalışmaya dahil edildi.

Gruplar arası demografik veriler (yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi(VKİ)), örnekleme öncesi endometrial kalınlık, hipertansiyon (HT) veya diabetes mellitus (DM) olup olmadığı ve hematolojik parametreler karşılaştırıldı. Hematolojik parametreler için Siemens Healthcare Diagnostic Item ADVIA 2120i cihazı kullanıldı.

Veriler SPSS 16.0 (SPSS Inc. IL, USA) programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatistiksel değerlendirme yapıldı. Sürekli değişkenler ortanca (minimum–maksimum) veya ortalama \pm standart sapma olarak belirtilirken; kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Verilerin dağılımının normal olduğunun tespit edilmesi üzerine parametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenler için, tüm grupların karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi ve ikili grupların karşılaştırılmasında Student t test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arası demografik veriler, hematolojik parametreler ve örnekleme öncesi endometrial kalınlıkların karşılaştırılması Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Çalışmamızın sonunda; yaş, gravida, parite ve VKİ bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ve malign grupta daha yüksek saptandı ($p < 0,05$). Gruplar arasında örnekleme öncesi bakılan endometrial kalınlık ortalamaları açısından anlamlı fark vardı ve hiperplazi grubunda en yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması

	Benign grup	Hiperplazi grubu	Malign grup	p değeri
Yaş	46,4±7,1	43,6±6,6	64,1±6,8	<0,05*
Gravide	3,4±1,8	3,6±1,5	4,3±0,9	<0,05*
Parite	2,8±1,3	2,4±1,3	3,2±0,9	<0,05*
VKİ (kg/m ²)	28,9±5,6	29,8±4,5	32,7±4,1	<0,05*
Endometrium (mm)	8,4±2,7	14±5,9	12±3,7	<0,05*

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. VKİ, vücut kitle indexi

Gruplar hematolojik parametreler açısından değerlendirildiğinden ise; hemoglobinin, MPV ve PDW değerleri malign grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05).

Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, NLR ve PLR bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arası hematolojik parametreler ve endometrial kalınlıkların karşılaştırılması

	Benign grup	Hiperplazi grubu	Malign grup	p değeri
Lökosit (x10 ³ /mm ³)	8,1±2	8,5±2,2	8,7±2,3	0,384
Hemoglobin (g/dl)	11,8±1,8	11,3±1,8	12,6±1,7	<0,05*
Platelet (x10 ³ /mm ³)	292,3±75,3	305,1±82,5	281,2±68,8	0,419
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	5,1±1,8	5,3±1,9	5,8±2,1	0,229
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	2,3±0,6	2,3±0,5	2,2±0,8	0,423
NLR	2,2±0,9	2,6±1,4	2,8±1,2	0,71
PLR	129,7±37,3	144,9±65,8	134,2±40,9	0,421
PDW (fL)	15,5±0,5	15,6±0,5	16,3±0,7	<0,05*
MPV (fL)	9,1±1,1	9,3±1,3	10,2±1,9	<0,05*

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. NLR, nötrofil/lenfosit oranı; PLR, platelet/lenfosit oranı; PDW, platelet dağılım genişliği; MPV, ortalama platelet volümü.

Ayrıca gruplar DM ve HT varlığı açısından incelendi. Tüm hasta grupları içinde DM varlığı %19 (n=20) olarak saptandı. Malign gruptaki hastaların %45,7'sinde (n=16) DM olduğu tespit edildi. Tüm hasta grupları içinde HT varlığı %18,1 (n=19) olarak saptandı. Malign gruptaki hastaların %28,6'sında (n=10) HT olduğu tespit edildi.

Tartışma

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık görüleni ve erken dönemde tedaviyle kür şansı en yüksek olanıdır. Çoğu olguda erken tanı sonrası cerrahi tedavi tek başına yeterli olmakta, kemoterapi veya radyoterapi gibi adjuvan tedavilere gerek kalmamaktadır [1]. Böylece hem adjuvan tedavilerin olası yan etkilerinden kaçınılmakta hem de prognozun daha iyi olması sağlanmaktadır. Bu nedenle şüpheli durumlarda; kesin tanı için gerekli olan endometrial örnekleme, zaman kaybedilmeden yapılması önerilmektedir.

Bilindiği üzere hücre turn-overının fazla olduğu doku ve organlarda kanser riski de fazladır. Hücreler; sürekli bölündükçe mitoz bölünmeye daha çok maruz kalmakta ve DNA replikasyonları sırasında oluşan DNA hasarlarıyla hücresel atipi riski artmaktadır. Bu durum endometrium kanseri için de geçerlidir. Hiperöstrojenizm ve karşılanmamış östrojen maruziyeti durumunda endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riski artmaktadır. Bu nedenle özellikle obezite, erken menarş, geç menopoz, polikistik over sendromu, eşlik eden endometriosis gibi durumlarda; endometrial örnekleme kaçınılmaz olmaktadır [5].

Güncel bilgiler ışığında; epitelyal kökenli kanserlerin %25'inin etiyolojisinde kronik inflamatuvar süreç rol oynamaktadır [6]. İnflamatuvar süreçte ortaya çıkan prostaglandinler ve COX-2'nin endometrium kanseri olan hastalarda arttığı ve antiinflamatuvar ilaçların in vitro

ortamda endometrium kanser hücrelerinde apoptozu arttırdığı gösterilmiştir [7]. Hatta interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör- α gibi sitokinlerin de endometrium kanser hücrelerinde arttığı tespit edilmiştir [8]. Bu sitokinlerin salınımında plateletler büyük rol oynamaktadır. Platelet aktivitesini en iyi gösteren hematolojik belirteç MPV'dir. PDW ise platelet heterojenitesinin göstergesidir. PDW'nin, MPV'a göre platelet aktivasyonunda daha spesifik bir gösterge olduğu ancak platelet aktivasyonunun tahmininde MPV ve PDW'nin birlikte ele alınmasının daha yararlı olacağı bildirilmiştir [9]. Daha önceleri yapılan çalışmalarda; platelet fonksiyonlarının artışı ile tümör metastazı arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur [10].

Yapılan bazı çalışmalarda; MPV ve PDW dışında platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranının da inflamasyonu gösterdiği ve malignitelerde serum değerlerinde artış tespit edildiği gösterilmiştir. Jinekolojik kanserler üzerinde yapılan farklı çalışmalarda; endometrium kanseri ve over kanserinde hematolojik parametre değişiklikleri araştırılmıştır. Oge ve ark. [11] ile Yılmaz ve ark. [12] yapmış olduğu farklı çalışmalarda; MPV yüksekliği ile endometrium kanseri arasında yakın ilişki tespit edilmiştir. Yine Karateke ve ark. [13] yapmış olduğu başka bir çalışmada; endometrium kanseri ile MPV yüksekliğinin yanısıra PDW yüksekliği ile de yakın ilişki saptanmıştır. Biz de çalışmamızda; endometrium kanseri olgularında MPV ve PDW değerlerini daha yüksek saptadık. Over kanseri ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi karşılaştıran çalışmalarda ise; nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve platelet sayısı, over kanserli olgularda anlamlı derecede yüksek tespit edilmiş, MPV ve PDW değerleri ile over kanseri arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır [14,15]. Biz çalışmamızda; endometrium kanserli olgularda nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, NLR ve PLR'yi gruplar arasında karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Çalışmamızda gruplar arası hemoglobin değerleri incelendiğinde; endometrium kanserli olgularda benign ve hiperplazi gruplarına göre daha yüksek düzeylerde saptandı. Biz bu farklılığın nedeninin; endometrium kanserinin daha sık görüldüğü postmenopozal hastaların, kanama

durumunda vakit kaybetmeden hekime başvurmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Premenopozal dönemde ise; daha benign nedenlerle olan aşırı kanama olgularında; hastalar durumu pek önemsememekte, hekime başvuru gecikmekte ve bu durum anemiye neden olmaktadır.

Sonuç

Çalışmamız sonucunda, endometrium kanserli hastalarda etiyolojik faktör olarak inflamatuvar süreci değerlendirdiğimizde; platelet sayısından ziyade, fonksiyonlarının daha etkili olduğunu saptadık. Bu durum bize platelet fonksiyonlarındaki artışın, ortama salınan mediatörler aracılığıyla; gerek kanser gelişiminde gerekse kanser hücrelerinin invazyon ve metastazında rolü olduğunu düşündürmektedir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

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; 125: 1497-8.
2. 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; 25: 1277-84.
3. Kim DK, Oh SY, Kwon HC, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level inoperable gastric cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 155.
4. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, Dong JF, Kleiman NS, Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thrombosis Thrombolysis* 2010; 30: 251-62.
5. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113: 299-310.
6. D. W. Kamp, E. Shacter, and S. A. Weitzman, Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology* 2011; 400-13.
7. Arango HA, Icely S, Roberts WS, Cavanagh D, Becker JL. Aspirin effects on endometrial cancer cell growth. *Obstet Gynecol* 2001; 423-7.

8. L. Dossus, S. Rinaldi, S. Becker, et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective Case-Control Study. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 1007–19.
9. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010; 14: 28-32.
10. Tuszynski GP, Nicosia RF. The role of thrombospondin-1 in tumor progression and angiogenesis. *Bioessays* 1996; 71-6.
11. 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; 33: 301-4.
12. Ercan Yılmaz, Ebru İnci Coşkun, Nurhan Şahin, Tamer Elkıran, Barış Cıplak, Yavuz Şimşek. The significance of MPV and N/L value in diagnosis of endometrial cancer. *Türk Jinekolojik Onkoloji Derg* 2015; 33-6.
13. 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.
14. Yıldırım MA, Seekin 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: 6881-5.
15. 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: 9781-4.

Sorumlu Yazar: İlkin Yeral, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye
E-mail: ilkinyeraldr@hotmail.com

GSM: +90 532 767 75 65