



Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Lenfosit/Monosit Oranının Prognostik Önemi

Prognostic Significance of the Lymphocyte/Monocyte Ratio in Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer

Yakup İRİAĞAÇ¹  Eyyüp ÇAVDAR¹  Ahmet YOLCU² 

ÖZ

Amaç: Küçük Hücreli akciğer kanseri (KHAK) kemoterapiye duyarlı ancak kötü prognozu olan bir akciğer kanseri türüdür. Bu çalışmamızda lenfosit/monosit oranının ile birlikte diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinin prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışmamızda retrospektif olarak Ocak 2014 ile Aralık 2019 tarihleri arasında KHAK tanısı almış ve yaygın evrede olan 146 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Kemoterapi öncesi alınan kan tetkiklerinden lenfosit/monosit oranı (LMO) hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarda medyan genel sağ kalım süresi 8.78 (aralık 1.07-54.80) ay, progresyonsuz sağ kalım süresi (PSK) 5.6 (1.07-44.03) ay olarak bulundu. Tüm hastaların kohort analizinde, LMO düşük grupta medyan PSK 4.5 ay, genel sağ kalım süresi (GSK) 7.5 ay olup, LMO yüksek grupta medyan PSK 6.5 ay, GSK 10.1 ay olarak saptandı. Tek değişkenli analiz ile incelendiğinde LMO yüksek olan hastaların düşük olan hastalara göre genel sağ kalım süreleri de daha uzundu (HR 0.591 %95 CI 0.42-0.83 p=0.003). Çok değişkenli analiz ile incelendiğinde ise LMO yüksekliği sağ kalım için iyi prognostik göstergelerden biri olma özelliğini devam ettiriyordu (HR: 0.54 %95 CI 0.38-0.77. p=0.001)

Sonuç: Yüksek LMO, yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında uzun PSK ve GSK'yı gösteren bağımsız bir prognostik parametre olabileceği kanıtlandı.

Anahtar Kelimeler: küçük hücreli akciğer kanseri; lenfosit/monosit oranı; prognostik faktör; sağkalım

ABSTRACT

Purpose: Small cell lung cancer (SCLC) is a type of lung cancer that is sensitive to chemotherapy but has a poor prognosis. In this study, we aimed to investigate the prognostic significance of the lymphocyte / monocyte ratio and clinical and laboratory parameters.

Materials and Methods: In this study, medical records of 146 patients who were diagnosed with SCLC between January 2014 and December 2019 and were in the extensive stage were analyzed retrospectively. The lymphocyte / monocyte ratio (LMO) was calculated from the blood tests taken before chemotherapy.

Results: Median overall survival (OS) was 8.78 (range 1.07-54.80) months, progression-free survival (PFS) was 5.6 (1.07 - 44.03) months in the patients enrolled in the study. In the cohort analysis of all patients, the median PFS was 4.5 months, OS 7.5 months in the low group with LMO and 6.5 months, OS 10.1 months in the high group with LMO. When examined by univariate analysis, patients with high LMO also had longer OS than patients with low (HR 0.591 95% CI 0.42-0.83 p=0.003). When analyzed by multivariate analysis, LMO continued to be one of the good prognostic parameter for survival (HR: 0.54% 95 CI 0.38-0.77. p=0.001)

Conclusion: It has been shown that high LMO can be an independent prognostic parameter showing long PFS and OS in patients with extensive stage small cell lung cancer.

Keywords: lymphocyte/monocyte ratio; prognostic factor; small cell lung cancer; survival

Gönderilme tarihi: 26.02.2021; Kabul edilme tarihi: 10.09.2021

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Tekirdağ, Türkiye.

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, Tekirdağ, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Yakup İriağaç, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Tekirdağ, Türkiye. e-posta: yakup@dr.com

Makaleye atf için: İriağaç Y, Çavdar E, Yolcu A. Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinde lenfosit/monosit oranının prognostik önemi Ahi Evran Med J. 2022;6(1):71-76. DOI:10.46332/aemj.886928

GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), akciğer kanseri hastaların yaklaşık olarak %13'ünü oluşturan nöroendokrin tümör olup, ağırlıklı olarak sigara içen bireyleri etkiler.¹ Agresif seyirli bir tümördür. Erken metastaz gelişimi, tümör hücrelerinin ikiye katlanma hızı ve kötü prognozu ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinden (KHDAK) ayrılır.

Hastalık klasik evrelendirmeye göre sınırlı evre ve yaygın evre olarak ikiye ayrılır. KHAK yaygın evresinde kemoterapiye kısa sürede iyi yanıt alınsa da aylar içerisinde nüks eder. En iyi tedaviyle bile ancak 9.6 aylık bir medyan genel sağ kalım süreleri (GSK) bildirilmiştir.²

Toraksa sınırlı hastalık evresi, yaygın evre hastalığa göre KHAK için en önemli prognostik faktördür. Tedavi öncesi sigara içmek, genomik profil, dolaşan tümör hücreleri, Geriatric Nutritional Risk Index, delta-like protein 3 ve serum laktat dehidrogenaz seviyeleri bildirilmiş prognostik faktörlerdendir.³⁻⁸

Kanser gelişimi ve progresyonunda inflamasyon hücreleri ve kemokinler önemli temel prognostik belirteçlerdir.⁹ Lenfositler doğal immünitinin bir parçası olarak sitotoksik hücre ölümünü tetiklemektedirler. Lenfositler aynı zamanda tümör hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu baskırlar.^{10,11} Bu mekanizmalar ile kanser hücrelerine karşı bir immün cevap oluştururlar. Yapılan çalışmalarda KHAK'li hastalarda tanı anındaki lenfosit sayıları ile son değerlendirmedeki lenfosit sayılarında hızlı düşüş olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Aksine, monositler çeşitli mekanizmalar aracılığı ile konakçıdaki anti-tümör bağışıklığı baskılamaktadır. Tümör mikroçevresinde monositlerden ve monosit benzeri hücrelerden ekspresse edilen programlanmış ölüm ligandı (PD-L1) bazı hematolojik malignitelerde konak immünitelerini baskırlar.¹² Bu nedenle, düşük lenfosit sayısı ve yüksek monosit sayısını gösteren düşük bir Lenfosit/monosit oranı (LMO), lenfoid maligniteler dahil olmak üzere birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹³⁻¹⁷ Ancak LMO'nun prognostik önemi henüz KHAK hastalarında yeteri kadar anlaşılamamıştır.

Bu çalışmamızda yaygın evre hastalığı olan SCLC hastalarında, LMO'nun prognostik önemini ve diğer prognostik olabilecek biyobelirteçleri ile karşılaştırılmayı amaçladık.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışmamızda retrospektif olarak Ocak 2014 ile Aralık 2019 tarihleri arasında KHAK tanısı almış ve 18 yaş üzerinde olan hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Uzak metastazları, malign perikardiyal veya plevral efüzyonlar ve/veya kontralateral supraklavikuler ve kontralateral hiler lenf nodu tutulumu olan yaygın evre hastalar dahil edildi. Sadece bir akciğerde ve bölgesel lenf düğümleri ile sınırlı olan ve güvenli bir radyoterapi alanına dahil edilebilen sınırlı evre KHAK olan hastalar dışlama kriteri olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm hastalar birinci basamak tedavi olarak sisplatin-etoposid (sisplatin uygun olmayanlarda karboplatin) uygulandı. Progrese olan hastalarda 2.basamakta irinotekan kemoterapisi ya da en iyi destek tedavisi uygulandı. Bu çalışma 26.01.2021 tarih ve 2021.13.01.13 protokol numarası ile Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Verilerin Toplanması

Hastaların doğum, tanı, progresyon ve ölüm tarihi, cinsiyet, ile hematolojik parametreleri hastane kayıtlarından tarandı. Tanı anındaki yaş hesaplandı. Hastaların inflamasyon durumlarını gösteren LMO hastaların tanı anında tedavi öncesi alınan tam kan sayımı parametrelerinden lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Dünya sağlık örgütüne göre tanı anındaki hemoglobin değerinden erkekte 13g/dl'nin, kadında 12 g/dl' nin altı anemi olarak tanımlandı.¹⁸

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 24.0; SPSS Inc. Chicago, Illinois, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Progresyonsuz sağ kalım süresi (PSK) hastalığın tanı tarihinden itibaren, klinik ya da radyolojik olarak progresyona kadar olan süre olarak tanımlandı. Genel sağ

kalım süresi (GSK) hastalığın tanı tarihinden ölüm tarihine veya sağ kalanlarda son klinik izlem tarihine kadar olan süre olarak tanımlandı. Tedavi yanıtları "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1"e göre belirlendi.¹⁹

Lenfosit monosit oranına göre hastaları iki gruba ayıran ideal eşik değer, "receiver-operating characteristic (ROC)" analizi kullanılarak "youden index" ile hesaplandı.²⁰ Verilerin normal dağılımında Kolmogorov-Smirnov testinden faydalanıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier metodu, gruplar arası karşılaştırmada Log-Rank testi kullanıldı. Sağ kalım üzerinde etkili olan diğer faktörler ile LMO'nun tek değişkenli ve çok değişkenli olarak karşılaştırılmasında Cox regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05'in altında olduğu ve Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar olarak yorumlandı.

Sonuçlar

Çalışmamıza toplam 146 hasta dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 62'di (minimum-maksimum 40-81). Lenfosit monosit oranının tedavi yanıtına göre hastaları 2 ye ayıran ideal eşik değeri roc-curve ile 2.39 olarak hesaplandı. (N=146 AUC: 0.62, %95 güven aralığında AUC 0.58-0.74, p=0.011) (grafik 1) Bu değer özgülüğü (spesifitesi) %57.6 ve duyarlılığı (sensititesi) %69.9 hesaplandı. Hastalar LMO'na göre 2.39'dan büyük (79 hasta), 2.39'dan küçük (67 hasta) olarak ikiye ayrıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin LMO'na göre karşılaştırıldı ve çalışmada değerlendirilen tüm parametreler iki grup için de benzerdi.(Tablo 1) Lenfosit monosit oranı yüksek olan 55 (50.9%), LMO düşük olan 53 (49.1%) hastaya palyatif radyoterapi uygulanmıştı. İyi yanıt, oligometastatik hastalık nedeni ile profilaktik kraniyal ışınlanma alan bir hasta bu gruplarda kategorize edilmemiştir.

Tablo 1. Hastaların Lenfosit/monosit oranına göre klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	LMO Düşük 67 (45.9%)	LMO Yüksek 79 (54.1%)	P	PSK (ay) (medyan)	GSK (ay) (medyan)
Yaş					
Medyan(aralık)	63 (40-81)	62 (42-78)	0.223*		
Ortalama	63.5 ± 9.45	61.7 ± 8.50			
Cinsiyet					
Kadın	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0.726	3.5	3.5
Erkek	64 (46.4%)	74 (53.6%)		5.8	8.8
Sigara içimi öyküsü					
Yok (<10 paket/yıl)	5 (50.0%)	5 (50.0%)	0.787	5.7	11.3
Var (>10paket/yıl)	62 (45.6%)	74 (54.4%)		5.5	8.7
ECOG performans skoru					
0-1	55 (43.7%)	71 (56.3%)	0.173	6.2	9.5
2-3	12 (60.0%)	8 (60.0%)		2.3	2.3
Palyatif Radyoterapi					
Evet	53 (49.1%)	55 (50.9%)	0.193	6.5	10.4
Hayır	14 (36.8%)	24 (63.2%)		5.2	8.3
Anemi					
Var	27 (40.9%)	39 (59.1%)	0.272	5.1	8.7
Yok	40 (50.0%)	40 (50.0%)		6.3	8.8
Lenfosit Monosit Oranı					
Düşük				4.5	7.5
Yüksek				6.5	10.1

*Yaş değişkeni, normallik varsayımını sağlamasından dolayı p değeri bağımsız örneklem stu-dent t-testine göre belirtilmiş olup, diğer değişkenlerin p değeri chi-square testi ile tanımlanmıştır.

LMO: Lenfosit/monosit oranı, PSK: Progresyonsuz sağ kalım süresi, GSK: Genel sağ kalım süresi

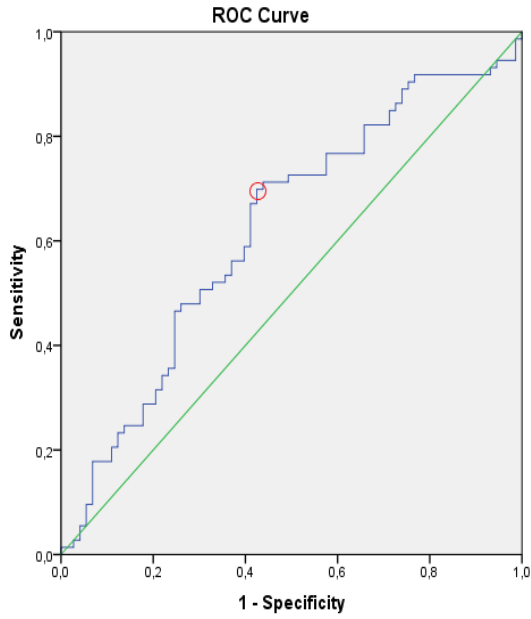
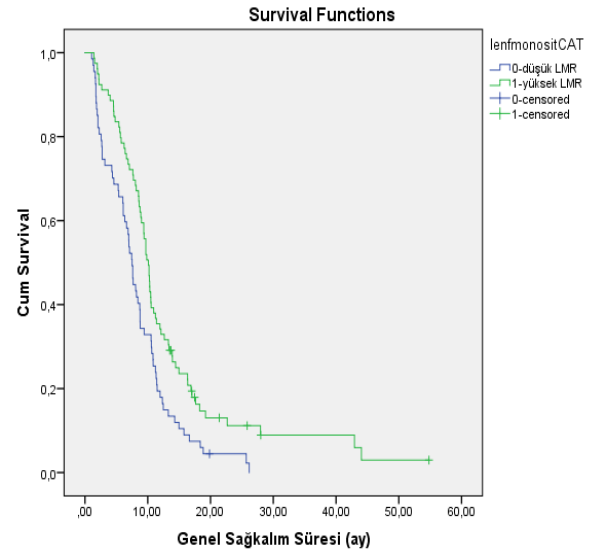
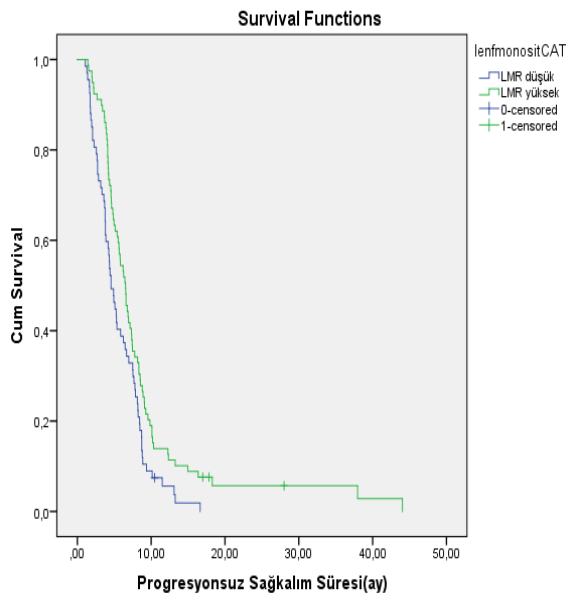
Çalışmaya alınan hastalarda medyan genel sağ kalım 8.78 (aralık 1.07-54.80) ay, progresyonsuz sağ kalım 5.6 (1.07 - 44.03) aydı. Tüm hastaların kohort analizinde, LMO düşük grupta medyan PSK 4.5 ay, GSK 7.5 ay olup, LMO yüksek grupta medyan PSK 6.5 ay, GSK 10.1 ay olarak saptandı.(Grafik 2-3). LMO yüksek grup, düşük olan grup ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında hem daha iyi PSK (p=0.012) ve daha iyi GSK(p=0.002)

sağladığı saptanmıştır Tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde LMO yüksek olan hastaların düşük olan hastalara göre genel sağ kalım süreleri de daha uzundu (HR 0.59 %95 CI 0.42-0.83 p= 0.003). Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde ise LMO yüksekliği sağ kalım için iyi prognostik göstergelerden biri olma özelliğini devam ettiriyordu. (HR: 0.54 %95 CI 0.38-0.77. p = 0.001) (Tablo 2)

Tablo 2. Hastaların klinik ve laboratuvar değerlerine göre genel sağ kalım sürelerinin tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizleri

Değişkenler	HR	(95% CI)	p	HR*	(95% CI)	p
Yüksek LMO (düşük'e karşı)	0.59	0.42-0.83	0.003	0.54	0.38-0.77	0.001
Erkek Cinsiyet(kadına'a karşı)	0.51	0.25-1.06	0.073			
ECOG PS. 2-3 (0-1'e karşı)	4.03	2.42-6.69	<0.001	4.52	2.69-7.57	<0.001
Sigara içmek (içmeye karşı)	1.31	0.66-2.58	0.433			
Anemi olması (olmamasına)	1.00	0.71-1.40	0.983			
Yaş (her yıl)	1.02	1.00-1.04	0.019	1.02	1.00-1.05	0.012

*HR: Hazard Ratio , LMO: Lenfosit/Monosit Oranı, , ECOG PS.: ECOG Performans Skoru

**Grafik 1.** Roc-Curve eğrisinde LMO'nun sağ kalım analizi (kırmızı çember ile ideal olduğu düşünülen eşik değeri temsil etmektedir)**Grafik 3.** LMO düşük olan hastalar ile LMO yüksek olan hastaların genel sağ kalım sürelerinin Kaplan-Meier analizi ile karşılaştırılması**Grafik 2.** LMO düşük olan hastalar ile LMO yüksek olan hastaların progresyonsuz sağ kalım sürelerinin Kaplan-Meier analizi ile karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri olan 146 hastanın klinik ve laboratuvar verilerini inceledik ve LMO'nun prognostik önemini araştırdık. Hastalar LMO'na göre düşük ve yüksek LMO olarak ikiye ayrıldı. LMO düşük olan hastalar, yüksek olan hastalara göre hem PSK hem de GSK olarak daha kötü gidişliydi. Hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde LMO, yaş ve tanı anındaki ECOG performans skorunun prognostik bir marker olarak kullanılabileceğini saptadık.

Akciğer kanseri, klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve klinik sonuçlarındaki farklılıklara göre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak ikiye ayrılır. Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %13' ini

oluşturan ve sigara ile çok yakın ilişkili nöroendokrin bir tümördür. Hastalık ilk defa 1957 yılında yapılan ve günümüzde de standart olmuş evreleme sistemine göre tek bir radyoterapi hacminde tedavi edilenler, sınırlı (limited) evre ve edilemeyen, yaygın (extensive) evre şeklinde sınıflandırılır.²¹

Yaygın evre KHAK agresif seyirli olan bir kanser türü olup, hastalar en iyi palyatif destek ile birkaç aylık sağ kalım süresine sahiptir. Platin içeren bir kemoterapi rejimi ile ortalama genel sağ kalım süreleri 9.6 aya, progresyonsuz sağ kalım süreleri ise 5.5 aya kadar çıkabilmektedir.^{22,23} Güncel tedavi yaklaşımlarından olan immunoterapi KHAK etkili bulunmuş olup, yapılan bir çalışmada standart kemoterapi kolunda 10.3 aylık bir median genel sağ kalım süresine karşın, atezolizumab ve kemoterapi birlikteliğinde bu süre 12.3 ay olarak bildirildi.²³ Bizim çalışmamızda bütün hastalar için genel sağ kalım süresi 8.7 ay iken ortanca PSK 5.6 aydı ve literatür veriler ile uyumluydu.

Hastalar LMO'na göre ayrıldığında LMO düşük olan hastalarda OS 7.5 ay iken, LMO yüksek olan grupta bu süre 10.1 aydı. Go ve arkadaşları tarafından yapılan ve sınırlı evre dahil bütün KHAK hastalarında LMO düşük olan hastalarda OS 13.3 ay iken LMO yüksek olan grupta bu süre 19.7 aydı. Bu çalışmanın alt grup analizlerinde yaygın evre hastalarda bu süre LMO yüksek grupta 11.2 aya karşın düşük grupta 10.5 aydı ancak istatistiksel anlamlılığı sağlayamamıştı.¹⁴

LMO yüksek olmasının iyi prognostik olması başka kanser türlerinde de ortaya konulmuştur.²⁴⁻²⁸ Bu etkinin mekanizmasına bakıldığında daha çok meme kanserine yönelik çalışmalarda sonuca ulaşılmıştı. Giorgi ve ark. meme kanseri üzerinde yaptığı çalışmada lenfositlerin çoğalmasının tümör hücrelerinin göçünü engellediği ve tümöre karşı bağışıklığı güçlendirdiğini göstermişlerdir.²⁹ Düşük lenfosit düzeyleri ise bu nedenlerden dolayı kötü prognoz ile ilişkilidir.³⁰ Aksine yüksek monosit türevi olan makrofajlar ise kötü prognoz göstergesiydi.³¹

Sonuç olarak yaygın evre KHAK hastalarında lenfosit/monosit oranında azalma kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bu çalışmamızda ortaya koyduk ve bu LMO'nun prognostik bir belirteç olarak

kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları bulunmaktadır. En önemlisi çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Bir diğer önemli nokta, bu kadar hızlı ilerleyen ve tedavisiz sağ kalım süreleri kısa olan hastalarda progresyonun ölüm ile oluşması ve bütün hastaların birinci sıra tedavilerini tamamlayamamalarıdır. İlk basamak tedaviyi tamamlayan hastalarda da performans skorlarının düşmesinden dolayı ikinci basamak tedaviler için homojenitenin sağlanmasının zor olmasıdır. Palyatif bakım sürelerinde aldıkları destek tedavilerinin bilinmezliği (yoğun bakım gibi) de sınırlılıklarımızdan biridir. Diğer bir önemli konu hemogram parametrelerinin birçok faktörden bağımsız olarak etkilenmesidir.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: Yİ. Veri toplama/İşleme: EÇ, AY. Veri analizi ve yorumlama: Yİ. Literatür taraması: Yİ, EÇ, AY. Yazım: Yİ, EÇ, AY. Gözden geçirme ve düzeltme: Yİ, EÇ, AY. Danışmanlık: Yİ, EÇ, AY.

KAYNAKÇA

1. American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>. Erişim tarihi 20 Kasım, 2020.
2. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, ve ark. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(14):1692-1698.
3. Lee GW, Go S II, Kim DW, ve ark. Geriatric Nutritional Risk Index as a prognostic marker in patients with extensive-stage disease small cell lung cancer: Results from a randomized controlled trial. *Thoracic Cancer*. 2020;11(1):62-71.
4. Hiltermann TJN, Pore MM, Van den Berg A, ve ark. Circulating tumor cells in small-cell lung cancer: A predictive and prognostic factor. *Annals of oncology*. 2012;23(11):2937-2942.
5. Huang L, Shi Y. Prognostic value of pretreatment smoking status for small cell lung cancer: A meta-analysis. *Thoracic Cancer*. 2020;11(11):3252-3259.
6. Udagawa H, Umemura S, Murakami I, ve ark. Genetic profiling-based prognostic prediction of patients with advanced small-cell lung cancer in large scale analysis. *Lung Cancer*. 2018;126:182-188.
7. Chen B, Li H, Liu C, ve ark. Potential prognostic

- value of delta-like protein 3 in small cell lung cancer: A meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2020;18(1):1-9.
8. Sagman U, Feld R, Evans WK, ve ark. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9(6):954-961.
 9. Rollins BJ. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression. *European journal of cancer*. 2006;42(6):760-767.
 10. Studnicka M, Wirnsberger R, Neumann M, Pokieser L, Angerler J. Peripheral blood lymphocyte subsets and survival in small-cell lung cancer. *Chest*. 1994;105(6):1673-1678.
 11. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer - related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444.
 12. Wilcox RA, Feldman AL, Wada DA, ve ark. B7-H1 (PD-L1, CD274) suppresses host immunity in T-cell lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2009;114(10):2149-2158.
 13. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, ve ark. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio during rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone treatment cycles predicts clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(12):2728-2738.
 14. Go S-I, Kim RB, Song H-N, ve ark. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2014;31(12):323.
 15. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman II. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl lung cancer Res*. 2019;8(6):886-894.
 16. D'Andrea D, Moschini M, Gust KM, ve ark. Lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as biomarkers for predicting lymph node metastasis and survival in patients treated with radical cystectomy. *Journal of surgical oncology*, 2017;115(4):455-461.
 17. Huszno J, Kołosza Z, Mrochem-Kwarciak J, Zajusz A. Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Lymphocyte, and Monocyte-Lymphocyte Ratios in Male Breast Cancer Patients. *Oncology*. 2020;98(7):487-492.
 18. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *World Health Organization*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf. Erişim tarihi 20 Kasım, 2020.
 19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, ve ark. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
 20. R. Fluss, D. Faraggi, and B. Reiser. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Journal of Mathematical Methods in Biosciences*. 2005;47(4):458-472.
 21. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3. 1973;4(2):31.
 22. Agra Y, Pelayo M, Sacristan M, Sacristán A, Serra C, Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4).
 23. L. Horn, AS Mansfield, A Szczęśna ve ark. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-2229.
 24. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, ve ark. 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):1950-1958.
 25. Jakubowska K, Koda M, Grudzińska M, Kańczuga-Koda L, Famulski W. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4639.
 26. Shibusaki M, Maeda K, Nagahara H, Iseki Y, Ikeya T, Hirakawa K. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(2):1000-1006.
 27. Eo WK, Chang HJ, Kwon SH, ve ark. The lymphocyte-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of ovarian cancer. *J Cancer*. 2016;7(3):289.
 28. Eo WK, Kwon S, Koh SB, ve ark. The lymphocyte-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of endometrial cancer. *J Cancer*. 2016;7(5):538.
 29. De Giorgi U, Mego M, Scarpi E, ve ark. Relationship Between Lymphocytopenia and Circulating Tumor Cells as Prognostic Factors for Overall Survival in Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2012;12(4):264-269.
 30. Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011;105(1):93-103.
 31. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(1):71-78.