

# MİDE KANSERİ HASTALARINDA PERİFERİK KAN SAYIMI İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

## THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIPHERAL BLOOD COUNT AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Muhammed OKUYUCU<sup>1</sup> , İdris YÜCEL<sup>2</sup> 

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup>Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** M.O. 0000-0002-6026-2024; İ.Y. 0000-0001-5498-3290

**Cite this article as:** Okuyucu M, Yucel I. The relationship between peripheral blood count and prognosis in patients with gastric cancer. J Ist Faculty Med 2020;83(1):49-54. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0014

### ÖZET

**Amaç:** Birçok kanserde olduğu gibi mide kanserinde de hastalığın seyrini tanı anında öngörmek tedavi stratejisini belirlemede önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda tam kan sayımı parametreleriyle kanserler arasında prognoz açısından ilişki olabileceği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve eritrosit dağılım aralığı (RDW) değerlerinin sağkalım ile olan ilişkisini değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde Ocak 2006 ile Eylül 2014 tarihleri arasında yeni tanı almış, tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan mide kanseri hastaları dahil edildi. Çalışmaya 201 hasta alınmış olup, evre 1-2-3 olanlar Grup A (n=122) ve evre 4 olanlar Grup B (n=79) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar ile NLR, PLR ve RDW arasındaki sağ kalım ilişkisi yaşam analizi ile değerlendirildi. Bu parametreler için ROC analizi kullanılarak cut-off değerleri bulundu.

**Bulgular:** Çalışmada bahsedilen parametreler ile mide kanseri hastalarının sağkalımları arasındaki ilişki incelendiğinde; NLR'nin artmasıyla yaşam sürelerinin anlamlı ölçüde kısaldığı ve dolayısıyla prognoz daha kötü olduğu istatistiksel olarak gösterildi ( $p<0,05$ ). PLR ve RDW ile hastaların sağkalımları arasında anlamlı ilişki yoktu.

**Sonuç:** Mide kanserinde tanı anındaki NLR ile prognoz ve sağkalım arasında istatistiksel olarak ilişki olup, bu oran arttıkça sağkalım oranları azalmakta ve prognoz daha kötü olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Mide kanseri, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, eritrosit dağılım aralığı

### ABSTRACT

**Objective:** Like in many types of cancer, predicting the course of the illness at the moment of diagnosis has an important place in determining the treatment strategy. Recently, there have been a great number of studies which indicate that there may be a relationship between total blood count parameters and cancers in terms of prognosis. In our study, we assessed the relationship between survival and the patients' neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte-lymphocyte ratio (PLR) and red blood distribution width (RDW) values at the moment of diagnosis.

**Material and Method:** Patients (n=201) of gastric cancer who were recently diagnosed at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Medical Oncology clinic between the dates January 2006 and September 2014 and who were treated and followed up at our center were included in the study. They were divided into two groups as Group A (n=122) consisting of stage 1-2-3 patients and Group B (n=79) consisting of stage 4 patients. The relationship of survival between NLR, PLR and RDW and the groups was assessed with life analysis. For these parameters, cut-off values were found by using ROC analysis.

**Results:** When the relationship between the parameters and the survival of the patients with gastric cancer was examined, it was statistically shown that with the increase in NLR, longevity significantly decreased and thus prognosis became worse ( $p<0.05$ ). No significant relationship was found between PLR and RDW and the patients' survival.

**Conclusion:** There is a statistical relationship between NLR at the moment of diagnosis in gastric cancer and prognosis and survival. Rates of survival decrease as this rate increases and the prognosis becomes worse.

**Keywords:** Gastric cancer, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, red cell distribution width

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** muhammedokuyucu55@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 09.10.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 13.05.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 14.05.2019 • **Kabul/Accepted:** 31.07.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 18.09.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Mide kanseri tüm kanserlerin %6,8'i olup; akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra 5. sıklıkta görül-  
mekte ve önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte-  
dir. Erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazla görülmele  
birlikte her iki cinsiyette 3. sıklıkta ölüm sebebidir (1).

Kanserin gelişmesi ve ilerlemesinde kanser hücrelerine ve-  
rilen inflamatuvar cevap kritik ve temel süreçtir (2). Kanseler  
muhtemelen inflamatuvar hücreler ve bunlardan salgılanan  
kemokinler ve sitokinlerle inflamasyon alanlarında ortaya  
çıkılmaktadır. İnflamasyonun ve diğer nedenlerin etkilediği  
bazı tam kan sayımı parametrelerindeki değişiklikler kanser  
prognozu ve sağkalımı tahmin etmede kullanılabilir (3).

Son yıllarda tam kan sayımı parametreleriyle kanserler  
arasında prognoz açısından ilişki olabileceği konusunda  
birçok çalışma yapılmıştır (4,5). Mide kanseri bu çalışma  
alanlarından bir tanesi olup kötü prognozlu ve sağkalım  
oranlarının düşük olması nedeniyle önem arz etmektedir.  
Bu bilgiler ışığında çalışmamızda mide kanserli hastaların  
tanı anındaki tam kan sayımı parametrelerinden NLR, PLR  
ve RDW ile prognoz ve sağkalım arasındaki ilişkinin araş-  
tırılması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Onkoloji kliniğinde Ocak 2006 ile Eylül 2014 tarihleri ara-  
sında yeni tanı almış, tedavi ve takipleri merkezimizde ya-  
pılan mide kanseri hastaları dahil edildi. Bu hastaların dos-  
yaları retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgileri belirgin  
eksik olan, tanı anında tam kan sayımı olmayan ve takipten  
çıkan hastalar dışında tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların dosyalarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları,  
tam kan sayımı değerleri ve evreleri değerlendirildi. Her  
hastanın progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağ kalım  
süreleri hesaplandı. Çalışma protokolü Ondokuz Mayıs  
Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
tarafından onaylandı.

## İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi, SPSS versiyon  
15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sağ kalım hızları Kap-  
lan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağ kalımın tek değiş-  
kenli analizlerle incelenmesi için log rank testi, deęişken-  
ler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Ki-kare testi,  
çok değişkenli analizde Cox regresyon analizi kullanıldı.  
Kullanılan tam kan sayımı değerlerinin ve evrenin sağka-  
lım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi.  
Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. P değeri  
<0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.  
NLR, PLR ve RDW değerleri için ROC curve analizi kulla-  
nılarak bir cut-off değer belirlendi. Bunun içinde hastalar,  
evre I-II-III olanlar Grup A (n=122) ve evre IV olanlar Grup  
B (n=79) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

## BULGULAR

Çalışmamıza tedavi ve takipleri merkezimizde yapılan 201  
mide kanseri hastası dahil edildi. Primer sonlanım nokta-  
sı; ölen hastalar için ölüm tarihi, diğer hastalar için de son  
takip tarihi olan 1 Ocak 2015 tarihi olarak tanımlandı.

Hastaların 66'sı kadın (%33), 135'i erkek (%67)'ti. Ortala-  
ma yaş 57,8 (SS±11,04) olup hastaların yaşları 24 ile 83  
arasında değişmekteydi. Kadınların ve erkeklerin yaş or-  
talaması 59,7 ve 56,9'du. Hastaların tanı anındaki evre-  
leri incelendiğinde hastaların çoğu evre IV'tü ve evre IV

**Tablo 1:** Hastaların demografik verileri

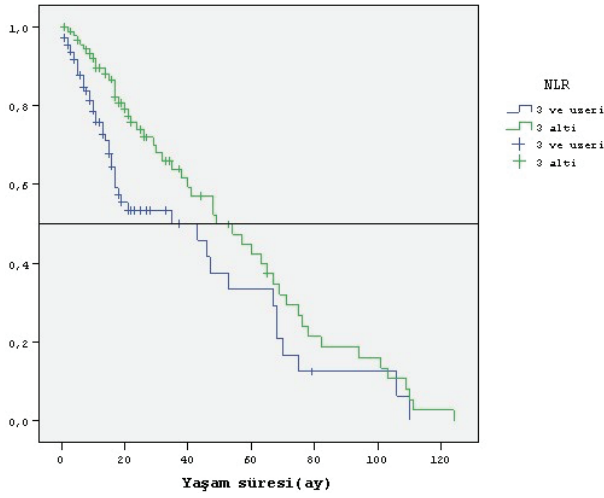
n	201
Kadın/Erkek (n, %)	66(33)/135(67)
Ortalama yaş±Standart sapma (sınırlar)	57,8±11,04(24-83)
Evre	
I (n, %)	8, %4
II (n, %)	46, %23
III (n, %)	68, %34
IV (n, %)	79, %39

**Tablo 2:** Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı parametrelerinin ortalamaları

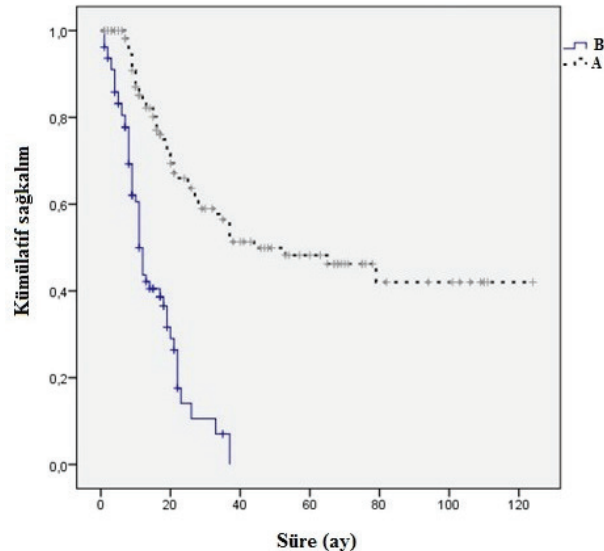
	Ort±SS	Birim
Hemoglobin	11,5±2,2	g/dL
RDW	16,9±8	%
Nötrofil	5,7±3,1	bin/uL
Lenfosit	1,8±0,8	bin/uL
Trombosit	336±121	bin/uL
MPV	7,8±1,1	fL
PDW	32,8±18,3	%

RDW: eritrosit dağılım hacmi, MPV: ortalama trombosit hacmi, PDW: trombosit dağılım hacmi, SS: Standart sapma

olan hastaların sayısı 79'du (Tablo 1). Kadınların ortalama yaşam süresi 43 ay, erkeklerin ortalama yaşam süresi ise 49 ay idi ve cinsiyetin yaşam süresi ile olan ilişkisi anlamlı değildi ( $p=0,13$ ). Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı değerlerinin ortalamaları incelendiğinde hemoglobin ortalamasının düşük, RDW ortalamasının ise yüksek olduğu görüldü. Bakılan diğer tam kan sayımı parametrelerinin ortalamaları normal sınırlar içinde idi (Tablo 2). Grup A'nın ortalama yaşam süresi 67 ay, Grup B'nin ortalama yaşam süresi 14 ay idi ( $p<0,001$ ) (Şekil 1). Benzer şekilde Grup A'nın progresyonsuz sağkalım süresi (PFS=progression free survival) 61 ay, Grup B'nin ise 7 aydı ( $p<0,001$ ). Hasta-



Şekil 1: Grup A ve Grup B'nin ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılması.



Şekil 2: NLR 3 ve üzeri ile 3'ün altında olanların yaşam süresi.

larda nötrofil-lenfosit (NLR), trombosit-lenfosit (PLR) oranlarının ve RDW değerlerinin sağkalıma etkisi incelendi.

NLR için %64,5 sensitivite, %52,4 spesifite ile cut-off değeri 3 olarak hesaplandı (Şekil 2). Bu değer kullanılarak tüm hastalar cut-off değeri 3 ve üzeri olanlar ve 3'ün altında olanlar olarak ayrıldılar. Cut-off değeri 3 ve üzeri olanların ortalama yaşam süreleri 42 ay idi. Cut-off değeri 3'ün altında olanların ortalama yaşam süreleri 54 ay idi. Her iki grubun yaşam süreleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak bulundu ( $p=0,01$ ).

PLR içinde %62 sensitivite, %51,6 spesifite ile cut-off değeri 184 olarak hesaplandı. Bu değer kullanılarak tüm hastalar cut-off değeri 184 ve üzeri olanlar ile 184'ün altında olanlar olarak ayrıldılar. Cut-off değeri 184 ve üzeri olanların ortalama yaşam süreleri 43 ay idi. Cut-off değeri 184'ün altında olanların ortalama yaşam süreleri 52 ay idi. Her iki grubun yaşam süreleri karşılaştırıldığında  $p=0,06$  olarak bulundu ve anlamlı değildi.

Aynı şekilde RDW içinde %71 sensitivite, %67,9 spesifite ile cut-off değeri 14 olarak hesaplandı. Bu değer kullanılarak tüm hastalar cut-off değeri 14 ve üzeri olanlar ile 14'ün altında olanlar olarak ayrıldılar. Cut-off değeri 14 ve üzeri olanların ortalama yaşam süreleri 41 ay idi. Cut-off değeri 14'ün altında olanların ortalama yaşam süreleri 41 ay idi. Her iki grubun yaşam süreleri karşılaştırıldığında anlamlı değildi ( $p=0,35$ ).

## TARTIŞMA

Son dönemde yapılan birçok çalışmada, çalışmamızdaki parametreler ile çeşitli kanser türleri ve kanser hastalarının sağkalımları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kanser gelişmesi ve ilerlemesinde inflamasyon kritik ve temel süredir (2). Ayrıca kanser hücrelerine verilen inflamatuvar cevap kanser progresyonuyla ilişkilidir. İnflamatuvar reaksiyon, tümörden zarar görmüş dokuların yenilenmesinde ve tümör mikroçevresinde kritik öneme sahiptir. İnflamatuvar hücreler; hücre proliferasyonu, angiogenez, invazyon, migrasyon ve metastazdan sorumludur. Dolayısıyla inflamasyon kanser gelişiminde ve progresyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır (3). Ayrıca, tümör oluşumu ve gelişimi üzerinde anti-inflamatuvar ilaçların etkileri yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Örneğin, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) profilaktik uygulaması %40-50 oranında kolon kanseri insidansını azaltabilir ve NSAİİ aynı önleyici etkileri akciğer kanseri, özefagus kanseri ve mide kanserlerinde de ortaya çıkarabilir (6,7). Çeşitli kanser türlerinde tedavi öncesi artmış NLR kötü prognostik faktör olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu kanserler arasında gastrointestinal, yumuşak doku sarkomu, nazofaringeal, akciğer kanserleri vardır (8). Yüksek NLR ile kötü prognoz ilişkisi tam olarak anlaşılacak kadar değil bu konuyla ilgili birkaç açıklama yapılmaktadır. Bunlardan biri; dolaşımdaki nötrofillerin, nötrofillerden

salınan sitokinlerin ve anjiyogenik faktörlerin artmasıdır. Bu sitokinler ve anjiyogenik faktörler arasında TNF (tümör nekrozis faktör), IL-1 (interlökin-1), IL-6 ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktör) bulunmaktadır. Bu sitokinler anjiyogenezi stimüle etmekte ve tümör hücrelerinin büyümesine ve metastaz yapmasına neden olmaktadır (9). Bu konuyla ilgili bir diğer açıklamaysa dolaşımdaki lenfositlerin ve lenfosit kökenli tümör karşıtı medyatörlerin azalmasıdır. Çünkü kanser progresyonunu durdurmada lenfosit cevabı önemli faktörlerden bir tanesidir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki periferik kandaki lenfosit sayısının düşük olması kanser hastaları için kötü prognoz göstergesidir (10,11). Bruckner ve arkadaşlarının tedavi öncesi metastatik mide kanserli hastalarda yaptığı çalışmada nötrofil sayısının  $<6000/\text{mm}^3$  ve lenfosit sayısının  $>1500/\text{mm}^3$  olmasının iyi prognoz belirteci olduğu gösterilmiştir (12). Dolayısıyla tanı anında yüksek NLR değeri olan hastaların maligniteye cevapları azalmakta ve malignite daha erken progrese olmaktadır (13,14). Yasemin Kemal ve arkadaşlarının 81 akciğer kanseri hastasında yaptığı bir diğer çalışmada NLR'nin tedavi öncesi kullanılabilir bir biyomarkır olduğu gösterilmiştir (15). NLR değeri için kabul görmüş net bir cut-off değeri olmamakla birlikte birçok çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi cut-off değeri 3 olarak belirlenmiştir (16,17). Çalışmamızda NLR ile hastaların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. NLR'nin artması ile hastaların yaşam sürelerinin kıaldığını gözlemledik.

Trombositler kanser progresyonu üzerine etkilerini daha çok inflamatuvar olayın gelişimini başlatarak ve kolaylaştırarak sağlamaktadır. Trombositler tümör gelişimini salınladığı birçok sitokinlerle desteklemektedir. Bunlardan bir tanesi VEGF'dir. Dolaşımdaki trombosit sayısı ile VEGF seviyesi direkt paralellik göstermektedir (18). Ayrıca IL-6 inflamasyon durumunda serum konsantrasyonu artan önemli sitokinlerden bir tanesidir. Kolon ve prostat kanserinde olduğu gibi inflamasyona bağlı olarak mide kanserinde de serum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (19). Bazı klinik araştırmalar göstermektedir ki; mide kanserinde tümörün progresyonunda IL-6'nın önemli bir rolü vardır. IL-6'nın çeşitli sinyal yolları üzerinden karsinogenezisi ve metastazı uyardığı iyi bilinmektedir (20). Kemik iliğindeki öncül hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyaran IL-6, ilk olarak megakaryosit öncüllerini özel reseptörler kullanarak direkt olarak etkilemektedir. Bu durum trombositlerin aktivasyonuna, çoğalmasına ve kümeleşmesine neden olmaktadır (21). Folman ve arkadaşlarına göre trombositlerin iki güçlü uyarıcısı olan trombopoetin ve IL-6 trombosit sayısının ve ürünlerinin artmasına neden olmaktadır (22). Bu da bize kanserlere genellikle trombositlerin neden eşlik ettiğini açıklamaktadır.

Kanserli hastalarda NLR ve PLR değerlerinden hangisinin daha iyi prognostik gösterge olabileceği üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Kim ve arkadaşlarının 2494 mide

kanseri hastasında yaptığı çalışmada yüksek NLR ve PLR önemli ölçüde kötü prognozla ilişkiliydi. Yine aynı çalışmada NLR'nin genel sağkalımı için bağımsız bir prognostik faktörü olduğu görüldü. Fakat PLR için aynı durum söz konusu değildi (23). Jiang ve arkadaşlarının 850 mide kanseri hastasında yaptığı bir diğer çalışmada ise; NLR ve PLR değerlerinin ileri evre olmayan mide kanserinde prognostik faktör olduğunu yaşam analizi sonuçları gösterdi. NLR için ek olarak ileri evre mide kanserinde dahi genel sağkalımı öngörmede önemli bir prognostik faktör olduğu görüldü. Böylelikle NLR ve PLR değerlerinin her ikisinin kullanılabilirliği fakat NLR değerinin PLR değerinden daha iyi olduğu sonucuna varıldı. Tümörün inflamatuvar aktivitelere nötrofillerin trombositlerden daha hassas bir şekilde cevap vermesi bu durumun en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (24). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da NLR değeri anlamlı, PLR değeri ise anlamsızdı.

RDW oksidatif stres, demir eksikliği anemisi, CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri ile paralel olarak artar. Son zamanlarda sayısı daha az olmakla birlikte solid tümörlerde de inflamasyon ve demir eksikliğine bağlı olarak yüksek olabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmaktadır. Serden Ay ve arkadaşlarının kolon kanserinde erken teşhisin RDW ile mümkün olup olmadığını araştırmış olup kolon kanseri hastalarının RDW değerinin, kolon polipli hastalarinkine göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü (25). Yine Yasemin Kemal ve arkadaşlarının postmenopozal kanamayla baş vurup endometrium kanseri tanısı almış olan hastalarda yaptığı çalışmada, kanser tanısı almış olan grubun diğer gruba göre RDW değerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü (26). Çalışmamızda RDW değerinin evre IV ve diğer evreler arasında karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Fakat yaşam süreleri ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir sonuca varılamadı.

Çalışmamız sadece kendi kliniğimizin verileri üzerinden derlenmesi, mide kanseri alt gruplandırmalarını yapacak kadar vaka olmaması, sedimantasyon, CRP, interlökin gibi inflamatuvar belirteçlerin irdelenememesi çalışmamızın sınırlamalarıdır.

## SONUÇ

Sonuç olarak NLR ile mide kanserinde, prognoz ve sağkalım açısından anlamlı bir ilişki vardı. İnflamatuvar süreçte PLR ve RDW değerlerinden daha fazla etkilenmesi NLR değerini ön plana çıkarmaktadır. Yinede bu konuyla ilgili daha geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.O, İ.Y.; Veri Toplama- M.O, İ.Y.; Veri Analizi/Yorumlama- M.O, İ.Y.; Yazı Taslağı- M.O.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.O, İ.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- M.O, İ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

**Informed Consent:** Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.O, İ.Y.; Data Acquisition- M.O, İ.Y.; Data Analysis/Interpretation- M.O, İ.Y.; Drafting Manuscript- M.O.; Critical Revision of Manuscript- M.O, İ.Y.; Final Approval and Accountability- M.O, İ.Y.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86. [CrossRef]
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357(9255):539-545. [CrossRef]
3. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):287-91. [CrossRef]
4. An X, Ding PR, Li YH, Wang FH, Shi YX, Wang ZQ, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010;15(6):516-22. [CrossRef]
5. Cihan YB, Ozturk A, Mutlu H. Relationship between prognosis and neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios in patients with malignant pleural mesotheliomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(5):2061-7. [CrossRef]
6. Baron JA, Sandler RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. *Annu Rev Med* 2000;51(1):511-23. [CrossRef]
7. García-Rodríguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12(1):88-93. [CrossRef]
8. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6(1):149-63. [CrossRef]
9. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(1):15-23. [CrossRef]
10. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, Stites D, Spiegel D. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10(3):195-9. [CrossRef]
11. Fumagalli LA, Vinke J, Hoff W, Ypma E, Brivio F, Nespola A. Lymphocyte counts independently predict overall survival in advanced cancer patients: a biomarker for IL-2 immunotherapy. *J Immunother* 2003;26(5):394-402. [CrossRef]
12. Bruckner HW, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JA, Livstone EM. Absolute granulocyte, lymphocyte, and monocyte counts: useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. *JAMA* 1982;247(7):1004-6. [CrossRef]
13. Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. *Chem Immunol Allergy* 2003;83:182-203. [CrossRef]
14. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12.3:223-6. [CrossRef]
15. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G, Yilmaz B, Teker F, et al. 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. [CrossRef]
16. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;13(1):350. [CrossRef]
17. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4363-70. [CrossRef]
18. Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002;2(4):311-5. [CrossRef]
19. Shariat SF, Andrews B, Kattan MW, Kim J, Wheeler TM, Slawin KM. Plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor are associated with prostate cancer progression and metastasis. *Urology* 2001;58(6):1008-15. [CrossRef]
20. Wu CW, Wang SR, Chao MF, Wu TC, Lui WY, P'eng FK, et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91(7):1417-22.
21. Hsu HC, Lee YM, Tsai WH, Jiang ML, Ho CH, Ho CK, et al. Circulating levels of thrombopoietin and inflammatory cytokines in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Oncology* 2002;63(1):64-9. [CrossRef]
22. Folman CC, Ooms M, Kuenen B, de Jong SM, Vet RJ, de Haas M, et al. The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis. *Br J Haematol* 2001;114(1):126-33. [CrossRef]
23. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4363-4370. [CrossRef]

24. Jiang N, Deng JY, Liu Y, Ke B, Liu HG, Liang H. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer. *Biomarkers* 2014;19(6):444-51. [\[CrossRef\]](#)
25. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, Okus A, Unlu Y, Sevinc B. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;16(2):753-756. [\[CrossRef\]](#)
26. Kemal Y, Demirag G, Baş B, Önem S, Teker F, Yücel İ. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(5), 823-7. [\[CrossRef\]](#)