

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):186-198

doi: 10.26559/mersinsbd.842266

### Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi öncesi sistemik immün inflamasyon indeksi'nin sağ kalıma etkisi

 Ahmet Küçük<sup>1</sup>,  Şükran ESKİCİ ÖZTEP<sup>1</sup>,  Eda Bengi Yılmaz<sup>2</sup>,  Erkan Topkan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Mersin Türkiye

<sup>3</sup>Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Birçok çalışmada, nötrofil (N), trombosit (T) ve lenfosit (L) bazlı sistemik immün inflamasyon indeksinin (Sİİ) çeşitli solid tümör tiplerin de sağ kalım sonuçlarını öngörebildiği gösterilmiştir. Daha önce sadece SE-KHAK hastalarından oluşan gruplarda eşzamanlı kemoradyoterapi (E-KRT) öncesi Sİİ'nin prognostik önemini araştıran çalışma olmaması nedeniyle Sİİ'nin bu hasta grubundaki prognostik önemini araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Ocak 2007-Aralık 2018 tarihleri arasında iki radyasyon onkolojisi merkezinde E-KRT ile tedavi edilen SE-KHAK hastalarını içeren retrospektif veriler analiz edilmiştir. Sİİ değerleri E-KRT'nin başlamasından önceki 7 gün içerisinde elde edilen toplam 139 hastanın periferik kan örneklerinde  $Sİİ = N \times T / L$  formülü kullanılarak hesaplandı. Çalışma popülasyonunu farklı genel sağ kalım (GS) sonuçlarına sahip iki gruba ayırabilecek tedavi öncesi Sİİ'nin optimal eşik değeri receiver operating characteristic (ROC) analizi ile değerlendirildi. Genel sağ kalım (GS) Kaplan-Meier eğrileri kullanılarak bulunmuştur. Birincil sonlanım noktası Sİİ değeri ve GS sonuçları arasındaki ilişkiydi. **Bulgular:** Tedavi öncesi Sİİ'nin optimal eşik değeri 524 olarak bulunan hastalar iki gruba ayrılmıştır [Eğri altındaki alan (AAA): %68.1; duyarlılık: %68.6; özgüllük: %66.4]: Grup 1:  $Sİİ < 524$  (N=65) ve Grup 2:  $Sİİ \geq 524$  (N=74). İki Sİİ grubu arasındaki Kaplan-Meier karşılaştırmaları  $Sİİ < 524$  grubunda  $Sİİ \geq 524$ 'ten anlamlı düzeyde daha uzun GS olduğunu (sırasıyla 34.6'ya karşı 12.5 ay;  $p < 0.001$ ) gösterdi. Benzer şekilde, 5- (%32'ye karşılık %8.9) ve 8 yıllık (%15'e karşılık %6) GS oranları da  $Sİİ < 524$  grubunda daha iyiydi. Çok değişkenli analizler sonucunda Sİİ'nin GS ( $p < 0.001$ ) için bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür. **Sonuç:** Bu retrospektif analiz sonuçları tedavi öncesi Sİİ'nin, E-KRT ile tedavi edilen SE-KHAK hastaları için güçlü ve bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli akciğer kanseri, sistemik immün inflamasyon indeksi, prognoz, genel sağ kalım

Yazının geliş tarihi: 20.12.2020

Yazının kabul tarihi: 22.04.2021

Sorumlu yazar: Ahmet Küçük

Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240, Mersin/Türkiye

Tel (iş): 0324 2251000/1008, E-posta: drakucuk@hotmail.com

## **The effect of systemic immune inflammation index on survival before concurrent chemoradiotherapy in patients diagnosed with limited stage small cell lung cancer**

### **Abstract**

**Aim:** In many retrospective studies, it has been shown that neutrophil (N), platelet (P) and lymphocyte (L) based systemic immune inflammation index (SII) can predict survival outcomes of various solid tumor types. For this purpose, we wanted to evaluate the prognostic importance of SII in LS-SCLC patients treated with concurrent chemoradiotherapy (C-CRT). **Method:** Retrospective data including LS-SCLC patients treated with C-CRT in two radiation oncology centers between January 2007 and December 2018 were analyzed. SII was calculated using the formula  $SII = N \times P / L$  in peripheral blood samples of a total of 139 patients in the last  $\leq 7$  days before the initiation of C-CRT. The optimal cut-off value of SII before treatment which can stratify the study population into two groups with different overall survival (OS) results, was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. OS was estimated using Kaplan-Meier curves and Cox regression models. The primary endpoint was the relationship between the SII value and the OS results. **Results:** The optimal cut-off value of pre-treatment SII was found to be 594. [Area under the curve (AUC): 68.1%; sensitivity: 68.6%; specificity: 66.4%,]; Group 1:  $SII < 524$  (N=65) and Group 2:  $SII \geq 524$  (N=74). Kaplan-Meier comparisons between the two SII groups showed that the  $SII < 524$  cohort had significantly longer OS than  $SII \geq 524$  (34.6 vs. 12.5 months, respectively;  $p < 0.001$ ). Similarly, OS rates of 5 (32% vs. 8.9%) and 8-year (15% vs. 6%) were better in the  $SII < 524$  cohort. Results of multivariate analysis revealed the pretreatment SII as an independent prognostic factor for OS ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** These retrospective analysis results showed that pre-treatment SII is a strong prognostic biomarker for LS-SCLC patients treated with C-CRT.

**Keywords:** Small cell lung cancer, systemic immune inflammation index, prognosis, overall survival

### **Giriş**

Kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturmakta ve dünya çapında her yıl 250.000 ölüme neden olmaktadır.<sup>1-4</sup> Hastalık, son derece agresif bir biyolojik yapı, erken metastaz ve hızlı büyüme ile karakterize nöroendokrin tümörler grubundandır. KHAK kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) oldukça duyarlı olmasına rağmen, çoğu hastada hızla nüksler görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı %10'dan azdır.<sup>1</sup> KHAK, Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) tarafından iki gruba ayrılmış olup, %65'ini yaygın evre (YE-KHAK) ve %35'ini ise sınırlı evre (SE-KHAK) hastalık oluşturmaktadır.<sup>1,5</sup> SE-KHAK hastaları için standart tedavi, torasik radyoterapi (TRT) ile eşzamanlı olarak uygulanan sisplatin ve etoposid kemoterapi rejimi ve ardından tam cevap alınan ve/veya stabil hastalığı olan hastalara uygulanan profilaktik kraniyal

radyoterapi (PKRT)'dir.<sup>6,7</sup> Bu evre hastaların prognozu, agresif eş zamanlı kemoradyoterapi (E-KRT) protokolüne iyi yanıt vermesine rağmen, 5 yıllık takipte sadece %10 ila %20 oranında GS ve 16 ila 24 aylık ortanca sağ kalım süresi ile hala çok kötüdür.<sup>5</sup> Bu durum hastalığın şu anda kabul edilen standart tedaviye yanıtın kalıcı olmamasından ve ölümcül yaygın uzak metastazlara olan yatkınlığından kaynaklanmaktadır.<sup>5,8</sup> Bu nedenle yeni biyolojik belirteçlerin evreleme sistemine entegrasyonu sayesinde hastaların daha doğru prognostik öngörü ile tedavi stratejilerinin bireyselleştirmesinin sağlanabileceği düşünülmektedir.

Kanserin önemli bir nedeni, konakçı immün tepkilerini inhibe eden, genomik dengesizliği artıran ve immün hücre etkileşimlerini bozan inflamasyondur.<sup>9</sup> Kronik sistemik inflamasyonun tümörogenezi teşvik ederek tümör büyümesi ve metastaz eğilimini arttırmakta ve ayrıca antitümör bağışıklık yanıtını bozduğu bilinmektedir.<sup>10</sup>

Bu bağlamda, inflamatuvar sürecin parametreleri olan periferik kan nötrofil, trombosit ve lenfosit sayıları sistemik inflamasyon İndeksi (Sİİ) dahil olmak üzere birçok indeksin hesaplanmasında kullanılmaktadır.<sup>11-14</sup> Yine periferik kan kaynaklı parametreler olan albümin, C-reaktif protein, fibrinojen ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve monosit-lenfosit (MLO), Glasgow prognostik skoru (GPS) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ) gibi birçok biyobelirteçin prognostik değeri, çeşitli malign tümörlerde incelenmiştir.<sup>15-28</sup> Sİİ'nin de, hepatosellüler karsinom, özofagus kanseri, kolorektal kanser, prostat kanseri, mide kanseri, nazofarenks tümörü ve testis kanserinde prognostik anlamda önemli olduğu gösterilmiştir.<sup>29-38</sup> Buna karşın E-KRT ile tedavi edilen SE-KHAK hastalarında Sİİ'nin prognostik değeri bugüne kadar yeterince sorgulanmamıştır. Esas olarak başta akciğer kanserleri olmak üzere diğer kanser türleri için de Sİİ'nin etkili bir prognostik rolü olduğunu gösteren güvenilir verilere dayanarak, E-KRT ve PKRT ile tedavi edilen SE-KHAK hastalarında Sİİ'nin potansiyel prognostik önemini geriye dönük olarak değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

## **Yöntem**

### *Hasta seçimi*

Ocak 2007-Aralık 2018 tarihleri arasında SE-KHAK tanısı ile KRT ve ardından PKRT alan hastaları analiz etmek üzere, iki bağımsız radyasyon onkolojisi bölümünün (Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi) veri tabanlarını retrospektif olarak değerlendirdik. 18-80 yaş arası, Doğu kooperatif onkoloji grubu (ECOG) performans skoru 0-2, histopatolojik olarak kanıtlanmış KHAK, VALSG kriterlerine göre 18F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon bilgisayar tomografisi-BT (PET-BT), beyin manyetik rezonans görüntüleme taramaları (MRG), Toraks radyoterapisinin (TRT) ayrıntılı kayıtları ve bilgisayarlı tedavi veri setleri, KRT öncesi son 7 gün içinde elde edilen tam kan sayımı ve biyokimya test sonuçları, mevcut tüm takip verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, KRT

dönemi içinde bulaşıcı hastalık ve/veya ciddi enfeksiyon öyküsü olan hastalar, immünolojik bozukluk öyküsü, immün baskılayıcı ilaçların veya steroidlerin kronik kullanımı, malign plevral/perikardiyal efüzyon varlığı, yetersiz pulmoner, kardiyak, renal ve/veya hepatik fonksiyonlar, önceki RT/kemoterapi öyküsü ve TRT, PKRT veya takip verileri eksik olan hastalar ise bu analizin dışında tutuldu.

Çalışma tasarımı, görüntüleme, patoloji ve kan tetkikleri analizi ile tedavi ve sonuçlarının akademik yayını için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal İnceleme Kurulu ve Mersin İl Sağlık Müdürlüğünden onay alınmıştır.

### *Eşzamanlı kemoradyoterapi*

Tüm hastalara, SE-KHAK hastaları için her iki kurumun standartlarına uygun olarak PET-BT füzyon tabanlı RT planlaması yapıldı. TRT için tüm olgulara megavoltaj lineer hızlandırıcılar kullanılarak 3 boyutlu konformal RT (3B-KRT) veya yoğunluk ayarlı RT (YART) uygulanmıştır. Hastaların tedavisi için; kemoterapi (1. Gün sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> iv. ve 1, 2 ve 3 günler de verilen etoposid 120 mg/m<sup>2</sup> iv) ve KT'nin 1. veya 2. kürü ile birlikte başlayan 45 Gy (1.5 Gy/ fx, günde iki kez, 15 gün içinde 30 fraksiyon) veya konvansiyonel olarak 50- 54 Gy (1.8 Gy/fx, 28-30 gün) TRT toplam dozlarından biri kullanılarak uygulanmış ve ardından hastaların KT'si 5 küre tamamlanmıştır.

### *Sİİ ölçümü*

Hastaların Sİİ değerleri:  $Sİİ=N \times T/L$  formülüne göre KRT'nin başlamasından en fazla yedi gün önceki nötrofil, trombosit ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.<sup>29</sup>

### *Yanıt değerlendirmesi ve takip*

Tedavileri tamamlanan hastaların tümü, tedavi yanıtının ve beyin metastazı durumunun belirlenmesi için, PET-BT ve beyin MR'ı ile yeniden değerlendirildi. Beyin metastazlarının belirgin klinik veya radyolojik bulgusu olmadan ve PERCIST (PET response criteria in solid tumors) kriterlerine göre en az stabil hastalık elde ettiği düşünülen hastalar ile öncesinde ciddi nörolojik sorunlar bulunmayan ve önerilen tedaviyi kabul edenlere, 10 gün boyunca 2,5

Gy günlük dozlarla toplam 25 Gy'den oluşan PKRT uygulanmıştır. Hastalar, 3 aylık (ilk 2 yıl), 6 aylık (3-5 yıl) ve yıllık olarak takip edilerek değerlendirildi. Hasta değerlendirmeleri kan sayımı/biyokimya ve PET-BT veya göğüs BT taramalarını içeriyordu (PET-BT ile tedavi yanıt değerlendirildikten sonra ki takiplerde).

#### *İstatistiksel analiz*

Birincil sonlanım Sİİ ve genel sağ kalım (GS) (KRT ilk günü ve ölüm / son ziyaret arasındaki aralık) arasındaki ilişki olarak belirlenmiştir. Sayısal değişkenler medyanlar ve aralıklar kullanılarak analiz edilirken, kategorik değişkenlerin ana hatları için frekans dağılımları kullanıldı. Çalışma popülasyonunu farklı sağ kalım sonuçları ile iki gruba ayırabilecek tedavi öncesi Sİİ'nin optimal eşik değeri ROC eğri analizi kullanılarak hesaplandı. Sİİ ile klinikopatolojik özelliklerin olası korelasyonlarını değerlendirmek için X<sup>2</sup> testi yapıldı. Sağ kalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi kullanılarak elde edildi. Sadece tek değişkenli analizlerde anlamlılık gösteren faktörler çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edildi. Bu çalışmada p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### *Etik onayı, katılma ve yayın onayı*

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mersin İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel İnceleme ve Onam kurulu yazılı bilgilendirilmiş onam, kan örneklerinin toplanması ve analizi için her katılımcının verileri toplanmadan önce çalışma tasarımı ve sonuçlarının yayınlanmasını onaylamıştır.

#### *Veri ve materyallerin kullanılabilirliği*

Mevcut çalışma sırasında kullanılan ve/veya analiz edilen veri kümeleri, gizli verilere erişim kriterlerini karşılayan araştırmacılar için Başkent Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kurumsal Veri Erişimi Bölümü'nden temin edilebilir (iletişim adresi: adanabaskent@baskent.edu.tr.).

## **Bulgular**

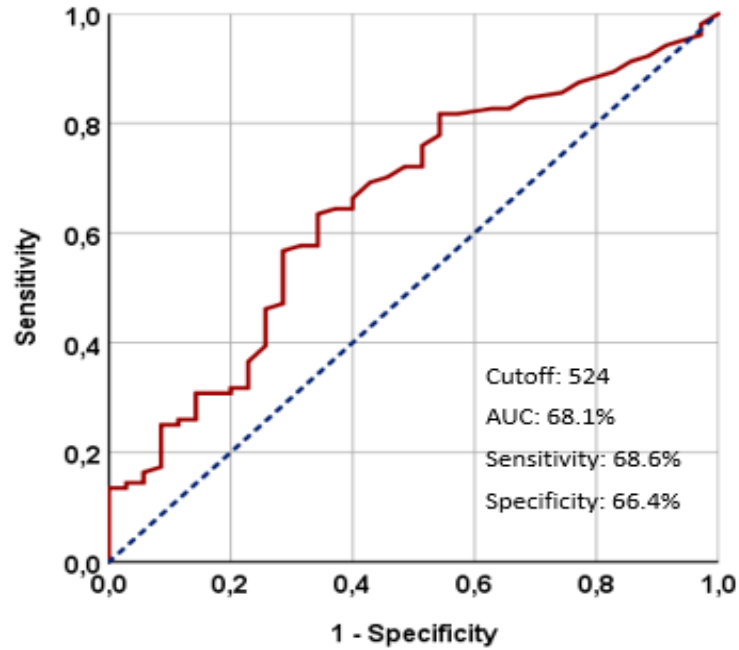
Bu retrospektif analize iki radyasyon onkolojisi merkezinden toplam 139 SE-KHAK hastası dahil edilmiştir. Ortanca yaş 58 (dağılım: 33-80 yaş) ile erkekler (%87.05), eski sigara içicisi hastalar (%95.68) ve ECOG-PS 0-1(%78.41) çalışma popülasyonun çoğunluğunu oluşturan önemli değişkenler olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Dünya sağlık örgütünün tanımına göre (erkekler için 13gr/dl kadınlar için ise 12gr/dl altı) hastaların %46.04'ü E-KRT'den önceki hemoglobin (Hgb) değerlerine bakılarak anemik olarak kabul edildi. TRT sırasıyla 83 (%59.7) ve 56 (%40.29) hastaya 45 Gy hiperfarksiyone toraks radyoterapisi (HTRT) ve 54 Gy konvansiyonel toraks radyoterapisi (KTRT) olarak uygulandı. Hastaların 106'sına (%76.25) ise PKRT uygulanmış olup sırasıyla 18 (%12.94) ve 15 (%10.79) hasta doğrudan kendi rızasıyla tedaviyi reddetme, kronik vasküler veya nörolojik hastalıkların varlığı nedeniyle PKRT almamıştır. ROC analizi ile hastaları GS sonuçları önemli ölçüde farklı iki gruba ayıran ideal Sİİ eşik değeri 524 olarak bulunmuştur. [Eğrinin altındaki alan (AAA): %68,1; duyarlılık: %68.6 (%66.2-71); özgüllük: %66.4 (%63.6-69.2)]: Grup 1: Sİİ <524 (N=65) ve Grup 2: Sİİ ≥524 (N=74) (Şekil 1). Hastaların demografik ve tedavi özelliklerine göre iki Sİİ grubu arasındaki doğrudan karşılaştırmalar aralarında kayda değer bir tutarsızlık olmadığını ortaya koymuştur.

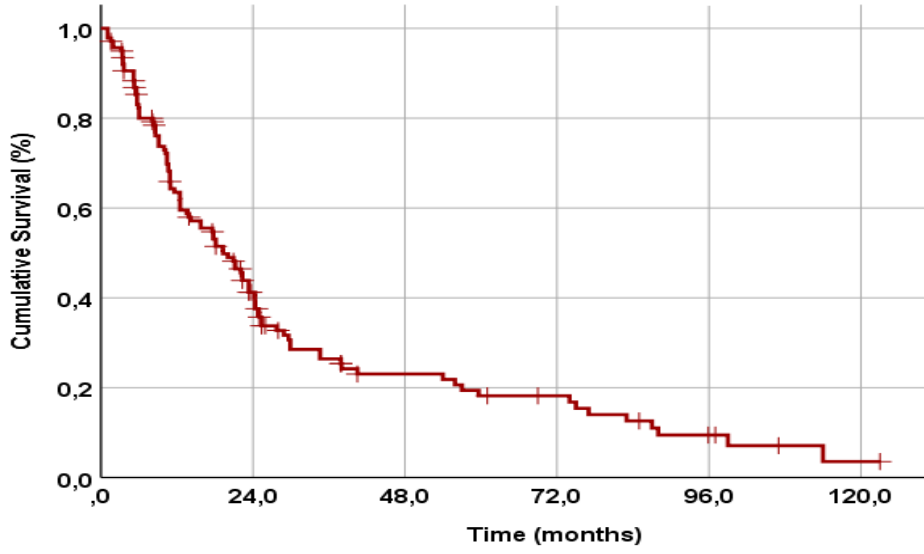
Ortanca takip süresi 17.9 ay (dağılım: 1.1-124 ay) idi. Tüm araştırma grubu için ortanca GS 19.3 ay [%95 CI: 14.4-24.2 ] 5 ve 8 yıllık GS oranları sırasıyla %18.2 ve %9.4 idi. (Şekil 2). Kaplan-Meier analizi ile Sİİ<524 grubunun Sİİ≥524 ile karşılaştırıldığında 34.6'ya [%95 CI:17.6-51.6 ] karşı 12.5 ay [%95 CI: 7.6- 17.7 ] gibi önemli ölçüde daha uzun anlamlı ortanca GS sahip olduğu bulunmuştur (p<0.001) (Şekil 3). Benzer şekilde, 5 (%32'e karşılık %8.9) ve 8 yıllık (%15'e karşılık %6) GS oranları Sİİ<524 grubunda daha iyi bulunmuştur.

**Tablo 1.** Temel hasta ve hastalık değişkenleri ile Sİİ grupları arasındaki ilişki

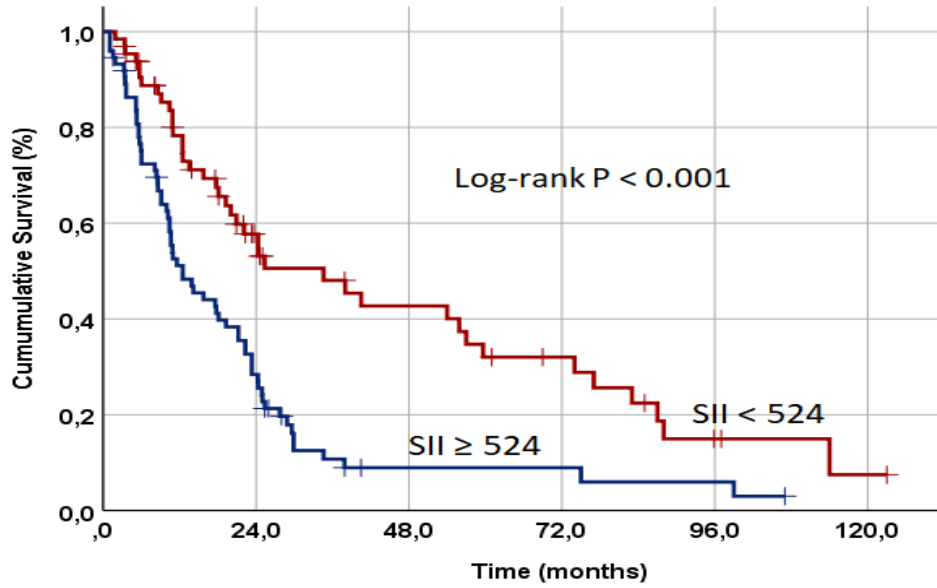
	Tüm hastalar (N=139) n (%)	Sİİ<524 (N=65) n (%)	Sİİ≥524 (N=74) n (%)	p
Yaş				
<70	106(76.25)	49(75.38)	57(77.02)	0.48
≥70	33(23.75)	16(24.62)	17(22.98)	
Cinsiyet				
Erkek	121(87.05)	57(87.69)	64(86.48)	0.59
Kadın	18(12.95)	8(12.31)	10(13.52)	
Sigara				
Bırakmış	133(95.68)	62(95.38)	71(95.94)	0.67
İçiyor	6(4.32)	3(4.62)	3(4.06)	
ECOG-PS				
0-1	109(78.41)	46(70.76)	63(85.13)	<b>0.003</b>
2	30(21.59)	19(29.24)	11(14.87)	
PKRT				
Var	106(76.25)	51(78.46)	55(74.32)	0.78
Yok	33(23.75)	14(21.54)	19(25.68)	
TRT				
KTRT	56(40.28)	24(36.92)	32(43.24)	0.53
HTRT	83(59.72)	41(63.08)	42(56.76)	
Anemi				
Yok	75(53.95)	45(69.23)	30(40.54)	<b>&lt;0.001</b>
Var	64(46.05)	20(30.77)	44(59.46)	

PKRT: Proflaktik kranial radyoterapi, KTRT: Konvansiyonel toraks radyoterapisi, HTRT: Hiperfraksiyone toraks radyoterapisi

**Şekil 1.** ROC analizi sonuçları



Şekil 2. Genel sağ kalım grafiği



Şekil 3. Sİİ gruplarına göre karşılaştırmalı genel sağ kalım sonuçları

Tek değişkenli analizde, ECOG performans durumu 0-1 ( $p < 0.001$ ); anemi yokluğu ( $p < 0.001$ ); PKRT almak ( $p = 0.002$ ); HTRT almak ( $p = 0.004$ ) ve Sİİ'nin  $< 524$  olması ( $p < 0.001$ ) GS ile ilişkili önemli ölçüde anlamlı faktörler olarak bulunmuştur. Çok

değişkenli analiz de ise yine ECOG-PD 0-1 ( $p < 0.001$ ), anemi yokluğu ( $p < 0.001$ ) PKRT ( $p = 0.003$ ) HTRT ( $p = 0.005$ ) ve düşük Sİİ ( $p < 0.001$ ), GS'nin bağımsız prognostik faktörleri olarak bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 2.** Tek ve çok değişkenli analizde prognostik faktörlerin sağ kalıma etkisi

	Medyan GS (Ay)	Tek değişkenli p değeri	HR	Çok değişkenli p değeri
Yaş				
<70	21.6	0.32	1.11	-
≥70	18.8			
Cinsiyet				
Kadın	18.6	0.17	1.18	-
Erkek	23.4			
ECOG-PD				
0-1	24.1	<b>&lt;0.001</b>	1.76	<b>&lt;0.001</b>
2	17.2			
Sigara				
Bırakmış	19.4	0.73	-	-
İçiyor	18.5			
Anemi				
Yok	25.7	<b>&lt;0.001</b>	2.18	<b>&lt;0.001</b>
Var	15.9			
PKRT				
Var	24.2	<b>0.002</b>	1.85	<b>0.003</b>
Yok	13.7			
TRT şeması				
HTRT	23.7	<b>0.004</b>	1.49	<b>0.005</b>
KTRT	16.1			
Sİİ				
<524	34.6	<b>&lt;0.001</b>	2.96	<b>&lt;0.001</b>
≥524	12.5			

ECOG-PD: Eastern Cooperative Oncology Group-Performans durumu, PKRT: Proflaktik kranial radyoterapi, KTRT: Konvansiyonel toraks radyoterapisi, HTRT: Hiperfraksiyone toraks radyoterapisi, Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeks

## Tartışma

Bu çalışmada, iki radyasyon onkolojisi merkezinden 139 SE-KHAK hastasında Sİİ'nin prognostik önemi geriye dönük olarak incelenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışmamız sadece SE-KHAK'li hastalarda Sİİ ve GS arasındaki olası korelasyonu objektif olarak analiz eden ilk kapsamlı çalışmadır. Sonuçlarımız, SE-KHAK hasta grubunun tedavisinde HTRT ve PKRT'nin olumlu katkı ve önemini destekler sonuçlar sunmakla birlikte, en önemli sonucumuz Sİİ ≥524'ün anlamlı düzeyde daha kısa GS süresiyle bağımsız olarak bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (p<0.001). Ayrıca tedavi öncesi Sİİ'nin E-KRT ile tedavi edilen SE-KHAK için güçlü, kolay ulaşılabilir, uygun, invaziv olmayan, ucuz ve güvenle tekrarlanabilir bir prognostik faktör olduğunu da göstermiştir.

Çalışmamız, aynı zamanda SE-KHAK'ların başarılı yönetiminde iyi performans durumunun, anemi yokluğunun, HTRT şemasının ve PKRT kullanımının prognostik değerini desteklemekle birlikte önemli bulgusu Sİİ ≥524 hasta grubunda hem ortanca GS açısından (12.5'e karşı 34.6 ay; p<0.001) hemde ağır sistemik inflamatuvar durumun uzun vadeli olumsuz etkisinin kalıcılığını doğruluyacak şekilde 5 yıllık yaşam şansının daha az olduğunu göstermiştir (%8,9'a karşı %32).<sup>6,7,39-42</sup> Ayrıca PKRT'siz hastalarda GS azalmış ve bu da KHAK tedavisinde PKRT'nin rolünü bir kez daha pekiştirmiştir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) KHAK'de ve çeşitli tümör tiplerinde prognoz ile ilişkilendirilmiştir.<sup>43-45</sup>

Sİİ, PLR ve NLR'nin bir kombinasyonudur ve bu üç parametreyi baz alarak (N, T, L) birleştiren Sİİ'nin şu ana kadar KHAK'de potansiyel rolünü değerlendirmek için sadece üç çalışma yapılmıştır ve her üç çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi yüksek Sİİ değerlerinin negatif bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bunlardan Wang ve ark<sup>46</sup> Sİİ'nin 228 KHAK'li hastaların klinik sonuçları üzerinde ki prediktif gücünü araştırmış ve Sİİ  $\geq 479$  olan hastaların daha kötü GS (p < 0,001) ve hastalısız sağ kalım (HS) (p < 0,001) sonuçları gösterdiğini bildirmiştir. Çok değişkenli analizler ayrıca Sİİ'nin GS (p < 0,001) ve HS (p < 0,001) için bağımsız birer prognostik faktör olduklarını ortaya çıkarmıştır. Bir diğer çalışmada Hong ve ark<sup>45</sup> KHAK hastalarının sağ kalımı için prognostik göstergeler olarak tedavi öncesi inflamasyona dayalı skorların ve özelliklerin klinik önemini belirlemek amacıyla 919 hastanın retrospektif verilerini analiz etmiştir. Tek değişkenli analizler sonucunda olumlu prognostik faktörlerin; yaş < 70, tütün içmeme, iyi performans, sınırlı hastalık evresi ve tedaviye yanıt vermiş olma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, nötrofil-lenfosit oranının  $\geq 5$ , trombosit lenfosit oranının  $\geq 250$ , Sİİ  $\geq 1.600$  ve yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) gibi inflamasyona dayalı skorların ve diğer kan parametrelerinin tek değişkenli analiz sonuçlarının bu hasta grubunda kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizler Sİİ, serum LDH, sınırlı evre ve tedaviye yanıt GS ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada, trombosit sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı kombinasyonunun KHAK'de kötü prognozu tahmin etmeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Üçüncü ve son çalışmada ise Wang ve ark<sup>23</sup> çalışmalarında etoposid ve platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen KHAK'larda tedavi öncesi Sİİ'nin prognostik önemini değerlendirmek amacıyla 653 hastayı geriye dönük analiz etmiştir. Tedavi öncesi yüksek Sİİ  $\geq 748$  yaygın hastalıkla ilişkili olduğu gösterilerek medyan GS, düşük Sİİ grubundaki hastalar için 17,0 ay, yüksek Sİİ grubundaki hastalar için ise 12,0 ay olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise; sigara içme öyküsü (p = 0.014), tümör evresi (p < 0.001), Sİİ (p

< 0.001), LDH (p = 0.002), uzak metastaz sayısı (p = 0.006) ve E-KRT (p < 0.001) GS üzerinde bağımsız prognostik öneme sahip faktörler olarak bildirilmiştir. Tüm bu çalışma sonuçları araştırmamızın sonuçlarını destekler nitelikte olsa da yaygın evre hastaları da içermeleri, evrelemenin BT ve yanıt değerlendirmelerinin de RECIST (response criteria in solid tumors) kriterleri ile yapılmış olması ve tedavide farklı radyoterapi dozları ve KTRT ve HTRT'nin yanı sıra ardışık TRT'nin de tedavide kullanılmış olması gibi heterojenlikler içermektedir. Dolayısıyla çalışmamızın daha homojen bir hasta grubunu içermesi, tüm hastalarda evreleme ve tedavi planlaması için PET-BT'nin standart olarak kullanılması ve tedavi yanıt değerlendirilmesinin PERCIST kriterleriyle yapılmış olması çalışmamızı bahsi geçen üç çalışmadan ayırmakta ve alanında bir ilk olarak ortaya çıkarmaktadır.

İnflamatuvar yanıtın kanser ile yakın bir ilişkisi olduğu iyi bilinmektedir.<sup>47</sup> Bu nedenle son yıllarda sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin tespitindeki kolaylık ve düşük maliyeti nedeniyle, kanser prognozunun üzerine etkilerini anlamaya yönelik çalışmalar artmaktadır. İki tür inflamatuvar belirteç vardır: birinci tip C-reaktif protein (CRP) ve albümin (ALB)'den türetilir ve ikinci tip PLR, NLR ve Sİİ gibi lökosit ile ilgili inflamasyon indekslerinden türetilmektedir.

KHAK hastalarında Sİİ ve hastalık prognozu arasındaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir. Ancak Sİİ formülünün bileşenleri ve kanserde üstlendikleri görevler değerlendirilerek mantıklı hipotezler kurmak mümkündür. Öncelikle nötrofillerin tümör anjiyogenezini arttıran, dolaşımdaki tümör hücresi adezyonunu destekleyen ve uzak metastazı kolaylaştıran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), onkostatın-M, interlökin-6 (IL-6), ve tümör nekrozis faktör (TNF) vb. gibi sitokinler ve kemokinler salgıladıkları bilinmektedir.<sup>48</sup> Ayrıca nötrofil sayısının artışı ile yüksek miktarda reaktif oksijen ve nitrik oksit salınabilir ve bu da T hücrelerinin disfonksiyonuna neden olarak, kanser hücrelerinin immün yanıtından kaçmalarına yardımcı olabilir ve bu tümörün invazyonu,



proliferasyonu ve metastazını arttırabilir.<sup>49-52</sup> Trombositler, dolaşımdaki tümör hücrelerinin bağışıklık etkisinden kaçınmasını sağlayabilir, tümör hücrelerine doğrudan temas edebilir ve tümör hücrelerinin metastatik bölgeye migrasyonunu teşvik edebilir ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin kan yoluyla metastaz yapmasına yardımcı olabilir.<sup>26,27,53</sup> Vücudun immün savunması ve sürveyansında vazgeçilmez olan edinilmiş bağışıklık sistemine lenfositlerin katkısı da çok önemlidir.<sup>10</sup> Diğer iki parametrenin tersine dolaşımdaki lenfositler IFN-ve TNF- $\alpha$  gibi bazı sitokinleri salgılayarak ve tümör büyümesini kontrol ederek kanser hastalarının prognozunu iyileştirebilirler.<sup>54</sup> Lenfositler, vücudun immün cevabının önemli bir hücresel bileşenidir ve immün tanıma işlevine sahip bir tür hücre dizisidir. Lenfosit azalması, özellikle ilerlemiş kanserlerde yaygındır ve potansiyel olarak yetersiz bir bağışıklık sistemi tümör hücrelerinin yayılması ve metastazı için elverişli bir mikro çevre yaratır.<sup>55</sup> Bu mekanizmalara dayalı olarak, artan nötrofil veya trombosit sayısı veya azalmış lenfosit sayısı ile birlikte yüksek Sİİ, kanser hücrelerinde gelişmiş tümör anjiyojeneze, adezyona, metastaza ve zayıflamış kanser karşıtı immün yanıtı yol açar. Bu nedenle, tedavi öncesi yüksek Sİİ, kanser hastalarında kötü sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Yine yüksek inflamatuvar belirteç seviyeleri, daha yüksek tümör yükleri veya kalıcı kronik inflamatuvar süreçlerle bağlantılı olması gereken daha ileri kanserler ile ilişkili olma eğilimindedir.<sup>56,57</sup> Dolayısıyla yukarıda belirtildiği üzere P, N ve L'nin bir bileşeni olan Sİİ, tümör progresyonu sırasında sistemik inflamasyon ile konakçı immün yanıtı arasındaki ilişkiyi yansıtabilir. Bizim çalışma sonuçlarımız ve daha önce yayınlanan sonuçlar hastalık teşhisi sırasında, yüksek Sİİ'li hastalar daha ağır tümör yüküne ve daha şiddetli immüno supresyona sahip olduklarını düşündürmektedir. Bu nedenle Sİİ kişiselleştirilmiş tedavilerin seçiminde bir belirteç olarak kullanılabilir imajı vermektedir. Tüm bu destekleyici bulgulara rağmen kesin sonuçlara erişilebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, sınırlı sayıda kurum ve hasta sayısı ile yürütülmüştür. İkincisi, Sİİ dinamik bir faktör olmasına karşın çalışmamızda sadece tedaviden önceki belirli bir noktadaki kan sayımı bilgileri değerlendirmeye alınmıştır. Üçüncü olarak, kurtarma tedavilerindeki heterojenlik, sonuçları bir grubun lehine veya aleyhine etkilemiş olabilir. Gelecek çalışmaların bunları göz önüne alarak planlanması önemli bulgular sunabilir. Ancak yine de verilerimiz, kolayca bulunabilen kan dolaşımı göstergelerinin prognozu tahmin edebileceği bir eğilim sağlamıştır. Bu sonuçların, çok merkezli ve daha fazla hastanın kayıtlı olduğu ileriye dönük çalışmalarla doğrulanması gerekir.

Bu retrospektif analiz sonuçları tedavi öncesi yüksek Sİİ değerinin, SE-KHAK hastaları için olumsuz GS sonuçları ile güçlü ve bağımsız olarak ilişkili olan prognostik bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Daha ileri çalışmalarla doğrulanırsa, tedavi öncesi Sİİ yaygın olarak erişilebilir, ucuz ve objektif olarak ölçülebilir ve güvenle tekrarlanabilir bir biyolojik belirteç olduğundan, kötü prognozunu doğru bir şekilde tanımlanması ile bu hasta gruplarına özel bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulanması açısından yararlı olabileceği düşünülmektedir.

**Yazar katkıları:** Tüm yazarlar bu çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar hiçbir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmiştir.

**Mali destek:** Yazarlar bu araştırma için hiçbir şahıs veya fon desteği almamışlardır.

## **Kaynaklar**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551
2. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat. Rev. Cancer* 2017;17(12):725-737. doi:10.1038/nrc.2017.87

3. Rudin CM, Poirier JT. Small-cell lung cancer in 2016: Shining light on novel targets and therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(2):75–76. doi:10.1038/nrclinonc.2016.203
4. Govindan R, Page N, Morgensztern D, 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(28):4539-44. doi: 10.1200/jco.2005.04.4859
5. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378(9804): 1741-55. doi:10.1016/S0140-6736(11)60165-7
6. Turrisi AT, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999; 340: 265-71. doi:10.1002/1097-0142
7. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341:476-84.
8. Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 806-13.
9. De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat. Rev. Cancer*2006;6(1):24-37. doi:10.1038/nrc1782
10. Mantovani A, Allavena P. Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454(7203):436-44. doi:10.1038/nature07205
11. Placke T, Salih HR, Kopp HG. G1TR ligand provided by thrombopoietic cells inhibits NK cell antitumor activity. *J. Immunol.*2012;189(1):154–160. doi:10.4049/jimmunol.1103194
12. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial–mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011;20(5):576–590. doi:10.1016/j.ccr.2011.09.009
13. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, Wettschureck N, Offermanns S. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell* 2013;24(1):130–137. doi:10.1016/j.ccr.2013.05.008
14. Gil-Bernabe AM, Ferjancic S, Tlalka M et al. Recruitment of monocytes/macrophages by tissue factor-mediated coagulation is essential for metastatic cell survival and premetastatic niche establishment in mice. *Blood* 2012;119(13):3164–3175. doi:10.1182/blood-2011-08-376426
15. Zhou T, Zhan J, Hong S, et al. Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Sci Rep.* 2015;5:10481. doi:10.1038/srep10481
16. He X, Zhou T, Yang Y, et al. Advanced lung cancer inflammation index, a new prognostic score, predicts outcome in patients with small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.*2015;16(6): 165-171. doi:10.1016/j.clcc.2015.03.005
17. Kim EY, Kim N, Kim YS, et al. Prognostic significance of modified advanced lung cancer inflammation index (ALI) in patients with small cell lung cancer\_ comparison with original ALI. *PLoS One.* 2016;11(10):0164056. doi:10.1371/journal.pone.0164056
18. Suzuki R, Wei X, Allen PK, et al. Prognostic significance of total lymphocyte count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in limited-stage small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.*

- 2019;20(2):117-23.  
doi:10.1016/j.clcc.2018.11.013
19. Wang X, Jiang R, Li K. Prognostic significance of pretreatment laboratory parameters in combined small-cell lung cancer. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 69: 633-40. doi:10.1007/s12013-014-9845-3
  20. 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: 37200-7. doi:10.18632/oncotarget.16553
  21. Jin S, Cao S, Xu S, Wang C, Meng Q, Yu Y. Clinical impact of pretreatment prognostic nutritional index (PNI) in small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin. Respir J*. 2018;12(9):2433-40. doi:10.1111/crj.12925
  22. Bernhardt D, Aufderstrasse S, König L, et al. Impact of inflammatory markers on survival in patients with limited disease small-cell lung cancer undergoing chemoradiotherapy. *Cancer Manage Res*. 2018;10:6563-69. doi:10.2147/CMAR.S180990
  23. Wang C, Jin S, Xu S, et al. High systemic immune-inflammation index (SII) represents an unfavorable prognostic factor for small cell lung cancer treated with etoposide and platinum-based chemotherapy. *Lung* 2020; 198: 405-14. doi:10.1007/s00408-020-00333-6
  24. Sonehara K, Tateishi K, Komatsu M, et al. Modified Glasgow prognostic score as a prognostic factor in patients with extensive disease-small-cell lung cancer: a retrospective study in a single institute. *Chemotherapy*. 2019;64(3):129-37. doi:10.1159/000502681
  25. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016; 122(14): 2158-67. doi:10.1002/cncr.30057
  26. Geng Y, Zhu D, Wu C, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol*. 2018; 65: 503-10. doi:10.1016/j.intimp.2018.10.002
  27. Chen Y, Jiang W, Xi D, et al. Development and validation of nomogram based on SIRI for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas. *J Investig Med*. 2019; 67(3): 691-8. doi:10.1136/jim-2018-000801
  28. Xu L, Yu S, Zhuang L, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*. 2017; 8(21):34954-60. doi:10.18632/oncotarget.16865
  29. Hu B, Yang XR, Xu Y et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2014; 20(23), 6212-6222. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442
  30. Fankhauser CD, Sander S, Roth L et al. Systemic inflammatory markers have independent prognostic value in patients with metastatic testicular germ cell tumours undergoing first-line chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2018;118(6):825-830. doi:10.1038/bjc.2017.467
  31. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23(34): 6261-6272. doi:10.3748/wjg.v23.i34.6261
  32. Wang K, Diao F, Ye Z et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer. *Chin. J. Cancer* 2017; 36(1):75. doi:10.1186/s40880-017-0243-2
  33. Geng Y, Shao Y, Zhu D et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Sci. Rep*. 2016; 6: 39482. doi:10.1038/srep39482

34. Fan L, Wang R, Chi C et al. Systemic immune-inflammation index predicts the combined clinical outcome after sequential therapy with abiraterone and docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate* 2018;78(4):250-256. doi:10.1002/pros.23465
35. Wang L, Wang C, Wang J, Huang X, Cheng Y. A novel systemic immune-inflammation index predicts survival and quality of life of patients after curative resection for esophageal squamous cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017;143(10):2077-2086. doi:10.1007/s00432-017-2451-1
36. Jiang W, Chen Y, Huang J et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget* 2017;8(39):66075-66086. doi:10.18632/oncotarget.19796
37. Xie QK, Chen P, Hu WM et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J. Translational Med.* 2018;16(1):273. doi:10.1186/s12967-018-1638-9
38. Fu H, Zheng J, Cai J, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cell Physiol Biochem* 2018;47:293-301. doi:10.1159/000489807
39. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M et al. Long-term disease-free survival in small cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986; 4:1307-13.
40. Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:187-195.
41. Osterlind K, Anderson PK: Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate model based on 778 patients with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986; 46:4189-94.
42. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-25. doi:10.1016/S1470-2045(17)30318-2
43. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(4): e006404. doi:10.1136/bmjopen-2014-006404
44. Laguna MP. Re: change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in response to targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma as a prognosticator and biomarker of efficacy. *J. Urol.* 2016;196(6):1634-1635. doi:10.1016/j.juro.2016.09.042
45. 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(4), 297-304. doi:10.1620/tjem.236.297
46. Wang D, Guo D, Shi F, et al. The predictive effect of the systemic immune-inflammation index for patients with small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2019;15(29):3367-3379. doi:10.2217/fon-2019-0288
47. Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 116:134-46. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.06.002
48. Dvorak HF. Tumor Stroma, Tumor Blood Vessels, and Antiangiogenesis Therapy. *Cancer J* 2015; 21:237-43. doi: 10.1097/PP0.0000000000000124

49. Tecchio C, Scapini P, Pizzolo G, Cassatella MA. On the cytokines produced by human neutrophils in tumors. *Semin. Cancer Biol.* 2013;23(3):159–170. doi:10.1016/j.semcancer.2013.02.004
50. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J. Intern. Med.* 2000;248(3):171–183. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00742.x
51. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett.* 2008;267(2):204–215. doi:10.1016/j.canlet.2008.03.028
52. Muller I, Munder M, Kropf P, Hansch GM. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? *Trends Immunol.* 2009;30(11):522–530. doi:10.1016/j.it.2009.07.007
53. Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the "villain" to do evil. *Int J Cancer* 2016;138:2078-87. doi:10.1002/ijc.29847
54. Cristina F, Glenn D. Dual roles for immunity in gastrointestinal cancers. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(26):4045–4051. doi:10.1200/jco.2010.27.9992
55. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
56. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6): dju124. doi:10.1093/jnci/dju124
57. Aziz MH, Sideras K, Aziz NA et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study. *Ann. Surg.* 2019.270(1):139-146. doi:10.1097/sla.0000000000002660