



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MALİGN OVER TÜMÖRLERİNDE PREOPERATİF
TROMBOSİTOZUN PROGNOSTİK ÖNEMİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Ali İrfan Güzel

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Umur Kuyumcuoğlu

DİYARBAKIR

2009

TEZ ONAY VE KABUL SAYFASI

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN...HAJTALILAL...yr. DOĞUM

ANABI İM DALI BAŞKANLIĞI

20.11.1965 tarihinde Kocaeli Hast. ve Dış Tanı Bilim Dalında Tıp'ta Uzmanlık Tezliği üzerine uzmanlık eğitimi başlayan Dr. Ali İhsan SÜRELİ'ne yitirdiği öğrenci Tamerhan'ın Proje ve Tez konulu uzmanlık tezi, Tıp'ta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

TTZ SAVUNMA TARİHİ: 31.9.2009.

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ[illegible]

Prof. Dr. Talip GÖL
D.O.T.F. Kadın Hast. ve
Doğum A.B.D.
Op. No.: E 08640

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Prof. Dr. Umur Kuyumcuoğlu, Prof. Dr. Talip GÜL, Doç. Dr. Ahmet Yalınkaya, Yrd. Doç Dr. Nurten Akdeniz, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Kale, Yrd. Doç. Dr. Mahmut Erdemoğlu, Yrd. Doç. Dr. M. Sıddık Evsen, birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara ve bu çalışmada istatistik konusunda hiçbir yardımı esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Günay Saka'ya teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Güzel Aİ, Malign Over Tümörlerinde Preoperatif Trombositozun Prognostik Öneminin İncelenmesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2009.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal over kanserleri, prognostik faktörler

Over kanseri, kadınlarda en sık görülen beşinci kanser olmakla birlikte, jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, jinekolojik kanserlerin ise %25'ini oluşturur. Malign tümörlerde trombositoz ve prognostik önemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Jinekolojik kanserlerde de trombositoz görülebilmektedir. Bu hastalarda saptanan preoperatif trombositozun; ileri evre hastalık, suboptimal sitoredüksiyon ve kötü yaşam süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda amacımız malign over tümörlü hastalarda preoperatif trombositozun prognostik değerini araştırmaktır. Araştırma, 2005 ile 2009 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde malign over tümörü tanısı alan hastalarla yapıldı. Hastalar trombositozu olanlar (Grup 1) ve olmayanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri bakımından fark saptanmadı. Grup 1 hastalarda CA 125 düzeyi, ileri evre ve asit miktarı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Sonuç olarak, malign over tümörlü hastalarda preoperatif trombositozun bulunması, hastalığın ileri evre ve kötü prognozlu olması açısından yol gösterici olmalıdır.

SUMMARY

Güzel Aİ, Evaluation of Prognostic Significance of Pre-operative Thrombocytosis in Malign Ovarian Tumours, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Diyarbakir, 2009.

Key Words: Epithelial ovarian cancers, prognostic factors, survival analysis.

Ovarian cancer, beside the fifth cancer in women, is the second most seen and most lethal cancer among the gynecological cancer. Ovarian cancer composes 4% of all cancer and 25% of the gynecological cancer in women. Many studies has been made to evaluate the prognostic significance of thrombocytosis in malign tumors. Thrombocytosis can also be seen in malign gynecological cancers. In these cases preoperative thrombocytosis is associated with; advanced stage disease, suboptimal cytoreduction and poor survival time. We aimed to evaluate the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in malign ovarian tumor. The study performed in Dicle University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between 2005 and 2009. The cases divided into two groups according to thrombocyte count. (Group1; >400, Group 2 <400). No differences found about the demographic characteristics of the cases. In group 1 cases, higher CA 125 levels, advanced stage and more ascites level found and this was statistically significant. In conclusion, the presence of preoperative thrombocytosis leads to advanced stage disease and poor prognosis in malign ovarian tumor.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAY VE KABUL SAYFASI.....	2
TEŞEKKÜR	3
ÖZET.....	4
SUMMARY.....	5
İÇİNDEKİLER	6
SİMGELER VE KISALTMALAR	7
TABLolar	8
1.GİRİŞ	9
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1.Malign over tümörlerinde patolojik sınıflama.....	10
2.2 Over Tümörlerinde Tanı.....	14
2.3 Malign over tümörlerinde risk faktörleri	15
2.4 Malign over tümörlerinde tarama.....	16
2.5 Malign tümörlerde trombositoz.....	17
3.MATERYAL METOD.....	19
4.BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇ.....	31
7.KAYNAKLAR	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

SLL : Second look laparotomi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

LDH: Laktat Dehidrogenaz,

CA 125: Cancer Antijen 125

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

GM-CSF: Granulosit makrofaj koloni stimülatıng factor

G-CSF: Granulosit –koloni stimülatıng faktör

M-CSF: Makrofaj koloni stimülatıng faktör

IL 1: Interlökin 1

USG : Ultrasonografi

CT : computerize tomografi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

PET CT: Pozitron emisyon tomografi

AST: Aspartateaminotransferse

ALT: Alanin aminotransferase

CEA: Cancer embriyonik antijen

TABLOLAR

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa
Tablo 1	Malign Over tümörlerinde FIGO evrelemesi	13
Tablo 2	Malign over tümörlerinde histopatolojik dağılımı	14
Tablo 3	Malign Over tümörlerinde semptomlar	14
Tablo 4	Malign over tümörlerinde tanı anındaki evre	15
Tablo 5	Over kanserinde risk faktörleri	15
Tablo 6	Etkin bir tarama yönteminin özellikleri	16
Tablo 7	Yaşa göre hasta dağılımı	20
Tablo 8	Hastaların paritetlerine göre dağılımı	20
Tablo 9	Hastaların tanı anındaki şikâyetleri	21
Tablo 10	Hastaların trombosit sayıları, tümör markerları ve biokimyasal değerleri	22
Tablo 11	Hastaların frozen section sonuçları	23
Tablo 12	Hastaların post operatif patoloji sonuçları	24
Tablo 13	Hastaların evreleri	25
Tablo 14	Hastaların gradeleri	25
Tablo 15	Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması	26
Tablo 16	Gruplar arası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 17	Gruplar arası evre, grade ve asit karşılaştırılması	27

GİRİŞ

Over kanseri, kadınlarda en sık görülen beşinci kanserdir. Jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekle birlikte, kadınlarda jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir (1,2). Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, jinekolojik kanserlerin ise %25'ini oluşturur (1). Jinekolojik kanserlerin görülme sıklığı ayrıca ülkeden ülkeye değişmektedir. Serviks kanseri Japonya, Hindistan, Brezilya gibi ülkelerde en sık görülen kanser türü olmakla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İsviçre, Kanada gibi ülkelerde uterus ve korpus kanserleri daha sık görülmektedir. Kuzey Amerika, Okyanusya ve Avrupa'da ise insidans olarak over kanseri daha ön sıralardadır (3). 2002 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanan verilere göre, Türkiye'de jinekolojik kanser türleri; 1074 olgu ve 3,14 insidans ile over kanseri en sık, 708 olgu ve 2,07 insidans ile serviks kanseri ikinci sıklıkta, 687 olgu ve 2,01 insidans ile uterus korpus kanseri üçüncü sıklıkta ve 687 olgu ve 1,23 insidans ile uterus kanseri dördüncü sıklıkta görülmektedir (4).

Over kanserinde, kliniğin sinsi seyretmesi nedeniyle vakaların erken tanı alması nadiren mümkündür. Hastaların büyük bir kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır. Hastalık tespit edildiğinde tedavi yaklaşımı tüm hastaların cerrahi olarak evrelendirilmesi ve gerekiyorsa sitoredüktif cerrahi girişimlerin aynı sırada yapılmasıdır. İleri evre olan hastalarda cerrahi ardından kombine kemoterapi uygulanması bugün için standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Erken menarş, geç menopoz, infertilite, nulliparite önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini % 10 azalttığı tahmin edilmektedir (5). Prognostik faktörler arasında yaş, gravida, parite, menopozal durum, preoperatif trombositoz, albumin, laktat dehidrogenaz (LDH), cancer antijen 125(CA 125), tümör evresi, grade ve histolojisi, sitolojik bulgular, asit varlığı, post-operatif rezidüel hastalık ve ikincil bakış laparatomisi (SLL) gibi faktörler bulunmaktadır. Malign over tümörlerinde bu prognostik faktörlerin bilinmesi, hastalığın tedavisi ve takibinde son derece önemlidir.

Bu çalışmada amacımız; malign over tümörü olan hastalarda görülen preoperatif trombositozun prognostik öneminin retrospektif olarak incelenmesidir.

GENEL BİLGİLER

Malign over tümörleri, genital tümörler arasında ölümcül olma oranı en yüksek olan hastalık grubudur. Hayat boyu bir kadının over kanseri geliştirme riskinin %1,5 olduğu bilinmektedir. Malign over tümörlerinde, gerek tarama yönteminin olmaması, semptomların non spesifik olması nedeni ile hastaların %75'i başvuru anında ileri evre tümöre sahiptir. Son yıllarda cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve kemoterapötik ajanlarda sağlanan ilerlemeler sonrasında over kanserlerinde yaşam oranları bir miktar artmış olsa da, beş yıllık yaşam oranları halen istenilen düzeylerde değildir. Günümüzde over kanseri tanısı alan bir hastadan beklenen beş yıllık yaşam oranı kabaca %45'ler civarındadır. Ancak bu oran değişik prognostik faktörlere bağlı olarak %15 ile %95 arasında değişmektedir (6,7). Bu prognostik faktörler arasında yaş, gravida, parite, menopozal durum, preoperatif trombositoz, albumin, LDH, CA 125, tümör evresi (Tablo 1), grade ve histolojisi, sitolojik bulgular, asit varlığı, post-operatif rezidüel hastalık ve SLL gibi faktörler bulunmaktadır. Malign over tümörlerinde bu prognostik faktörlerin bilinmesi, hastalığın tedavisi ve takibinde son derece önemlidir.

Malign over tümörlerinin % 80-90'ını epitelial over tümörleri oluşturur. Bunların yaklaşık yarısı da seröz tümörlerdir. Diğer epitelial over tümörleri de azalan sıklık sırasına göre endometrioid karsinom (%10-20), müsinöz karsinom (%7-15), indiferansiye karsinom (%5-15) ve berrak hücreli karsinomdur (%5-10). (Tablo 2).

Malign Over Tümörlerinde Patolojik Sınıflama

1 - Çölomik Epitelyumdan Kaynaklananlar

- A- Seröz Karsinom
- B- Müsinöz Karsinom
- C- Endometrioid Karsinom
- D- Clear-Cell Karsinom
- E- Brenner Tümörü
- F- Transisyonel Hücreli Karsinom
- G- İndiferansiye Karsinom
- H- Mikst Tümör

2 - Germ Hücrelerinden Kaynaklananlar

- A- Disgerminom
- B- Teratom
 - I- İmmatur Teratom
 - II- Matur Teratom
 - a- Solid
 - b- Kistik
 - Dermoid kist (matür kistik teratom)
 - Maling transformasyonlu dermoid kist
- III- Monodermal ve ileri derecede özelleşmiş
 - a- Struma ovarii
 - b- Struma ovarii ve karsinoid
 - c- Diğer
- C- Endodermal Sinüs Tümörü
- D- Embriyonel Karsinom
- E- Poliembriyoma
- F- Koryokarsinom
- E- Miks formlar

3 - Seks Kord Stromal Tümörler

- A- Granulosa stromal hücreli tümörler
 - Granulosa hücreli tümör
 - Tekoma fibroma grubu
- B- Sertoli-Leydig hücreli tümör
 - İyi diferansiye
 - Orta derecede diferansiye
 - Az diferansiye
 - Heterolog elemanlı
- C- Ginandroblastom

D- Unklasifiye

4 - Non-Spesifik Mezenkimden Kaynaklananlar

A- Sarkomlar

B- Lenfomalar

5 - Metastatik Tümörler

Tablo 1: Malign Over Tümörlerinde FIGO evrelemesi

Evre I	Büyüme sadece overlerde sınırlıdır
Evre Ia	Bir overde büyüme; malign hücre içeren asit yok, eksternal yüzeyde tümör yok, kapsül intakt
Evre Ib	Her iki overde büyüme; malign hücre içeren asit yok, dış yüzeyde tümör yok, kapsül intakt
Evre Ic	Tümör Ia veya Ib’de ancak bir veya iki overin yüzeyinde tümör mevcut veya kapsül rüptüre olmuş veya malign hücre içeren asit mevcut veya pozitif peritoneal yıkama
Evre II	Bir veya her iki overi içine alan tutulum yanı sıra pelvik yayılımı vardır
Evre IIa	Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya metastaz vardır
Evre IIb	Diğer pelvik dokulara yayılım vardır
Evre IIc	Tümör IIa veya IIb’de ancak bir veya iki overin yüzeyinde tümör mevcut veya kapsül rüptüre olmuş veya malign hücre içeren asit mevcut veya pozitif peritoneal yıkama
Evre III	Tümör bir veya iki overde; pelvis dışında peritoneal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodları. Yüzeyel karaciğer metastazları Evre III’dür. Tümör gerçek pelvisde sınırlıdır, fakat ince barsak ve omentumda histolojik olarak kanıtlanmış malign yayılım mevcuttur
Evre IIIa	Tümör büyük oranda gerçek pelviste sınırlı ve lenf nodu yok ancak histolojik olarak kanıtlanmış abdominoperitoneal yüzeylere yayılım mevcut.
Evre IIIb	Tümör bir veya iki overde, abdomende 2 cm’yi geçmeyen histolojik olarak kanıtlanmış implantlar, nodlar negatiftir
Evre IIIc	2 cm’den büyük abdominal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal inguinal lenf nodları
Evre IV	Uzak metastaz, plevral efüzyonda pozitif sitoloji varsa parenkimal karaciğer metastazı

Tablo 2: Malign over tümörlerinde histopatolojik dağılım

Histopatolojik Tip	%
Seröz Karsinom	%40-50
Musinöz Karsinom	% 7-15
Endometrioid Karsinom	% 10-20
İndiferansiye Karsinom	% 5-15
Berrak Hücreli Karsinom	% 5-10

Over Tümörlerinde Tanı

Semptomlar

Erken dönem over kanserlerinin çok az semptom verdiği bilinmektedir. Evre I ve II over kanser hastalarında en sık şikâyetler karın şişliği veya ağrısı, hazımsızlık, idrar sıklığı ve konstipasyondur. Bu semptomların bir çoğunun non spesifik olması nedeniyle bu şikâyetlerin over kanseri ile beraber olabileceği dikkate alınmamıştır. İleri evre hastalıkta şikâyetler, genelde asit ve barsak metastazlarına bağlıdır. Bu semptomlar genellikle abdominal şişkinlik, konstipasyon, bulantı, erken tokluk hissi, yorgunluk ve kilo kaybıdır (Tablo 3). Hastalar tanı anında genellikle ileri evrededir (Tablo 4).

Tablo 3: Malign Over Tümörlerinde Semptomlar

Semptomlar	%
Karında Gerginlik-Ağrı	% 50
Karında şişme	% 50
Gastrointestinal Semptomlar	% 20
Üriner Semptomlar	% 15
Anormal Vaginal Kanama	% 15
Kilo Kaybı	% 15

Tablo 4: Malign over tümörlerinde tanı anındaki evre

Evre	%
Evre I	% 25-27
Evre II	% 17-29
Evre III	% 27-40
Evre IV	%17-19

Malign Over Tümörlerinde Risk Faktörleri

Over kanserinin gerçek nedeni belli değildir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar sonucunda risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler başlıca çevresel, endokrin, genetik ve diğer faktörler olarak sınıflanabilir (Tablo 5) (8).

Tablo 5: Over Kanserinde Risk Faktörleri

<u>Over Kanseri riskini Arttıran Faktörler</u> • Yaş • Irk • Nulliparite • İnfertilite • Genetik • Meme ve Endometrium Kanseri Öyküsü
<u>Over Kanseri riskini Azaltan Faktörler</u> • Doğum (bir veya daha fazla) • Kombine tip oral kontraseptif kullanımı • Emzirme
<u>Sonuçları henüz berraklaşmayan faktörler</u> • Talk, asbestoz • Fertilite ilaçları (ovulasyon indüksiyonu) • Postmenopozal estrogen kullanımı • Menarş –menopoz yaşları • Tubal ligasyon ve histerektomi • Diyet: Hayvansal yağ kullanımı, laktoz intoleransı • Kahve ve alkol tüketimi • Viral enfeksiyonlar • Safra, tiroid hastalıkları

Malign Over Tümörlerinde Tarama

Over kanserinde tarama yöntemleri serviks kanserindeki gibi güvenli ve yeterli değildir. Etkin bir tarama (screening) yönteminin özellikleri tablo 6’da belirtilmiştir. Bu çerçevede içerisinde over kanserinde tarama yöntemleri pelvik muayene, transvaginal ultrasonografik inceleme ve tümör belirteçleridir. Yıllık pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı 1/10.000’dir. Tümör belirteçlerinden özellikle CA 125 taramada kullanılır. CA 125 OC 125 monoklonal antikor ile tanınan, büyük molekül ağırlıklı, glikoprotein yapısında bir yüzey antijenidir. Malign over tümörlerinde % 80 yüksek olup, müsinöz tipte negatif olabilir. Erken evrede % 50 yüksek olur. Evrenin ilerlemesi ile bu oran yükselir. Ancak CA 125 endometriosis, gebelik, infeksiyonlar, benign jinekolojik hadiseler, karaciğer ve pankreas hastalıklarında da yükselebilir. CA 125 referans değerleri: 35 IU/mL; arama tarama için bir test olarak kullanılabilir. Tek başına kullanıldığında taranan 1000 olgunun 1 inde over kanseri tespit edilebilir. Transvaginal ultrasonografi, overlerin visualize edilmesi için en etkin görüntüleme yöntemidir. Postmenopozal dönemde, over volümünün 8 ml üzerinde olduğu durumlar, erken evre over kanseri için şüpheli olarak kabul edilirse, taranan 1000 olgunun 1 inde over kanseri yakalanabilir. Transabdominal ultrason günümüzde tarama için yetersiz kabul edilmektedir. Renkli doppler ultrason, özellikle tarama testlerinin şüpheli gördüğü olgularda benign ve malign olguların ayırımında kullanılır, neovaskülarizasyon ve düşük rezistif indeks malign neoplazilerde görülen özelliklerdendir (9).

Tablo 6: Etkin bir tarama yönteminin özellikleri

- Kolay uygulanabilmeli
- Güvenli olmalı
- Ucuz olmalı
- Noninvazif olmalı
- Hasta tarafından kolay kabullenilmeli
- Yüksek sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değeri olmalı

Malign Tümörlerde Trombositoz

Trombositoz, kanda trombositlerin yüksek olması durumudur; Reaktif (sekonder) veya primer (esansiyel) olabilir (esansiyel trombositoz myeloproliferatif bir hastalıktır). Genellikle asemptomatik olmasına rağmen, bazı hastalarda trombozise dönüşebilir. İnsanda, normal platelet değeri 1mm³'te 150.000-450.000 arasındadır. ($150-400 \times 10^9 / 1L$) Bu aralıklardan bir sapma kesin kes hastalık olduğu anlamına gelmez. Fakat bir milimetreküpte 750.000'den fazla ise ve bilhassa 1.000.000'dan fazla ise hastanın incelemeye alınması gerekir. Yüksek platelet seviyeleri mutlaka klinik bir problem olduğu anlamına gelmez ama yine de bu yüksek değerlerin ikincil bir prosesin sonucu olup olmadığını anlamak için hastanın tıbbi geçmişine de bakmak gerekir. Zira genellikle inflamasyon durumlarında platelet seviyeleri artar, çünkü inflamasyon durumları akut faz döneminde platelet üretiminin (yani thrombopoietin'in) ana stimulanıdır. Yüksek platelet değerleri polisitemi vera hastalığı (yüksek RBC sayısı) olanlarda da meydana gelebilir ve bu durumda ilaveten bir risk yaratmış olur. Trombositoz hastalarının çok azı eritromelalgia belirtileri göstermiştir (Yanma hissi ve soğuk ve/veya aspirin kullanımına bağlı olarak çıkıntılarda kırmızılık)

Trombositoz nedenlerini şu şekilde sınıflayabiliriz:

1. KLONAL TROMBOSİTOZ

Esansiyel (Primer) Trombositemi

Polisitemia Vera

Kronik Myeloid Lösemi

Miyelofibrozis

2. FAMILİYAL TROMBOSİTOZ

3. FİZYOLOJİK TROMBOSİTOZ

Egzersiz

Doğum

4. REAKTİF (SEKONDER) TROMBOSİTOZ

İnfeksiyon

Splenektomi
Hiposplenizm
Malign hastalıklar
Doku hasarı (travma, yanık, miyokard infarktüsü, vb.)
Kronik inflamatuvar hastalıklar
Akut kan kayıpları
Akut inflamasyon
Postoperatif dönem
Trombositopeniyi takip eden "rebound" trombositoz
Bazı ilaçlara yanıt olarak (vinkristin, epinefrin vb)
Demir eksikliği
Hemolitik anemi
Böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom

Malign tümörlerle trombositoz arasındaki ilişki, ilk olarak Reiss tarafından 1872 de rapor edilmiştir. Malign hastalıklarda, granulosit makrofaj koloni stimülatıng factor (GM-CSF), granulosit–koloni stimülatıng faktör (G-CSF), makrofaj koloni stimülatıng faktör (M-CSF), interlökin 1 (IL 1), IL 3, IL 4, IL 11, leukemia inhibitör faktör (LIF), eritropoietin ve trombopoietinin ratlarda ve insanlarda megakaryositleri stimüle ederek trombositoz yaptığı gösterilmiştir (10). Trombositoz, akciğer, böbrek, mide, meme, pankreas ve kolon kanseri gibi birçok solid tümörde saptanmıştır. Ayrıca serviks kanseri, vulvar kanser, endometrial kanser ve over kanseri gibi jinekolojik malignitelerde de trombositoz varlığı saptanmıştır (11). 183 epitelial over kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların % 22,4 ünde trombositoz saptanmıştır. Bu hastalarda saptanan preoperatif trombositozun; ileri evre hastalık, suboptimal sitoreduksiyon ve kötü yaşam süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (12).

MATERYAL METOD

Araştırma, 2005-2009 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, malign over tümörü tanısı alan hastalar üzerinde yapılmıştır. Retrospektif olarak, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı arşivlerindeki hasta dosyaları araştırılmıştır. Hasta kayıtlarından elde edilen telefon numaralarıyla 50 hastaya ulaşılmıştır. Hastaların tanı konulduktan veya opere edildikten sonra 31.07.2009 tarihine kadar olan sağkalım durumlarıyla ilgili olarak hasta veya hasta yakınlarından bilgi alınmıştır.

Hastaların yaşı, gravida, parite, abortus ve doğum sayıları, evlilik süreleri, tümör markerları, tam kan ve biokimya değerleri, ultrasonografi (USG), computerize tomografi (CT), magnetic resonans (MRI), pozitron emisyon tomografi (PET CT), intraoperatif frozen sonuçları, yapılan operasyon, post operatif patoloji sonuçları, evre ve gradeleri, kemoterapiler kaydedildi. Periferik kan sayımı venöz kan örneğinde, pıhtılaşmayı engellemek amacı ile EDTA lı tüpte Cell-Dyne Analyzer 3700 cihazı ile otomatik olarak yapılmıştır. Trombositoz, trombosit sayısının >400 K/UL olması olarak değerlendirildi ve hastalar trombositozu olanlar (Grup1) ve olmayanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Elde edilen veriler, SPSS 15,0 For Windows istatistik paket programı ile değerlendirilerek verilerin homojen olduğu tespit edildi. İstatistiksel analiz yöntemi olarak Independent Samples T-Test analizi, Ki kare ve Student's t test kullanıldı.

BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda takip edilmiş ve histopatolojik olarak over kanseri tanısı almış hastalardan 51'i çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların tanı yaşı 18-85 arasında olup ortalama tanı yaşı $48.78 \pm 11,4$ yıl olarak bulunmuştur. Hastaların yaşlara göre dağılımı incelendiğinde 41-50 yaş arası grup 15 hasta ile (%29.41) ile birinci sırada yer almaktadır (Tablo 7) .

Tablo 7: Hastaların yaşa göre dağılımı

Yaş	n=51	%
<20	5	9.80
21-30	3	5.88
31-40	5	9.80
41-50	15	29.41
51-60	12	23.52
61-70	7	13.85
71-80	2	3.92
81-90	2	3.92
Toplam	51	100

Hastaların ortalama gravida ve pariteleri 7.27 ± 1.27 ve 7.04 ± 1.09 dur. Hastaların 7 'si hiç evlenmemiş, virgin hastalardır (2 hasta grup 1 ve 5 hasta grup 2). Hastaların pariteleri değerlendirildiğinde hiç doğum yapmamış 11 hasta (%21,5), 1-3 arası doğum yapmış 4 hasta (%7.85), 4 ve üzerinde doğum yapmış 36 hasta (%70.65) saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların paritelerine göre dağılımı

Parite	n=51	%
0	11	21.5
1-3	4	7.85
≥ 4	36	70.65
Toplam	51	100

Hastaların tanı anındaki şikayetleri sırası ile; 26(%50.98) hastada karın şişliği, 23(%45.09) hastada karın ağrısı, 2(%3.93) hastada vaginal kanama olarak belirlenmiştir (Tablo 9). Hastaların kliniğimize yatış tanıları ise sırası ile pelvik kitle, asit etyoloji ?, over ca idi.

Tablo 9: Hastaların tanı anındaki şikâyetleri

Şikâyet	n=51	%
Karın şişliği	26	50.98
Karın ağrısı	23	45.09
Vaginal kanama	2	3.93

Hastaların ortalama CA 125 düzeyleri 587,66 $\pm$ 34,09 U/ml, CA 15-3 düzeyleri 50,845 $\pm$ 10,56 U/ml, AFP düzeyleri 2,86 $\pm$ 0,34 ng/ml, β hCG düzeyleri 12,209 $\pm$ 1,23 mIU/ml, CEA düzeyleri 12,693 $\pm$ 2,65 ng/ml, ALT düzeyleri 17,019 $\pm$ 4,54 IU/L, AST düzeyleri 18,343 $\pm$ 3,23 IU/L, LDH düzeyleri 174,15 $\pm$ 32,22 IU/L idi (Tablo 10).

Hastalara laparotomi yapılmış ve FIGO sınıflandırmasına göre evrelendirilmiştir. Orta hat median insizyon ile operasyonlar gerçekleştirilmiştir. Peritoneal yıkama sıvısından sitolojik inceleme için örnek alınmıştır. Diafragma alt yüzleri, karaciğer yüzeyi, ince ve kalın barsak, tüm intraabdominal organlar palpe edilerek şüpheli alanlardan biyopsi alınmış ve her iki over, tüpler, uterus ve omentum çıkarılabilen tümör dokusu ile beraber çıkarılmıştır. Retroperitoneal pelvik ve paraaortik lenf nodları disseke edilmiştir. 2 hastaya obezite nedeni ile subtotal histerektomi yapılmıştır. 2 hastaya da asit etiyo.? nedeni ile laparoskopi yapılmış ve biyopsi sonucu malign over tümörü gelmesi üzerine neoadjuvan kemoterapi verilmiştir. Toplam 27 hastaya postoperatif dönemde kemoterapi verilmiştir. 22 hastaya 6 kür cisplatin ve taxol, 3 hastaya 3 kür bleomisin, etoposide ve paklitaxel, 2 hastaya da neoadjuvan olarak 3 kür cisplatin ve taxol verilmiştir.

Tablo 10: Hastaların trombosit sayıları, tümör markerları ve biokimyasal değerleri

	Ortalama±SD	Aralık
Trombosit (K/UL)	401.54 ±42.46	142-424
CA 125 (U/ml)	587.66 ±34.09	< 35
CA 15-3 (U/ml)	50.845±10.56	<25
AFP (ng/ml)	2.86±0.34	<14
βHCG (mIU/ml)	12.209±1.23	<3
CEA (ng/ml)	12.693±2.65	<4.3
Alanin aminotransferase (ALT) (IU/L)	17.019±4.54	0-55
Aspartate aminotransferase (AST) (IU/L)	18.343±3.23	5-40
Lactic dehydrogenase (LDL) (IU/L)	174.15±32.22	125-243

Hastaların hepsine operasyon sırasında frozen section yapılmış olup sonuçları tablo 11 'da gösterilmiştir.

Tablo 11: Hastala operasyon esnasında gönderilen frozen section sonuçları

Frozen Sonucu	n=51	%
Malign	43	84.31
Seröz papiller over ca	4	7.84
Borderline over ca	3	5.88
Clear cell ca	1	1.97

Hastaların post operatif patoloji sonuçları: 33(% 64.7) hastada seröz papiller over ca, 4(%7.84) hastada borderline seröz kistadenom, 3 (%5.88) hastada disgerminom, 2(%3.92) hastada endometroid tip over ca, 2(%3.92) hastada granuloza hücreli tümör, 2(%3.92) hastada metastatik over ca, 1(%1.96) hastada borderline müsinöz tümör, 1(% 1.96) hastada clear cell over ca, 1(%1.96) hastada yolk sac tümörü, 1(% 1.96) hastada ise taşlı yüzük hücreli over ca şeklinde idi (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların post operatif patoloji sonuçları

Patoloji Sonucu	n=51	%
Seröz papiller over ca	33	64.7
Borderline seröz kistadenom	4	7.84
Disgerminom	3	5.88
Endometroid tip over ca	2	3.92
Granulosa hücreli tümör	2	3.92
Metastatik over ca	2	3.92
Borderline müsinöz tümör	1	1.96
Clear cell over ca	1	1.96
Yolk sac tümörü	1	1.96
Taşlı yüzük hücreli over ca	1	1.96

Hastaların 17 (%33.33)'sı evre 3c, 14(%27.45)'i evre 4, 9(%17.64) 'u evre 2, 4(%7.84)'ü evre 2c, 4(%7.84)'ü evre 3c, 2(%3.92) 'si evre 1 ve 1 (%1.96)'i evre 3b idi. (Tablo 13)

Tablo 13: Hastaların evrelerine göre dağılımı

Evre	n=51	%
Evre 3c	17	33.33
Evre 4	14	27.45
Evre 2	9	17.64
Evre 2c	4	7.84
Evre 3c	4	7.84
Evre 1	2	3.92
Evre 3b	1	1.96

Hastaların 24 (%47.05) 'ü grade 2, 20 (%39.21)'i grade 3 ve 7 (%13.74) grade 1 idi (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların grade'lerine göre dağılımı

Grade	n=51	%
Grade 2	24	47.05
Grade 3	20	39.21
Grade 1	7	13.74

Tablo 15: Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Trombosit <400 n=25	Trombosit >400 n=26	P
Yaş (yıl)	47.44±19,19	50.07±14.42	0.581
Gravida	6.00±4.76	6.53±3.93	0.661
Parite	5.68±4.74	6.19±3.53	0.663

Gruplar arası demografik özellikler karşılaştırıldı ve hastaların yaşları, gravida ve pariteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 16: Gruplararası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Trombosit <400 n=25	Trombosit >400 n=26	P
CA-125	469.04±84.334	701.73±67.12	0.014
CA 15-3	36.40±4.23	64.734±21.54	0.980
AFP	3.856±0.92	1.919±0.92	0.176
CEA	9.63±1.34	15.635±4.54	0.568
ALT	19.52±2.44	14.61±2.76	0.660
AST	19.32±3.22	20.88±4.33	0.654
LDH	129.054±32.24	275.08±39.54	0.569

Gruplararası laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. CA 125 değeri 2. grup hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.014$), diğer değerlerde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 17: Gruplararası evre, grade ve asit karşılaştırılması

	Trombosit <400 n=25	Trombosit >400 n=26	P
Evre 3 /4	16	20	0.046
Grade 2 /3	23	22	0.940
Asit	4	12	0.021

Gruplararası evre, grade ve asit miktarları karşılaştırıldı. Grup 1 hastalarda evre 3 ve 4 hastaların görülme sıklığı, grup 2 hastalardan daha fazla idi ve bu değer de istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.046$). Gruplararası hastaların gradeleri arasında fark saptanmadı. Asit miktarı değerlendirildiğinde, grup 1 hastalarda asit miktarı daha fazla idi ve bu değer de istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.021$).

TARTIŞMA

Over kanserleri, jinekolojik maligniteler arasında en öldürücü olan malignitelerdendir. Geç semptom vermeleri, semptomlarının non spesifik olması ve diğer birçok patolojide görülebilen semptomlar olması, semptom verdiğinde hastaların % 60 'ının ileri evrede olması, genellikle peri ve post menopozal dönemde görülmeleri nedenleri ile de ayrıca önem taşırlar (13).

Over kanserinin pik yaptığı yaşların genelde 60'lı yaşlar olduğu, yani postmenopozal dönemin hastalığı olduğu bildirilmiştir (14). Meroni ve ark, yaptığı çalışmada, over kanserli hastaların %85'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir(15). Scholz ve ark, Evre IV over kanserli hastaları incelemişler ve yaş ortalamasını 59,9 olarak bildirmişlerdir (16). Panici ve ark, yaptıkları çalışmada, ileri evre over kanserli hastalarda sistemik lenfadenektominin rolünü araştırdıkları çalışmada, hastaların yaş ortalaması 53 ile 56 arası bulunmuştur (17). Khoo ve ark, over kanserli hastalarda klinik, patolojik ve biyolojik parametrelerin prognostik önemini araştırdıkları bir çalışmada da hastaların % 83'ü 50 yaşından büyük olduğunu saptamıştır (18). Bu çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $48.78 \pm 11,4$ 'dür.

Olguların hastaneye başvuru semptomları değerlendirildiğinde, %98'inin farklı bir jinekolojik nedenle doktora başvurdukları ve sadece % 2 vakanın ise rutin kontrollerinde over kanseri saptandığı görülmüştür. Vine ve ark., çalışmalarında %12 hastanın rutin kontrollerinde over kanseri saptadıklarını vurgulamış, kalan vakaların ise bir şikayet üzerine doktora başvurduklarını belirtmiştir (19). Bizim çalışmamızda hastaların başvuru şikayetleri arasında karın şişliği %59.1 ile birinci sırayı almış, bunu %20.8 ile karın ağrısı izlemiştir. Vaginal kanama %8,7, kasık ağrısı ise %8,7 oranında saptanmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde Olson SH ve ark. karında dolgunluk, şişlik ve basınç hissini birinci şikayet olarak (%71) vurgulamış, ikinci sık şikayetin ise karın ağrısı olarak gözlendiğini (%52) belirtmişlerdir (20). Çalışmamızdaki en sık rastlanan karın şişliği ve karın ağrısı şikayetleri %79,9 oranında gözlenmiş olup, bunlar sıklıkla nonspesifik olarak değerlendirilmiştir.

Malign over tümörlü hastaların tanı anında genellikle ileri evrede olduğu literatürde bildirilmiştir (32) . Bizim çalışmamızda da hastaların % 70.58 'i ileri evrede idi. Bu bulgu da literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Trombositoz ile malign tümörler arasındaki ilişki iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Kanserde trombositozun artmış sitokin salınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sitokinler, Interleukin-6 (IL-6), IL-1, vascular endothelial growth factor (VEGF), macrophage colony stimulating factor (M-CSF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), and tumor necrosis factor α (TNF- α) olarak belirtilmiştir. Ayrıca kanserli hastalarda trombositozun morbidite ve mortaliteye neden olan hücre invazyonu ve metastazlara da neden olduğu bildirilmiştir (21).

Pedersen ve ark., akciğer kanseri olan hastalarda yaptıkları çalışmada trombositozu olan hastaların daha ileri evrede olduğunu, prognozlarının daha kötü olduğunu rapor etmişlerdir (22). Tüzel ve ark, renal hücreli kanserli hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında trombositozu olan hastaların kötü prognozla beraber olduğunu, aneminin daha fazla olduğunu ve kötü diferansiasyon gösterdiklerini belirtmişlerdir (23). Ikeda ve ark, gastrik karsinomalı hastalarla yaptıkları çalışmada; trombositozu olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğunu, daha derin invazyona sahip tümörlerinin olduğunu ve yaşam sürelerinin de daha düşük olduğunu belirtmiştir (24). Jonge ve ark, serviks kanserli hastalarda etnik köken ile trombosit sayısı ve tümör karakteristiği arasında fark olup olmadığını belirlemek için yaptıkları çalışmada, trombositozu olan hastalardan zenci olanlarda daha ileri evre hastalık olduğunu ve prognozun daha kötü olduğunu ortaya koymuşlardır (25). Levin ve Conley, 1964 yılında yaptıkları çalışmada inoperable kanser hastalarının %40'dan fazlasında trombosit sayısının $>400 \times 10^9 / l$ olduğunu belirtmiştir (26). Nash ve ark, trombosit sayısının artışı ile malign hastalıklarda metastaz oranında artma olduğunu ve antitrombotik ajanlar ve düşük trombosit sayısının ise bu oranı azalttığını belirtmişlerdir (27). Ziemet ve ark, epitelyal overyan kanseri olan 130 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, trombositozu olan hastalarda evrenin daha ileri olduğunu, serum CA 125 değerlerinin daha yüksek olduğunu, daha ileri derecede asit olduğunu belirtmişlerdir (28). Menczer ve ark, retrospektif olarak invaziv epitelyal over kanseri olan 70 hastayı karşılaştırmış, ve trombosit sayısı yüksek olan hastalarda prognozun kötü olduğunu, evrenin daha ileri olduğunu ve yaşam süresinin daha kısa olduğunu belirtmişlerdir (29). Li ve ark, epitelyal over kanserli 183 hastaya değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızda trombositoz insidansı %22.4 olarak rapor edilmiş ve trombositozu olan hastaların ileri evre, yüksek grade olduğunu, daha fazla lenf nodu metastazı olduğunu ve asit miktarının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (12). Friebe ve ark, retrospektif olarak malign over tümörü olan 31 kadını değerlendirmiş ve trombositozu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek CA 125 değerleri

olduğunu belirtmiştir (30). Soonthornthum ve ark, ileri evre over kanseri olan ve trombositoz insidansının %56.7 olduğu 120 hastayı kapsayan bir çalışma yapmışlar ve bu hastalarda daha yüksek CA 125 değeri, daha fazla asit ve daha kötü prognoz olduğunu saptamışlardır (31). Bozkurt ve ark, çalışmalarında, malign epitelyal over tümörlü 37 hastayı operasyon sonrasında izlemiş ve SLL sonuçlarını incelemişlerdir. Preoperatif yüksek trombosit sayısı olan hastalarda hastalığın progresif olduğunu, prognozun daha kötü olduğunu ve SLL sonuçlarının pozitif olduğunu bildirmişlerdir (11).

Bizim çalışmamızda gruplar arası CA 125 değerleri farklı bulundu. Grup 1 hastalarda CA 125 düzeyi Grup 2 hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur, bu bulgu da ilgili literatürler ile uyumludur (28,30). Hastaların evre ve grade'lerini karşılaştırdığımız da ise, gruplar arasında grade açısından fark olmadığı ancak Grup 1 hastalarda ileri evre hastaların fazla olduğunu saptadık. Bu bulguda daha önce rapor edilen çalışmalarla benzerdir (12,28,29). Soonthornthum ve ark, yaptıkları çalışmada trombositozu olan hastalarda daha fazla asit saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da Grup 1 hastalarda asit saptanan hasta sayısı daha fazla idi (31).

SONUC

Malign over tümörleri, jinekoloji onkolojide halen en önemli hastalık grubunu oluşturmaktadır. Hayat boyu bir kadının over kanseri geliştirme riskinin %1,5 olduğu bilinmektedir. Malign over tümörlerinde, gerek tarama yönteminin olmaması, semptomların non spesifik olması nedeni ile hastaların %75'i başvuru anında ileri evre tümöre sahiptir. Son yıllarda cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve kemoterapötik ajanlarda sağlanan ilerlemeler sonrasında over kanserlerinde yaşam oranları bir miktar artmış olsa da, beş yıllık yaşam oranları halen istenilen düzeylerde değildir. Etkin bir tarama yönteminin olmaması ve olguların genellikle ileri evrede saptanmaları nedeni ile halen en öldürücü jinekolojik kanser olma özelliğini sürdürmektedir.

Over kanserinde tarama yöntemleri serviks kanserindeki gibi güvenli ve yeterli değildir. Etkin bir tarama (screening) yönteminin özellikleri tablo 6'da belirtilmiştir. Bu çerçeve içerisinde over kanserinde tarama yöntemleri pelvik muayene, transvaginal ultrasonografik inceleme ve tümör belirteçleridir. Yıllık pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı 1/10.000'dir. Transvaginal ultrasonografi, overlerin visualize edilmesi için en etkin görüntüleme yöntemidir. Postmenopozal dönemde, over volümünün 8 ml üzerinde olduğu durumlar, erken evre over kanseri için şüpheli olarak kabul edilirse, taranan 1000 olgunun 1 inde over kanseri yakalanabilir. Rutin pelvik muayene, ancak çok az sayıdaki asemptomatik vakada over kanseri tanısını düşündürebilir. Serviks ve endometrium da gerek primer odak gerekse de metastazlar açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Malign tümörlerle trombositoz arasındaki ilişki, ilk olarak Reiss tarafından 1872 de rapor edilmiştir. Trombositoz, akciğer, böbrek, mide, meme, pankreas ve kolon kanseri gibi birçok solid tümörde ve ayrıca serviks kanseri, vulvar kanser, endometrial kanser ve over kanseri gibi jinekolojik malignitelerde de trombositoz varlığı saptanmıştır. Bu yüzden çalışmamızda malign over tümörlü hastalarda preoperatif trombositozun prognoz üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda preoperatif trombositozu olan olgularımızın, CA 125 düzeyleri daha yüksek ($p=0.014$), daha ileri evre ($p=0.046$) ve daha fazla asit ($p=0.021$) olduğunu saptadık. Bu bulgulara preoperatif trombositozun malign over tümörlü hastalarda kötü prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7-33
2. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:73-79
3. Statistics for cancer 2006, [online]. [http:// www.cancer.org/docroot/](http://www.cancer.org/docroot/) [12/06/2006]
4. Kanser Vakalarının Yasa ve Cinsiyete göre Dağılımı (2002), [online]. <http://www.saglik.gov.tr/default?sayfadetay&id=1318>[12.06.2006].
5. Ayhan A, Dursun P. Epitelyal over kanserleri In: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A eds, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. İstanbul: Güneş kitabevi Lmd. Şti.; 2004:930-944.
6. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2006 Jun;107(6):1399-410.
7. Randall TC, Rubin SC. Surgical management of ovarian cancer. Semin Surg Oncol. 1999 Oct-Nov;17(3):173-80.
8. Ayhan A.Malign over Tümörleri In:Ayhan A,Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K eds, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri: 2008:1277-8.
9. Ayhan A.Malign over Tümörleri In:Ayhan A,Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K eds, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri: 2008:1278-9.
10. Hoffman R.Regulation of megakaryocytopoiesis. Blood. 1989; 74,1196-1212.
11. Bozkurt N, Yuce K, Basaran M, *et al.* Correlation of platelet count with second-look laparotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol, 2004, 103: 82–85.
12. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2004 ;92: 211-4

13. Smith EM, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. *Cancer* 1985;56:2727-32.
14. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993;71:517-23.
15. Merino MJ, Jaffe G. Age contrast in ovarian pathology. *Cancer* 1993;71:537-44.
16. Scholz HS, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Petru E. Stage IV ovarian cancer: prognostic factors and survival beyond 5 years. *Anticancer Res* 2001;21:3729-32.
17. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-6.
18. Khoo SK, Battistutta D, Hurst T, Sanderson B, Ward BG, Free K. The prognostic value of clinical, pathologic, and biologic parameters in ovarian cancer. *Cancer* 1993;15:72(2):531-7.
19. Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 2003;90:75-82.
20. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-7.
21. Arslan Ç, Coşkun HŞ. Thrombocytosis in solid tumors: review of the literature. *Türk J Haematol* 2005;22(2): 59-64.
22. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*. 1996 Sep;9(9):1826-30.
23. Tüzel E, Canda AE, Mungan MU, Sade M, Kırkalı Z. Renal hücreli karsinomda trombositozun klinik önemi. *Türk Üroloji Derg*. 2002; 28(3): 270-5.
24. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, Tatsuta M, Satomi T. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002 Apr;9(3):287-91.

25. de Jonge ETM, Makin JD, Lindeque BG, Brune P, Amant F. Ethnic differences in thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Int J of Gyne Cancer*. 1998 May;8(3): 189-92.
26. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Int Med* 1964;114:497– 500.
27. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol*. 2002 ;3(7):425-30.
28. 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.
29. Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis: correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;12:82– 4.
30. Friebe Z, Watrowski R, Bembnista M, Rokowska A, Wlosiinska J (2005) Correlation between platelet count and CA–125 in ovarian cancer. *Ginekol Pol* 76(3):187–94.
31. Soonthornthum T, Suraseraneewong V, Kengsakol K, Wijaithum K (2007) Thrombocytosis in advanced epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai* 90(8):1495–500.
32. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:232-9.