

A magasabb vérlemezkeszám mint a fej-nyak tumoros betegek túléléssel kapcsolatos esetleges prognosztikai faktora

Szilasi Zsuzsanna dr.¹ ■ Josa Valéria dr.²
 Zrubka Zsombor dr.³ ■ Mezei Tünde dr.⁴ ■ Merkel Keresztély dr.⁵
 Helfferich Frigyes dr.¹ ■ Baranyai Zsolt dr.⁶

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest

²Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest

³Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, Budapest

⁴Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Urológiai Osztály, Budapest

⁵Szent Imre Kórház, Sebészeti Osztály, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

Bevezetés: Régóta ismert, hogy a daganatokhoz társuló emelkedett vérlemezkeszám rosszabb túléléssel társul. Fej-nyak tumoros betegek esetében kevés információ áll rendelkezésünkre ezzel az összefüggéssel kapcsolatban.

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja a fej-nyak daganatos betegek prognózisa és a thrombocytosis közötti összefüggés tanulmányozása volt.

Módszer: Különböző stádiumú és lokalizációjú, 312, fej-nyak tumoros beteg retrospektív adatait elemeztük. A műtét előtti vérlemezkeszámokat vizsgáltuk, a 300 G/l feletti értéket tekintettük emelkedett thrombocytaszámnak. A vérlemezkeszám és a túlélés közötti kapcsolatot Kaplan–Meier-módszerrel és multivariáns Cox-regresszióval elemeztük.

Eredmények: Emelkedett thrombocytaszám mellett szignifikánsan rosszabb túlélést észleltünk (5 éves túlélés: $p = 0,007$, betegségmentes túlélés: $p = 0,192$). Ez az összefüggés még akkor is fennállt, amikor multivariáns analízissel nemre, korra, stádiumra, differenciáltsági fokra, lokalizációra, valamint fehér- és vörösvérsejtszámra korrigáltuk az elemzést (5 éves túlélés: $p = 0,027$). A különböző anatómiai lokalizációkban eltérő mértékben észleltünk 300 G/l feletti vérlemezkeszámot (algarat: 43,6%, sub- és supraglottis: 35,8%, szájüreg: 35,7%, hangszalag: 22,5%, szájgarat: 19%, multiplex: 50%), ez azonban nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést ($p = 0,603$).

Következtetés: A daganathoz társuló thrombocytosis összefüggésbe hozható a fej-nyak tumoros betegek rosszabb túlélésével. Az egyes lokalizációkban talált különböző vérlemezkeszámok nem befolyásolják eltérő mértékben a túlélést.

Orv Hetil. 2021; 162(17): 676–682.

Kulcsszavak: fej-nyak tumor, túlélés, prognózis, thrombocytosis, lokalizáció

Elevated platelet count as a possible prognostic marker of survival in patients with head and neck tumours

Introduction: The association between cancer-related thrombocytosis and worse survival has been described with a variety of solid neoplasms. However, only limited data are available on the prognostic significance of elevated platelet count in head and neck tumours.

Objective: We aimed to investigate the correlation between the survival of patients with head and neck cancer and thrombocytosis.

Method: We conducted an analysis of the data from 312 patients with head and neck squamous cell carcinoma of various stages and locations. Preoperative platelet counts were analysed; elevated platelet count was defined as 300 G/l or higher. The influence of platelet count on survival was calculated with the Kaplan–Meier method as well as with multivariate Cox regression.

Results: In patients with excessive thrombocytosis, survival was significantly worse (overall survival: $p = 0.007$, disease-free survival: $p = 0.192$). This association remained significant even after adjusting the multivariate analysis for age, gender as well as tumour stage, grade, location, red and white blood cell count (overall survival: $p = 0.027$). The magnitude of thrombocytosis differed among tumours of different anatomical locations (hypopharynx: 43.6%, sub- and supraglottis: 35.8%, oral cavity: 35.7%, vocal cord: 22.5%, oropharynx: 19%, multiple: 50%), but this did not affect survival significantly ($p = 0.603$).

Conclusion: Elevated platelet count may be related to a worse prognosis in head and neck squamous cell carcinoma patients. The impact of thrombocytosis does not vary with the anatomical location of the tumour.

Keywords: head and neck cancer, survival, prognosis, thrombocytosis, localization

Szilasi Zs, Jóna V, Zrubka Zs, Mezei T, Merkel K, Helfferich F, Baranyai Zs. [Elevated platelet count as a possible prognostic marker of survival in patients with head and neck tumours]. *Orv Hetil.* 2021; 162(17): 676–682.

(Beérkezett: 2020. október 1.; elfogadva: 2020. november 9.)

Rövidítések

CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; HNSCC = (head and neck squamous cell carcinoma) fejnyaki laphámrák; HR = (hazard ratio) kockázati arány; ROC = (receiver operating characteristic) vevő működési karakterisztika; TNM = tumor, nodus, metastasis

Évente kb. 650 ezer beteget diagnosztizálnak világszerte fejnyaki laphámrákkal (HNSCC) [1]. Ez a kórkép a nyolcadik leggyakoribb halálok [2], a rosszindulatú daganatok 6%-a [3]. A betegség incidenciája nő, a diagnózist gyakran előrehaladott stádiumban állítják fel, és a túlélési adatok igen kedvezőtlenek, ezért ezen daganatok ellátása komoly kihívást jelent.

Az utóbbi időben egyre több szolid tumornál (colorectalis [4–7], gyomor [8, 9], méhnyak [10], petefészek [11–13], hasnyálmirigy [14, 15], tüdő [16–18], emlő [19]) igazolják, hogy a magasabb vérlemezkeszám rosszabb túléléssel és korábbi áttétképződéssel jár.

Azt is leírták, hogy a fejnyak daganatos betegek kezelése előtti vérlemezkeszáma alkalmas lehet a túlélés becslésére [20, 21], a kapott eredmények azonban nem egyértelműek. Tanulmányunk során hosszú utánkövetéssel, különféle stádiumú szájüregi, garat- és gégedaganatban szenvedő betegek kezelése előtti vérlemezkeszámának prognosztikai jelentőségét vizsgáltuk.

Módszer

Vizsgálatunkban retrospektív módon az Uzsoki Utcai Kórház és a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ 2000 és 2014 között kezelt, különféle stádiumú primer szájüregi, garat- és gégetumoros kórképben szenvedő betegeinek klinikai adatait elemeztük. Vizsgálatunkba szövettanilag igazolt planocellularis carcinoma miatt kezelt betegeket válogattunk be. A kezelés előtt legfeljebb egy hónappal készült laboratóriumi eredményeket elemeztük. A kizárás kritériumai a következők voltak: mű-

tét utáni residuális tumor, szinkrón egyéb tumor, gyulladásos állapotok (pharyngocutan sipoly, pneumonia, sebgyulladás, tályog, epehólyag-gyulladás, branülgyulladás, endocarditis, húgyúti fertőzés, Crohn-betegség, colitis ulcerosa stb.), thrombemboliás szövődmények (mélyvénás thrombosis, tüdőembolia, szívinfarktus) és szteroidterápia. A thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerrel kapó betegeknél ez a kezelés a műtét miatt felfüggesztésre került. A stádiummeghatározást az American Joint Committee on Cancer 7. TNM-beosztása alapján végeztük. A teljes túlélés a kezelés időpontjától bármely okból bekövetkező halálozásig, illetve az utolsó észlelés dátumáig terjedt. A betegségmentes túlélést pedig a kezelés időpontjától a recidíva észlelésének időpontjáig számoltuk. A túlélési adatokat a Belügyminisztérium népességnylvtartó adatbázisából lekérdezett információk alapján pontosítottuk.

Statisztikai számítás

A populáció jellemzőit leíró módszerekkel elemeztük, a normál eloszlású adatokat átlaggal és szórással, a nem normál eloszlású adatokat a mediánnal és interkvartilis tartománnyal jellemeztük. A betegek alcsoportjai közötti összefüggést keresztábramódszerrel és nemparametrikus tesztekkel (Wilcoxon-féle 'rank-sum test' [rangösszszegpróba], Kruskal–Wallis-próba) vizsgáltuk.

A következőképpen határoztuk meg az optimális 'cut-off' (küszöb-) értéket: logisztikus regressziós modelleket alkalmaztunk, függő változóként 3 éves túlélési statusszal és cut-off értékekkel a teljes vérlemezke-tartományból 10-re kerekítve. Kiszámítottuk minden cut-off értékre a 'receiver operating characteristic' (ROC) görbe alatti területet, és a ROC alatti legnagyobb terület alapján választottuk ki az optimális cut-off értéket. Ezzel a módszerrel a 300 G/l-t választottuk cut-off értéknek. A vérlemezkeszám küszöbértéke alatti és feletti betegek túlélését a 'log-rank' teszt segítségével elemeztük, és Kaplan–Meier-féle túlélési függvényt ábrázoltuk.

Az 5 éves teljes túlélést és a betegségmentes túlélést többváltozós Cox-féle arányos kockázati regressziós modellekkel elemeztük, a vélemezskéket folytonos és kategóriás diszkrét változókként kezelve. A többkategóriás diszkrét változók együttes hatását a Wald-tesztel vizsgáltuk. A Cox-modellek érvényességének feltételeit: az arányos kockázatot (proportional hazard) a Grambsch & Therneau-féle 'score' tesztel [22], a modellek illeszkedését (goodness of fit) 4 rizikó-kvartilis tartományban a May & Hosmer-féle tesztel ellenőriztük. Minden számítást a Stata 14.2 statisztikai programmal (StataCorp, College Station, TX, Amerikai Egyesült Államok) végeztünk [23].

Eredmények

A fenti kritériumok miatt 368 páciensből 56-ot kellett kizárnunk. A vélemezkeszám és a teljes túlélés adatai 312, míg a betegségmentes túlélés számolásához szükséges információ 299 betegnél volt ismert (95,8%). A medián utánkötési idő 42,9 hónap volt (4,9–161,0), és 134-en hunytak el az utánkötés során (42,9%). Nem

a tumor volt a közvetlen halálok 31 esetben (23,3%). Recidíva 132 (42,3%) betegnél lépett fel. A medián túlélés 88,6 hónap (95% CI: 71,8–124,2), a medián betegségmentes túlélés pedig 67,6 hónap (95% CI: 37,8–87,0) volt.

A tumorlokalizációk a következők voltak: algarat, szájarat, szájjüreg, sub- és supraglottis, hangszalagok, valamint multiplex lokalizáció (1. táblázat).

226 páciensnél (72,4%) műtét volt a primer kezelés, sugárkezelés és kemoterápia 46 betegnél (14,7%), és sugárkezelés 40 esetben (12,8%). Összesen 266 (85,3%), 125 (40,1%) és 111 (35,6%) beteg kapott műtétet, kemoterápiát és sugárkezelést.

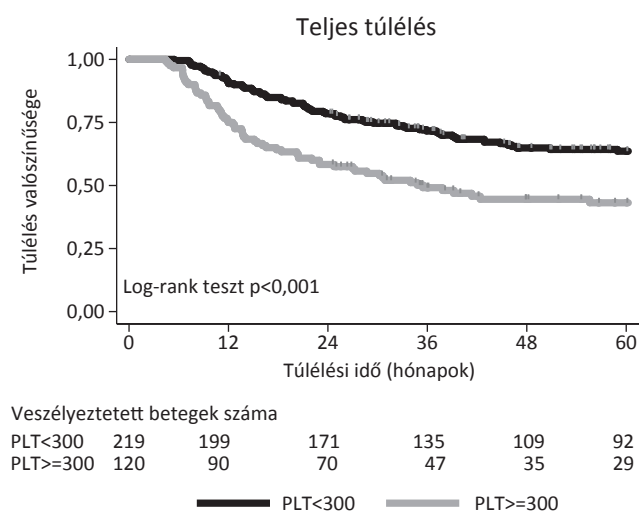
A medián vélemezkeszám 265 G/l volt. A vélemezkeszám eltért a T- és N-stadistól, a TNM-stádiumtól és a primer tumor lokalizációjától függően ($p = 0,015$, $p < 0,001$, $p = 0,031$, $p = 0,025$).

A betegek medián túlélése < 300 G/l vagy ≥ 300 G/l vélemezkeszámmal 98,7 hónap (95% CI: 80,7–124,4) és 35,4 hónap (95% CI: 30,9– ∞) volt. A különbség szignifikáns volt (log-rank test $\chi^2_{(df=1)} = 7,20$, $p = 0,007$) (1. ábra).

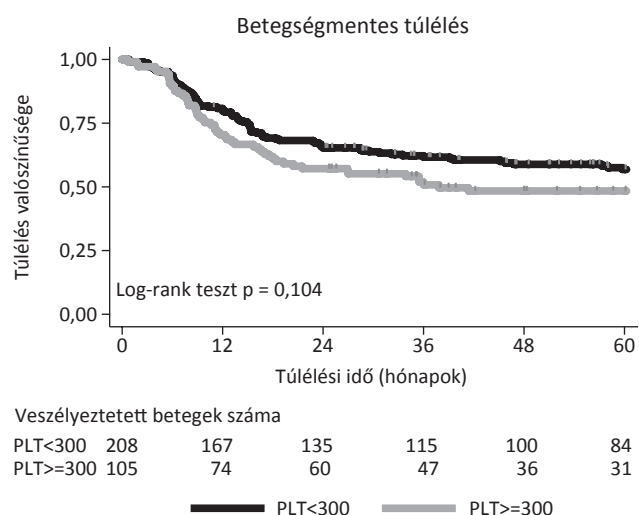
1. táblázat | A betegek jellemzői a tumorlokalizáció alapján

		Algarat	Szájarat	Szájjüreg	Sub- és supraglottis	Multiplex	Hangszalag	Teljes	p
		No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
Teljes		110	42	14	67	8	71	312	
Primer tumor (T)	1	11 (10)	11 (26,2)	7 (50)	8 (11,9)	1 (12,5)	26 (36,6)	64 (20,5)	<0,001
	2	24 (21,8)	17 (40,5)	5 (35,7)	32 (47,8)	0 (0)	18 (25,4)	96 (30,8)	
	3	57 (51,8)	14 (33,3)	1 (7,1)	15 (22,4)	4 (50)	13 (18,3)	104 (33,3)	
	4	18 (16,4)	0 (0)	1 (7,1)	12 (17,9)	3 (37,5)	14 (19,7)	48 (15,4)	
Nyirokcsomó (N)	0	32 (29,1)	10 (23,8)	11 (78,6)	33 (49,3)	3 (37,5)	66 (93)	155 (49,7)	<0,001
	1	30 (27,3)	15 (35,7)	1 (7,1)	15 (22,4)	3 (37,5)	1 (1,4)	65 (20,8)	
	2	43 (39,1)	16 (38,1)	2 (14,3)	19 (28,4)	1 (12,5)	4 (5,6)	85 (27,2)	
	3	5 (4,5)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	7 (2,2)	
Metastasis (M)	0	110 (100)	42 (100)	14 (100)	67 (100)	8 (100)	71 (100)	312 (100)	NA
	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Stádium	1	3 (2,7)	4 (9,5)	5 (35,7)	6 (9)	0 (0)	27 (38)	45 (14,4)	<0,001
	2	10 (9,1)	5 (11,9)	4 (28,6)	15 (22,4)	0 (0)	18 (25,4)	52 (16,7)	
	3	41 (37,3)	16 (38,1)	2 (14,3)	19 (28,4)	3 (37,5)	12 (16,9)	93 (29,8)	
	4	56 (50,9)	17 (40,5)	3 (21,4)	27 (40,3)	5 (62,5)	14 (19,7)	122 (39,1)	
Grade	1	6 (5,5)	1 (2,4)	2 (14,3)	5 (7,5)	0 (0)	12 (16,9)	26 (8,3)	0,443
	2	35 (31,8)	10 (23,8)	6 (42,9)	24 (35,8)	3 (37,5)	24 (33,8)	102 (32,7)	
	3	33 (30)	11 (26,2)	2 (14,3)	17 (25,4)	2 (25)	17 (23,9)	82 (26,3)	
	4	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	1 (1,4)	3 (1)	
	Ismeretlen	36 (32,7)	19 (45,2)	4 (28,6)	20 (29,9)	3 (37,5)	17 (23,9)	99 (31,7)	
Vélemezkeszám >300	Nem	62 (56,4)	34 (81)	9 (64,3)	43 (64,2)	4 (50)	55 (77,5)	207 (66,3)	0,016
	Igen	48 (43,6)	8 (19)	5 (35,7)	24 (35,8)	4 (50)	16 (22,5)	105 (33,7)	
5 éves halálozás	Elhunyt	48 (43,6)	16 (38,1)	3 (21,4)	30 (44,8)	4 (50)	14 (19,7)	115 (36,9)	0,019*

*log-rank teszt $\chi^2_{(df=1)} = 13,47$, $p = 0,0193$



1. ábra A vérlemezkeszám és a teljes túlélés kapcsolata (Kaplan-Meier-féle becslés)
PLT = vérlemezkeszám (G/l)



2. ábra A vérlemezkeszám és a betegségmentes túlélés kapcsolata (Kaplan-Meier-féle becslés)
PLT = vérlemezkeszám (G/l)

A medián betegségmentes túlélés 78,5 (46,8–94,4) és 35,5 (17,5–∞) hónap volt a <300 G/l vagy ≥300 G/l vérlemezkeszámmal. A különbség nem volt szignifikáns (log-rank test $\chi^2_{(df=1)} = 1,70$, $p = 0,192$) (2. ábra).

A vérlemezkeszám az 5 éves teljes túlélés szignifikáns előrejelzője volt a Cox-féle arányos kockázati regressziós analízissel, miután korra, nemre, tumorstádiumra és differenciáltsági fokra, valamint fehér- és vörösvérsejtszámra igazítottuk a modellt (2. táblázat). A kockázati arány (HR) 1,003 (95% CI: 1,000–1,005, $p = 0,027$) volt. A kontrollváltozók közül a férfinem és az előrehaladott tumorstádus (3–4-es stádium) függött össze a halálozási kockázattal szignifikáns emelkedésével. A tumor elhelyezkedése nem befolyásolta az 5 éves túlélést (Wald-teszt $\chi^2_{(5)} = 3,63$, $p = 0,603$).

A 300 G/l-es vérlemezkeszám cut-off értéket használva, az eredmények hasonlóak voltak, mint a vérlemezkeszámot folytonos változóként használó elemzésekben. Az emelkedett vérlemezkeszám közel kétszeres 5 éves halálozási kockázattal járt. A férfinem és az előrehaladott tumorstádium emelkedett, míg a magasabb vörösvérsejtszám csökkent 5 éves halálozási kockázattal járt. A tumor elhelyezkedése ebben a modellben sem befolyásolta az 5 éves túlélést (Wald-teszt $\chi^2_{(5)} = 3,61$, $p = 0,607$). A 300 G/l fölötti vérlemezkeszám nem befolyásolta szignifikánsan a tumorrecidívát. A többváltozós Cox-regresszió nem mutatott összefüggést a betegségmentes túlélés és a modellben folytonos változóként szereplő vérlemezkeszám között ($p = 0,373$).

Megbeszélés

Az emelkedett thrombocytaszám és a rosszabb túlélés közötti kapcsolat hátterében álló pontos patomechanizmus jelenleg még csak részben ismert. Különböző megfigyelésekről számoltak be: (a) A vérlemezkek fokozzák a tumor növekedését és az angiogenezist azáltal, hogy proangiogenetikus citokineket szecernálnak [24]. (b) A thrombocyták az áttétképződésben úgy vesznek részt, hogy a keringő tumorsejteket beborítva védik ezeket a mechanikus károsodásoktól [25, 26] és a szervezet immunválaszától [27, 28]. A daganatsejtekhez adherált thrombocyták olyan citokineket (transzformáló növekedési faktor- β , thrombocytaderetű növekedési faktor) termelnek, amelyek csökkentik a természetes ölősejtek aktivációját [29, 30]. Ezenkívül a vérlemezkek nagy számban fejeznek ki I-es osztályú major hisztokompatibilitási komplexet. Azaz, a daganatsejtekhez tapadó thrombocyták hamis fenotípust mutatnak, és ezzel megzavarják a daganatoson átalakult sejt immunrendszer általi felismerését [29]. (c) Az egyik legújabb elmélet szerint a folyamat paraneoplasztikus útvonalon alapszik, amelynek kiinduló pontja, hogy a daganat a szérumban interleukin-6-szintjének emelkedését okozza, ami a máj thrombopoietinválasztásának fokozásával növeli a megakaryocytosist. A következmény thrombocytosis [31].

Sokan az emelkedett vérlemezkeszám és a túlélés hátterében az ún. másodlagos thrombocytosis lehetőségét vélik, ami reaktív válasz bizonyos állapotokra és kórképekre, például gyulladásra és anaemiára. Ennek elkerülésére zártuk ki azon pácienseket a vizsgálatból, akiknek gyulladásos szövődményük vagy betegségük volt. Tanulmányunkban összefüggést találtunk a csökkent vörösvérsejtszám és a túlélés között. Általában a daganatos betegek 30–50%-ánál már a kezelés megkezdése előtt jelentkezik valamilyen mértékű vérszegénység, amely arány a daganatellenes kezelés hatására 50–70%-ra is nőhet. Az anaemia nemcsak a betegek életminőségét rontja, hanem a kezelés hatékonyságát is csökkenti, ezáltal kedvezőtlen hatást gyakorolhat a gyógyulási és túlélési esélyekre [32, 33]. Az viszont vitatott, hogy az anaemia állhat-e a megemelkedett thrombocytaszámnak és a da-

2. táblázat | A betegadatok többváltozós elemzésének eredményei (Cox-féle regressziós analízis)

Változó	Kategória	Halálozási kockázat					
		Vérlemezkeszám bináris változóként ≥300 G/l cut-off esetén			Vérlemezkeszám folytonos változóként		
		Kockázati arány	(95% CI)	p	Kockázati arány	(95% CI)	p
Vérlemezkeszám					1,003*	(1,000–1,005)	0,027
Vérlemezkeszám≥300 G/l ^a		1,933**	(1,262–2,960)	0,002			
Nem ^b	Férfi	1,965*	(1,156–3,342)	0,013	1,923*	(1,134–3,261)	0,015
Stádium ^c	2.	2,057	(0,722–5,866)	0,177	1,998	(0,702–5,685)	0,195
	3.	2,820*	(1,046–7,605)	0,041	2,834*	(1,053–7,628)	0,039
	4.	4,241**	(1,591–11,30)	0,004	4,139**	(1,551–11,04)	0,005
Gradus ^d	2.	1,753	(0,670–4,590)	0,253	1,540	(0,592–4,006)	0,376
	3.	2,229	(0,846–5,872)	0,105	1,864	(0,716–4,853)	0,202
	4.	2,334	(0,257–21,16)	0,451	1,941	(0,217–17,35)	0,553
Lokalizáció ^e	Ismeretlen	2,290	(0,881–5,949)	0,089	2,042	(0,791–5,272)	0,140
	Szájgarat	1,050	(0,582–1,896)	0,871	0,991	(0,551–1,783)	0,976
	Szájüreg	0,891	(0,266–2,987)	0,852	0,829	(0,247–2,777)	0,761
	Sub- és supraglottis	1,444	(0,894–2,332)	0,133	1,392	(0,862–2,248)	0,176
	Multiplex	1,307	(0,456–3,745)	0,619	1,309	(0,456–3,756)	0,617
	Hangszalag	0,851	(0,440–1,644)	0,630	0,799	(0,413–1,547)	0,506
Fehérvérszám		0,931	(0,861–1,007)	0,076	0,937	(0,864–1,015)	0,112
Vörösvérszám		0,664*	(0,443–0,995)	0,047	0,689	(0,465–1,022)	0,064
Esetszám		311			311		
Arányos kockázati teszt – teljes (p)		0,125			0,125		
Arányos kockázati teszt – vérlemezkeszám (p)					0,962		
Arányos kockázati teszt – vérlemezkeszám≥300 G/l (p)		0,813					

Exponenciált koefficiensek

^aBázis: vérlemezkeszám<300 G/l^bBázis: nő^cBázis: 1. stádium^dBázis: gradus 1.^eBázis: algarat

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

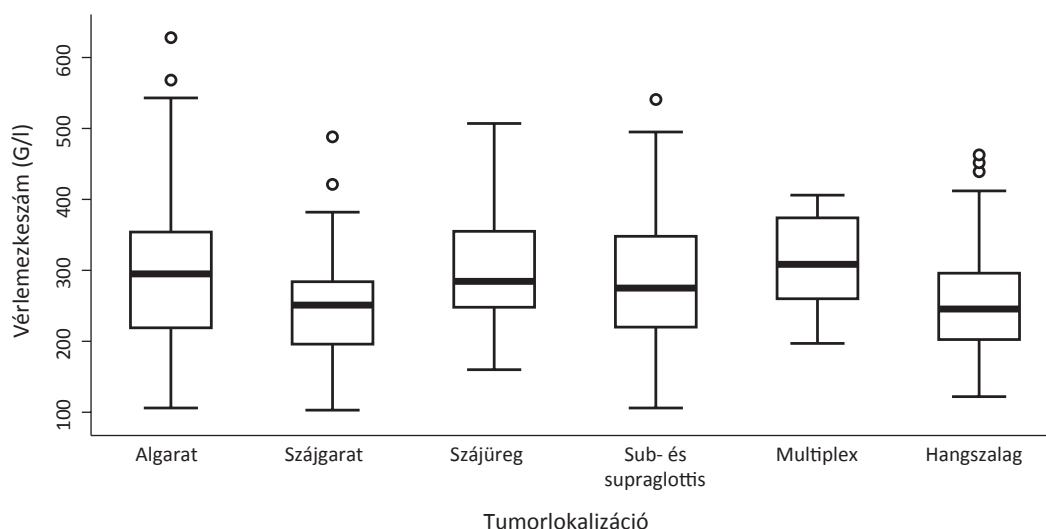
CI = konfidenciaintervallum

ganatos betegek rosszabb túlélésének a hátterében. *Chen és mtsai* [34] 270, fej-nyak tumoros beteg adatainak retrospektív elemzése alapján az anaemia, a monocytosis és a thrombocytosis egymástól független rizikófaktorok. Ez saját vizsgálatunkban is függetlennek bizonyult. Az emelkedett vörösvérszám csökkent 5 éves halálozási kockázattal függött össze. Emellett a betegek vörösvérszáma igazított többváltozós, Cox-féle arányos kockázati regressziós modell azt mutatta, hogy a vérlemezkeszám szignifikáns előrejelzője az 5 éves túlélésnek.

A thrombocytosisra alkalmazott cut-off érték 250–400 G/l között változik a különböző közleményekben [20, 21, 34–38], ami megnehezíti az irodalmi adatok összehasonlítását. Saját adataink alapján a fent részletezett módszerrel választott 300 G/l-es küszöbérték bírt a legnagyobb specificitással és szenzitivitással. A medián vérlemezkeszám 265 G/l volt, ami magyarázhatja az ál-

talánosan elfogadott 400 G/l-es thrombocytosisnál alacsonyabb cut-off értéket. Mindemellett megjegyzendő, hogy a vérlemezkeszám laboratóriumi normáltartománya 100–300 G/l között van, így a statisztikai számításunkkal kapott küszöbérték nem mondható alacsonynak.

Az összefüggés a thrombocytaszám és a túlélés között a különféle közlemények alapján nem egyértelmű. Egy 8 elemzést összehasonlító metaanalízis szerint a thrombocytosis összefüggésbe hozható a rövidebb teljes túléléssel [21]. *Pardo és munkacsoportja* szignifikáns összefüggést talált az emelkedett vérlemezkeszám és a túlélés között, viszont multivariáns analízisben a thrombocytosis már elvesztette prognosztikai értékét [38]. Érdekes kérdést vet fel, hogy *Rachidi és mtsai* HNSCC mellett mind alacsonyabb, mind magasabb vérlemezkeszámoknál összefüggést találtak a rosszabb túléléssel, bár thrombocytopenia esetén az eredmény nem volt szignifikáns.



3. ábra

Dobozábrák a tumorlokalizáció szerinti vérlemezkeszámról

Vastag vonalak: mediánok; dobozhatárok: interkvartilis terjedelmek; bajszok: felső és alsó végpontok; pontok: kiugró adatok

Vizsgálatuk szerint már a klinikai thrombocytosisnál alacsonyabb értéknél, 315 G/l-es vérlemezkeszám fölött is kétszeres halálozási arány figyelhető meg [36]. *Chen munkacsoportja* orrgarati tumoroknál észlelt 150 G/l alatti és 300 G/l feletti szinteknél szignifikánsan rosszabb túlélést [39]. Saját vizsgálatunkban – mind univariáns, mind multivariáns elemzéssel – szignifikáns összefüggést találtunk a rosszabb túlélés és a kezelés előtti emelkedett vérlemezkeszám között.

A különféle tumorlokalizációk eltérő prognózisával is foglalkozó közlemények algarati daganatoknál találtak szignifikáns összefüggést a vérlemezkeszám és a betegség-specifikus túlélés között [38]. Mások szájüregi tumorokban [20] és az orrgaratban [35] láttak rosszabb túlélést. Vizsgálatunk során mi is eltérő vérlemezkeszámokat találtunk a különféle anatómiai lokalizációkban (3. ábra). A legmagasabb arányban algarati és multiplex lokalizációjú daganatoknál észleltünk küszöbérték feletti thrombocytaszintet, de a tumor elhelyezkedése nem befolyásolta az 5 éves túlélést. Emellett a multivariáns, Cox-féle regressziós elemzés a lokalizáció és a túlélés között szintén nem mutatott szignifikáns összefüggést.

Magasabb vérlemezkeszám mellett a férfinen emelkedett 5 éves mortalitással függött össze, bár az összefüggés nem volt szignifikáns. *Lin és mtsai* hasonló összefüggést találtak, azaz az emelkedett vérlemezkeszám rövidebb teljes túléléssel járt férfiaknál, de nőknél nem. Génexpressziós analízissel nőknél fokozottabb immunsejtes beszűrődést láttak a tumor mikrokörnyezetében, ami magyarázhatja a thrombocytosis prognózisra kifejtett eltérő hatását a nemek között [40]. Más tanulmányok férfiaknál a vérlemezkek fokozottabb aktivitását találták, ami rosszabb daganatos túléléshez vezethet [41–43].

Következtetés

Saját vizsgálatunkkal is igazoltuk, hogy a fej-nyaki daganatok esetében hasznos prognosztikai faktornak tűnik a tumorhoz társult vérlemezkeszám. A thrombocytaszám eltérő az egyes lokalizációkban, de eredményeink szerint ez nem befolyásolja a túlélést. A vérlemezkeszám olcsón, egyszerűen mérhető, a mérés könnyen ismételhető, emellett daganatos betegeknél rutinszerűen vizsgált paraméter. Tumoros páciensek esetében érdemes nagyobb figyelmet szentelni emelkedett szintjének.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. Zs.: Adatgyűjtés és -feldolgozás, irodalomkutatás, a közlemény megírása. J. V., M. T.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás. Z. Zs.: Statisztikai elemzés, az adatok értelmezése. M. K.: Irodalomkutatás, kritikai felülvizsgálat. H. F.: A vizsgálat megtervezése, kritikai felülvizsgálat. B. Zs.: A vizsgálat megtervezése, a közlemény írása, kritikai felülvizsgálat. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424. [Erratum: *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 313.]
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.

- [3] Wang L, YeErDaoLaiTi Y, Yang G, et al. Effects of regional and general anesthesia on survival in head and neck cancer. *Int J Pharmacol.* 2018; 14: 528–533.
- [4] He Y, Xia T, Bian H, et al. Pretreatment thrombocytosis predicts survival in colorectal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; 40: e59–e60.
- [5] Baranyai Zs, Jósá V, Tóth A, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in gastrointestinal cancer. *Platelets* 2016; 27: 269–275.
- [6] Josa V, Krzystanek M, Eklund AC, et al. Relationship of postoperative thrombocytosis and survival of patients with colorectal cancer. *Int J Surg.* 2015; 18: 1–6.
- [7] Jósá V, Krzystanek M, Vass T, et al. Thrombocytosis of liver metastasis from colorectal cancer as predictive factor. *Pathol Oncol Res.* 2015; 21: 991–997.
- [8] Hu C, Chen R, Chen W, et al. Thrombocytosis is a significant indicator of hypercoagulability, prognosis and recurrence in gastric cancer. *Exp Ther Med.* 2014; 8: 125–132.
- [9] Li FX, Wei LJ, Zhang H, et al. Significance of thrombocytosis in clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 6511–6517.
- [10] Cheng J, Zeng Z, Ye Q, et al. The association of pretreatment thrombocytosis with prognosis and clinicopathological significance in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 24327–24336.
- [11] Cozzi GD, Samuel JM, Fromal JT, et al. Thresholds and timing of pre-operative thrombocytosis and ovarian cancer survival: analysis of laboratory measures from electronic medical records. *BMC Cancer* 2016; 16: 612.
- [12] Feng Z, Wen H, Bi R, et al. Thrombocytosis and hyperfibrinogenemia are predictive factors of clinical outcomes in high-grade serous ovarian cancer patients. *BMC Cancer* 2016; 16: 43.
- [13] Barber EL, Boggess JF, Van Le L, et al. Preoperative thrombocytosis and leukocytosis among ovarian cancer patients are associated with postoperative death. *Gynecol Oncol.* 2015; 137: 43.
- [14] Chadha AS, Kocak-Uzel E, Das P, et al. Paraneoplastic thrombocytosis independently predicts poor prognosis in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol.* 2015; 54: 971–978.
- [15] Kocak E, Das P, Delclos M, et al. Paraneoplastic thrombocytosis is a significant independent prognostic factor for overall and progression free survival in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: S365.
- [16] Kim M, Chang H, Yang HC, et al. Preoperative thrombocytosis is a significant unfavorable prognostic factor for patients with resectable non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 37.
- [17] Wang J, Luo M, Wu H, et al. Preoperative thrombocytosis as a predictor of unfavorable survival in resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(15 Suppl): e18531.
- [18] Maráz A, Furák J, Varga Z, et al. Thrombocytosis has a negative prognostic value in lung cancer. *Anticancer Res.* 2013; 33: 1725–1729.
- [19] Rajkumar A, Szallasi A. Paraneoplastic thrombocytosis in breast cancer. *Anticancer Res.* 2013; 33: 4545–4546.
- [20] Lu CC, Chang KW, Chou FC, et al. Association of pretreatment thrombocytosis with disease progression and survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007; 43: 283–288.
- [21] Takenaka Y, Oya R, Kitamiura T, et al. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: meta-analysis. *Head Neck* 2018; 40: 2714–2723.
- [22] Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; 81: 515–526.
- [23] StataCorp. Statistical Software: Release 14. StataCorp LP, College Station, TX, 2015.
- [24] Buerge D, Wenz F, Groden C, et al. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer* 2012; 130: 2747–2760.
- [25] Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Inhibition of platelet function: does it offer a chance of better cancer progression control? *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33: 712–721.
- [26] Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 123–134.
- [27] Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, et al. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res.* 1999; 59: 1295–1300.
- [28] Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005; 105: 178–185.
- [29] Placke T, Kopp HG, Salih HR. Modulation of natural killer cell anti-tumor reactivity by platelets. *J Innate Immun.* 2011; 3: 374–382.
- [30] Erpenbeck L, Schön MP. Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood* 2010; 115: 3427–3436.
- [31] Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 610–618.
- [32] Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293–2306.
- [33] Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, et al. Cancer-related anaemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005; 68(Suppl 1): 3–11.
- [34] Chen MH, Chang PM, Chen PM, et al. Prognostic significance of a pretreatment hematologic profile in patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135: 1783–1790.
- [35] Gao J, Zhang HY, Xia YF. Increased platelet count is an indicator of metastasis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Tumour Biol.* 2013; 34: 39–45.
- [36] Rachidi S, Wallace K, Day TA, et al. Lower circulating platelet counts and antiplatelet therapy independently predict better outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Hematol Oncol.* 2014; 7: 65.
- [37] Shoulitz-Henley S, Garden AS, Mohamed AS, et al. Prognostic value of pretherapy platelet elevation in oropharyngeal cancer patients treated with chemoradiation. *Int J Cancer* 2016; 138: 1290–1297.
- [38] Pardo L, Valero C, López M, et al. The prognostic value of pretreatment platelet count in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44: 313–318.
- [39] Chen YP, Chen C, Mai ZY, et al. Pretreatment platelet count as a predictor for survival and distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients. *Oncol Lett.* 2015; 9: 1458–1466.
- [40] Lin CY, Kwon H, Rangel Rivera GO, et al. Sex differences in using systemic inflammatory markers to prognosticate patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27: 1176–1185.
- [41] Eidelman O, Jozwik C, Huang W, et al. Gender dependence for a subset of the low-abundance signaling proteome in human platelets. *Hum Genomics Proteomics* 2010; 2010: 164906.
- [42] Drabsch Y, ten Dijke P. TGF- β signalling and its role in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2012; 31: 553–568.
- [43] Chen WJ, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁺ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor *Foxp3*. *J Exp Med.* 2003; 198: 1875–1886.

(Szilasi Zsuzsanna dr.,

Budapest, Róbert Károly krt. 44., 1134

e-mail: zs.szilasi@gmail.com)