

*Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi
Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Ankara

¹e-posta:

serapdrmerben@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4784-6786

²e-posta:

drfatihkilic@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-7333-4883

³e-posta:

munsal174@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-9920-6804

⁴e-posta:

okanaytekin13@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-6430-4607

⁵e-posta:

gunsukimyon@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0178-4196

⁶e-posta:

alperkaralok@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-0059-8773

⁷e-posta:

osmanturkmen312@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1470-7731

⁸e-posta:

omertapisiz@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-7128-8086

⁹e-posta:

turantaner@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-8120-1143

¹⁰e-posta:

gokhan.tulunay@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0440-0725

Atf için: Serap ERBEN
DURMUŞOĞLU, Preoperatif
Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit
ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının
Seröz Over Kanseri Sağ Kalımındaki
Yeri, Balıkesir Medical Journal,
2021;5(1):43-53

Başvuru Tarihi: 31.01.2020

Kabul Tarihi: 25.02.2021

Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:

Serap ERBEN DURMUŞOĞLU,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi
Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Ankara
e-posta:
serapdrmerben@gmail.com

Preoperatif Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının Seröz Over Kanseri Sağ Kalımındaki Yeri

The Role of Preoperative Neutrophil/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios in the Serous Over Cancer Survival

Serap ERBEN DURMUŞOĞLU*, Fatih KILIÇ*, Mehmet ÜNSAL*, Okan AYTEKİN*, Günsu KİMYON CÖMERT*, Alper KARALÖK*, Osman TÜRKMEN*, Ömer Lütfi TAPISIZ*, Taner TURAN*, Gökhan TULUNAY*

Öz

Amaç: Seröz tip over kanserinde preoperatif sistemik inflamatuvar belirteçlerin prognozu predikte etmedeki etkinliğini değerlendirmek ve sağ kalım ile ilişkilerini tanımlamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubu seröz tip over kanseri nedeniyle tedavisi yapılan 86 hastadan oluşturuldu. Hastalara ait veriler retrospektif olarak tarandı. Preoperatif inflamatuvar belirteçler olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLO), lenfosit/monosit oranı (LMO) ve trombosit/lenfosit oranları (TLO) kullanıldı. Hastalar NLO, LMO ve TLO değerlerine göre yüksek veya düşük riskli olarak gruplandırıldı. Grupları kategorize etmede sınır değer olarak ortanca değerler kullanıldı. Klinik, cerrahi ve patolojik değişkenlerle birlikte NLO, LMO, TLO değerlerinin hastalısız sağ kalım (HSK) ve genel sağ kalım (GSK) üzerindeki etkisi incelendi.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşları 58.03 (aralık; 25-80) yılıdır. Evre 12 hastada evre I-II ve 74 hastada evre III-IV'tü. Ortanca takip süresi 29.45 aydır (aralık; 1-63) ve bu süre içerisinde 21 (%24,4) hastada rekürrens geliştiği ve 15 (%17,4) hastanın hastalıktan dolayı öldüğü tespit edildi. Tüm çalışma grubunda ortalama HSK süresi 46.32±3,00 ay ve GSK süresi 51.30±2.43 aydır. HSK için; omentum metastazı, dalak metastazı, diyafragma metastazı, kolon metastazı, cerrahi sonuç ve adjuvant tedavi başarısı, GSK için; omentum metastazı, hastanın adjuvant tedavi alıp almaması ve adjuvan tedavi başarısı anlamlıdır (p<0.05). NLO-LMO-TLO ile GSK ve HSK verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Seröz tip over kanserinde, preoperatif inflamatuvar belirteçlerin hastalısız sağ kalımı ve genel sağ kalımı öngörmede yönlendirici olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar belirteç; lenfosit/monosit oranı; nötrofil/lenfosit oranı; trombosit/lenfosit oranı; seröz over kanseri

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the prognostic value of the preoperative systemic inflammatory markers in patients with serous-type ovarian cancer and to reveal their relationship with survival.

Materials and Methods: Data from 86 serous type ovarian cancer patients were evaluated retrospectively. Neutrophil-lymphocyte (NLR), lymphocyte-monocyte (LMR) and platelet-lymphocyte (PLR) ratios were used as preoperative inflammatory markers. The patients were grouped as high or low risk according to NLR, LMR and PLR values. Median values were used as cut-off values for categorizing groups. The effects of NLR, LMR and PLR values on disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) with clinical, surgical and pathological variables were investigated.

Results: The median age of the patients was 58.03 years (range; 25-80). The stage of the disease was found as 12 patients stage I-II and 74 patients stage III-IV. The median follow-up was 29.45 months (range; 1-63), during this period 21 (24.4%) patients developed recurrence and 15 (17.4%) patients died due to the disease. The mean DFS time was 46.32 ± 3.00 months and OS time was 51.30 ± 2.43 months in the whole study group. For DFS; omentum metastasis, splenic metastasis, diaphragmatic metastasis, colon metastasis, surgical outcome and adjuvant treatment success and for OS; omentum metastasis, whether the patient received adjuvant therapy and adjuvant treatment success were found to be significant (p<0.05). No statistically significant relationship was found between NLR-LMR-PLR and OS-DFS data (p>0.05).

Conclusion: It was found that preoperative inflammatory markers could not predict disease-free survival and overall survival in serous type ovarian cancer.

Keywords: Inflammatory marker; lymphocyte-monocyte ratio; neutrophil-lymphocyte ratio; platelet-lymphocyte ratio; serous ovarian cancer

GİRİŞ

Over kanseri, kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü oluşturur. Tüm jinekolojik maligniteler içerisinde %50'den az 5 yıllık sağ kalım oranıyla mortalite oranı en yüksek olan kanserdir (1). Over kanserlerinin yaklaşık %95'i epitelyal hücre kaynaklıdır ve bunların %75'ini seröz histolojik tip oluşturmaktadır (2). Uzun süre asemptomatik seyrettiği için hastalık çoğu zaman ileri evrede tanı alır ve kötü prognozludur.

İmmün sistem kanser patogeneğinde önemli bir role sahiptir. İmmün sistemin kansere karşı konağı koruyucu etkisinin yanında tümör oluşumuna, büyümesine ve ilerlemesine yardımcı etkileri de bulunmaktadır. Tümöre karşı oluşan inflamatuvar yanıtın; apoptozis inhibisyonu, DNA hasarı ve anjiyogenezise neden olarak tümörün ilerlemesinde ve prognozunda önemli olduğu bilinmektedir (3). Nötrofil, makrofaj ve trombosit infiltrasyonları sonrasında tümöral doku etrafında anjiyogenezis artar. Bu değişikliklerin lokal invazyon ve uzak metastaz riskini arttırdığı öne sürülmektedir (4).

Sistemik inflamatuvar cevap belirteçlerinin hastalıkların prognozunu predikte etmedeki yerleri son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiştir. Basit bir şekilde tam kan sayımından elde edilebilen inflamatuvar belirteçler çeşitli hastalıklarda prognozu öngörmek için kullanılmaya başlanmıştır (5). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) birçok kanserde klinik sonuçları ve prognozu öngörmeye kullanılan en yaygın sistemik inflamatuvar yanıt parametresidir (6). Bir meta-analizde lenfosit/monosit oranının (LMO) jinekolojik olmayan solid tümörlerde sağ kalımı belirlediği gösterilmiştir (7). Başka bir çalışmada epitelyal over kanserinde NLO ve trombosit/lenfosit oranının (TLO) prognozu etkilediği ve TLO'nun sağkalım açısından prognostik değerinin olduğu rapor edilmiştir (8). Literatürde LMO, NLO ve TLO ile epitelyal over kanseri ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır (8-10).

Bu çalışmada seröz over kanserli hastalarda preoperatif LMO, NLO, TLO'nun prognozu predikte etmedeki etkinliğini değerlendirmek ve sağ kalım ile ilişkilerini tanımlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında ameliyat edilen ve final patoloji sonucu seröz tip over kanseri olan 86 hastadan oluşmaktadır. Verilere hastane elektronik veri tabanından, dosyalardan ve patoloji raporlarından retrospektif olarak ulaşıldı. Preoperatif dönemde, ameliyattan en fazla bir hafta önce bakılmış olan tam kan parametreleri değerlendirmeye alındı. Çalışma grubu oluşturulurken non-seröz histopatolojiye sahip over kanseri tanısı olanlar, neoadjuvan kemoterapi alanlar, senkronize malignitesi olanlar, patolojisi hastanemiz dışında değerlendirilenler, preoperatif kan değerlerinin bir haftadan daha uzun süre önce bakılmış olanlar veya hastanemiz laboratuvarında çalışılmamış olanlar çalışmadan çıkartıldı. Çalışma öncesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 27.06.2016 tarihinde 209 nolu karar ile onay alınmıştır.

Hematolojik parametreler; otomatik hematoloji analiz cihaz sistemi (ADVIA 2120, Siemens® Healthcare, Almanya) kullanılarak hesaplandı. Hastaların tanı anındaki yaşı, vücut kitle indeksi, lenf nodu metastazı varlığı ve yerleri, tümörün derecesi, evresi, adjuvan tedavi alıp almadığı, tedaviye yanıtı, rekürrens varlığı, rekürrens zamanı, rekürrens tedavisi, eksitus durumu ve zamanı kaydedildi. Hastaların preoperatif tam

kan sayımları baz alınarak NLO; mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle, LMO; mutlak lenfosit sayısının mutlak monosit sayısına bölünmesiyle ve TLO; mutlak trombosit sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi.

Cerrahi sonrası rezidü tümör miktarı; maksimal sitoredüksiyon (batın içinde gözle görülebilir tümöral oluşum kalmaması), optimal sitoredüksiyon (batın içinde 1 cm'den küçük tümöral oluşum kalması) ve suboptimal sitoredüksiyon (batın içinde 1 cm'den büyük tümöral oluşum kalması) olarak tanımlanmıştır.

Kemoterapi alan hastalarda adjuvan kemoterapiye yanıt Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi (11). Ölçülebilir lezyonları olan hastalarda kemoterapiye yanıt, adjuvan kemoterapinin bitiminden bir ay sonra klinik, biyokimyasal (CA-125) ve görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans) kullanılarak değerlendirildi. Tam yanıt; görünür makroskopik tümörün olmaması, kısmi yanıt; makroskopik tümör boyutunda %50'den fazla azalma olması, stabil hastalık; makroskopik tümör boyutunda %50 az azalma veya %25'den az artış olması, ilerleyici hastalık; makroskopik tümör boyutunda %25'den fazla artış olması veya yeni bir makroskopik tümör odağının saptanması olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Genel sağ kalım (GSK); tanı anından ölüme kadar veya son kontrole kadar geçen süre, hastalısız sağ kalım (HSK); operasyon tarihinden ilk lokal ve/veya uzak rekürrens tespit edildiği tarihe veya son kontrole kadar geçen süre olarak hesaplandı. Gruplar arası oranların karşılaştırılması için "Pearson chi-square test" ve "Fisher exact test", sağ kalım analizinde "Kaplan-Meier metodu" kullanıldı ve gruplar arasındaki farklılık "log-rank test" ile karşılaştırıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma grubunun volümünün küçüklüğünden dolayı rekürrens ve sağ kalımı tanımlayan multivaryant analiz yapılamadı.

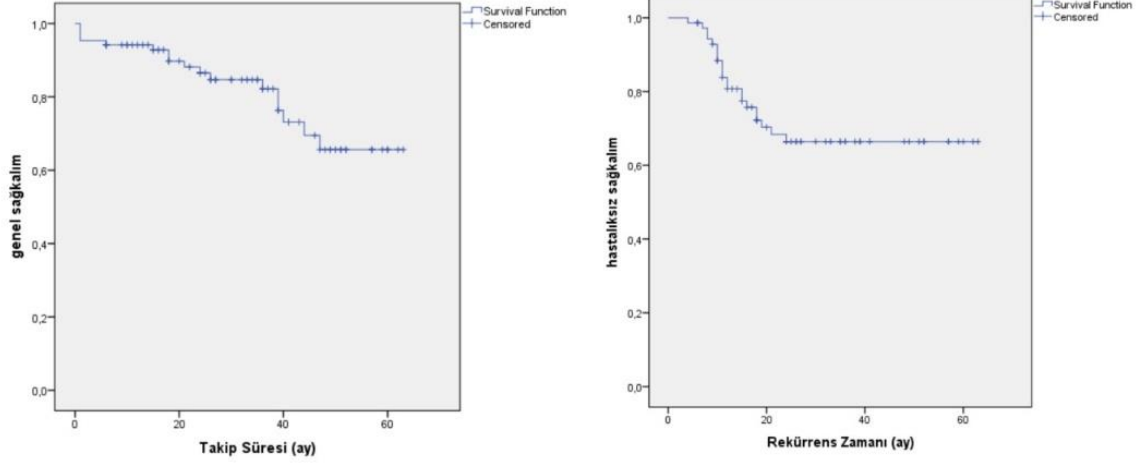
BULGULAR

Hastaların ortalama yaşları 58.03 yıl (aralık; 25-80 yıl) ve vücut kitle indeksleri 28.93 kg/m² (aralık; 18.8-39.8 kg/m²) olarak belirlendi. FIGO 2014'e göre evre 12 (%14) hastada evre I-II ve 74 (%86) hastada evre III-IV'tü. Hastaların 38'inde (%44.2) pelvik lenf nodlarında, 50'sinde (%58.1) paraaortik lenf nodlarında metastaz mevcuttu. Sitoredüksiyon sonucu 75 (%87.2) hastada maksimal, 9 (%10.5) hastada optimal, 2 (%2.3) hastada suboptimaldi. Hastaların genel özellikleri detaylı olarak tablo 1'de belirtildi. Ortanca değer; NLO için 2.87 (aralık; 2-12.9), LMO için 4.33 (aralık; 6-11.8), TLO için 211.613 (aralık; 80.8-976.7) olarak hesaplandı. Hastaların %89.2'sine adjuvan tedavi verilmiş olduğu ve adjuvant tedavi sonrası tam klinik cevap oranının %74.4 olduğu görüldü.

Çalışma grubunun ortalama takip süresi 29.45 aydı (aralık; 1-63 ay). Bu süre içerisinde 21 (%24.4) hastada rekürrens geliştiği ve 15'inin (%17.4) hastalıktan dolayı öldüğü tespit edildi. Tüm çalışma grubunda ortalama HSK 46.32±3.00 ay ve GSK 51.30±2.43 aydı. Ayrıca çalışma grubunda 5-yıllık HSK %66.4 ve 5-yıllık GSK %65.6 olarak belirlendi (Şekil 1).

Cerrahi ve Patolojik Faktörler		n	%
Grade	Grade 1	16	18.6
	Grade 2	29	33.8
	Grade 3	41	47.6
Evre 2014	Evre I	9	10.5
	Evre II	3	3.5
	Evre III	56	65.1
	Evre IV	18	20.9
Lenf nodu metastazı	Negatif	34	39.5
	Pozitif	52	60.5
Metastatik lenf nodu yeri	Pelvik	2	3.8
	Paraaortik	14	26.9
	Pelvik-paraaortik	36	69.3
Peritoneal sitoloji	Alınmamış	15	17.4
	Alınmış negatif	36	41.9
	Alınmış pozitif	35	40.7
Kapsülün durumu	Bilinmiyor	36	30.2
	Cerrahi sırasında rüptür	2	2.3
	Yüzeyinde tümör mevcut	23	26.7
	Yıkama sıvısında malignite mevcut	32	37.2
	Cerrahiden önce rüptür	3	3.5
Tubal lezyon	Negatif	39	45.3
	Pozitif	47	54.7
Omentum tutulumu	Negatif	31	36.0
	Pozitif	55	64.0
Apendektomi	Yapılmamış	31	36.0
	Yapılmış tümör negatif	34	39.6
	Yapılmış tümör pozitif	21	24.4
Splenektomi	Yapılmamış	64	74.4
	Yapılmış tümör negatif	9	10.5
	Yapılmış tümör pozitif	13	15.1
Diafragma rezeksiyonu	Yapılmamış	51	59.3
	Yapılmış tümör negatif	5	5.8
	Yapılmış tümör pozitif	30	34.9
İnce barsak rezeksiyonu	Yapılmamış	71	82.5
	Yapılmış tümör negatif	3	3.5
	Yapılmış tümör pozitif	12	14.0
Kolon rezeksiyonu	Yapılmamış	61	70.9
	Yapılmış tümör negatif	3	3.5
	Yapılmış tümör pozitif	22	25.6
Periton rezeksiyonu	Yapılmamış	43	50.0
	Yapılmış tümör negatif	9	10.5
	Yapılmış tümör pozitif	34	39.5
Asit varlığı	Yok	21	24.4
	Var	65	75.6
Cerrahi sonuç	Suboptimal	2	2.3
	Optimal	9	10.5
	Maksimal	75	87.2

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri



Şekil 1. Hastaların genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım verileri

Hastaliksız sağ kalım için; omentum metastazı, dalak metastazı, diyafragma metastazı, kolon metastazı, cerrahi sonuç ve adjuvant tedavi başarısı, genel sağ kalım için; omentum metastazı, hastanın adjuvant tedavi alıp almaması ve adjuvan tedavi başarısı istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2 ve 3).

Faktörler		Genel Sağ Kalım				
		1-yıl (%)	2-yıl (%)	5-yıl (%)	Süre (ay) (Ortalama±SS)	P değeri
Tüm grup		94.2	86.5	65.6	51.30±2.43	
Total lenf nodu metastazı	Negatif	94.3	90.9	72.7	54.90±3.24	0.170
	Pozitif	94.1	82.9	58.9	47.63±3.37	
Evre	Evre I&II	100.0	100.0	-	HY	0.059
	Evre III&IV	93.2	84.2	-	HY	
Omentum tutulumu	Negatif	93.5	93.5	93.5	59.16±2.62	0.043
	Pozitif	94.5	82.6	54.5	47.31±3.04	
Apendiks tutulumu	Negatif	95.4	89.4	70.6	53.55±2.64	0.136
	Pozitif	100	78.4	-	43.24±4.74	
Dalak tutulumu	Negatif	93.2	86.3	69.8	52.02±2.57	0.486
	Pozitif	100.0	85.7	-	39.64±3.20	
Diyafragmada tümör	Negatif	94.6	90.2	74.6	53.76±2.63	0.076
	Pozitif	93.3	79.3	51.5	45.81±4.39	
İnce barsakta tümör	Negatif	93.2	88.1	65.7	51.55±2.63	0.736
	Pozitif	100	72.9	-	45.41±6.38	
Kolonda tümör	Negatif	93.8	87.8	75.6	53.82±2.62	0.105
	Pozitif	95.5	82.2	-	43.41±4.31	
Cerrahi sonuç	Optimal	90.9	75.8	-	38.50±5.33	0.156
	Maksimal	94.7	87.8	71.3	52.79±2.49	
Adjuvant tedavi	Almadı	55.6	55.6	-	21.00±5.61	<0.001
	Aldı	100	93.2	69.7	54.60±2.19	
Adjuvant tedavi başarısı	Tam klinik cevap	100	95.8	76.8	57.43±2.04	<0.001
	Diğer	77.3	58.4	-	29.40±4.46	
Nötrofil lenfosit oranı	≤2.876	92.7	86.9	61.5	43.26±3.17	0.471
	>2.876	97.6	87.2	72.0	53.59±3.39	
Lenfosit monosit oranı	≤4.33	100.0	90.3	64.6	52.22±3.39	0.502
	>4.33	90.5	84.5	65.3	50.00±3.54	
Trombosit lenfosit oranı	≤211	92.9	83.8	60.0	47.62±3.30	0.328
	>211	97.6	91.2	73.2	54.25±3.16	

Tablo 2. Cerrahi ve patolojik değişkenlere göre genel sağ kalım analizleri
(HY: Hesaplama Yapılmadı, SS: Standart Sapma)

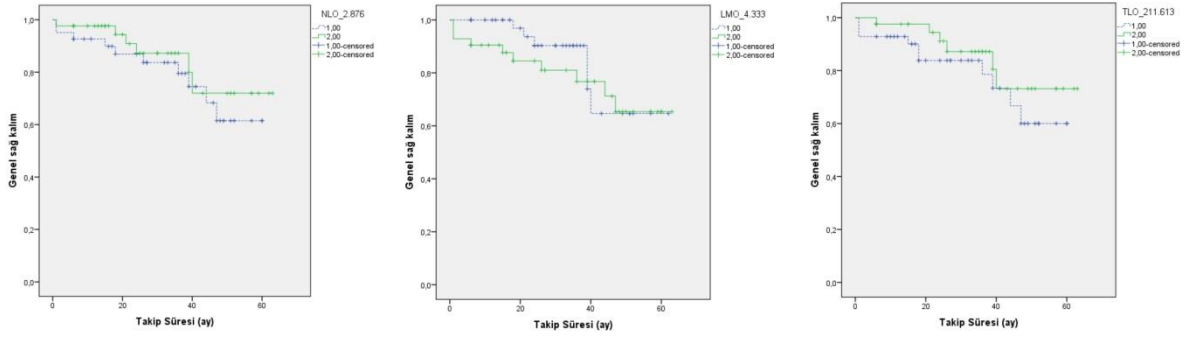
Faktörler		Hastaliksız Sağ Kalım				
		1-yıl (%)	2-yıl (%)	5-yıl (%)	Süre (ay) (Ortalama±SS)	P değeri
Tüm grup		83.8	66.4	66.4	46.32±3.00	
Total lenf nodu metastazı	Negatif	85.6	76.8	76.8	51.3±4.1	0.153
	Pozitif	77.0	59.0	59.0	42.0±4.0	
Evre	Evre I&II	100	87.5	-	52.5±4.2	0.132
	Evre III&IV	81.0	63.0	63.0	44.4±3.3	
Omentum tutulumu	Negatif	100	89.7	89.7	58.5±2.99	0.003
	Pozitif	81.9	53.6	53.6	39.06±3.92	
Apendiks tutulumu	Negatif	84.5	66.0	66.0	46.10±3.47	0.877
	Pozitif	81.6	67.8	-	44.29±5.46	
Dalak tutulumu	Negatif	84.5	72.4	72.4	49.35±3.02	0.004
	Pozitif	57.1	21.4	-	15.57±1.99	
Diyafragmada tümör	Negatif	87.0	76.1	76.1	50.30±3.25	0.025
	Pozitif	68.2	46.8	46.8	36.70±5.54	
İnce barsakta tümör	Negatif	81.1	67.2	67.2	46.73±3.17	0.673
	Pozitif	77.8	62.2	-	41.40±8.18	
Kolonda tümör	Negatif	92.4	71.9	71.9	49.37±3.23	0.048
	Pozitif	58.8	51.5	-	35.80±5.95	
Cerrahi sonuç	Optimal	42.9	21.4	-	15.14±2.13	0.004
	Maksimal	85.2	71.4	71.4	48.84±3.02	
Adjuvant tedavi	Almadı	-	-	-	HY	0.418
	Aldı	80.1	65.6	65.6	HY	
Adjuvant tedavi başarısı	Tam klinik cevap	84.6	72.3	72.3	49.33±3.03	0.002
	Diğer	55.6	27.8	-	18.91±3.87	
Nötrofil lenfosit oranı	≤2.876	74.5	60.4	60.4	41.05±4.30	0.254
	>2.876	85.9	71.4	71.4	49.24±3.93	
Lenfosit monosit oranı	≤4.33	86.2	66.6	66.6	46.44±3.87	0.615
	>4.33	73.7	66.1	66.1	45.29±4.58	
Trombosit lenfosit oranı	≤211	82.5	75.3	75.3	47.88±3.74	0.323
	>211	78.8	59.2	59.2	43.16±4.27	

Tablo 3. Cerrahi ve patolojik değişkenlere göre hastaliksız sağ kalım analizleri (HY: Hesaplama Yapılmadı, SS: Standart Sapma)

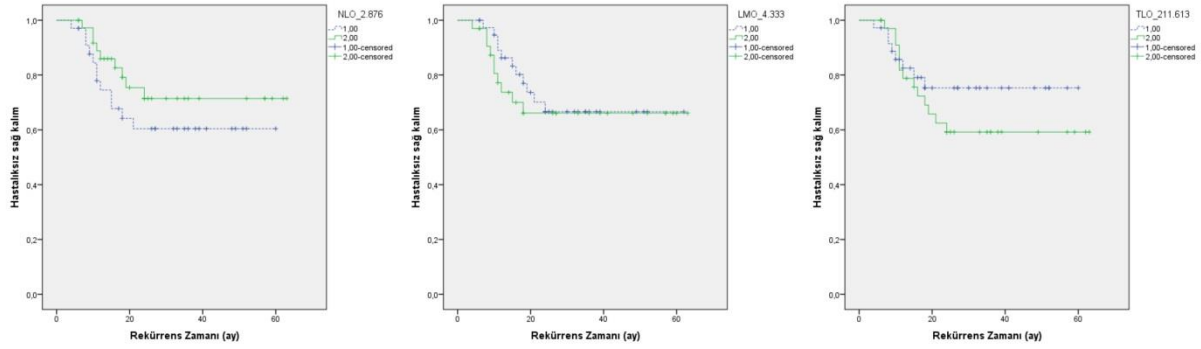
NLO-TLO-LMO cut off değerlerine göre genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım verileri analiz edildi. Sınır değerleri için ROC analizi ile belirlediğimiz p değerleri anlamlı çıkmadığından, grupları kategorize etmede NLO, TLO ve LMO'nun ortanca değerleri kullanıldı. Sonuçta preoperatif inflamatuvar belirteçlerin rekürrens ve sağ kalımla ilişkili olmadığı belirlendi (Tablo 4, Şekil 2-3).

İnflamatuvar belirteç ¹		Genel Sağ Kalım		Hastaliksız Sağ Kalım	
		Süre (ay) Ortalama±SS	P değeri	Süre (ay) Ortalama±SS	P değeri
NLO	≤2.87	43.26±3.17	0.471	41.05±4.30	0.254
	>2.87	53.59±3.39		49.24±3.93	
LMO	≤4.33	52.22±3.39	0.502	46.44±3.87	0.615
	>4.33	50.00±3.54		45.29±4.58	
TLO	≤211.613	47.62±3.30	0.328	47.88±3.74	0.323
	>211.613	54.25±3.16		43.16±4.27	

Tablo 4. Hastaların NLO-LMO-TLO'ya göre genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım verileri (¹: Ortanca Değer, LMO: Lenfosit/Monosit Oranı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SS: Standart Sapma, TLO: Trombosit/Lenfosit Oranı)



Şekil 2. Genel sağ kalım üzerine nötrofil/lenfosit oranı (NLO) - lenfosit/monosit oranı (LMO) - trombosit/lenfosit oranının (TLO) etkisi



Şekil 3. Hastaliksız sağ kalımı üzerine nötrofil/lenfosit oranı (NLO) - lenfosit/monosit oranı (LMO) - trombosit/lenfosit oranının (TLO) etkisi

TARTIŞMA

Over kanseri kadınlardaki en ölümcül kanserlerden biridir. 2018 verilerine göre, dünyada yılda 295414 hastada over kanseri teşhis edilmekte ve 184799 hastanın bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir (12). Over kanserinin en sık görülen histolojik tipi olan seröz tip over kanseri genelde ileri evrede tanı alır. Beş-yıllık sağ kalım oranları evre III'te %42 ve evre IV'te %26'dır (13). Diğer kanserlerde olduğu gibi over kanserlerinde de prognozun operasyon öncesi bilinebilmesi, postoperatif sağ kalım açısından bilgi sahibi olunabilmesini ve uygulanacak tedavinin belirlenmesini sağlar.

Sistemik inflamatuvar yanıtın karsinogenezisteki etkisi son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir. İmmün sistem ve inflamatuvar hücreler birlikte anjiogenezise, tümör progresyonuna ve metastaz gelişimine neden olmaktadır (14). Sistemik inflamatuvar yanıtın karsinogenezis süreci ile ilişkisinin tanımlanması için çeşitli kan parametrelerinin kullanıldığı matematiksel modeller oluşturulmuştur. Çeşitli çalışmalarda nötrofil, lenfosit ve monosit sayısı gibi inflamatuvar faktörlerin çeşitli kanser tiplerinde prognozda etkili olduğu gösterilmiştir. Teramukai ve arkadaşları akciğer kanserinde yüksek nötrofil sayısının azalmış sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım ile ilişkili olduğunu saptamıştır (15). Schmidt ve arkadaşları, metastatik melanomda düşük lenfosit sayısının mortaliteyi belirlediğini bildirmişler ve yüksek monosit sayısının rekürrens için önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (16). Bishara ve arkadaşları, 136 primer epitelyal over kanserli hastayı dâhil ettikleri çalışmada düşük lenfosit sayısının artmış mortalite ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca yazarlar yüksek monosit ve eozinofil sayısının rekürrens ile bağlantılı olduğunu saptamışlardır (17). Lee ve arkadaşları, serviks

kanserli hastaları değerlendirdikleri çalışmada yüksek monosit sayısının ($>349/\mu\text{l}$) hastalarda azalmış genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (18).

İnflamatuvar belirteçlerin sayısal değeri hematolojik faktörlerin temin edildiği sırada var olan çeşitli psikolojik, patolojik ve fiziksel faktörlerden direkt olarak etkilenebildiğinden sınırlıdır. Bu nedenle prognozu predikte etmede inflamatuvar belirteçlerin mutlak sayısal değeri yerine birbirlerine oranlarının kullanılmasının etkinliği daha yüksektir.

Over kanserlerinde preoperatif dönemdeki inflamatuvar belirteç ile kanserin prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Cho ve arkadaşları epitelyal over kanserli hastalarda yüksek NLO değerinin sağ kalımı öngörebildiğini (HR=8.42, %95 CI:1.09–64.84; $p=0.041$) saptamışlardır (19). Williams ve arkadaşları 519 over kanserli hastayı dâhil ettikleri bir çalışmada yüksek NLO değerinin over kanseri evresini ve sağ kalımını predikte ettiğini saptamışlardır (20). Raungkawmanee ve arkadaşları, 166 over kanserli hastayı dâhil ettikleri çalışmada hastalıksız ve genel sağ kalım üzerine NLO ve TLO etkisini incelemişlerdir. Yazarlar, yüksek TLO (>200) değeri ile azalmış genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir ($p=0.003$). Sağ kalımı öngörmeye TLO'nun bağımsız bir prognostik faktör olup NLO'ya göre daha değerli parametre olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada yüksek NLO (>2.6) değeri ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım arasında bir ilişki belirlenememiştir (8). Sunduğumuz çalışmamızda NLO değeri rekürrensi ve sağ kalımı predikte etmemektedir.

Digklia ve arkadaşları, trombositozun evre III-IV seröz over kanseri olan hastalarda sağ kalımı öngörmeye önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (21). Trombositozu olan evre III-IV seröz over kanserli hastalarda genel sağ kalımın ve hastalıksız sağ kalımın azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. Rapor edilen bazı çalışmalarda metastatik meme kanseri (22), gastrointestinal (23) ve genitouriner sistem (24) kanserlerinde trombositozun ve yüksek TLO değerlerinin önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Asher ve arkadaşları 235 over kanserli hastada preoperatif yüksek TLO değerinin genel sağ kalım üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. $TLO>300$ olanlarda ortanca genel sağ kalımı 14.5 ay, $TLO<300$ olanlarda 37.4 ay olarak bildirmişlerdir ($p=0.030$) (25). Sunduğumuz çalışmamızda TLO değerinin rekürrens ve sağ kalımı belirlemede prognostik etkisinin olmadığı görüldü.

İnflamatuvar oranlardan LMO'nun çeşitli kanserlerde prognozu belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesi yüksek lenfosit sayımının metastatik mide kanserinde ve nazofaringeal kanserde iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (26). Pingpinghu ve arkadaşları, akciğer kanserinde LMO'nun prognozdaki yerini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 1453 akciğer kanserli olguyu dâhil edip hastaların preoperatif lenfosit/monosit oranını değerlendirmişlerdir. ROC eğrisine göre sınır değer 3.68 olarak belirlendiği bu çalışmada düşük LMO değerinin azalmış sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (27). Szkandera ve arkadaşları, 340 yumuşak doku sarkomu olan hastayı inceledikleri çalışmada, düşük LMO (<2.85) değeri olanların azalmış sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranlarına sahip olduklarını bildirmişlerdir ($p=0.0008$) (28). Evre III kolon kanserli 372 hastayı değerlendiren başka bir çalışmada preoperatif yüksek LMO (>2.83) değerinin sağ kalımı arttırdığı ve nükse kadar geçen süreyi uzattığı belirtilmiştir ($p=0.007$) (29). Çalışmamızda LMO değeriyle genel ve hastalıksız sağ kalım arasında ilişkili olmadığı görülmüştür.

Çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması ana limitasyonudur. Hastaların preoperatif kan değerlerini etkileyebilecek enfeksiyon, sistemik hastalık, stres ve sigara gibi faktörlere ait verilerin eksikliği diğer bir limitasyonudur. Çalışmanın tek merkezli olması, tek histolojik tipli over kanseri hastaların dahil edilmesi, hastaların preoperatif kan değerlerine ve tedavi sonrası takiplerine ulaşılabilir olması bu çalışmanın avantajlarıdır.

Sonuç olarak, tam kan sayımı kolay, ulaşılabilir, ucuz ve preoperatif dönemde her hastadan istenen bir tetkiktir. Tam kan sayımı değerlerinin ve bunlarla elde edilen oranların hastalığın prognozu hakkında bilgi verebiliyor olması klinik açıdan önemlidir. Diğer taraftan bu değerlerin prognozu belirlemedeki etkinliği net değildir. Ayrıca standart bir sınır değer tanımlanamamıştır. Sunulan çalışmamızda tüm çalışma grubunda tam kan sayımı parametrelerini kullanarak prognozu öngörmenin olası olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, daha çok sayıda hastayı içeren, verilerin belli bir sistem dâhilinde toplandığı, kan parametrelerini etkileyebilecek faktörlerin minimize edildiği, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol.* 2003;13 Suppl 4:L87-104.
2. Robboy SJ. *Robboy's pathology of the female reproductive tract: Elsevier Health Sciences.* 2009.
3. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436-44.
4. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell.* 2006;124(2):263-6.
5. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
6. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):181-4.
7. Teng JJ, Zhang J, Zhang TY, Zhang S, Li BS. Prognostic value of peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:37-47.
8. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):265-73.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
10. Takahashi R, Mabuchi S, Kawano M, Sasano T, Matsumoto Y, Kuroda H, et al. Prognostic significance of systemic neutrophil and leukocyte alterations in surgically treated endometrial cancer patients: a monoinstitutional study. *Gynecol Oncol.* 2015;137(1):112-8.
11. Organization WH. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment: World Health Organization; 1979.*

12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
13. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-96.
14. Azuma T, Matayoshi Y, Odani K, Sato Y, Sato Y, Nagase Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio as an independent prognostic marker for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2013;11(3):337-41.
15. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009;45(11):1950-8.
16. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer.* 2005;93(3):273-8.
17. Bishara S, Griffin M, Cargill A, Bali A, Gore ME, Kaye SB, et al. Pre-treatment white blood cell subtypes as prognostic indicators in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(1):71-5.
18. Lee YY, Choi CH, Sung CO, Do IG, Huh S, Song T, et al. Prognostic value of pre-treatment circulating monocyte count in patients with cervical cancer: comparison with SCC-Ag level. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):92-7.
19. 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.
20. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):542-50.
21. Digkila A, Voutsadakis IA. Thrombocytosis as a prognostic marker in stage III and IV serous ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(6):457-63.
22. Stravodimou A, Voutsadakis IA. Pretreatment thrombocytosis as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Int J Breast Cancer.* 2013;2013:289563.
23. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Hayashi H, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198(5):737-41.
24. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer.* 1992;69(12):2975-7.

25. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(7):499-503.
26. 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.
27. Hu P, Shen H, Wang G, Zhang P, Liu Q, Du J. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte- monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108062.
28. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Absenger G, Stotz M, Friesenbichler J, et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. *Int J Cancer*. 2014;135(2):362-70.
29. Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Arminger F, Schaberl-Moser R, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):435-40.