

Kolon kanserinde lokalizasyon ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki

The relationship between localization and neutrophil lymphocyte ratio in colon carcinoma

Sema Türker , Cengiz Karaçin, G. İnanç İmamoğlu, Tülay Eren, Ramazan Esen, Ebru Çılıbr, Mustafa Altınbaş, Özlem Aydın İsak, Doğan Yazılıtaş

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 26.02.2018

Kabul Tarihi: 13.03.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.398756

Öz

Amaç: Çalışmamızda sağ kolon ile sol kolon yerleşimli tümörler arasındaki farkın iki bölge arasındaki inflamatuvar süreçle ilişkili olup olmadığını basit bir yöntem olan nötrofil lenfosit oranına bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümüne Temmuz 2011-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran evre 1-3 kolorektal kanser tanısı almış 142 hastanın dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Tümör lokalizasyonu ile nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve hastalısız sağ kalım arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Bulgular: Hastalar splenik fleksura baz alınarak sağ ve sol kolon şeklinde ikiye ayrıldı. Sağ kolon olarak tanımladığımız 35 (%24), sol kolon olarak tanımladığımız 107 (%76) hasta vardı. Hastaların 85'i (%60) erkek, 57'si (%40) kadındı. Tanı anındaki NLO karşılaştırıldı. Sağ ve sol kolonun NLO ortalama değerleri sırasıyla 4,43 ve 5,05 olarak hesaplandı. Sağ ve sol kolon arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.234$). Hastalısız sağ kalım oranları sağ kolon tümörlerinde sol kolona göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha düşük olarak hesaplandı (20. ayda 0,88/0,84; 40. ve 60. ayda sırasıyla 0,80/0,77 ve 0,80/0,77; $p=0,064$).

Sonuçlar: Yaptığımız çalışmada metastatik olmayan kolorektal kanserli hastalarda tanı anında bakılan NLO ile hastalığın lokalizasyonu arasında ilişki bulamadık. Hastalısız sağ kalım oranlarını sağ kolon tümörlerinde sol kolona göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha düşük olarak hesapladık.

Anahtar Kelimeler: Sağ-sol kolon, kolorektal kanser, NLO

Abstract

Aim: We aimed to compare the neutrophil lymphocyte ratio(NLR), which is a simple method, to determine whether the difference between the right colon and the left colon tumors in our study is related to the inflammatory process between the two regions.

Material and Method: We retrospectively reviewed the files of 142 patients who were diagnosed with stage 1-3 colorectal cancer between July 2011 and June 2015 at Medical Oncology Department, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital. We examined whether tumor localization correlates with neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and disease-free survival.

Results: The patients were divided into right and left colon based on splenic flexure. There were 35 patients (24%) defined as right colon and 107 (76%) patients defined as left colon. 85 (60%) of the patients were male and 57 (40%) were female. The ratio of neutrophil and lymphocytes at diagnosis was compared. The mean NLR values of the left and right colon were calculated as 4.43 and 5.05, respectively. No statistically significant difference was found between the right and left colon ($p = 0.234$). The disease-free survival rates were lower in the right colon tumors than in the left colon, but not statistically significant (0,88 / 0,84 40th and 60th at 20th month) 0.80 / 0.77 and 0,80/0,77; $p = 0.064$)

Conclusion: In our study, we could not find any relation between the NLR and the localization of the disease in patients with early stage colorectal cancer. Disease-free survival rates were calculated to be lower in right colon tumors, although they did not reach statistical significance with respect to left colon.

Keywords: Right-left colon, colorectal cancer, NLR

Giriş

Kolorektal kanser (KRK) Uluslararası Kanser Ajansının 2012 verilerine göre dünyada erkeklerde üçüncü, kadınlarda ikinci en sık görülen kanser türüdür. [1]. Diyet, alkol, obezite, sedanter hayat, sigara, inflamatuvar barsak hastalığı kolon kanseri için risk faktörleridir [2-3]. KRK gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, kanser gelişme riskini belirgin olarak artırmakla birlikte KRK'lerin çoğu ailesel değil sporadiktir.

Yapılan çalışmalar sağ taraf kolon kanserinin sol taraf kanserlerden embriyolojik orijin, patolojik ve fizyolojik olarak farklı olduğunu göstermektedir. Kolonun proksimal kısmı (çekum, çıkan kolon, transvers kolon) embriyolojik orta barsaktan köken alır; kolonun kalan kısmı ve rektum ise embriyolojik arka barsaktan gelişir [4]. Sağ taraf tümörleri daha çok müsinöz tiptedir ve mikrosatellit insitabilite daha sık gözükür. Sol kolon tümörlerinde ise infiltratif lezyonlar sıktır ve hastalar obstrüktif semptomlarla başvururlar. Sağ taraf kolon kanseri genellikle daha yaşlı kişilerde görülür, kadınlarda daha sıktır, daha geç tanı alır, sol kolon tümörlerine göre daha kötü prognozudur [5,6].

Son yıllarda kanser ve enflamasyon arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Çoğu kanser türünde sağkalım ve progresyonun belirlenmesinde enflamasyonun önemi artmaktadır [7,8]. Sistemik inflamatuvar cevap, periferik kandaki rölatif lenfositopeni ile birlikte gelişen nötrofil tablosu ile ilişkilidir [9]. Bazı kanser türlerinde NLO'nun

kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir [10,11]. Kolorektal kanserde de NLO prognozla ilişkilendirilmiştir. Karaciğer metastatik kolon kanserinde NLO sağkalım için prediktif faktör olarak değerlendirilmiş, metastatik olmayan Evre 2 kolon kanseri için bağımsız bir prognostik değişken olduğu gösterilmiştir [12,13].

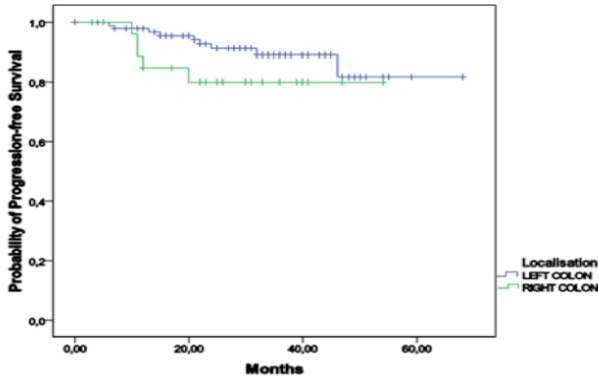
Çalışmamızda sağ kolon ile sol kolon yerleşimli tümörler arasındaki farkın iki bölge arasındaki inflamatuvar süreçle ilişkili olup olmadığını basit bir yöntem olan nötrofil lenfosit oranına bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

Bulgular

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne Temmuz 2011-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran 142 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, evresi, tanı konulduktan sonraki ilk hemogram örneğindeki nötrofil/lenfosit sayıları, tümör lokalizasyonları dosyalarından tarandı. Çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt EAH Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Kan NLO değerleri kan nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Hastaların tümör lokalizasyonu ile hastaliksız sağ kalım ve NLO arasında korelasyon olup olmadığı analiz edildi.

Hastalar splenik fleksura baz alınarak sağ ve sol kolon şeklinde ikiye ayrıldı. Sağ kolon olarak tanımladığımız 35 (%24), sol kolon olarak tanımladığımız 107 (%76) hasta vardı. Hastaların 85(%60)'i erkek, 57 (%40)'ı kadındı. Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımları incelendiğinde

hem yaş hem de cinsiyet dağılımlarının homojen olduğu gözlemlendi ($p=0,493$ ve $p=0,677$) (Tablo 1). Hastalısız sağ kalım oranı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sağ kolon tümörlerinde sol kolon tümörlerine göre daha düşük olarak hesaplandı (20. ayda 0,88/0,84 40. ve 60. ayda sırasıyla 0,80/0,77 ve 0,80/0,77; $p=0,0640$) (Şekil 1).



Şekil 1. Hastalısız sağkalım

Tanı anındaki NLO karşılaştırıldı. Preop. NLO verileri normal dağılmadığından non-parametrik yöntemlerle istatistiksel analiz yapıldı. Sağ ve sol kolonun NLO ortalama değerleri sırasıyla 5,05 ve 4,43 olarak hesaplandı. Sağ ve sol kolon arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,234$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Sol	Sağ	P
Lokalizasyon	107 (% 76)	35 (% 24)	
Yaş (yıl, min-maks)	61 (27-89)	63 (36-82)	0,493
Cinsiyet			0,677
Erkek	63 (% 58,9)	22 (% 62,9)	
Kadın	44 (% 41,1)	13 (% 37,1)	
Komorbidite			
DM	18 (% 16,8)	11 (% 31,4)	0,063
HT	29 (% 27,1)	13 (% 37,1)	0,259
KAH	14 (% 13,1)	5 (% 14,3)	0,527
Sigara İçme Durumu (mevcut durum, sayı, %)	49 (% 45,8)	13 (% 37,1)	0,370
WBC	9,07 ($\pm 3,32$)	9,79 ($\pm 3,11$)	0,154
ANC	6,38 ($\pm 3,16$)	7,05 ($\pm 2,83$)	0,098
Lenfosit	1,85 ($\pm 1,02$)	1,73 ($\pm 0,70$)	0,905
NLO (%)	4,43 ($\pm 4,05$)	5,05 ($\pm 4,70$)	0,234

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi ve Q-Q çizimi ile yapıldı. Gruplar arası parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapıldı. Hastalısız

sağ kalım Kaplan-Meier analizi kullanılarak tahmin edildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tartışma

NLO, kan sayımından kolaylıkla bakılan bir belirteçtir. Sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik göstergelerinden biri olan NLO son zamanlarda hem enflamasyonun göstergesi hem de çeşitli kanser tiplerinde kötü prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Literatürde, NLO'nun özofagus kanseri, mide kanseri, hepatoselüler kanser, renal hücreli kanser, kolorektal kanser gibi birçok kanser türünde anlamlı prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [12,16]

Küratif rezeksiyon uygulanan Evre IIA kolon kanseri hastalarında NLO'nun rekürrens riskini öngörüp öngörmediğinin değerlendirildiği çalışmada, 5 yıllık hastalısız sağ kalım NLO yüksek olan grupta %63,8 olarak bulunmuşken NLO normal olan grupta %91,4 olarak bulunmuştur [12].

Halazun ve ark. [13] 440 karaciğer metastatik kolorektal kanserli hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir. Karaciğer metastazı için opere edilen hastalar içinde NLO'su yüksek olanlarda nüksün ve ölüm riskinin arttığı saptanmıştır [13].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sağ ve sol kolon tümörleri arasında klinik ve moleküler farklılıklar saptanmıştır. Sağ taraf yerleşimli tümörlerin sol taraf tümörlere göre daha az görüldüğü saptanmıştır [17]. Sağ taraf kolon tümörleri vasküler invazyonun daha fazla olduğu, müsinöz tipin daha sık görüldüğü kanserlerken; sol taraf tümörleri daha çok anüler ve polipoid yapıda tümörlerdir. Sağ kolon tümörlerinin daha kötü prognozlu olduğu ve klinik olarak daha farklı prezentasyon ile kaşımıza çıktığı gösterilmiştir [18]. Sağ taraf kolon kanserlerinde CpG adası metilator fenotipi (CIMP), mikrosatellit instabilite durumu (MSI-H) ve BRAF mutasyonu daha sık görülür, sol kolonda ise kromozomal instabilite ile giden tümörler daha fazladır [19,20].

Paski [21]'nin yaptığı çalışmada, sağlıklı çekumda immünaktivite, rektuma göre çok daha fazla bulunmuştur. Pediatrik popülasyonda yapılan başka bir çalışmada enflamasyonun, kriptit ve mukozal eozinofil sayısının çekumda rektuma göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [22]. Sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada intraepitelyal T hücrelerinin proksimal kolonda distal kolondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir [23].

Sağ kolon tümörleri, yüksek lenfosit infiltrasyonları, artmış inflamatuvar yanıtla ilişkili olmaları ve yüksek oranda mutasyon taşımaları nedeniyle sol kolon tümörlerine göre daha immünojenik tümörler olarak değerlendirilir. Biz de erken evre kolorektal kanserli hastalarda tanı anında bakılan NLO ile hastalığın

lokalizasyonu arasında ilişki olabileceğini düşündük. Olası inflamatuvar yanıtın periferik kandan bakılan basit bir yöntem olan NLO ile ilişkili olup olmadığına baktık, fakat istatistiksel anlamlı sonuca ulaşamadık. Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Birincisi çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır, bu nedenle hasta sayısı yüksek değildir. İkincisi retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda baktığımız bir diğer parametre sağ ve sol kolon arasında hastalısız sağ kalım açısından fark olup olmadığıydı. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da hastalısız sağ kalım oranı sağ kolon tümörlerinde sol kolon tümörlerine göre daha düşük olarak hesaplandı. Hasta sayısı artırılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et.al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E386.
2. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet* 2005; 366(9499):1784-93.
3. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The Am J Gast* 2001;96:2992-3003.
4. Romolo JL. Embryology and anatomy of the colon. *Shackelford's Sur Alim Tract* 1991;4: 3-16.
5. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer-a systematic review. *Dan Med J* 2012;59:A 4444.
6. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H. Right-and left-sided colonic cancer-different tumour entities. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2010;135:312-7.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske Lekarske Listy* 2001;102:5-14.
10. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;3:215-20.
11. Cho H, Hur HW, Kim SW, et.al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15-23.
12. Ding PR, An X, Zhang RX, et.al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Int J Col Dis* 2010;25:1427-33.
13. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et.al. " Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European J Surg Onc* 2008;34:55-60.
14. Sato H, Tsubosa Y, Kawano T. Correlation between the pretherapeutic neutrophil to lymphocyte ratio and the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *World J Surg* 2012;36:617-22.
15. 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.
16. Halazun KJ, Hardy KJ, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;250:141-51.
17. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer J Clin* 2014;64:104-17.
18. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer?—a systematic review. *Eur J Surg Onc*, 2015; 41:300-8.
19. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010;46:2788-98.
20. Dahlin AM, Palmqvist R, Henriksson ML, et.al. The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. *Clinl Cancer Research* 2010;16:1845-55.
21. Paski SC, Wightman R, Robert ME, Bernstein CN. The importance of recognizing increased cecal inflammation in health and avoiding the misdiagnosis of nonspecific colitis. *The Am J Gast* 2007;102:2294.
22. Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Modern Pathol* 1996;9:110-4.
23. Kirby JA, Bone M, Robertson H, Hudson M, Jones DEJ. The number of intraepithelial T cells decreases from ascending colon to rectum. *J Clinical Path* 2003;56:158.

Sorumlu Yazar: Sema Türker, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ziraat Mh, Şehit Ömer Halisdemir Cd, 06110, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-mail: sema.turker@yahoo.com Tel: +90 532 602 65 23