



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Hematolojik parametrelerin küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda prognoz üzerine etkileri

Effects on prognosis of hematologic parameters in patients with small cell lung cancer

Nigar Dirican<sup>1</sup>, Ceyda Anar<sup>2</sup>, Şule Atalay<sup>1</sup>, Önder Öztürk<sup>1</sup>, H.Ahmet Bircan<sup>1</sup>, Münire Çakır<sup>1</sup>, Ahmet Akkaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta/Turkey

<sup>2</sup>Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir/Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(2):333-341.*

### Abstract

**Purpose:** The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are prognostic factors for various types of cancer. In this study, we assessed the association of NLR and PLR with the prognosis of small-cell lung cancer (SCLC) in patients who received the standard treatment.

**Material and Methods:** We retrospectively reviewed patients who were diagnosed with SCLC and treated with the standard chemotherapy at Suleyman Demirel University Chest Diseases and Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery.

**Results:** In total, 136 patients were evaluated. Patients' clinic characteristics and hematologic tests data at initial diagnosis were collected. The univariate analysis of all SCLC patients indicated that favorable prognostic factors were gender, disease stage, the number of metastatic sites, good performance status and received treatment according to the stage. Moreover, univariate analysis showed that low lymphocyte count ( $<1590$ ) and high neutrophil-lymphocyte ratio ( $\geq 3.7$ ) predicted poor prognosis in SCLC. Median overall survival (OS) was worse in the high-NLR group. In the multivariate analysis, NLR, stage, the number of metastatic sites, karnofsky performance status (KPS), received treatment were independent prognostic factors for OS.

**Conclusion:** This study demonstrated that the NLR could help to predict poor prognosis in SCLC patients before treatment. Larger prospective studies are required to confirm these findings.

**Key words:** small cell lung cancer, neutrophil to lymphocyte ratio, prognosis

### Öz

**Amaç:** Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) ve trombosit / lenfosit oranı (PLO) kanserin birçok türü için prognostik faktördür. Bu çalışmada, standart tedavi verilen küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) hastalarda prognoz ile NLR ve PLR arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Süleyman Demirel Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi' de KHAK tanısı alan ve standart kemoterapi verilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 136 hasta değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki klinik özellikleri ve hematolojik verileri toplandı. KHAK'li hastalarda tek değişkenli analiz ile cinsiyet, hastalık evresi, metastaz alan sayısı, Karnofsky performans skalası (KPS), evresine göre tedavi alması iyi prognostik faktör olarak gösterildi. Dahası, KHAK' de tek değişkenli analiz, düşük lenfosit sayısı ( $<1590$ ) ve yüksek nötrofil lenfosit oranının ( $\geq 3.7$ ) kötü prognozu predikte ettiğini gösterdi. Yüksek NLO grubunda ortalama genel sağkalım (OS) daha kötüydü. Çok değişkenli analizde, NLR, metastaz alan sayısı, KPS, tedavi alması genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. Buna karşılık tanı sırasında PLO ile genel sağkalım arasında ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışma NLO' nun, tedavi öncesi KHAK hastalarında kötü prognoz tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini göstermiştir. Bu bulguları doğrulamak için büyük prospektif çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** küçük hücreli akciğer kanseri, nötrofil/lenfosit oranı, prognoz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nigar Dirican, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Turkey. E-mail: nigardirican@yahoo.com  
Geliş tarihi/Received: 18.12.2015 Kabul tarihi/Accepted: 09.01.2016

## GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanserdir ve hem erkekler hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedenleri arasındadır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin % 10-15' ini oluşturur<sup>1</sup>. Hızlı büyüme, erken metastaz ve yaygın hastalık yapma, başlangıçta kemoterapi-radyoterapiye iyi yanıt verme gibi klinik özelliklere sahiptir. Sınırlı evre hastaların % 80'i ve yaygın evre hastaların hepsinde başlangıç tedavilere yanıt vermesine rağmen prognozu kötüdür<sup>2</sup>. Ortanca sağkalım sınırlı evre evre hastalıkta 24 aydan, yaygın evre hastalıkta mevcut tedaviler ile 12 aydan daha kısadır<sup>3</sup>.

KHAK'li hastalarda tedavi öncesi bakılan bazı parametrelerin prognostik önemi retrospektif çalışmalarla değerlendirilmiştir. Sağkalım üzerine en önemli belirleyicilerden birinin tümör evresi olduğu gösterilmiştir<sup>4</sup>. Cinsiyet, yaş, kilo kaybı da prognozu belirleyen diğer faktörlerdir<sup>5,6</sup>. Ayrıca, tedavi öncesi bakılan laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), albümin, karsinoembriyjenik antijen gibi bazı laboratuvar parametrelerinin prognozda önemli olduğu bulunmuştur<sup>6,7</sup>.

İnflamasyon, tümör gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir role sahiptir. Ayrıca anjiyogenez, metastaz ve tedaviye yanıtta da önemli olduğu bilinmektedir<sup>8</sup>. Nötrofiller, T ve B lenfositler ve trombositlerin, tümör inflamasyon ve immünolojisinde önemli bir rol oynadıkları öne sürülmüştür<sup>9</sup>. Bu bilgiler ışığında, çeşitli solid tümörlerde kan sayımında sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak trombositler, nötrofiller, lenfositler, NLO, PLO ve ortalama trombosit volümü (MPV) gibi belirteçler değerlendirilmiştir. Nötrofil, lenfopeni ve trombositoz maligniteler ile ilişkili bulunmuştur<sup>10-13</sup>. Yapılan çalışmalarda, tümör hücreleri tarafından salgılanan hematopoetik sitokinlerin nötrofil sayısında artışa neden olduğu gösterilmiştir<sup>14</sup>. Ayrıca lenfositlerin tümör gelişiminin önlenmesinde büyük bir rol oynadığı saptanmıştır<sup>15</sup>.

Nötrofillerden salgılanan nitrik oksit (NO), reaktif oksijen radikalleri de T-hücre yanıtını baskılamaktadır<sup>16</sup>. NLO, kanser ve inflamatuvar hastalıklarda prognostik ve prediktif değeri olan maliyeti düşük inflamatuvar bir belirteçdir. Yüksek NLO değerinin bugün için akciğer kanserinin de dahil olduğu birçok kanserde prognostik değeri olduğu gösterilmiştir<sup>17-18</sup>. Trombositlerin de kanser

ilerlemesinde önemli ve çok yönlü rolleri vardır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yoluyla anjiogenezi artırarak tümör büyümesine katkıda bulunurlar ve böylece kanser ilerlemesinde önemli oldukları düşünülmektedir<sup>19</sup>. Trombositoz ve yüksek PLO değerinin birçok kanserde kötü prognozla ilişkisi olabileceği saptanmıştır<sup>20,21</sup>.

KHAK'de birçok prognostik faktör tanımlanmış olmakla beraber bireysel farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle bireysel olarak değerlendirilecek yeni prognostik faktörlere ihtiyaç bulunmaktadır. İnflamatuvar ve hematolojik parametrelerin hastalığın prognozuna etkisi hakkında bildiklerimiz sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, standart tedavi alan KHAK'li hastalarda tedavi öncesi bakılan hematolojik parametreler ile diğer klinik faktörlerin prognostik önemini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümü ve İzmir Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Polikliniğine Ocak 2009 ile Aralık 2014 tarihleri arasından başvuran KHAK tanısı almış 136 hastanın verileri geriye dönük olarak tarandı. Histolojik olarak tanısı doğrulanan hastalar çalışmaya alındı.

Hematolojik ve böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, başka organ malignitesi, bağ dokusu hastalığı, kanama diyatezi, akut-kronik infeksiyon tablosu, son 2 ay içinde kan transfüzyon hikayesi, tiroid fonksiyon teslerinde bozukluk olanlar, akut ve kronik enfeksiyon tablosu bulunanlar, steroid tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Hasta popülasyonunun 132'sini (%97.1) erkek ve 4'ünü (%2.9) kadın oluşturmaktaydı. Ortanca yaş 63 (aralık 39-84) saptandı. Evreleme Natioanl Comprehensive Cancer Network (NCCN) onkolojideki klinik pratik rehberine göre yapılmıştır.

### Hematolojik parametreler

Periferik tam kan sayımları impedance temelli ölçüm yöntemi (CELL-DYN 3700, ABBOTT, USA) kullanılarak yapıldı. Tanı anında hematolojik parametrelerden, tam kan sayımındaki lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin ve MPV değerleri kaydedildi. Ayrıca nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranı (PLO) hesaplandı.

**Tablo 1. Hasta özellikleri**

Özellikler	n (%)
Ortanca Yaş	63
Cinsiyet	
Erkek	114 (83.9)
Kadın	22 (16.1)
Evre*	
Sınırlı	42 (30.9)
Yaygın	94 (67.6)
Metastaz	
Akciğer	23 (16.9)
Kemik	42 (30.9)
Beyin	21 (15.4)
Karaciğer	41 (20.1)
Böbrek üstü bezi	26 (19.1)
Plevra Metastazi	3 (2.2)
Tedaviler	
Kemoterapi	105 (77.2)
Kemoradyoterapi	21 (15.4)

\* National Comprehensive Cancer Network (NCCN) onkolojideki klinik pratik rehberi version1.2016'ya göre yapılmıştır.

### İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. P- değerinin 0,05'in altında bulunan durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. PET-BT SUVmax değerlerinin, hematolojik parametrelerinin, PLO ve NLO'nun sağ kalımı öngörmede cut-off değeri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi kullanılarak saptandı. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki tek değişkenli analizde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi.

Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı.NLO değerine göre sağ kalım arasındaki fark Log Rank testi kullanılarak saptandı. Düşük ve yüksek NLO grupları ile klinik özellikler arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

### BULGULAR

#### Tanı anındaki hematolojik parametreler

Çalışma grubundaki genel hasta özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Tanı anındaki hematolojik parametreler tablo 2'de gösterilmiştir. Ölüm gerçekleşmesi temel alınarak ROC curve analizine göre hematolojik parametrelerin cut-off değerleri hesaplandı (Tablo 2).

**Tablo 2. Tanı anında kaydedilen hematolojik parametreler**

	Ortanca	Aralık	Ortalama	Cut-off
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	9250	3200-21200	9649	9750
Nötrofil (/mm <sup>3</sup> )	6500	1500-19900	6906	6550
Lenfosit (/mm <sup>3</sup> )	1800	100-4200	1845	1590
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	289000	960000-876000	308919	352000
MPV (fl)	7.6	5.9-11.8	7.6	7.3
Hemoglobin (g/dl)	13.7	8.2-18.8	13.5	14.1
NLO	3.64	0.54-28.4	4.71	3.7
PLO	154.3	37.6-500	226.8	142

MPV; ortalama trombosit volümü, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; trombosit/lenfosit oranı

### Klinik özellikler ve hematolojik parametrelerin prognostik önemi

Hastalarımızın ortanca genel sağkalımı 9 ay (% 95 güven aralığı; 7.7-10.2) saptandı. Klinik özelliklere göre tek değişkenli analiz yöntemi kullanılarak sağ kalımla ilişkisine bakıldı. Cinsiyet, hastalık evresi, metastaz alan sayısı, KPD, evresine göre tedavi alanların sağkalımla ilişkili olduğu saptandı (Tablo 3).

Her bir hematolojik parametre için belirlenen cutoff değerlerine göre hastalar düşük ve yüksek grup olmak üzere ikiye ayrıldı. Bu gruplara göre tek değişkenli analiz yöntemi ile sağkalımla ilişkileri belirlendi. Bu analiz sonucunda düşük lenfosit sayısının ve yüksek NLO'nun sağ kalımı kötüleştirildiği saptandı (tablo 4). Buna göre düşük

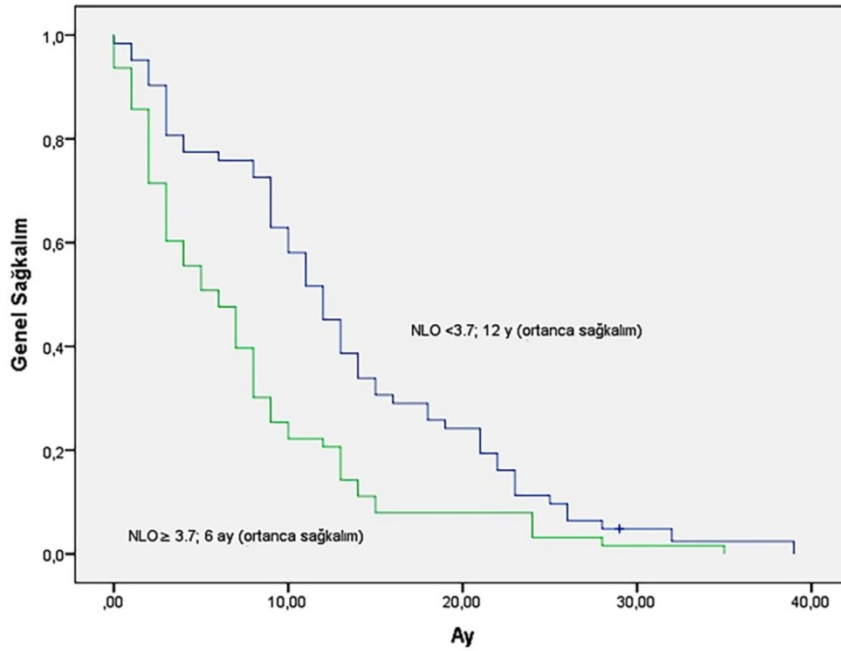
NLO'na (<3.7) sahip hastaların ortanca genel sağkalım 12 ay saptanırken yüksek NLO' na ( $\geq 3.7$ ) sahip hastaların ortanca sağkalım süresi 6 ay saptandı (Log rank;  $P < 0,001$ , Şekil 1). PLO'nun sağkalım üzerine etkisi saptanmadı.

Tek değişkenli analiz sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı olan hematolojik ve klinik parametrelerin, çok değişkenli analiz yöntemi ile sağkalımı öngörmedeki etkisine bakıldı. Bu analiz sonucuna göre NLO, hastalık evresi, metastaz alan sayısı, KPS, kemoterapi ve kemoradyoterapi tedavisi genel sağkalıma etki eden bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (tablo 5). Yüksek ve düşük NLO' na sahip grupların klinik özellikler ile ilişkisi incelendiğinde ileri yaş ve yaygın evre hastalığın yüksek NLO ile ilişkili olduğu saptandı (sırasıyla;  $P=0.027$ ,  $P=0.025$ ). Ayrıca cinsiyet, metastaz alan sayısı ve KPS ile NLO arasında ilişki saptanmadı. (Tablo 6).

**Tablo 3. Klinik parametrelerin genel sağ kalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analiz sonuçları**

	Hasta Sayısı	Ortanca Sağkalım Ay (%95 Güven Aralığı)	P
Cinsiyet			<b>0.026</b>
Erkek	114	8 (6.5-9.4)	
Kadın	22	14 (7.5-20.4)	
Yaş			0.311
<65	73	9 (7.2-10.7)	
$\geq 65$	63	8 (6.3-9.6)	
Evre*			<b>&lt;0.001</b>
Sınırlı	42	13 (10.5-15.4)	
Yaygın	94	7 (5.4-8.5)	
Metastaz Alan Sayısı			<b>0.01</b>
< 2	40	9 (7.3-10.6)	
$\geq 2$	54	4 (1.3-6.6)	
Karnofsky Performans Durumu			<b>&lt;0.001</b>
<80	36	2 (1.2 -2.7)	
$\geq 80$	100	11 (8.6-13.3)	
SUV max			0.490
<11.3	24	8 (2.2-13.7)	
$\geq 11.3$	27	8 (5.9-10.0)	
Kemoterapi			<b>&lt;0.001</b>
Var	105	11.0 (8.62-13.3)	
Yok	31	2 (1.22-2.77)	
Kemoradyoterapi (sınırlı hastalık için)			<b>&lt;0.001</b>
Var	21	24 (20.3-27.6)	
Yok	21	8 (6.5-9.4)	

\*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) onkolojideki klinik pratik rehberi version1.2016'ya göre yapılmıştır. SUVmax; maksimum standart uptake değeri.  $P < 0,05$ : istatistiksel olarak anlamlı.



Şekil 1. Düşük ve yüksek NLO değerine sahip hastaların Kaplan-Meier eğrisi

Tablo 4. Hematolojik parametrelerin cutoff değerlerine göre genel sağ kalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analiz sonuçları

	Hasta sayısı	Ortanca Sağkalım Ay (%95 Güven Aralığı)	P
Lökosit (mm <sup>3</sup> ) <9750 ≥9750	75 61	9 (6.8-11.1) 8 (5.4-10.5)	0.253
Nötrofil (mm <sup>3</sup> ) <6550 ≥6550	71 65	9 (6.6-11.3) 7 (4.1-9.8)	0.086
Lenfosit (mm <sup>3</sup> ) <1590 ≥1590	58 78	5 (2.1-7.8) 11 (8.9-13.0)	<b>0.001</b>
Trombosit (mm <sup>3</sup> ) <352000 ≥352000	97 39	12 (9.1-14.8) 8 (6.3-9.6)	0.115
MPV (fl) <7.3 ≥7.3	50 86	9 (6.5-11.4) 8 (6.4-9.5)	0.281
Hemoglobin (gr/dl) <14.1 ≥14.1	80 56	8 (5.8-10.1) 9 (6.9-11.05)	0.286
NLO <3.7 ≥3.7	67 69	12 (10.08-13.9) 6 (3.6-8.3)	<b>&lt;0.001</b>
PLO <142 ≥142	60 76	9 (6.6-11.3) 8 (5.9-10.06)	0.145

NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; trombosit/lenfosit oranı. P&lt;0.05: istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 5. Genel sağkalıma etki eden parametrelerin çok değişkenli analiz sonucu**

Değişken	Risk Katsayısı	%95 Güven Aralığı	P
NLO ≥3.7 - <3.7	1.99	1.2 - 3.1	0.03
Evre Yaygın - Sınırlı	3.15	1.6 - 6.8	0.02
Karnofsky Performans Skalası <80 - ≥80	3.32	2.5.-7.5	<0.001
Kemoterapi Yok - Var	3.48	2.61-7.52	<0.001
Kemoradyoterapi Yok - Var	3.96	2.58.-9.52	<0.001

NLO; Nötrofil/lenfosit oranı

**Tablo 6. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri hastalarındaki NLO ve klinik özellikler arasındaki ilişki**

	Düşük NLO Hasta sayısı; N (%)	Yüksek NLO Hasta sayısı; N (%)	P
Cinsiyet			
Erkek	63 (50.4)	62 (49.6)	
Kadın	7 (63.6)	4 (36.4)	0.533
Yaş			
<65	45 (60)	30 (40)	
≥65	25 (41)	36 (59)	0.027
Klinik Evre			
Sınırlı	28 (66.7)	14 (33.3)	
Yaygın	41 (44.6)	51 (55.4)	0.025
Metastaz Alan Sayısı			
<2	19 (47.5)	21 (52.5)	
≥2	21 (41.2)	30 (58.8)	0.546
Karnofsky Performans Durumu			
<80	12 (38.7)	19 (61.3)	
≥80	58 (55.2)	47 (44.8)	0.106

P&lt;0.05: istatistiksel olarak anlamlı

## TARTIŞMA

Bu çalışmada KHAK'lı hastalarda tanı anındaki klinik özellikler ve hematolojik parametrelerin prognoz üzerine etkisi değerlendirildi. Cinsiyet, hastalık evresi, metastaz alan sayısı ve KPS'nin tek değişkenli analizde sağkalımla ilişkili olduğu saptanırken aynı analizde düşük lenfosit sayısı ve yüksek NLO (≥3,7)'nin ortanca sağ kalımı kötüleştirdiği (sırasıyla; 12 ay, 6 ay, p<0,001) bulundu.

Bu değişkenler çok değişkenli analiz ile incelendiğinde ise yüksek NLO, hastalık evresi, metastaz alan sayısı ve KPS'nin genel sağkalıma etki eden bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı. Ayrıca yüksek NLO'nuna sahip hastaların ileri yaş ve yaygın

evre hastalıkla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. KHAK agresif seyretmesi, yaygın hastalık yapma ve erken nüks eğilimi nedeniyle tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığın yaygınlığı ve performans durumu prognozu belirleyen en önemli göstergeler olarak kabul edilmiştir<sup>22</sup>.

Retrospektif KHAK'lı 919 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada iyi performans durumu, <70 yaş ve sınırlı hastalık iyi prognostik özellikler olarak bulunmuştur<sup>23</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet, hastalık evresi, metastaz alan sayısı ve KPS sağkalımla ilişkili olduğu saptandı. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak hastalığın evresine göre kemoterapi ve kemoradyoterapi alanlarda sağkalım anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü<sup>23,24</sup>.

Kronik inflamasyonun, kanserin başlaması ve progresyonuna katkıda bulunduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır<sup>9,25</sup>. İnflamasyon hücre proliferasyonunda artış ve DNA hasarlanması yaparak kanser gelişimine neden olmaktadır. Birtakım sitokinlerin salınımını, nötrofil sayısını artışı ve lenfosit sayısında azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca inflamasyona neden olan bu sitokinlerin tümör proliferasyonu, anjiogenez ve metastaz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Lenfositler tümör hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe ederek ve sitotoksik hücre ölümünü indükleyerek tümör savunmasında önemli bir role sahiptir<sup>26</sup>. Lenfositopeni bazı kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur<sup>27</sup>. Aksine, nötrofillerin fazla sayıda olması lenfositlerin veya NK hücrelerin sitolitik aktivitesini etkileyerek tümör büyümesine katkıda bulunmaktadır<sup>28</sup>.

VEGF'nün aracılık ettiği anjiogenez tümörün büyümesi, nüksü ve metastaz yapmasına katkıda bulunmaktadır<sup>29</sup>. Yüksek NLO'na sahip kanserli hastalarda sirkülasyondaki nötrofiller tarafından daha fazla VEGF salgılanır, ek olarak nötrofiller VEGF'nün biyoaktivitesini artırır<sup>30</sup>. Yüksek NLO immun cevapta dengesizliğe ve anti-tümör mekanizmasının bozulmasına neden olmaktadır<sup>29-31</sup>. Bu nedenle kötü prognozla ilişkili enflamasyon belirtici olarak düşünülmektedir. Trombositoz, VEGF yoluyla anjiogenez arttırarak tümör büyümesine katkıda bulunur. Trombosit sayısında artış olması da farklı malignitelerde olumsuz prognostik faktör olarak tespit edilmiştir<sup>20</sup>. Trombosit/lenfosit oranı (PLO), sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olan ve artışı malignitelerde kötü prognoz göstergesi olan diğer bir parametredir<sup>31</sup>.

NLO ve PLO klinik açıdan yararlı, kolayca ölçülebilir ve tekrarlanabilir parametrelerdir. İleri ya da sınırlı kanserlerde yüksek NLO ve PLO oranının, genel sağkalımı ve hastaliksız yaşam süresini kötü etkilediği gösterilmiştir<sup>10,12,32</sup>. KHAK'li 187 hastanın değerlendirildiği çalışmada yüksek NLO'nun ( $\geq 4$ ) genel sağkalımı kötü etkilediği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada NLO, bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuş, PLO'nun ise sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır<sup>33</sup>.

Dokuzyüz otuz sekiz hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise yaygın evre olanlarda NLO, sınırlı hastalıkta da PLO önemli prognostik risk faktörü olarak bulunmuştur<sup>34</sup>. Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek değişkenli analiz ile NLO ve PLO ile

genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmış, bununla birlikte çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır<sup>23</sup>.

Çalışmamızda düşük lenfosit sayısı ve yüksek NLO'nun ( $\geq 3,7$ ) ortanca sağkalımı kötüleştirdiği, çok değişkenli analiz ile NLO'nun genel sağkalıma etki eden bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Trombosit sayısı, hemoglobin, MCV ve MPV gibi diğer hematolojik belirteçler, sınırlı sayıda çalışmada sağkalım ile ilişkili bulunmuştur<sup>13,35</sup>. Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobin, MPV ve trombosit sayısının bizim çalışmamıza benzer şekilde prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır<sup>27</sup>.

Sonuç olarak, KHAK'li hastalarda tanı anındaki NLO değeri prognozu yansıtan, kolay ulaşılan, ucuz ve tekrarlanabilen bir parametredir. Doğrulamak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:4539-44.
2. Dowell JE. Small cell lung cancer: are we making progress? *Am J Med Sci.* 2010;339:68-76.
3. National Cancer Institute at National Institutes of Health. Small cell lung cancer Treatment for health professionals 2015; PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2015 Jan 23.
4. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors of small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18:445-60.
5. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer.* 2000;89:523-33.
6. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer.* 2003;39:303-13.
7. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol.* 1990;8:1563-74.
8. Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature.* 2009;1(457):36-7.

9. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565-70.
10. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;22:350.
11. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2014;20:6212-22.
12. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg. Oncol*. 2014;23:31-9.
13. Qu X, Zhang T, Ma H, Sui P. & Du J. Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with unfavorable prognosis of resected lung cancer. *Future Oncol*. 2014;10:2149-59.
14. Lee Y, Kim SH, Han JY, Kim HT, Yun T, Lee JS. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138:2009-16.
15. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21:137-48.
16. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4895-900.
17. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Varol U et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int J Clin Oncol*. 2015;20:70-81.
18. Cedres S, Torrejon D, Martinez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:864-9.
19. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011;9:237-49.
20. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg*. 2005;189:278-82.
21. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17:216-22.
22. Li J, Dai CH, Chen P, Wu JN, Bao QL, Qiu H et al. Survival and prognostic factors in small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2010;27:73-81.
23. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236:297-304.
24. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A. Japan Clinical Oncology Group Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:85-91.
25. Shiels MS, Engels EA, Shi J, Landi MT, Albanes D, Chatterjee N et al. Genetic variation in innate immunity and inflammation pathways associated with lung cancer risk. *Cancer*. 2012;118:5630-36.
26. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Ballkwill F. Cancer related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-44.
27. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*. 2006;32:22-28.
28. Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers JW et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J Clin Invest*. 2012;122:327-36.
29. Lee WS, Park YL, Kim N, Oh HH, Son DJ, Kim MY, et al. Myeloid cell leukemia-1 is associated with tumor progression by inhibiting apoptosis and enhancing angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Cancer Res*. 2015;5:101-13.
30. Li X, Han Z, Cheng Z, Yu J, Liu S, Yu X et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of recurrence following thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2014;9:e110546.
31. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2012;7:587-94.
32. Pinato DJ, Stavraka C, Flynn MJ, Forster MD, O'Cathail SM, Seckl MJ et al. An inflammation based score can optimize the selection of patients with advanced cancer considered for early phase clinical trials. *PLoS One*. 2014;9:e83279.
33. Kang MH, Go SI, Song HN, Lee A, Kim SH, Kang JH et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;111:452-60.
34. Xie D, Marks R, Zhang M, Jiang G, Jatoi A, Garces YI et al. Predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1213-20.



35. Dellapasqua S, Bagnardi V, Bertolini F, Sandri MT, Pastrello D, Canello G et al. Increased mean corpuscular volume of red blood cells predicts response to metronomic capecitabine and cyclophosphamide in combination with bevacizumab. *Breast*. 2012;21:309-13.