Klinische Relevanz von reaktiven Thrombozytosen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen

A.G.		Zeimet
C.		Marth
E.		Müllner-Holzner
E.		Abfalter
G.		Daxenbichler
O.		Dapunt

Univers.-Klinik f. Frauenheilk. Innsbruck (Vorst.: Prof. Dr. O. Dapunt)

Dr. med. Alain G. Zeimet, Univers.-Klinik f. Frauenheilk., Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

1872 beschrieb Riess [1] erstmals das Auftreten von Thrombozytosen bei malignen Tumoren. Dieses paraneoplastische Phänomen wurde in einer Vielzahl von nachfolgenden Studien bestätigt. Aufgrund der kürzlich erschienenen Arbeit von Chalas und Mitarbeitern [2] hat die paraneoplastische Erhöhung der Thrombozytenzahl beim Ovarialkarzinom besonderes Interesse gewonnen. Diese Arbeitsgruppe fand in der reaktiven Thrombozytose einen Diskriminator (Spezifität 84%, positiver Prädiktwert 83%) zwischen gut- und bösartigen Ovarialtumoren. Die Gruppe um Hernandez zeigte, daß eine prätherapeutisch festgestellte Thrombozytose beim Zervixkarzinom einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt [3]. In der vorliegenden Arbeit wurde in einem Kollektiv von 130 Ovarialkarzinompatientinnen die prognostische Signifikanz einer Plättchenerhöhung auf das Gesamtüberleben untersucht. Des weiteren wurde die prätherapeutische Thrombozytenzahl mit anderen, für das Ovarialkarzinom relevanten, Parametern verglichen.

Patientinnen

Krankengeschichten und Überlebensdaten von 130 Ovarialkarzinompatientinnen zwischen 20 und 93 Jahren (Median: 58 Jahre) standen zur Durchführung dieser retrospektiven Studie zur Verfügung. 33 (25%) dieser Patientinnen waren im klinischen Stadium (FIGO) I, 15 (12%) FIGO II, 66 (51 %) FIGO III und 16 (12%) FIGO IV. Die histopathologische Untersuchung ergab folgende Diagnosen: 69 seröse Zystadenokarzinome, 41 muzinöse Zystadenokarzinome, 7 endometrioiden Karzinome, 4 Klarzellkarzinome und 9 entdifferenzierte Karzinome.

Ergebnisse

In unserem Kollektiv konnten erhöhte Thrombozytenzahlen in 38% (n = 49) der Fälle gefunden werden. Zwischen Patientinnen mit Thrombozytosen und Patientinnen mit normaler Thrombozytenzahl (Grenzwert 400.000/ μ l) konnte in den Kaplan Meier-Kurven kein Unterschied im 4-Jahres-Überleben festgestellt werden. Patientinnen mit Thrombozytosen wiesen signifikant höhere CA-125 Serumkonzentrationen ($p < 0,001$) und Neopterin Harnkonzentrationen ($p < 0,05$) sowie signifikant niedrigere Hämoglobinkonzentrationen ($p < 0,001$) auf als jene mit normalen Thrombozytenwerten. In einer Univariat-Analyse wurden positive korrelative Beziehungen zwischen der Anzahl der Thrombozyten und den

CA-125 Konzentrationen ($p < 0,01$), den Harn-Neopterin Konzentrationen ($p < 0,01$), der BSG ($p < 0,05$) und der intraoperativ bestimmten Menge an Aszitesflüssigkeit ($p < 0,001$) festgestellt. Die ermittelten Hämoglobin-Konzentrationen korrelierten invers mit den Thrombozytenwerten. In der Häufigkeitsverteilung bestanden signifikante Verteilungsunterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Thrombozytose in bezug auf das FIGO-Stadium ($p < 0,05$) und den postoperativen Tumorrest ($p < 0,05$). Kein Unterschied in der Häufigkeit von Thrombozytosen konnte in Abhängigkeit des Patientenalters und der verschiedenen histologischen Subtypen gefunden werden. Eine schrittweise logistische Regressionsanalyse ergab, daß nur die Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und intraoperativ bestimmter Aszitesmenge ($p = 0,002$) sowie die negative Assoziation zwischen Plättchenzahl und Hämoglobin-Konzentration ($p = 0,004$) als unabhängig angesehen werden können.

Diskussion

Obwohl tumorassoziierte Thrombozytosen seit mehr als einem Jahrhundert bekannt sind, sind die Erkenntnisse über die exakten pathophysiologischen Mechanismen dieses Paraneoplastischen Phänomens sehr bescheiden. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß das Vorhandensein einer größeren Menge von Aszites sowie die Tumorausdehnung eine erhebliche Rolle in der Ätiologie von tumor-assoziierten Thrombozytosen spielt. Es wäre somit naheliegend, daß ein vom Tumor produzierter, in der Aszitesflüssigkeit in hohen Konzentrationen gelöster humoraler Faktor, für eine gesteigerte Megakaryopoese bei der Ovarialkarzinompatientin verantwortlich ist. Ein Faktor, der diesen Anforderungen am ehesten gerecht wird, ist das Interleukin-6 (IL-6). Dieses pleiotrope Zytokin, dessen megakaryopoetische Wirkung seit längerem bekannt ist, kann von Ovarialkarzinomzellen selbst produziert und sezerniert werden und tritt in sehr hohen, mit der Thrombozytenzahl korrelierenden, Konzentrationen im Aszites auf [4]. Dem Erythropoetin, das im Tierversuch starke megakaryopoetische Potenz aufweist, wird aufgrund der von uns gefundenen negativen Assoziation zwischen Thrombozyten- und Hämoglobinkonzentration wohl keine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der ovarialkarzinominduzierten Thrombozytose zukommen.

Literatur

Riess L: Zur pathologischen Anatomie des 2 Chalas E, Welshinger M, Engellener W. Chu- 4 Gastl G, Plante M, Finstad CL, Wong GY, Blutes. Arch Anat Physiol Wissensch Med mas J. Barbieri R. Mann WJ: The clinical significance of thrombocytosis in women pre- IL-6 levels in ascitic fluid correlate with
senting with a pelvic mass. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 974–7. reactive thrombocytosis in patients with
epithelial ovarian cancer. Brit J Haematol
3 Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gra- 1993;83:443–441.
cely E, Parker J: Poor prognosis associated
with thrombocytosis in patients with cervical
cancer. Cancer 1992; 69: 2975–7.
218 Zeimet/Marth/Müller-Holzner/Abfalter/ Klinische Relevanz von reaktiven
Daxenbichler/Dapunt Thrombozytosen bei Patientinnen
mit Ovarialkarzinomen