

## DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ BOYUN ULTRASONOGRAFİSİ VE PATOLOJİK BULGULARLA İLİŐKİSİ

### THE CORRELATION OF PREOPERATIVE NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO WITH NECK ULTRASONOGRAPHY AND PATHOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Mehmet Esat DUYMUŐ<sup>1</sup>

#### ÖZET

**AMAÇ:** Nötrofil lenfosit oranı (NLO) oksidatif stresin ve sistemik enflamasyonun güçlü bir belirtecidir. Bu çalışma ile; diferansiye tiroid kanseri tanısı ile opere olan hastaların patolojik bulgularının ve ultrasonda (USG) saptanan lenf nodu özelliklerinin preoperatif dönemde bakılan NLO ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 2012 - 2020 yılları arasında Genel Cerrahi Kliniği'nde diferansiye tiroid kanseri tanısı ile opere olan hastaların demografik özellikleri, preoperatif boyun USG' si ve patoloji sonuçları kayıt edildi. Preoperatif rutin kan testlerindeki nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle NLO elde edildi. Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile NLO için cut - off değeri hesaplanarak diğer parametreler ile karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmamıza 105 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %71,4'ü kadındır. Yaş ortalaması  $47,9 \pm 14,1$ 'dir. Preoperatif yapılan boyun USG' de %63,8' inde boyunda lenf nodu tespit edilmedi. Ameliyat sonrası %94,3' ü papiller karsinom tanısı aldı. Tümör çapı % 30,5' inde 2-4 cm (T2) idi. Hastaların %74,3'ünün patoloji raporunda metastatik lenf nodu saptanmadı ve %63,8' inde kapsül invazyonu yoktu. Cerrahi sınırlar %90,5' inde negatifti. Tümör %38,6' sında multifokal ve %23,8' inde ise bilateral yerleşimliydi. Cut-off değeri NLO için 2,16 olarak hesaplandı. Tiroid kanserlerinde NLO; erkek cinsiyette ( $p = 0,027$ ), USG'de lenf nodu metastazı şüphesi olanlarda ( $p = 0,001$ ) ve patolojide lenf nodu metastazı saptananlarda ( $p < 0,001$ ) anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer parametrelerde anlamlı fark izlenmedi.

**SONUÇ:** Tiroid kanserli hastalarda yüksek NLO değerlerinde boyun lenf nodu metastazı gelişiminin artması nedeni ile NLO' nun prognostik gösterge olarak kullanımının akılda tutulmasını öneriyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Nötrofil / lenfosit oranı; prognoz; belirteç; boyun diseksiyonu; lenf nodu metastazı.

#### ABSTRACT

**AIM:** Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a strong biomarker of oxidative stress and systemic inflammation. The aim of this study is to compare NLR with lymph node features detected in ultrasonography (US) and histopathologic examination results of patients operated with diagnosis of differentiated thyroid cancer.

**MATERIAL AND METHOD:** Demographic characteristics, preoperative neck US and pathology results of patients were operated with the diagnosis of differentiated thyroid cancer were recorded in the General Surgery Clinic between 2012 - 2020. NLR was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count in preoperative routine blood tests. The cut-off value for the NLR was calculated with Receiver Operating Curve (ROC) analysis and compared with other parameters.

**RESULTS:** A total of 105 patients were included in our study. The rate of female patients is 74%. The average age is  $47.9 \pm 14.1$ . No lymph node was found in 63.8% of the patients on preoperatively neck US. In the postoperative histopathologic examination results, 94.3% of the patients were diagnosed with papillary carcinoma. Tumor diameter was 2-4 cm (T2) in 30.5%. No metastatic lymph node was found in 74.3%. There was no capsule invasion in 63.8%. Surgical margins were free in 90.5%. The tumor was located multifocal in 38.6% and bilaterally in 23.8%. The cut-off for NLR was calculated as 2.16. NLR was significantly higher in thyroid carcinomas with male gender ( $p = 0,027$ ), suspected lymph node metastasis on US ( $p = 0,001$ ) and lymph node metastasis detected in histopathologic examination. ( $p < 0,001$ ). There was no significant difference in other parameters.

**CONCLUSION:** We recommend that the use of NLR as a prognostic indicator should be kept in mind in patients with thyroid cancer, due to the increase in neck lymph node metastasis development at high NLR values.

**Keywords:** Neutrophil / lymphocyte ratio; prognosis; biomarker; neck dissection; lymph node metastasis.

<sup>1</sup> Hatay Devlet Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Bölümü, Antakya, Hatay, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2021 / January 2021

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2021 / July 2021

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mehmet Esat DUYMUŐ

Hatay Devlet Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Bölümü, Antakya, Hatay, Türkiye

Tel: +90 326 229 44 00 E-posta: esatduymus@hotmail.com

#### Yazar Bilgileri / Author Information:

Mehmet Esat DUYMUŐ (ORCID : 0000-0002-0372-7999)

Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.10.2020 tarihli toplantısında (toplantı sayısı:12, karar sayısı:13) etik kurulu kararı alınmıştır.

## GİRİŞ

Küresel Kanser İzleme Merkezi (GLOBOCAN) verilerine göre; tiroid kanseri en sık izlenen endokrin tümördür. Dünyada tüm kanserler arasında 11. sıklıkla görülürken, mortalitede 24. sırada yer almaktadır. 2018 yılında dünya genelinde 567233 kişiye tiroid kanseri tanısı konulmuştur ve yaklaşık 41000 kişi ise tiroid kanserinden hayatını kaybetmiştir (1). Enflamasyon; tümör gelişiminde, tümör progresyonunda ve prognoz üzerinde önemli rol oynar. Diferansiye tiroid kanseri' nin (DTK) gelişiminde de enflamasyonun rol oynadığı ve bu sebeple tirodit geçirmiş hastalarda kanser insidansının arttığı bilinmektedir (2). Enflamasyonla beraber salınan sitokinler, yüksek C-reaktif protein (CRP) ve beyaz küre düzeyleri ile düşük albumin seviyeleri kanser hastalarında kullanılabilir bağımsız birer prognostik göstergedir (3,4). Nötrofil lenfosit oranı (NLO); oksidatif stresin ve sistemik enflamasyonun güçlü bir belirteci olarak gösterilmektedir. Tam kan sayımı için alınan kan örneğinden kolay şekilde ve pahalı olmayan bir yöntemle hesaplanır (5). Serum tiroglobulin düzeyleri DTK takibinde rutin olarak kullanılan bir belirteçtir. Fakat preoperatif dönemde prognoz hakkında bilgi verecek, benign malign ayırımında kullanılabilir bir belirteç henüz bulunamamıştır (6). Bu çalışma ile; diferansiye tiroid kanseri tanısı ile opere olan hastaların patolojik bulgularının ve USG'de saptanan lenf nodu özelliklerinin preoperatif dönemde bakılan NLO ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

2012 - 2020 yılları arasında Genel Cerrahi Kliniği'nde diferansiye tiroid kanseri tanısı ile ameliyat edilen hastaların bilgileri retrospektif olarak hastane veri tabanından ve patoloji kayıt modülünden elde edildi. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile DTK tanısı koyulduktan sonra tiroidektomi yapıldı. Fizik muayene ve USG sonuçlarına göre boyunda lenf nodu metastazı şüphesi olan hastalara primer tiroid cerrahisi ile birlikte terapötik boyun diseksiyonu yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastaya proflaktik santral boyun diseksiyonu yapılmadı.

18 yaş altındakiler, tam kan sayımını etkileyecek hematolojik hastalığı olanlar, başka kanser öyküsü olanlar, akut enfeksiyon geçirenler, glukokortikoid kullananlar ve uzak metastazı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ameliyat öncesi tam kan sayımı ve boyun USG'si aynı merkezde olmayan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Ameliyattan 1 - 3 gün önce alınmış tam kan sayımı ve en geç 2 hafta öncesinde yapılmış boyun USG'si değerlendirmeye alındı. Tiroid kanseri için TNM evrelemesi The American Joint Committee on Cancer (AJCC)' nin 7. baskısına göre düzenlendi. Hastane veri tabanı ve patoloji modülünden DTK tanısı alan 188 hasta tespit edildi. Bunlardan 83' ü kriterleri sağlamadığından çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 105 hastanın demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), preoperatif boyun USG' si, kanser alt tipi, tümör çapı, lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu, cerrahi sınırı, multifoka-

lite ve bilateralitesi kayıt altına alındı. Tam kan sayımı ile; nötrofil, lenfosit sayıları ve birbirine bölünmesi ile NLO elde edildi. Operating Curve (ROC) analizi ile NLO için cut-off değeri hesaplanarak diğer parametreler ile karşılaştırıldı.

Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.10.2020 tarihli toplantısında (toplantı sayısı:12, karar sayısı:13) etik kurulu kararı alınmıştır.

Veriler SPSS 23.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) paket programına aktarılarak analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerler kullanıldı. Bağımsız 2 nitel verinin analizinde Pearson ki kare ve Fischer Exact testleri kullanıldı. Nötrofil / Lenfosit oranının lenf nodu patoloji sonuçlarını negatif ve pozitif olarak ayırmadaki kesme değerinin hesaplanmasında ROC analizi kullanıldı. %95 güven aralığında ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) hesaplandı. Tüm analizlerde p değerinin < 0,05 olması anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Araştırmamızda Genel Cerrahi Kliniği'nde 2012-2020 yılları arasında TİİAB sonucunda DTK tanısı alan 188 hasta tespit edildi. Merkezimizde ameliyat edilmeyen 42, preoperatif tam kan sayımı veya boyun USG' si olmayan 29, kan parametreleri'nde akut enfeksiyon bulguları olan 9, uzak metastaz öyküsü olan 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmamıza 105 hasta dâhil edildi. Hastaların 75' i (%71,4) kadındır. Yaş ortalaması 47,9 ± 14,1 olup en küçük yaş 19, en büyük yaş 82'dir. Hastaların %61,9' u 45 yaş ve üzerindedir. Preoperatif yapılan boyun USG' de 67 hastada (%63,8) lenf nodu tespit edilmezken metastaz şüpheli lenf nodu olan 18 (%17,1) hasta mevcuttu. 12 (%11,4) hastanın preoperatif fizik muayenesinde ve ameliyat sırasında lateral boyun segmentlerinde palpabl lenf nodu saptandı. Tüm değerlendirmeler neticesinde toplam 30 (%28,5) hastaya tiroidektomi ile birlikte terapötik boyun diseksiyonu yapıldı. Hastaların 75 (%71,4)' ine ise sadece tiroidektomi yapıldı. Ameliyat sonrası patoloji raporunda %94,3' ü papiller karsinom tanısı aldı. Tümör çapı %30,5' inde 2-4 cm (T2) idi. Hastaların %63,8' inde kapsül invazyonu yoktu ve %90,5' inde cerrahi sınırlar negatifti. Tümör %38,6' sında multifokal ve %23,8' inde ise bilateral yerleşimliydi. Boyun diseksiyonu yapılan 27 (%25,7) hastada lenf nodu metastazı saptanırken (N+), 3 (%2,8) hastada lenf nodu metastazı saptanmadı (N0). (**Tablo 1**). Hastaların nötrofil sayısının ortalaması 4,91 (109/L) ± 2,20 (min-max: 1,80-16,60), lenfosit sayısının ortalaması 2,46 (109/L) ± 1,60 (min-max: 0,40-16,30), olarak ve NLO ise 2,65 ± 4,04 (min-max: 0,25-41,50) olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 105 hastanın; NLO ve lenf nodu tutulumlarını negatif / pozitif olarak ayırma gücüne Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile baktık. Bu modele göre parametrelerin kesim değerleri üzerindeki bireyler pozitif olarak sınıflandırıldı. NLO

için kesim noktası'nın (cut-off) 2,16 olduğu hesaplandı (şekil 1). Hesaplanan kesme değeri lenf nodu tutulumunu negatif ve pozitif olarak ayırmada kullanıldı. Bu değerin duyarlılığının %70,4, zđulluđunun %70,5 ve eğri altında kalan alanın 0,753 olduğu tespit edildi (%95 CI: 0,63 - 0,86; p = 0,001). Hastaların klinik ve patolojik zellikleri, NLO için belirlediğimiz 2,16 kesme değerine göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Erkeklerin %56,7' inde, kadınların ise %33,3' nde NLO'nun 2,16' nın üzerinde olduğu tespit edildi (p = 0,027). USG' de lenf nodu metastazı şüpheli vakaların %66,7'sinin ve patolojide lenf nodu pozitif vakaların %70,4' nn NLO değerlerinin anlamlı düzeyde 2,16' nın üzerinde olduğu bulundu (sırasıyla; p = 0,001, p < 0,001). Yaş, kanser tipi, tümör çapı, kapsül invazyonu, cerrahi sınır, multifokalite ve bilateralite ile NLO arasında anlamlı fark izlenmedi (p > 0,05) (Tablo 2).

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif USG bulguları ve patoloji sonuçları (n=105)**

	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	75	71,4
Erkek	30	28,6
<b>Yaş</b>		
<45	40	38,1
≥45	65	61,9
<b>USG (Lenf nodu)</b>		
Negatif	67	63,8
Reaktif	20	19,0
Metastaz şüphesi	18	17,1
<b>Kanser tipi</b>		
Papiller	99	94,3
Foliküler	4	3,8
Hurtle	2	1,9
<b>Tümör apı</b>		
T1a	28	26,7
T1b	31	29,5
T2	32	30,5
T3	13	12,4
T4	1	1,0
<b>Patoloji (Lenf Nodu)</b>		
Dx (-)	75	71,4
N0	3	2,8
Dx (+)	27	25,7
N+		
<b>Kapsül İnvazyonu</b>		
Negatif	67	63,8
Pozitif	38	36,2
<b>Cerrahi sınır</b>		
Negatif	95	90,5
Pozitif	10	9,5
<b>Multifokalite</b>		
Negatif	75	71,4
Pozitif	30	38,6
<b>Bilateralite</b>		
Negatif	80	76,2
Pozitif	25	23,8

USG: Ultrason

Dx (+): Lenf nodu diseksiyonu yapılan

Dx (-): Lenf nodu diseksiyonu yapılmayan

N0: Lenf nodu metastazı yok

N+: Lenf nodu metastazı var

**Tablo 2. Klinik ve patolojik özellikler ile NLO'nun karşılaştırılması (n=105)**

	NLO<2,16	NLO>2,16	P Değer
	n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	50 (66,7)	25 (33,3)	<b>0,027*</b>
Erkek	13 (43,3)	17 (56,7)	
<b>Yaş</b>			
<45	21 (52,5)	19 (47,5)	0,218*
≥45	42 (64,6)	23 (35,4)	
<b>USG (Lenf nodu)</b>			
Negatif	49 (73,1)	18 (26,9)	<b>0,001*</b>
Reaktif	8 (40,0)	12 (60,0)	
Metastaz şüphesi	6 (33,3)	12 (66,7)	
<b>Kanser tipi</b>			
Papiller	62 (62,6)	37 (37,4)	0,070*
Foliküler	1 (25,0)	3 (75,0)	
Hurtle	0 (0,0)	2 (100,0)	
<b>Tümör apı</b>			
T1a	19 (67,9)	9 (32,1)	0,339*
T1b	21 (67,7)	10 (32,3)	
T2	16 (50,0)	16 (50,0)	
T3	7 (53,8)	6 (46,2)	
T4	0 (0,0)	1 (100,0)	
<b>Patoloji(Lenf Nodu)</b>			
Dx (-) + N0	55 (70,5)	23 (29,5)	<b>&lt;0,001*</b>
N+	8 (29,6)	19 (70,4)	
<b>Kapsül İnvazyonu</b>			
Negatif	40 (59,7)	27 (40,3)	0,934*
Pozitif	23 (60,5)	15 (39,5)	
<b>Cerrahi Sınır</b>			
Negatif	58 (61,1)	37 (38,9)	0,497**
Pozitif	5 (50,0)	5 (50,0)	
<b>Multifokalite</b>			
Negatif	42 (56,0)	33 (44,0)	0,186*
Pozitif	21 (70,0)	9 (30,0)	
<b>Bilateralite</b>			
Negatif	47 (58,8)	33 (41,2)	0,640*
Pozitif	16 (64,0)	9 (36,0)	

USG: Ultrason

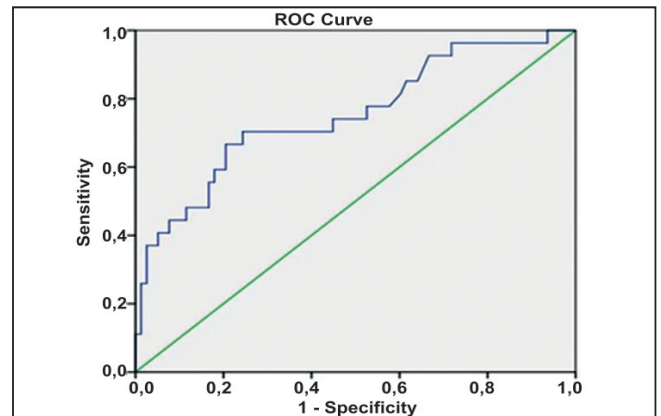
NLO: Nötrofil/lenfosit oranı

Dx (-): Lenf nodu diseksiyonu yapılmayan

N0: Lenf nodu metastazı yok

N+: Lenf nodu metastazı var

\*Pearson ki kare analizi yapılmıştır. \*\*Fischerexact analizi yapılmıştır



**şekil 1. NLO için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi**

## TARTIşMA

Yaklaşık yüzyıl önce Alman patolog Rudolph Virchow (1821 - 1902) enflamasyon ile kanser arasındaki olası

ilişkiyi ilk ortaya koyan bilim adamıydı (3). Kolon kanseri gelişiminde inflamatuvar barsak hastalıkları, karaciğer kanseri gelişiminde viral hepatit b ve c, mide kanseri gelişiminde helicobakter pilori, serviks ve anal kanser gelişiminde human papillomavirüs (HPV) bu ilişkiye en güçlü örneklerdir (7). DTK'lerin % 90-95' ini papiller ve foliküler kanserler oluşturur. DTK'lerin %10-20' sinde nüks gelişir ve sadece %5' i bu hastalık nedeniyle hayatını kaybeder (8). 1955 yılında ilk kez Daily ve arkadaşları kronik lenfositik tiroidit ve papiller tiroid kanseri arasındaki ilişkiyi vurgulamışlardır ve bu sayede DTK ile enfeksiyon parametrelerini karşılaştıracak çalışmalara yol göstermişlerdir (9). NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ile bulunur. Yüksek NLO; yükselmiş nötrofil sayısını ya da azalmış lenfosit sayısını yansıtır. Nötrofil; myeloid büyüme faktörlerinin ektojik üretimi sonrası paraneoplastik sendrom olarak ya da daha büyük olasılıkla doku zedelenmesine bağlı kanser ilişkili sitokinlerin salınımına bağlı ortaya çıkar. Deneysel veriler aktive edilmiş nötrofillerin tümör gelişimini uyardığını göstermiştir (10). Lenfopeni ise kanser türlerinden bağımsız bir prognostik faktördür ve maligniteye karşı gelişen hücrel bağışıklığı etkileyerek prognozu kötüleştirir (11). NLO hesaplanmasının ucuz olması, sistemik enflamatuvar yanıtın basit ve geçerli bir belirteci olması nedeniyle kullanılmaya başlanmıştır (4,12). NLO için standart bir cut-off değeri olmamakla birlikte çalışmamızda 2,16 olarak hesaplanmıştır. Manatakis ve arkadaşları; NLO cut-off değerini 2,44 hesaplamışlardır ve ayrıca 1,74 ile 3,4 arasında geniş dağılım aralığı olan 10 çalışma olduğunu bildirmişlerdir (13). Solid tümörlerin NLO ile arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta analizde; 75 çalışmanın median cut-off değerini 4,0 olarak hesaplamışlardır (14). Bizim çalışmamızın NLO cut-off değeri literatürdeki dağılım aralığı içinde bulunmuştur.

Çalışmamızda; NLO > 2,16 olanların %56,7' sini erkekler oluşturmaktadır. Bu fark anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,027$ ). 45 yaş üstü ve altı grupta ise NLO arasında fark izlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Yaş faktörünün NLO üzerindeki etkisini araştıran çalışmada, papiller kanser, nodüler guatr ve toksik adenom tanılarıyla opere edilen hastalar 45 yaş üstü ve 45 yaş altı gruba ayrılarak NLO'nun etkisini karşılaştırmışlardır. 45 yaş altı grupta tanılara göre anlamlı fark izlenmezken; 45 yaş üstünde, papiller kanserli hastaların toksik adenom ve nodüler guatr tanı hastalara göre ve papiller kanser tanı 45 yaş üstü hastaların 45 yaş altındakilere göre NLO değerleri anlamlı yüksek izlenmiştir (15). Papiller kanser tanı kadın hastalar üzerinde yapılan başka çalışmada ise 45 yaş üstündekilerde NLO değerlerinin anlamlı düşük olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmamıza benzer şekilde yaş faktörünün NLO üzerinde etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (12,13). Çalışmamızda erkeklerde NLO'nun anlamlı yüksek çıkmasına rağmen, diferansiye tiroid kanserleri arasında yapılan farklı çalışmalarda cinsiyet faktörü ile NLO arasında ilişki bulunamamıştır (12, 13, 15-18). Cinsiyet faktörünün tiroid kanserlerinde etkisini göz önüne aldığımızda bu farkın dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz.

Santral boyun lenf nodu metastazını saptamada USG genellikle yetersizdir. Çoğunlukla boyun lenf nodu metastazının varlığı ameliyat sonrası ortaya çıkar (19). Yaptığımız seride de preoperatif USG'de şüpheli lenf nodu metastazı saptanan 18 hasta olmasına rağmen, preoperatif fizik muayenede ve ameliyat sırasında boyun segmentlerinde şüpheli lenf nodu palpe edilen 12 hasta mevcuttu. Dolayısıyla toplam 30 hastaya terapötik boyun diseksiyonu yapıldı. Nihai patolojide 27 hastada lenf nodu metastazının tespit edilmesi fizik muayenenin ve peroperatif boyun segmentlerinin incelenmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda; preoperatif USG' de lenf nodu metastazı olduğu şüphelenilen 12 (%66,7) hastada NLO > 2,16 olarak bulunmuştur ve USG' de reaktif lenf nodu olanlar ile lenf nodu olmayanlara göre bu fark anlamlıdır. Boyun metastazını saptamada çok da yeterli olmayan USG'nin, NLO ile birlikte kullanıldığında preoperatif evreleme hakkında daha doğru bilgi vereceği kanaatindeyiz. DTK'ler arasında en sık papiller tiroid kanser (%85), daha sonra foliküler kanser (%10 - 12) ve hurtle hücreli kanser (%2 - 3) görülmektedir (8, 20). Çalışmamızda da benzer şekilde %99,3 oranı ile en sık papiller kanser izlenmiştir. DTK alt tipleri ile NLO arasında istatistiksel fark izlenmemiştir. Benzer şekilde literatürde DTK alt tiplerinin NLO ile arasındaki ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12, 13, 21). DTK ile diğer benign tiroid lezyonlarında NLO değerini karşılaştıran çalışmada, NLO'nun; DTK'lerde anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Koçer ve arkadaşları, multinodüler guatr, lenfositik tiroidit, lenfosittik tiroidit zemininden gelişen DTK ve DTK olmak üzere toplam 232 hastayı 4 grupta incelemişlerdir. Lenfositik tiroidit zemininden gelişen DTK ile DTK grubu arasında NLO açısından fark izlenmemiştir. Kanser tanısı alan gruplarda, diğer iki gruba göre NLO değerleri anlamlı yüksek izlenmiştir (23). Cho ve arkadaşları; çalışmasında NLO değerinin; anaplastik tiroid kanserlerinde DTK'lere göre anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır (17). Çalışmamızda tümör çapı ve NLO arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Manatakis ve arkadaşlarının iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda yaptığı çalışmada NLO ile tümör çapı arasında ilişkinin olmadığını fakat lenf nodu metastazı varlığında NLO'nun anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir (13). Benzer şekilde anaplastik kanserli hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da tümör çapı ile NLO arasında anlamlı fark görülmemiştir (17). Tümör çapı ile NLO arasında anlamlı ilişkiyi gösteren çalışmalardan birisi 2016 yılında yayınlanmıştır. 161 papiller tiroid kanser tanı hasta retrospektif incelenmiş tümör çapı ve TNM evresi arttıkça NLO'nun anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (24). Benzer başka çalışmada, Ceylan ve arkadaşları; NLO cut off değerini 1,92 hesaplamışlar ve NLO > 1,92 olan grupta tümör çapının NLO < 1,92 olana göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (18). Tümör çapı ile NLO arasındaki ilişki konusunda literatürde görüş birliği yoktur.

Çalışmamızda kapsül invazyonu, cerrahi sınır, mul-

tifokalite ve bilateralitenin NLO ile arasında ilişki bulunamamıştır. Literatürde tespit ettiğimiz sadece bir çalışmada, NLO'yu kapsül invazyonu, multifokalite ve bilateralitesi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (13). Fakat birçok çalışmada bizim çalışmamıza paralel şekilde fark görülmemiştir (2, 12, 24). Patoloji raporunda lenf nodu metastazı bulunan 19 (%70,4) hastamızda NLO > 2,16 hesaplanmıştır. NLO artışı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0,001$ ). Manatakis ve arkadaşları 205 DTK'li hastada NLO ile lenf nodu metastazının arttığını, fakat prognoz için en az 5-10 yıllık hasta takibinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (13). Gong ve arkadaşları'nın 161 papiller kanserli hastada yaptıkları çalışmada; NLO arttıça lenf nodu metastazının, tümör çapının ve tümör evresinin arttığını bildirmişlerdir. Tümör büyümesini kontrol edebilmek için lenfosit sayısını arttırmayı ve NLO'yu düşülmeyi önermişlerdir. Bu sayede de immün reaksiyonun artabileceğini savunmuşlardır. Bu görüşün aksini savunan başla bir çalışmada ise; NLO ile lenf nodu metastazı arasında ilişki olmadığını ve DTK'li hastalarda prognostik gösterge olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir (16). İleri evre (evre 3 ve 4) papiller kanser tanılı hastaları inceleyen bir çalışmada NLO > 1,5 olanlarda hastalısız sağ kalımın daha az olduğunu göstermişlerdir (25). 318 benign ve 159 malign tiroid nodülü tanısı ile opere olan hastaları karşılaştıran çalışmada; nodülün natürü ile NLO arasında anlamlı fark olmadığını fakat 25 aylık takip edilen malign hastalarda rekürrens açısından risk arttıça NLO'nun da arttığı bildirilmişlerdir (12). Solid tümörlü hastaları içeren ve 75 çalışmayı derleyen bir meta analizde; NLO artışının sağ kalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiş, ucuz ve kolay hesaplanan NLO'nun prognostik gösterge olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (14). Literatürde sağ kalım ve NLO arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar özellikle tiroid kanserleri için yetersiz olsa da malign tiroid lezyonların benignlere, undiferansiye tümörlerin de diferansiye tümörlere göre NLO değerlerinin daha yüksek olduğunu ancak sağ kalım göstergesi olarak henüz kullanılamayacağını söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; tiroid kanseri evreleme yapılırken preoperatif USG ile birlikte NLO'nun da göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz. Yüksek NLO değerlerinde bo-yunda lenf nodu metastazı gelişiminin artması nedeni ile NLO'nun prognostik gösterge olarak kullanımının akıldta tutulması gerektiğini düşünüyöruz. Çalışmanın; sadece diferansiye tiroid kanserli hastaları içermesi, hasta sayısının az olması, tek merkezli ve retrospektif planlanması kısıtlılıklarıdır.

## SONUÇ

Tiroid kanser tanısı koymada ve prognozunu göstermede spesifik bir belirteç henüz bulunamamıştır. Literatürde NLO ile kanser gelişimini ve seyrini etkileyen parametreler arasında henüz görüş birliği yoktur. Temelinde enflamasyon olduğu kanıtlanan tiroid kanserleri için maliyetsiz ve kolayca hesaplanabilen NLO'ya

yönelik daha geniş kapsamlı, prospektif ve sağ kalım odaklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Teşekkür:** alışma verilerinin istatistiksel analizinde destek veren Dr. Nesrullah Azboy'a teşekkürlerimi sunarım.

**Finansman Kaynağı:** Bu çalışmanın yürütülmesi ve makale hazırlanmasında maddi destek ve sponsor kaynağı yoktur.

**ıkar atışması:** Yazarın bu çalışmada herhangi bir çıkar beyanı yoktur.

## KAYNAKLAR

- 1.)Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A cancer journal for clinicians. 2018; 68.6: 394-424.
- 2.)Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k / Akt pathway. Journal of the American College of Surgeons. 2007; 204.5: 764-73.
- 3.)Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. Nature. 2008; 454.7203: 436-44.
- 4.)Moore MM, Chua W, Charles KA, et al. Inflammation and cancer: causes and consequences. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2010; 87.4: 504-8.
- 5.)Proctor MJ, Mc Millan DC, Morrison DC, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. British journal of cancer. 2012; 107.4: 695-9.
- 6.)Trigo JM, Capdevilla J, Grande E, et al. Thyroid cancer: SEOM clinical guidelines. Clinical and Translational Oncology. 2014; 16.12: 1035-42.
- 7.)Perwez HS, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. International journal of cancer. 2007; 121.11: 2373-80.
- 8.)Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. European journal of endocrinology. 2006; 154.6: 787-803.
- 9.)Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA archives of surgery. 1955; 70.2: 291-7.
- 10.)Vassilatou E, Fisis M, Morphopoulos G, et al. Papillary thyroid carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with neutrophilia and eosinophilia. Hormones-Athens. 2006; 5.4: 303-9.
- 11.)Ray-Coquard L, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. Cancer research. 2009; 69.13: 5383-91.
- 12.)Liu CL, Lee JJ, Chang YC, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. Journal of surgical oncology. 2013; 107.5: 493-7.
- 13.)Manatakis DK, Tseleni BS, Balalis D, et al. Association of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio with clinico pathological characteristics of papillary thyroid carcinoma. International journal of endocrinology. 2017; 84.23:1-7.
- 14.)Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solidtumors: a systematic review and meta-analysis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2014;106.6: 1-11.
- 15.)Liu J, Du J, Fan J, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with age in patients with papillary thyroid carcinoma. Orl. 2015; 77.2: 109-16.
- 16.)Kim SM, Kim EH, Kim BH, et al. Association of the preoperative

- neutrophil-to-lymphocyte count ratio and platelet-to-lymphocyte count ratio with clinico pathological characteristics in patients with papillary thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism* . 2015; 30.4: 494-501.
- 17.)Cho JS, Park MH, Ryu YJ, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio can discriminate anaplastic thyroid cancer against poorly or well differentiated cancer. *Annals of surgical treatment and research*. 2015; 88.4: 187-92.
- 18.)Ceylan Y, Kumanlıoğlu K, Oral A, et al. The correlation of clinico pathological findings and neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in papillary thyroid carcinoma. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2019; 28.1: 15-20.
- 19.)Stulak JM, Grant CS, Farley DY, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Archives of Surgery*. 2006; 141.5: 489-96.
- 20.)Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26.1: 1-133.
- 21.)Özçelik S, Çelik M, Özçelik M. Evaluation of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in differentiated thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *Journal of Surgery and Medicine*. 2019; 3.5: 377-80.
- 22.)Zeren S, Özbay İ, Bayhan Z, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker for malignant thyroid diseases. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2017; 42.5: 559-63.
- 23.)Kocer D, Karakukuçu C, Karaman H, et al. May the neutrophil / lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders. *AsianPac J Cancer Prev*. 2015; 16.9: 3875-9.
- 24.)Gong W, Yang S, Yang X, et al. Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. *Clinics*. 2016; 71.6: 311-4.
- 25.)Kim YJ, Park T, Jeong SH, et al. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. *Endocrine*. 2014; 46.3: 526-31.

**Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2021 ; 54(2) : 243-248**

**Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.10.2020 tarihli toplantısında (toplantı sayısı:12, karar sayısı:13) etik kurulu kararı alınmıştır.**