

# Kolorektal kanser ve trombositoz

Colorectal cancer and thrombocytosis

Hızır Akyıldız\*, Alper Akcan\*, Erdoğan Sözüer\*, Fatih Ekici\*, Tanık Artış\*, Can Küçük\*

## Amaç:

Trombositoz ve çeşitli habis hastalıklar arasında sıklıkla ilişki gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın amacı trombosit sayısı ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Yöntem:** İkininiki-2005 yılları arasında kolorektal kanser nedeni ile ameliyat edilen 126 hastada cerrahi girişim öncesi trombosit sayıları belirlenmiştir. Trombosit sayısı 400.000/mm<sup>3</sup> üzeri trombositoz olarak kabul edilmiştir. Tümör boyutu, histolojik tip, lenf düğümü metastazi, morbidite ve mortalite oranları ile trombositoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Trombositoz 54 hastada (%42,8) saptandı. Tümör evresi ile trombositoz arasında korelasyon saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.15). Mortalite oranı ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.0001).

**Sonuç:** Kolorektal kanser ile trombositoz arasında kötü prognostik ilişki vardır fakat trombositozun morbidite, mortalite ve sağkalım oranları ile ilişkisi açık değildir. Bu konuda kesin bilgiler için geniş serili, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, trombositoz, evre

Habis hastalıklar ile trombositoz ile arasındaki ilişki bir çok çalışmada saptanmış ve bazı kanser tiplerinde trombositoz kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (1-6). Ancak çok az sayıdaki çalışmada ameliyat öncesi trombosit değeri ile gastrointestinal sistem kanserleri arasındaki ilişki incelenmiştir (7-11).

Kolorektal kanserler gastrointestinal kanserlerin önemli bölümünü oluştururlar ve olguların % 95'inde histolojik tip adenokarsinomdur. Tüm kanserler arasında akciğer, meme ve prostat kanseri sonrası dördüncü sıklıkta görülürken, kansere bağlı ölümlerin ise en sık nedenidir. Tümör boyutu, mikroskopik tip, lenfatik, venöz ya da serozal invazyon varlığı ve kanser evresi hastaların prognozu hakkında klinisyenleri yönlendiren temel parametrelerdir (8, 9-13).

Tümör hücrelerinin trombositozu neden olan bir çok humoral madde salgıladığı bilinmektedir, ancak kanser – trombositoz ilişkisi hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu amaçla çalışmamızda kolorektal kanserli olgularda trombositoz sıklığını, hastalık evresi ve sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırarak bu olgularda trombositozun prognostik değeri ve klinikopatolojik önemini belirlemeyi amaçladık.

## Hastalar ve Yöntem

Ocak 2002 ile Eylül 2005 tarihleri arasında kliniğimizde cerrahi olarak tedavi edilen 126 kolorektal kanserli hastanın kayıtları incelendi.

Tüm hastaların tanıları histolojik olarak doğrulandı. İncelemelerde trombosit sayısı, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, seroza invazyonu, lenf düğümü metastazi, tümör invazyon derinliği, takip sürecinde gelişen mortalite göz önüne alındı

Trombosit seviyesini etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Trombosit normal değeri 140.000-400.000/ mm<sup>3</sup> olarak kabul edildi. 400.001/ mm<sup>3</sup> ve üzeri değerler ise trombositoz olarak kabul edildi. Kan örnekleri tanı sırasında veya sonrasında alındı. Cerrahi girişim sonrası, tüm hastalar TNM (tümör-lenf düğümü-metastaz) patolojik değerlendirme sistemine göre sınıflandı (14).

İstatistiksel analizlerde ki-kare ve Spearman's rho testleri kullanıldı. p< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, KAYSERİ

Dr. Alper AKCAN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.  
38039 / KAYSERİ  
Tel.: (0533) 743 03 57 Faks: (0352) 437 52 73  
e-posta: acakkan@erciyes.edu.tr

**Tablo 1:** Trombosit sayıları ile patolojik verilerin karşılaştırılması

Değişken	Trombosit sayısı < 400.000	Trombosit sayısı > 400.001	P
Diferansiasyon (İyi / Kötü)	60/12	42/12	0.57
Lenf düğümü metastazı (Pozitif / Negatif)	31/41	24/30	0.97
Seroza invazyonu (Pozitif / Negatif)	33/43	22/28	0.90
Tümör boyutu (cm)	5.5	6.5	0.63

**Tablo 2:** Olgularda mortalite durumuna göre trombositoz dağılımı.

	Trombositozu olan hasta sayısı		Trombositozu olmayan hasta sayısı		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ölen hasta sayısı	22	75.9	7	24.1	29	100
Ölmeyen hasta sayısı	32	33.0	65	67.0	97	100
Toplam hasta sayısı	54	42.8	72	57.2	126	100

## Bulgular

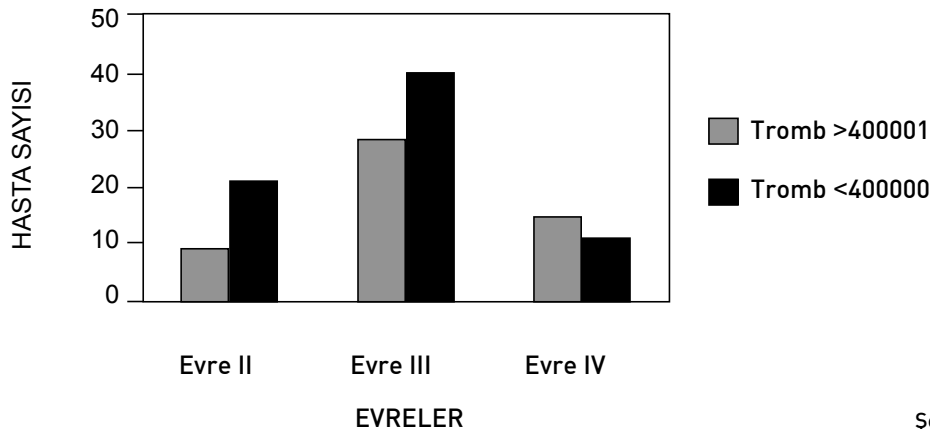
Hastaların yaş ortalaması 60.5 (27-92) idi. Çalışmaya alınan hastaların 85'i erkek, 41'i kadındı. Tedavi öncesi ortalama trombosit sayısı 380.000/

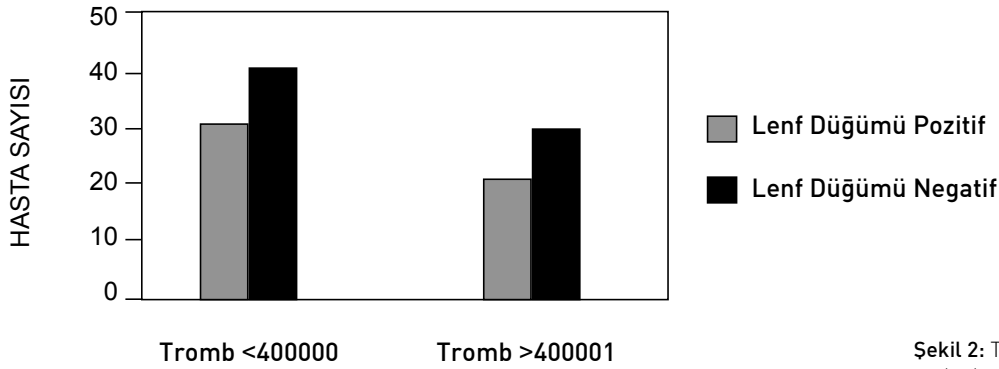
mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Trombositoz 126 hastadan 54'ünde görüldü (%42.8). Trombosit sayısı ile patolojik bulgular arasındaki ilişki Tablo 1'de belirtildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda

en sıklıkla hipertansiyon, kalp yetmezliği, diabetes mellitus ve solunum sorunlarına rastlandı. Cerrahi girişim sonrası ortalama takip süresi 18,9 ay (1-65 ay) idi. Trombositozlu 23 (%42.5) hastada ameliyat sonrası trombosit değerleri normal seviyeye gerilerken 31 hastada (%57,5) trombositoz devam etti. Trombositozu devam eden hastaların çoğunluğunda tümör ileri evredeydi ve bu olguların ancak yarısında radikal cerrahi girişim yapılabilirdi. Tümör evresi ile trombositoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Spearman rho = -0.016, p = 0.235) (Şekil 1). Ameliyat öncesi dönemde trombosit seviyeleri normal bulunan 7 hastada (% 9,7) cerrahi girişim sonrasında trombositoz gelişti, bu hastaların tümü 3. ya da 4. evredeki olgulardı.

Trombositozu olan ve olmayan hastalar lenf düğümü tutulumu ve serozal invazyon yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil 2, Şekil 3).

Serimizde en sıklıkla rastlanan komplikasyonlar yara enfeksiyonu ve akciğer sorunları idi. Mortalite oranı %23 (29 hasta) olup kaybedilen olguların %75,8'inde (22 hasta) trombositoz saptandı. Ölen ve ölmeyen olgular-

**Şekil 1:** Trombosit sayısı ile kanser evresi ilişkisi



Şekil 2: Trombosit sayısı ile lenf düğümü metastazı ilişkisi

da trombositoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 2,  $p=0.0001$ ). Takip süresince gözlenen en sık ölüm nedeni ileri evre kanser ve buna bağlı çoğul organ yetmezliği ve sepsis (25 hasta) iken, 4 hasta kardiyak nedenlerle kaybedildi.

### Tartışma

Trombositoz ve habis tümörler arasındaki ilişki yüzyılı aşan süredir bilinmektedir (12). Literatürde akciğer, böbrek, özofagus, mide ve kolon kanserlerinde trombositoz gelişimi hakkında bir çok çalışma vardır (3,13-15). Değişik habis tümör tiplerinde trombosit sayısındaki artış gözlenmektedir; bronş kökenli kanserlerde bu oran %13-60, kolon kanserlerinde %33, jinekolojik kanserlerde %9.5-38, böbrek kaynaklı kanserlerde %56,8 ve mide kanserlerinde %11,4 olarak belirtilmiştir (1,3,5,7,8,16-18).

Habis tümörlere eşlik eden trombositozun patogenezi tam olarak açıklanamamasına karşın, tümörlerin kemik iliğini uyarısı ya da salgılanan hümmoral maddelerin etkisi ile olabilir (13). Trombosit sayısındaki bu artış trombositler ile kanser hücreleri arasındaki etkileşim sonucu meydana gelebilir. Bu ilişki habis hastalıklarda daha sık görülen tromboembolik komplikasyonların oluşum mekanizmasının da bir parçası olabilir. Çalış-

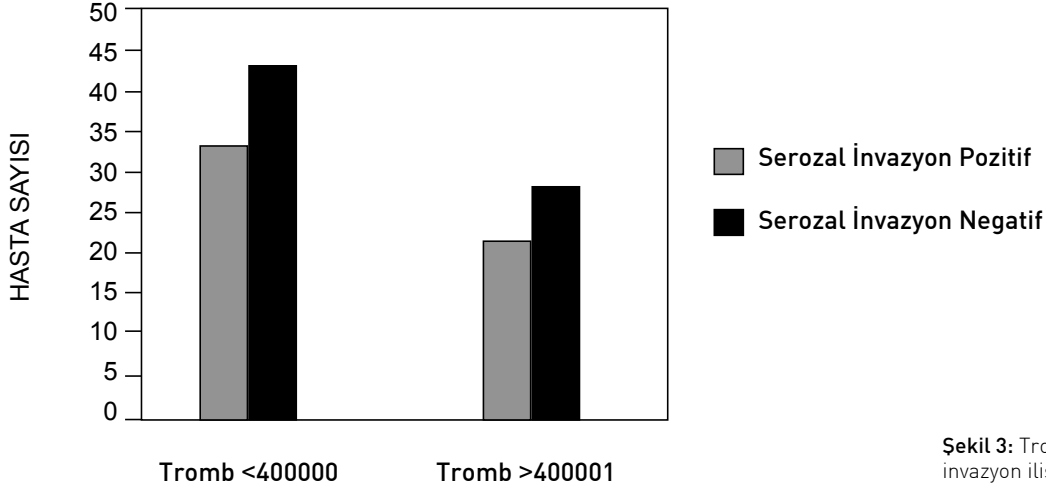
mamızda gözlediğimiz, trombositozlu hastalarda radikal girişimler sonrası trombosit sayısının azalması ve normal değerlerine gerilemesi bulgusu bu varsayımı destekleyebilir.

Çeşitli çalışmalarda sağlıklı gönüllüler ile kanser hastaları karşılaştırıldığında, trombositlerin içerdiği vasküler endotelial büyüme faktörlerinde daha belirgin artış saptanmıştır (19-20). Trombositler vasküler endotelial büyüme faktörü dışında bir çok anjiyogenik faktörleri, trombosit kaynaklı endotelial hücre büyüme faktörünü, transforming growth faktör- $\beta$ 'yı, hepatosit büyüme faktörünü, trombospondin ve endostatin gibi inhibitörleri salgılayabilirler (21-22).

Ek olarak, damar duvarı hasarı, IL-1, IL-6 ve makrofaj koloni stimulan faktörü (MCSF) trombositoz patogenezinde önemli rol oynayabilirler (23-25). Bu faktörlerin üretimi habis hastalığa bağlı olarak konakçı cevabı ile sitokinlerin uyardığı kemik iliğini de içeren bir çok olayın sonucu olup, tümörün eşlik ettiği trombositoz ile ilişkilidir. Bu hümmoral faktörlerin etkisi ile pıhtılaşma sistemindeki aktivasyon sonrası pankreas kanserli her dört olgudan birinde pıhtı oluştuğu ve bununla ilişkili pulmoner emboli ve derin ven trombozunun pankreas kanserlerinde diğer kanser tiplerinden daha sık görüldüğü bildirilmek-

tedir (22). Pankreas kanserli hastalarda tüm tromboembolik hastalıkların sıklığı %17 ile %57 arasında değişirken pankreas cerrahisi sonrası %3.85 olguda pulmoner emboli saptanmıştır (26,27). Bunun yanı sıra yaygın damar içi pıhtılaşma, portal ven trombozu ve arteriyel tromboemboliler gibi diğer tromboembolik hastalıklar da daha sık görülmektedir (26).

Trombositler tümör hücrelerini konakçı immün sisteminden bir kalkan gibi korumaktadırlar (28,29). Ek olarak trombositler metastaz gelişiminde önemli rol oynarlar. Çalışmamızda, hastalarımızın %42.8'inde trombositoz görüldü ve bu literatürde saptanan en yüksek orandı. Trombosit yüksekliğinin nedeni olgularımızın çoğunun ileri evrede başvuran hastalar olması ile açıklanabilir. Evre II hasta grubunda trombositoz oranı %32,2 idi. Bu oran evre III hastalarda %42, evre IV hastalarda ise %57,7 olarak bulundu (Tablo 1). Evrenin yükselmesi ile trombositoz oranı da yükseldi, ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 1) ( $p>0.05$ ). Monreal ve ark. (4) çalışmalarında tümör evresi, ameliyat öncesi yüksek trombosit düzeyi ve hasta yaşının mortalite için bağımsız prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Benzer sonuçlar mide, pankreas ve özofagus kanserleri için belirtilmiştir (8-11). İleri evre tümör-



Şekil 3: Trombosit sayısı ile serozal invazyon ilişkisi

lerde karaciğer metastazları trombositoz nedeni olabilir. Karaciğer trombopoietin (TPO) üretiminin olduğu temel organdır (30). Sağlıklı kişilerde normal trombosit düzeylerinin sürdürülebilmesi için TPO sentezi ile hedef hücreler arasında bir geri bildirim mekanizması vardır. Karaciğer metastazlarının varlığında bu mekanizmanın bozulması trombositozun bir diğer nedeni olabilir.

Takip sürecinde ameliyat öncesi trombosit seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde, trombositoz saptanan grupta mortalite oranı yüksek idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.0001$ ). Trombositoz hücre invazyonunu ve metastazı artırarak mortalite üzerinde etkili olabilir.

#### Summary: Colorectal cancer and thrombocytosis

**Purpose:** The association of thrombocytosis with various malignancies has frequently been found. The aim of this study was to evaluate the relations between the platelet counts and colorectal cancer.

**Methods:** Platelet counts of 126 patients with colorectal cancer treated surgically between 2002 and 2005 were measured before surgery. Platelet counts  $>400.000/mm^3$  were considered as thrombocytosis. The relation between thrombocytosis and tumor size, histological type, lymph node metastasis, morbidity and mortality rates were also evaluated.

**Results:** Thrombocytosis was observed in 54 patients (42.8%). There was a linear correlation between the tumor stage and thrombocytosis but it was not statistically significant ( $p=0.15$ ). We have observed a statistically significant linear correlation between the mortality rate and thrombocytosis ( $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** Colorectal cancer associated with thrombocytosis has poor prognosis but the effect of thrombocytosis on morbidity, mortality and survival rate is not clear enough. Further evaluation with larger-prospective studies is warranted.

**Key Words:** Colorectal cancer, thrombocytosis, stage

Trombositoz ve habis hastalıklar arasındaki ilişki iyi bilinen bir durum olmasına karşın, kolorektal kanserlerle ilişkisi hakkında az sayıda veri bulunmaktadır. Çalışmamızda trombositoz saptanan kolorektal kanser olgularının ileri evrede olduğu ve kötü

prognoz ile birlikte bulunduğu görülmüştür. Bu sonuç trombositozun hem prognozu belirlemede klinik bir marker olarak kullanılabileceğini hem de ameliyat öncesi dönemde tedavisinin sağkalımı artırabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Silvis SE, Turkbas N, Doscherholmen A. Thrombocytosis in patients with lung cancer. JAMA, 1970; 211: 1852-3.
- Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. Cancer, 1992; 69: 2975-7.
- Symbas NP, Townsend MF, El-Galley, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. BJU Int, 2000; 86 :203-7.
- Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Francesc Julian J, et al. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer: a preliminary study. Thromb Haemost, 1998; 72: 916-8.
- Lavie O, Comerici G, Doras V, et al. Thrombocytosis in women with vulvar carcinoma. Gynecol Oncol, 1999; 72: 82-6.
- Poon RT, Fan S, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. J Clin Oncol, 2001; 19: 1207-25.
- Constantini V, Zacharski LR, Moritz TE, et al. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. Thromb Haemost, 1990; 64: 501-5.
- Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. Ann Surg Oncol, 2002; 9: 287-91.
- Schwarz RE, Keny H. Preoperative platelet count predicts survival after resection of perampullary adenocarcinoma. Hepatogastroenterology, 2001; 48 :1493-8.
- Suzuki K, Aiura K, Kitagou M, et al. Platelet counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. Hepatogastroenterology, 2004; 51: 847-53.
- Shimada H, Oohira G, Okazumi S, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. J Am Coll Surg, 2004; 198: 737-41.
- Riess L. Zur Pathologischen Anatomie des Blutes. Arch Anat Physiol Wissensch Med, 1872; 39: 237-49.
- Ascensao JL, Oken MM, Ewing SL, et al. Leukocytosis and large cell lung cancer. Cancer, 1987; 60: 903-5.

14. In: AJCC Cancer Staging Manual. Colon and Rectum. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002. p. 113-119.
15. Zeinet AG, Marth C, Muller HE, et al. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170: 549-54.
16. Gislason T, Nou E. Sedimentation rate, leukocytes, platelet count and haemoglobin in bronchial carcinoma: an epidemiological study. *Eur J Respir Dis*, 1985; 66: 141-46.
17. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*, 1996; 9: 1826-30.
18. Hefler L, Mayerhofer K, Leibman B, et al. Tumor anemia and thrombocytosis in patients with vulvar cancer. *Tumor Biol*, 2000; 21: 309-14.
19. Lee JK, Hong YJ, Han CJ, et al. Clinical usefulness of serum and plasma vascular endothelial growth factor in cancer patients: which is the optimal specimen? *Int J Oncol*, 2000; 17: 149-52.
20. Salven P, Orpana A, Joensuu H. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res*, 1999; 5: 487-91.
21. Ma L, Elliott SN, Cirino G, et al. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 6470-5.
22. Verheul Henk MW, Pinedo MH. The importance of platelet counts and their contents in cancer. *Clin Cancer Research*, 2003; 9: 3219-21.
23. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*, 1998; 77: 907-12.
24. Imai T, Koike K, Kubo T et al. Interleukin 6 supports human megakaryocytic proliferation and differentiation in vitro. *Blood*, 1991; 78: 1969-74.
25. Ramakrishnan S, Xu FJ, Brandt SJ et al. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor by human ovarian and breast cancer cell lines. *J Clin Invest*, 1989; 83: 921-6.
26. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol*, 2004; 5: 655-63.
27. Sakon M, Kakkar A, Ikeda M et al. Current status of pulmonary embolism in general surgery in Japan. *Surg Today*, 2004; 34: 805-10.
28. Karpothin S, Pearlstein E. Role of platelets in tumor cell metastasis. *Ann Intern Med*, 1981; 95: 636-41.
29. Nakazaki H. Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer. *Cancer*, 1992; 70: 709-13.
30. Jelkman W. The role of the liver in the production of thrombopoietin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001; 13: 791-801.