

Evre 1–2 Opere Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Prognoz ile İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios and Prognosis in Operated Patients with Stage 1–2 Non-small Cell Lung Cancer: A One-Center Experience

Öz

Amaç: Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) ile çeşitli kanserlerin prognozu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ancak NLO ve PLO'nun küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) prognozuna etkisi hala tartışmalıdır. Bu çalışmamızın amacı, hastanemizde radikal rezeksiyon uygulanan Evre 1–2 KHDAK hastalarında operasyon öncesi NLO ve PLO'nun prognostik değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2001–2014 yıllarında merkezimizde takip edilen ve radikal rezeksiyon uygulanan 59 Evre 1–2 KHDAK hastası dahil edilmiştir. Hastaların takip dosyaları incelenmiş ve gerekli bilgiler alınmıştır. NLO ve PLO'nun optimal cut-off değeri için receiver operating curve (ROC) analizi kullanılmıştır (NLO için 4,7; PLO için 199). NLO ve PLO'nun genel sağkalım (GSK) ve hastalısız sağkalım (HSK) üzerine etkisini incelemek için tek değişkenli Kaplan–Meier analizi kullanılmıştır.

Bulgular: NLO ve PLO sınıflamaları ile klinik parametreler arasında yaş haricinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır. NLO <4,7 olan grupta GSK ortanca değeri 47 ay, HSK ortanca değeri 38 ay, NLO >4,7 olan grupta ise GSK ortanca değeri 38 ay, HSK ortanca değeri 24 ay olarak bulundu (GSK için p=0,031; HSK için p=0,204). PLO <199 olan grupta GSK ortanca değeri 46 ay, HSK ortanca değeri 38 ay, PLO >199 olan grupta ise GSK ortanca değeri 37,5 ay, HSK ortanca değeri 31,5 ay olarak bulundu (GSK için p=0,033; HSK için p=0,518). Kaplan–Meier analizine göre NLO <4,7 olan hastalarda ve PLO <199 olan hastalarda yaşam süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,005 ve p=0,011).

Tartışma ve Sonuç: Tedavi öncesi yüksek NLO ve PLO değerleri opere akciğer kanseri hastalarında kötü prognoz için bağımsız belirteçlerdir. Preoperatif NLO ve PLO değerleri, Evre 1–2 KHDAK hastalarında radikal rezeksiyon öncesi prognostik bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri; nötrofil/lenfosit oranı; platelet/lenfosit oranı

Abstract

Aim: The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) and prognosis in various cancers has been demonstrated. However, the effect of NLR and PLR on prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. In this study, we aimed to investigate the prognostic value of NLR and PLR before surgery in patients with stage 1–2 NSCLC who underwent radical resection in our hospital.

Materials and Methods: Fifty-nine patients with stage 1–2 NSCLC who underwent radical resection and were followed up at our center between 2001 and 2014 were included in this study. The follow-up files of the patients were reviewed and the necessary data were obtained. Receiver operating curve (ROC) analysis was used for optimal NLR and PLR cut-off values (4.7 for NLR, 199 for PLR). The Kaplan–Meier univariate analysis was used to examine the effect of NLR and PLR on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

Results: No relationship was found between NLR and PLR classifications and clinical parameters, except for age. In the group with NLR <4.7, the OS median was 47 months and the DFS median 38 months; in the group with NLR >4.7, the OS median was 38 months and the DFS median 24 months (p=0.031 for OS; p=0.204 for DFS). In the group with PLR <199, the OS median was 46 months and the DFS median 38 months; in the group with PLR >199, the OS median was 37.5 months and the DFS median 31.5 months (p=0.033 for OS; p=0.518 for DFS). According to the Kaplan–Meier analysis, the patients with NLO <4.7 and the patients with PLO <199 were found to have statistically longer survival (p=0.005 and p=0.011, respectively).

Discussion and Conclusion: High NLR and PLR values before treatment are independent predictors of poor prognosis in operated patients with lung cancer. Preoperative NLR and PLR values can be used as prognostic parameters in patients with stage 1–2 NSCLC before radical resection.

Keywords: non-small cell lung cancer; neutrophil/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio

Ayşe Ocak Duran¹, İbrahim İleri²,
Mevlûde İnanç³, Oktay Bozkurt³, Ersin
Özaslan³, Mahmut Uçar³,
Metin Özkan³

¹ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtasan
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD, Kayseri Türkiye

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal
Onkoloji AD, Kayseri Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 21.05.2017

Kabul Tarihi /Accepted: 27.07.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.315155

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Dr. Ayşe Ocak Duran

Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji Kliniği

E-mail: aocak2005@gmail.com

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve 5 yıllık sağkalım oranı %18 olan önemli bir hastalıktır (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) akciğer kanserlerinin en sık görülen tipi olup (%83), 5 yıllık genel sağkalım oranı %21'dir ve dünya genelinde kanser nedeni ölümlerde en büyük paydan sorumludur (2).

KHDAK için son zamanlarda yeni tedavi seçenekleri öne sürülmüş ve yaşam beklentisi yeni tedavilerle uzamış olmakla birlikte hala sağkalım konusunda yeterince tatmin edici bir sonuç elde edilememiştir (3). KHDAK'de yaşam beklentisi ve prognozun geleneksel parametreler (TNM sınıflaması, yaş, histolojik tip, lenfovasküler invazyon, sınır durumu, visseral plevral invazyon vb.) yanında bazı moleküler belirteçlerle de öngörülebileceği bildirilmiştir (4). Yeni prognostik faktörlerin bulunması ile daha iyi bir risk sınıflaması yapılabilecek, yüksek riskli hastalar belirlenip bu hastalarda daha agresif tedavi stratejileri uygulanabilecektir. Şimdiye kadar KHDAK hastalarında prognoz için birçok belirteç araştırılmış, ancak hiçbiri klinik kullanım için tam olarak isteneni verememiştir (5). Bu nedenle KHDAK hastalarında kötü yaşam öngören ya da bunu düzelteren perioperatif faktörleri tespit etmeyi hedefleyen çalışmalar hala büyük ilgi görmektedir.

Enflamasyon ve tümör mikro çevresi kanser gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (6). Enflamasyonda anahtar rol oynayan hücreler enflamasyonun tetiklediği kanser oluşumunda etkili olabilir ve tümör progresyonunu ve hastanın yaşam beklentisini etkileyebilir (6,7). Sistemik enflamatuvar yanıtın, kanser hücrelerinin oluşum ve progresyonunda önemli bir rol oynadığı daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş olsa da kanser hastalarının prognozunu belirlemede hangi enflamatuvar parametrenin diğerlerine göre daha iyi olduğu belli değildir (6,8). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının (NLO) ve platelet/lenfosit oranının (PLO) sistemik enflamasyon düzeyini gösteren önemli belirteçler olduğunu göstermiştir (9).

Daha önceki çalışmalarda NLO ve PLO'nun çeşitli organların kanserleri için önemli bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (6–8,10–14). KHDAK hastalarında NLO ve PLO'nun prediktif değerleri henüz tam olarak belirlenmiş değildir. Bu çalışmanın amacı, kendi merkezimizde takip ettiğimiz ve radikal rezeksiyon uygulanan Evre 1–2 KHDAK hastalarında preo-

peratif bakılan NLO ve PLO'nun prognostik değerini incelemek, bunların genel sağkalım (GSK) ve hastaliksız sağkalım (HSK) ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 2001–2014 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Kliniği'nde, KHDAK tanısı konan ve radikal rezeksiyon uygulanan 150 hasta dahil edilmiştir. Veriler hastane kayıt dosyaları, elektronik kayıtlar ve kliniğimizin her hasta için tuttuğu özel dosyalardan retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların evrelendirilmesi *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* sınıflama sistemine göre yapılmıştır. Evre 3 ve 4 hastalar ile kayıtlı verileri eksik olan hastalar çıkarıldığında Evre 1–2 olup radikal rezeksiyon uygulanan 59 KHDAK hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Örnekleme yöntemi olarak amaçlı örnekleme yöntemi kullanıldı. Çalışmamız retrospektif olduğundan, belirlediğimiz zaman diliminde kliniğimizde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edilerek örneklem büyüklüğü belirlendi. Verilerin analizi için SPSS (versiyon 19.0) kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluklarına göre ortalama ve ortanca değerleri verildi; gruplar arası farklar ise Student *t*-testi veya Mann–Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik parametrelerin sıklıkları sayı ve yüzde olarak verildi ve farkları ki-kare testi ile değerlendirildi. Tedavi öncesi hastaların PLO ve NLO düzeyleri tespit edildi ve en yüksek sensitivite ve spesifiteyi yansıtan oranı bulmak için ROC (*receiver operating curve*) analizi kullanıldı (Figür 1). Genel sağkalım süresi, tanı konan zamandan ölüm zamanına kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastaliksız sağkalım süresi, tanı konan zamandan hastalığın nüks ettiği zamana veya nüks bilgisi yoksa hastanın öldüğü zamana kadar geçen süre olarak ay cinsinden hesaplanarak belirlendi. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı içeren zaman/olay analizi için Kaplan–Meier metodu kullanıldı. Hasta grupları arasındaki zaman/olay sonlanım noktalarının karşılaştırılması için *log-rank* testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin HSK ve GSK üzerine etkilerini değerlendirmek için *multivariable Cox pro-*

portional HR modeli kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

ROC analizine göre %77 sensitivite ve %52 spesifiteyi gösteren değerler NLO için 4,7 (AUC:0,664; %95 CI:0,526–0,802; $p=0,032$) ve PLO için 199 (AUC:0,639; %95 CI:0,497–0,781; $p=0,062$) bulundu. Her iki değer için de hastalar bu değerlerin üstü ve altı olacak şekilde iki gruba ayrıldı. NLO için, 33 hasta NLO $>4,7$ olan grupta, 26 hasta ise NLO $<4,7$ olan grupta yer aldı. PLO için ise, 32 hasta PLO >199 olan grupta, 27 hasta PLO <199 olan grupta yer aldı.

Tüm hasta grubunda yaş ortalaması 58 ± 7 , erkek cinsiyet oranı 54/59 (%91,5) idi. Hastaların sadece 7'si (%12) hiç sigara içmemişken, 28 hasta (%47) halen sigara içmekte idi. 24 hasta (%41) sigarayı bırakmıştı. Hastaların 27'si (%46) Evre 2'deyken, 32 hasta (%54) Evre 1'deydi. 59 hastanın 38'i (%64,4) adjuvan kemoterapi almışken, 21'i (%35,6) bu tedaviyi almamıştı. Performans durumu tespit edilen 45 hastadan 22 hastanın performans durumu 1, 23 hastanın performans durumu ise 0 idi. GSK ortanca değeri 44 ay (3–200), HSK ortanca değeri 33 ay (3–155) idi. Klinik parametrelerin NLO ve PLO ile korelasyonu Tablo 1'de sıralanmıştır. Buna göre NLO ve PLO sınıflamaları ile klinik parametreler arasında yaş haricinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

GSK ve HSK'nin yüksek ve düşük NLO ve PLO ile ilişkisi Tablo 2'de gösterilmiştir. NLO $<4,7$ olan grupta GSK ortanca değeri 47 ay iken HSK ortanca değeri 38 ay bulundu. NLO $>4,7$ olan grupta ise GSK ortanca de-

ğeri 38 ay iken HSK ortanca değeri 24 ay olarak bulundu (GSK için $p=0,031$, HSK için $p=0,204$). PLO <199 olan grupta GSK ortanca değeri 46 ay iken HSK ortanca değeri 38 ay, PLO >199 olan grupta ise GSK ortanca değeri 37,5 ay iken HSK ortanca değeri 31,5 ay olarak bulundu (GSK için $p=0,033$, HSK için $p=0,518$).

Figür 2'de genel sağkalım için Kaplan–Meier yaşam eğrisi çizilmiştir. Kaplan–Meier analizine göre NLO $<4,7$ olan hastalarda, NLO $>4,7$ olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,005$). Yaşam eğrisi PLO için incelendiğinde ise; PLO <199 olan hastalarda PLO >199 olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,011$). Hastalısız sağkalım açısından incelendiğinde ise hem NLO hem de PLO için yüksek ve düşük değerler arasında hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çok değişkenli analiz için *Cox proportional hazard* modeli kullanıldı. Buna göre, sadece PLO <199 olması KHDK hastalarında genel sağkalım için prognostik faktör olarak bulunmuştur (HR=0,323; 95% CI 0,105–0,989; $p=0,048$). NLO, yaş, cinsiyet ve adjuvan kemoterapi almış olmak bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmemiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Kendi merkezimizde opere edilen 59 Evre 1–2 KHDK hastasını içeren bu retrospektif çalışmada, preoperatif bakılan NLO ve PLO'nun uzun süreli takipte prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir. Daha önce buna benzer çalışmalar yapılmıştır; ancak

Tablo 1. KHDK'li hastalarda klinik parametreler ile NLO ve PLO arasındaki ilişki

	NLO		p	PLO		p
	<4,7	>4,7		<199	>199	
Yaş (yıl)	55±7	60±6	0,003	55±8	60±6	0,017
Cinsiyet (E)	24 (%40,7)	30 (%50,8)	0,848	24 (%40,7)	30 (%50,8)	0,504
Sigara (halen)	9 (%16,4)	14 (%25,5)	0,645	16 (%29,1)	11 (%20)	0,121
Hipertansiyon	4 (%6,8)	6 (%10,2)	0,776	3 (%5,1)	7 (%11,9)	0,272
KAH	3 (%5,1)	5 (%8,5)	0,687	2 (%3,4)	6 (%10,2)	0,205
KOAH	0	4 (%6,8)	0,066	1 (%1,7)	3 (%5,1)	0,388
DM	3 (%5,1)	4 (%6,8)	0,945	2 (%3,4)	5 (%8,5)	0,331
Aile hikayesi	2 (%3,4)	1 (%1,7)	0,397	0	3 (%5,2)	0,109
Performans<1	11 (%24,4)	12 (%26,7)	0,641	12 (%26,7)	11 (%24,4)	0,286
ADJKT alan	16 (%27,1)	22 (%37,3)	0,683	15 (%25,4)	23 (%39)	0,192

KHDK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı; KAH: koroner arter hastalığı; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; DM: *diabetes mellitus*; ADJKT: adjuvan kemoterapi

Tablo 2. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalımın yüksek ve düşük NLO ve PLO ile ilişkisi

	NLO		p	PLO		p
	<4,7	>4,7		<199	>199	
GSK (ay)	47 (10–200)	38 (3–177)	0,031	46 (10–200)	37,5 (3–177)	0,033
HSK (ay)	38 (3–155)	24 (3–65)	0,204	38 (3–155)	31,5 (3–77)	0,518

NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı; GSK: genel sağkalım; HSK: hastalısız sağkalım

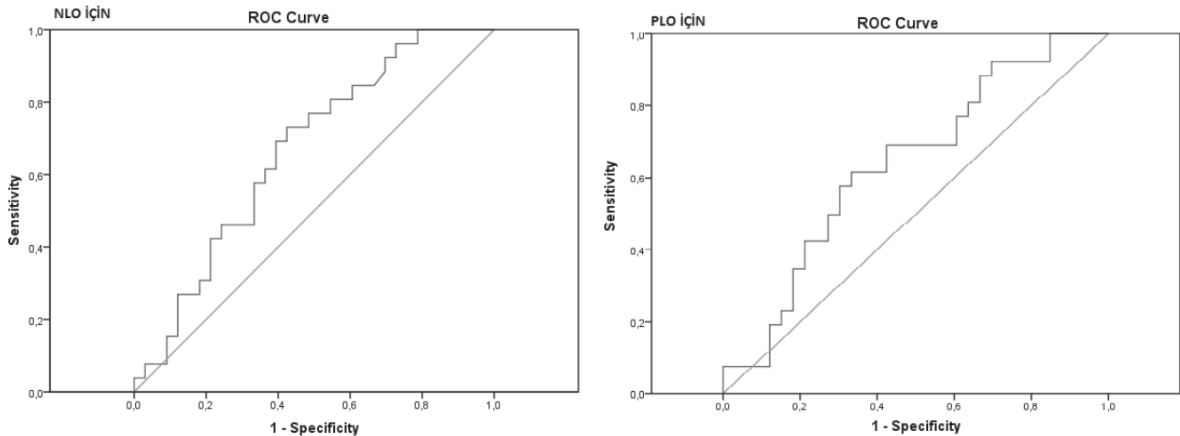
bizim çalışmamızın en önemli farkı, tüm evrelerdeki KHDAK hastalarını değil, homojenliği sağlama adına sadece Evre 1–2 KHDAK hastalarını çalışmaya dahil etmemizdir.

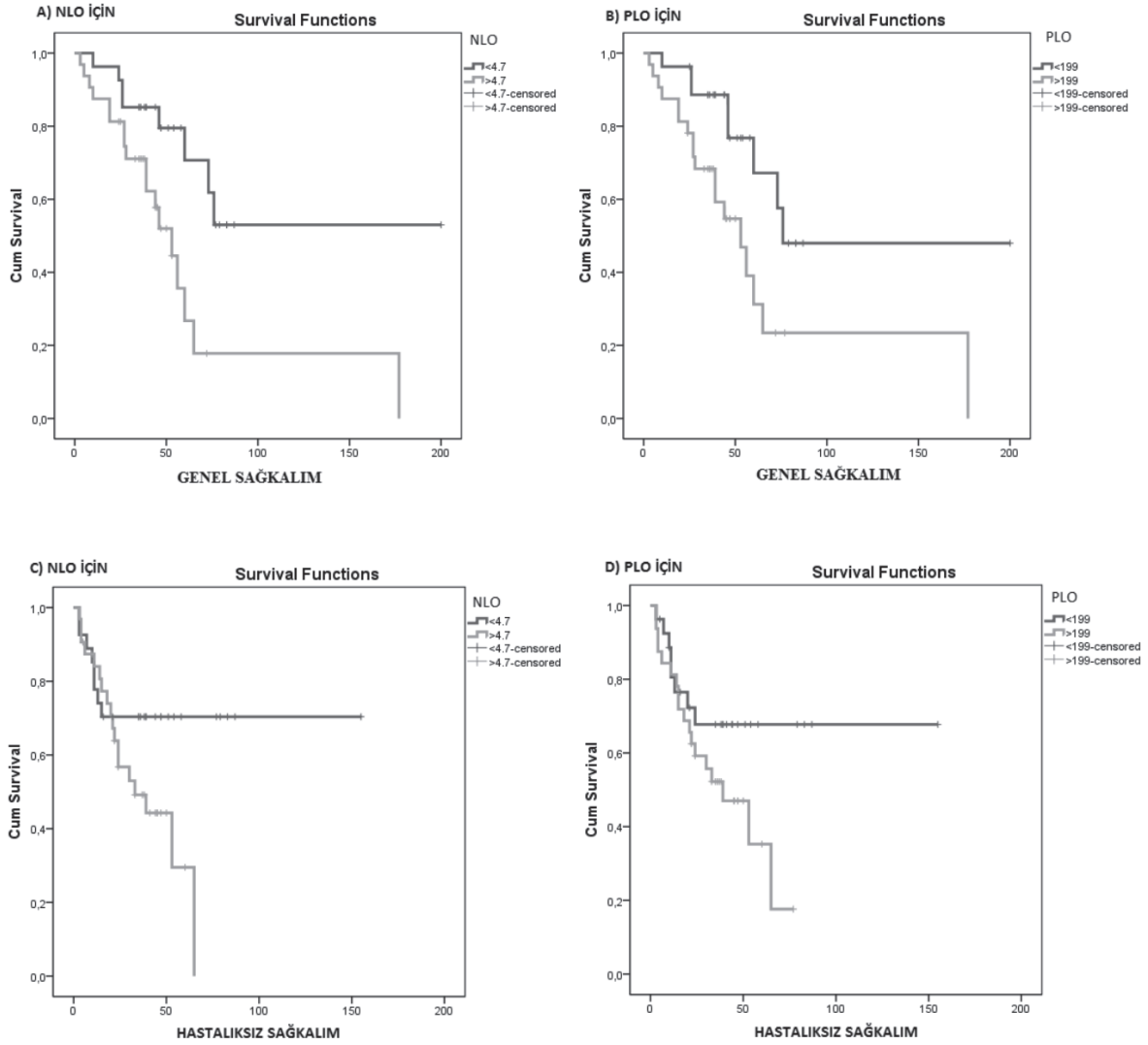
Çalışmalar NLO ve PLO'nun kanser hastalarında kötü sonuçlar ve tedaviye cevap konusunda iyi bir prediktör olduğunu göstermekle birlikte, NLO ve PLO için henüz kesin ve üzerinde uzlaşmış bir *cut-off* değeri yoktur. Bazı çalışmalarda ortanca değere göre ikiye ayrılmış, bazılarında ise 5 değeri *cut-off* değer olarak alınmıştır (15,16). NLO ve PLO'nun hayatta kalma için maksimum sensitivite ve spesifiteye sahip değeri ROC analiziyle bulunabilir. Çalışmamızda ROC analizine göre NLO için 4,7 ve PLO için 199 değerleri bulundu ve bu sınır değere göre hastalar iki gruba ayrılarak istatistiksel analiz yapıldı. Ancak yine de NLO ve PLO'nun KHDAK'deki optimal *cut-off* değerini bulmak için daha fazla standardizasyona ihtiyaç vardır. Çalışmamızda hem NLO hem de PLO oranlarını değerlendirerek daha fazla prognostik bilgi elde etmeyi amaçladık.

KHDAK hastalarında prognozu belirlemek için çeşitli moleküler biyolojik belirteçler çalışma konusu olmuştur (5). Bağışıklık sistemi hücrelerinin kanserin oluşum ve yayılımındaki rolü son zamanlarda ilgi ala-

nı olmuştur. Kanser oluşum ve progresyonunun enflamasyon ve immünite ile yakından ilişkili olduğu genel kabul gören bir görüştür (8). Enflamatuvar hücreler sitotoksik lenfositlerin fonksiyonlarını inhibe edecek maddeler salgılayabilir, bu salgıları ile ekstraselüler matriksin yapısını değiştirebilir ve tümör büyümesini, progresyonunu ve metastazını kolaylaştırabilirler (17). İnsan vücudundaki enflamasyonun derecesini yansıtan birçok belirteç mevcuttur. Preoperatif bakılan NLO ve PLO bu parametrelerden ikisidir ve enflamasyonun derecesini oldukça iyi yansıtır (9). Bu iki parametre de hem enflamasyonu yansıması açısından efektif, hem de basit, ucuz ve kolay bakılabilen parametrelerdir.

Artmış NLO ve PLO'nun çeşitli kanserler için (KHDAK dahil) bağımsız prognostik faktörler oldukları ve kötü yaşam beklentisiyle ilişkili oldukları gösterilmiştir (18,19). Yapılan çalışmalarda KHDAK hastalarında tedavi öncesi artmış NLO ve PLO'nun düşük HSK süresi ile ve düşük hayatta kalma oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18–20). Başka bir çalışmada primer akciğer kanserlerinde operasyon öncesi yüksek NLO'nun GSK için bağımsız bir belirteç olduğu ve Evre 1 hastalarda ölüm için yüksek riski gösteren bir belirteç olduğu gösterilmiştir (21). Bazı çalışmalarda

**Figür 1.** KHDAK'li hastalarda NLO ve PLO için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi değerleri



Figür 2. Genel sağkalım için Kaplan–Meier yaşam eğrisi

A) NLO <4,7 olan hastalarda, NLO >4,7 olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,005$); B) PLO <199 olan hastalarda PLO >199 olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,011$); C) NLO <4,7 olan hastaların, NLO >4,7 olan hastalara benzer hastaliksiz sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,051$); D) PLO <199 olan hastaların PLO >199 olan hastalara benzer hastaliksiz sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,091$)

ise KHDAK hastalarında NLO ve PLO prognostik bir faktör olarak bulunmamıştır (7,19,22). Bizim çalışmamızda KHDAK hastalarında NLO ve PLO ile GSK arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, bu iki parametre ile HSK arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Lenfositler kansere karşı bağışıklıkta önemli bir rol oynarlar ve yüksek lenfosit düzeyi daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilidir (5,23,24). Nötrofiller ise enflamasyon tarafından tetiklenen tümör oluşumunda önemli rol oynarlar ve yüksek nötrofil düzeyinin kötü klinik

sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). NLO'nun kanser progresyonu ile ilişkisini açıklayacak çeşitli mekanizmalar şimdiye kadar araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür. Nötrofil hücreleri, kanser hücrelerinin oluşum, proliferasyon ve yayılım süreçlerine katkıda bulunurlar (26,27). Metastaza katkılarını genellikle vasküler endotelial büyüme faktörlerinin aktivitesini ve bu yolla anjiyogenezi artırarak yaparlar (28). Artmış nötrofiller lenfosit ve diğer immün hücrelerin aktivitesini inhibe eder (29). Artmış NLO, nötrofil bağımlı

Tablo 3. Genel sağkalım için prognostik faktörlerin *multivariate Cox proportional hazards* regresyon modeli ile incelenmesi

	HR	%95 CI	p
NLO	,505	,171–1,494	,217
PLO	,323	,105–,989	,048
Cinsiyet	,396	,074–2,114	,279
Yaş	,948	,882–1,018	,142
Adjuvan KT	2,152	,903–5,131	,084

NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı; KT: kemo-terapi

enflamasyonda artışı, lenfosit bağımlı tümör cevabında azalışı ifade eder ve bu durumda tümörün büyüme ve metastaz ihtimali artmış demektir (28,29).

Aynı şekilde, PLO da sistemik enflamasyonun bir belirteçidir. Plateletler salgıladıkları çeşitli faktörler (*platelet-derived growth factor, platelet factor 4, thrombospondin*) ile diğer plateletler, koagülasyon sistemi ve vasküler hücre aktivasyonunda değişikliklere neden olurlar ve tümör gelişim basamaklarından adezyon, invazyon ve anjiyogenez gibi birçok basamağı etkileyerek kanser progresyon ve metastazında önemli bir rol oynarlar (30,31,32). Tümör tarafından aktive edilmiş ya da hasarlı endotel bölgelerine yapışarak içlerindeki aktif molekülleri lokal çevreye yayarak platelet ilişkili etkilerini gösterirler (30–32). Böylece platelet sayısının artması ve/veya lenfosit sayısının azalması kanser hücrelerinin ilerlemesine, embolisine, adezyonuna ve metastazına önemli bir katkıda bulunur (29,33).

Bizim tek merkezimizden elde ettiğimiz verilere göre; NLO <4,7 olan hastalarda NLO >4,7 olan hastalara göre ve PLO <199 olan hastalarda PLO >199 olan hastalara göre yaşam süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır. Yukarıda belirttiğimiz altta yatan mekanizmalara uygun olarak, artan nötrofil ve platelet sayıları ve azalan lenfosit sayıları ile yaşam süresinin kısalması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Daha önce bu konu araştırılmış ve sonucumuza benzer sonuçlar elde edilmiştir (6,8,10,14,19,20). Çalışmamızın sonucu, KHDAK hastalarında enflamatuvar sistemin sağkalım üzerine etkisinin önemini vurgulamış, daha önce yapılan ve ilişki olduğunu gösteren çalışmaları Evre 1–2 hastalarda teyit etmiştir.

Ayrıca, çalışmamızın bir amacı da NLO ve PLO'nun KHDAK hastalarında prognozu ve sağkalımı operasyondan önce öngörebilecek ve böylece klinis-

yenlere operasyondan önce bir yol gösterecek parametreler olup olmadığını araştırmaktı. Hastaneye yatan tüm hastalarda bu parametreler rutin kan testleri olarak bakılmaktadır. Dolayısıyla operasyondan önce bu parametreleri elde etmek son derece kolay ve ucuzdur ve postoperatif dönem için oldukça iyi bilgiler vermektedir. Bu parametreler, opere edilecek Evre 1–2 KHDAK hastalarında, risk sınıflamasında kullanılabilir önemli parametrelerdir.

SONUÇ

KHDAK hastalarında operasyon öncesi bakılan NLO ve PLO değerleri hastanın izlemi için kullanışlı biyolojik belirteçlerdir. Erken evre KHDAK'de immün hücrelerin rolü hala tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Daha kapsamlı ve uzun süreli prospektif çalışmalar bu ilişkiyi daha iyi açıklayacak ve daha anlaşılır kılacaktır.

SINIRLAMALAR

İlk olarak çalışmamız tek merkez verilerini ve az sayıda hasta içermektedir. Bu nedenler sonuçların genellenmesini engellemektedir. İkinci olarak çalışmamız retrospektif bir düzenle yapılmıştır. Bu nedenle sonuçları etkileyecek her faktörü değerlendiremedik.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC ve ark. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271–89.
3. Otsuka K, Hata A, Takeshita J ve ark. EGFR-TKI rechallenging with bevacizumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(4):835–41.
4. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(7):792–801.
5. O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I ve ark. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study.

- Lancet Oncol. 2011;12:795–805.
6. Wang J, Kalhor N, Hu J ve ark. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with poor survival in patients with stage I-III non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163397.
 7. Cukic V. Neutrophil/Lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with NSCLC. *Mater Socio-med*. 2016;28(5):378–81.
 8. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget*. 2017;8(23):37200–7.
 9. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:94–9.
 10. Stotz M, Pichler M, Absenger G ve ark. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):435–40.
 11. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ ve ark. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(5):317–24.
 12. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, Deng T, He SQ, Yuan SG. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2807–15.
 13. Jiang R, Zou X, Hu W ve ark. The elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma patients. *Tumour Biol*. 2015;36(10):7775–87.
 14. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H ve ark. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a metaanalysis including 3,720 patients. *Int J Cancer*. 2016;139(1):164–70.
 15. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5237–42.
 16. 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(3):587–94.
 17. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–7.
 18. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(6):2651–4.
 19. Wu G, Yao Y, Bai C, Zeng J. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer*. 2015;6(3):275–87.
 20. Hua Z, Liuwei G, Bin Z, Lianmin Z. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:22618.
 21. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):425–8.
 22. Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, Stebbing J, Sharma R, Mauri FA. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(8):1930–5.
 23. Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-specific cytotoxic T cells are crucial for efficacy of immunomodulatory antibodies in patients with lung cancer. *Cancer Res*. 2013;73(8):2381–8.
 24. Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K ve ark. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology*. 2012;82(5):261–8.
 25. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y ve ark. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1950–8.
 26. Grange JM, Krone B, Mastrangelo G. Infection, inflammation and cancer. *Int J Cancer*. 2011;128(9):2240–1.
 27. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):504–8.
 28. Li X, Han Z, Cheng Z ve ark. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of recurrence following thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e110546.
 29. Lan H, Zhou L, Chi D ve ark. Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: a single institutional cohort study. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(21):35301–10.
 30. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interfa-

- ce of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 2015;126(5):582–8.
31. Zhou X, Du Y, Huang Z ve ark. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e101119.
 32. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. *Eur J Intern Med*. 2013;24(5):393–400.
 33. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123–34.