


■ Orjinal Makale

## Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) prognostik parametre olarak nötrofil, lenfosit, LDH ve NLO değerleri ile NLO'nun sağkalıma etkisi

### *The effect of neutrophil, lymphocyte, LDH and NLO on overall survival as a prognostic parameter in small cell lung cancer (SCLC)*

Mustafa ALTINBAŞ\*<sup>1</sup> , Cengiz KARAÇİN<sup>1</sup> , Niğmet Pelin Çavdar YILMAZ<sup>2</sup> , Betül GÜLDEN<sup>2</sup> ,  
Esra ZEYNELGİL<sup>1</sup> , Gökşen İnanç İMAMOĞLU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıklar Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

#### Öz

**Amaç:** Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hızla progrese olan ve kötü prognoza sahip bir kanserdir. Bu çalışmamızda KHAK'li hastalarımızın değerlerini Kontrol Grubu ile kıyaslayarak artmış nötrofil, LDH ve NLO ile azalmış lenfosit değerinin kısalmış sağ kalımla birlikte olduğunu göstermek istedik.

**Gereç ve Yöntemler:** KHAK tanısı olan grup (n=20) ile kanser tanısı olmayan sağlıklı grup (n=20) nötrofil, lenfosit, NLO ve LDH değerleri bazında karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 programı kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında mann-whitney u testi kullanıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Gruplar arasında sağ kalım farkı log rank testi ile kıyaslandı.

**Bulgular:** Hastaların LDH değeri 340 (277-558), Kontrol Grubunun ise 164 (136-181) idi (p <0.001). Hastaların nötrofil değeri 5.3 (4.3-9.3) iken Kontrol Grubunun değeri 3.7 (2.9-4.5) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Hastaların lenfosit değeri 1.1 (0.9-1.4) iken Kontrol Grubunda bu değer 2.4 (1.9-3.2) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Hastaların NLO oranı 4.3 (3.2-9.0) ve Kontrol Grubunun 1.5 (1.1-2.0) idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). KHAK'li hastaların ortanca LDH, nötrofil ve NLO değeri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek; ortanca lenfosit değeri ise KHAK'li hastalarda belirgin olarak düşük saptandı (p<0,001). NLO <5,6 olan hastaların ortanca genel sağ kalımına henüz ulaşılmadı; NLO değeri 5,6 ve üzeri olan hastaların ortanca genel sağ kalımı 6 ay idi. NLO <5,6 olan hastaların genel sağ kalımı, NLO 5,6 ve üzeri olan hastalardan belirgin olarak yüksek saptandı (p=0,006).

**Sonuç:** KHAK'de artmış NLO kötü prognozla birliktedir. KHAK'li hastalarımızın değerlerini Kontrol Grubu ile kıyasladığımızda, artmış nötrofil, LDH ve NLO ile azalmış lenfosit değerinin azalmış sağ kalımla birlikte olduğunu gösterdik.

**Anahtar kelimeler:** Küçük hücreli akciğer kanser (KHAK); nötrofil; lenfosit; NLO; sağkalım

Sorumlu Yazar\*: Mustafa Altınbaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: dr.mustafaaltinbas@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8024-2362

Gönderim: 03.04.2020 kabul: 06.04.2020

## ABSTRACT

**Aim:** Small cell lung cancer (SCLC) is a rapidly progressing cancer with poor prognosis. In this study, we compared the laboratory results of patients with SCLC with control group and we wanted to show the relationship between the survival rates of neutrophil, LDH, NLR and lymphocytes.

**Material and Methods:** The groups with the diagnosis of SCLC (n = 20) were compared on the basis of neutrophil, lymphocyte, NLR and LDH values. IBM SPSS 20 program was used for statistical analysis. Mann-whitney u test was used to compare parametrical data between independent groups. Kaplan-Meier test was used for survival analysis. Survival difference between groups was compared with log rank test.

**Results:** The LDH value of the patients was 340 (277-558) and the control group was 164 (136-181) (p <0.001).The neutrophil value of the patients was 5.3 (4.3-9.3) and the value of the control group was 3.7 (2.9-4.5) and the difference was statistically significant (p <0.001).The lymphocyte value of the patients was 1.1 (0.9-1.4) and this value was 2.4 (1.9-3.2) in the control group and it was statistically significant (p <0.001).The NLR of the patients was 4.3 (3.2-9.0) and the control group was 1.5 (1.1-2.0); this difference was statistically significant (p <0.001).The median LDH, neutrophil and NLL values of patients with SCLC were significantly higher than the control group; The median lymphocyte count was significantly lower in patients with SCLC (p <0.001). The median overall survival of patients with NLR 5.6 was not reached yet; The median overall survival of patients with NLR 5.6 and above was 6 months. The overall survival of patients with NLR 5.6 was significantly higher than patients with NLR 5.6 and above (p = 0.006).

**Conclusion:** Increased NLO in Small cell lung cancer (SCLC) is associated with poor prognosis. When we compared the values of patients with SCLC with Control Group, we showed that decreased lymphocyte value with decreased neutrophil, LDH and NLR was associated with decreased survival.

**Keywords:** SCLC; neutrophil; lymphocyte; NLO; survival

## Giriş

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin %15'inden sorumludur ve çok agresif seyrederek. Tedavisiz medyan sağ kalımı 2-4 ay civarındadır. Tedavi altında bu oran erken evrelerde 24 ay, ileri evrelerde 12 ay civarındadır. KHAK sistemik tedaviye iyi cevap verir, fakat erken nüks eder ve hızlı direnç gelişir; dolayısıyla prognozu kötüdür. [1]

Tümör mikroçevresindeki inflamasyon, tümör hücrelerinin proliferasyonu ve hayatta kalma süresini, angiogenez ve metastaz oluşumunu etkilerken, anti-kanser tedavilere yanıtı değiştirir. Nötrofil-lenfosit oranı yüksekliği, inflamasyonla alakalı bir parametre olup immünojen tümör varlığını belirler. [2]

Kanser hastalarında yüksek nötrofil-lenfosit oranının yanı sıra yüksek LDH düzeyinin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir.[3]

Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen orandır. Hemogram değerlerinden elde edilmesi ve basit bir bölme işlemi ile oranın bulunması nedeniyle kolay bir yöntemdir. [4]

Biz bu çalışmada KHAK olan vakalarda nötrofil, lenfosit ve LDH değerleri ile N/L oranını KHAK'li olmayan hospitalize hastalar ile karşılaştırdık.

## Gereç ve Yöntemler

Küçük hücreli akciğer kanser hastalığı (KHAK) tanısı olan grup (n=20) ile kanser tanısı olmayan ve hastanede başka nedenlerle yatan grup (n=20) nötrofil, lenfosit, NLO ve LDH değerleri bazında karşılaştırıldı. Tüm hastalardan imzalı aydınlatılmış onam belgesi ve çalışma için yerel etik kurul kararı alındı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler Ortanca ve IQR olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Sağ kalım analizinde kaplan-meier yaşam analizi kullanıldı. NLO'nun sağ kalımı öngörmede kullanılabilecek kesim değerinin saptanması için ROC analizi yapıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından belirgin bir fark izlenmedi (p sırası ile 0,070 / 0,091).

Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. KHAK'li hastaların ortanca LDH, nötrofil ve NLO

değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek; ortanca lenfosit değeri ise belirgin olarak düşük saptandı (Şekil 1).

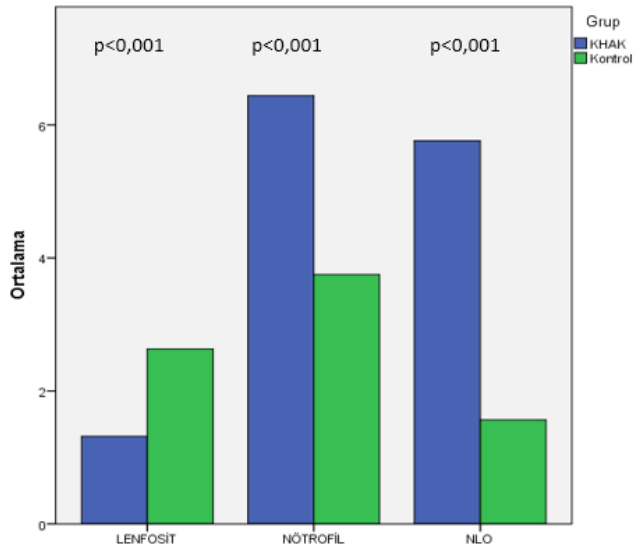
NLO'nun sağ kalımı öngörmede kullanılabilecek kesim değerinin (cut-off) saptanması için ROC analizi yapıldı (Şekil 2 ve Tablo 3).

Hastalar NLO değerlerine göre gruplandırıldığında NLO <5,6 olan hastaların ortanca genel sağ kalımına henüz ulaşamazken NLO değeri 5,6 ve üzeri olan hastaların ortanca genel sağ kalımı 6 ay idi. NLO <5,6 olan hastaların genel sağ kalımı NLO 5,6 ve üzeri olan hastalardan belirgin olarak yüksek saptandı (p=0,006) (Şekil 3)

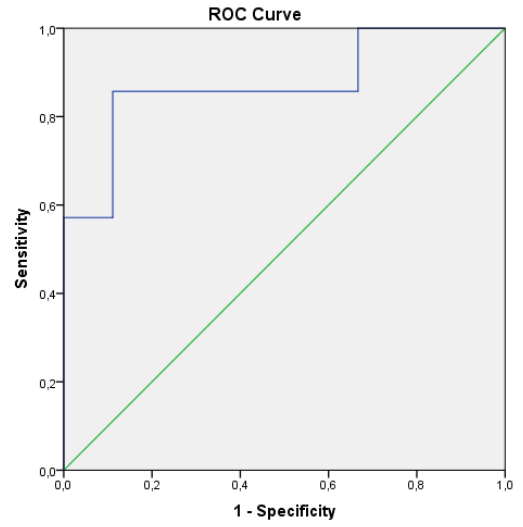
	KHAK	Kontrol	p
Yaş, yıl (ss)	63±7,9	58±11,9	0,070
Cinsiyet			0,091
Erkek, n (%)	18 (90)	14 (70)	
Kadın, n (%)	2 (10)	6 (30)	

	KHAK	Kontrol	p
LDH, (IQR %25-75)	340 (277-558)	164 (136-181)	<0,001
Nötrofil, (IQR %25-75)	5,3 (4,3-9,3)	3,7 (2,9-4,5)	<0,001
Lenfosit, (IQR %25-75)	1,1 (0,9-1,4)	2,4 (1,9-3,2)	<0,001
NLO, (IQR %25-75)	4,3 (3,2-9,0)	1,5 (1,1-2,0)	<0,001

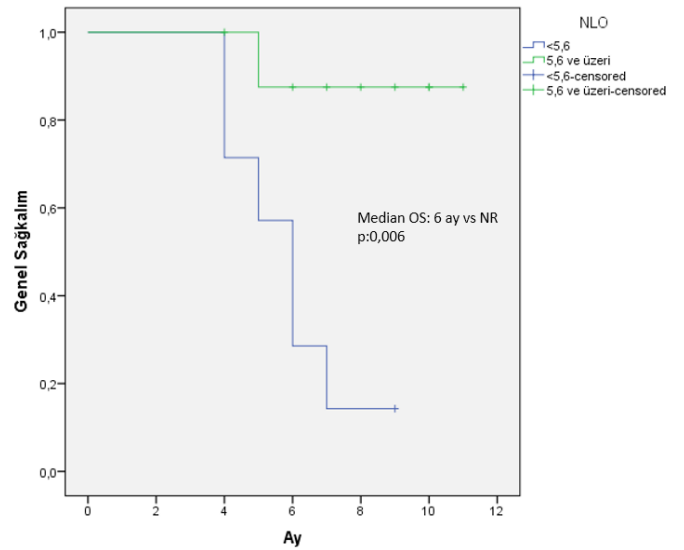
Cut-off	AUC	Alt Limit	Üst Limit	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	p
5,6	0,873	0,680	0,998	85	88	0,013



**Şekil 1:** Gruplara Göre Nötrofil, Lenfosit ve NLO Kıyaslaması



**Şekil 2:** NLO'nun genel sağ kalıma etkisi açısından yapılan ROC eğrisi



**Şekil 3:** NLO gruplarının Genel Sağkalım Açısından Karşılaştırıldığı Kaplan-Meier Grafiği

## Tartışma

Kanser hastalarının prognozunun belirlenmesi, başarılı tedavi seçimi ve hasta takibi açısından önemlidir. Prognostik verilerin basit elde edilmesi, kolay ölçülebilir olması ve referans değerlerle kıyaslanabilmesi büyük önem arz eder. NLO, erişkin hasta yaş aralığı olan 20-70 yaş arasında 2.11-2.96 aralığında bulunmuştur (standart sapma, 0.98-3.26) [4].

Farklı kanserlerde NLO, sağlıklı popülasyona göre anlamlı yüksek bulunmuştur ve önemli bir prognoz göstergesidir [3,5-7].

Akciğer kanserinde yapılan çalışmalarda da NLO'nun hastalığın prognozunu gösterdiği belirlenmiştir [8,9].

KHAK'de sağ kalım üzerinde belirleyici etkisi olan parametreler tümör evresi, cinsiyet, yaş, kilo kaybı, tedavi öncesi LDH ve ALP yüksekliğidir.[10].

Hastada oluşan inflamasyonun, bazı tümörlerin gelişimi ve ilerlemesinde önemli olduğu bulunmuştur. İnflamasyon öteyandan tümör anojenezinde, metastaz oluşumunda da rol almaktadır. Tümör etrafında ortaya çıkan inflamasyonda nötrofiller, lenfositler (T ve B-lenfositler), trombositler görülür ve tümör immunolojisinde bunun önemi olduğu artık bilinmektedir [11].

Kanser hastalarında, kanser hücrelerinin salgıladığı sitokinler nötrofil ve trombosit artışına neden olmaktadır ve bunun neticesinde gelişen nötrofil, lenfopeni, trombositoz kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. NLO arttıkça sağkalım ve hastalısız sağkalım azalmakta ve bu negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır [9,12-14].

Bizim Çalışmamızda KHAK'li hastaların ortanca LDH, nötrofil ve NLO değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ortanca lenfosit değeri ise belirgin olarak düşük saptandı.

Hastalarımızın LDH değeri 340 (277-558), Kontrol Grubunun ise 164 (136-181) idi ve p değeri <0.001 ile anlamlı bulundu.

Hastalarımızın nötrofil değeri 5.3 (4.3-9.3) iken Kontrol Grubunun değeri 3.7 (2.9-4.5) idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

Hastalarımızın lenfosit değeri 1.1 (0.9-1.4) idi, Kontrol Grubunda bu değer 2.4 (1.9-3.2) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

Hastalarımızın NLO oranı 4.3 (3.2-9.0) ve Kontrol Grubunun 1.5 (1.1-2.0) idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

KHAK'de yaptığımız bu çalışmada Cut-off değerini 5.6 olarak aldık. Hastalar NLO değerlerine göre gruplandırıldığında NLO <5,6 olan hastaların ortanca genel sağ kalımına henüz ulaşamazken NLO değeri 5,6 ve üzeri olan hastaların ortanca genel sağ kalımı 6 ay idi. NLO <5,6 olan hastaların genel sağ kalımı NLO 5,6 ve üzeri olan hastalardan belirgin olarak yüksek saptandı.

## Sonuç

KHAK'de, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmış nötrofil, LDH ve NLO bulundu. KHAK' de, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük lenfosit değeri saptandı. KHAK'de artmış LDH, nötrofil ve NLO değeri ile azalmış lenfosit değeri kötü prognozla birliktedir. KHAK'li hastalarımızın değerlerini Kontrol Grubu ile kıyaslandığında artmış nötrofil, LDH ve NLO ile azalmış lenfosit değerinin kısalmış sağ kalımla birlikte olduğunu gösterdik.

## Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Bu çalışma Türkiye Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği tarafından maddi olarak desteklenmiştir. Yazarın herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. Er Ö, Karaca H. Küçük hücreli akciğer kanser. İçinde: Altınbaş M (ed). Kanser. DNT Ortadoğu Yayıncılık, Ankara 2016; 403-13.
2. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 2010; 140: 883-99.
3. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2012; 48: 202-8.
4. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN ve ark. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. Gülhane Tıp Dergisi 2015; 57: 414-8.
5. Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F et al. Elevated preoperative neutrophil: Lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. Ann Surg Oncol 2011; 18: 3362-9.
6. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, et al. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Surg Oncol 2008; 97: 513-8.
7. Demirci SN, Erdem GU. Metastatik Pankreas Kanseri Nötrofil/Lenfosit Oranının Prognostik Önemi. Kocaeli Medical J 2017; 8: 65-70.
8. Zhao QT, Yang Y, Xu S et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancers: a meta-analysis including 7,054 patients. OncoTargets and therapy 2015; 8: 2731-8.
9. Dirican N, Anar C, Atalay Ş ve ark. Hematolojik parametrelerin küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda prognoz üzerine etkileri. Cukurova Med J 2016; 41: 333-41.
10. Bremnes RM, Sundstrom S, Aesebo U et al. 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.
11. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 2011; 331: 1565-70.
12. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of preoperative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. Surg Oncol 2014; 23: 31-9
13. Serkan Uysal. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) ve Nötrofil/Lenfosit Oranının (NLO) Rezeksiyon Uygulanan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Mortalite ve Morbiditeye Etkisi (Uzmanlık Tezi). Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rıza Doğan. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 2014, ANKARA.
14. Serilmez M, Soydinç HO, Çamlıca, ve ark. Akciğer kanserinde hematolojik parametreler. Türk Onkoloji Dergisi 2010; 25: 87-92.