

## Endometrium kanserli hastalarda preoperatif tam kan sayımının prognostik parametreler ve sağkalımla ilişkisi\*

Zeliha Esin Çelik<sup>1</sup>, Güler Yavaş<sup>2</sup>, Burcu Sanal Yılmaz<sup>3</sup>, Tolgay Tuyan İlhan<sup>4</sup>, Çağdaş Yavaş<sup>2</sup>, Özlem Ata<sup>5</sup>, Çetin Çelik<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya

<sup>3</sup>Karaman Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Karaman

<sup>4</sup>Mersin Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, Mersin

<sup>5</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Konya

<sup>6</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda endometriyum adenokarsinomu tanımlı hastalarda preoperatif tam kan sayımı parametrelerinin çeşitli klinikopatolojik prognostik parametrelerle ve sağkalım ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında fakültemizde opere edilen ve endometrial adenokarsinom tanısı alan 144 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hemogram parametrelerinden absolü beyaz küre sayısı (BK), absolü platelet sayısı (Plt) hematokrit (Hct), hemoglobün (Hb) değerleri yanı sıra absolü nötrofil sayısının absolü lenfosit sayısına bölümü olan NLR, absolü platelet sayısının absolü lenfosit sayısına bölümü olan PLR ve absolü monosit sayısının absolü lenfosit sayısına bölümü olan MLR oranlarının; tümör çapı, tümör derecesi, FIGO evresi, serviks invazyonu, pozitif lenf nodu sayısı, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım, lenfovasküler invazyon (LVİ), myometrial invazyon derinliği gibi prognostik parametreler ve hastaliksız ve genel sağkalım süreleri ile olan ilişkisi istatistiksel metodlarla araştırılmıştır.

**Bulgular:** Derece 3 tümöre sahip hastalarda BK sayısının derece 1 tümörlü hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (p=0.04). LVİ olan olgularda PLR (p=0.018) ve MLR (p=0.028) LVİ olmayan hastalara göre daha düşük idi. Düşük evre olgularda (evre I-II) PLR, yüksek evreli olgulara göre (evre II-III) daha düşük tespit edildi (p=0.03). Tedavi öncesi bakılan tam kan parametreleri ile tümör çapı, serviks invazyonu, pozitif lenf nodu sayısı, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım, myometrial invazyon derinliği, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

**Sonuç:** Endometriyum kanserinde tedavi öncesi tam kan sayımı parametrelerinin bir arada kullanılması, hastalığın prognozu ile ilgili fikir verebilir. Çalışmamızın sonuçlarının daha uzun takip süresine ve daha geniş olgu sayısına sahip çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium kanseri, prognoz, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the relation of preoperative complete blood count (CBC) parameters with prognostic parameters and survival in patients with endometrial cancer.

**Materials and Methods:** One hundred and forty four patients operated at our faculty and diagnosed as endometrial adenocarcinoma between January 2011 and December 2014 were included the present study. The relation of the CBC parameters including white blood cell count (WBC), platelet count (Plt), hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR) with prognostic parameters such as tumor size, tumor grade, International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) stage, cervical involvement, positive lymph nodes, extracapsular extension of lymph nodes, lympho-vascular invasion (LVI), myometrial invasion depth and disease free survival and overall survival investigated statistically.

**Results:** Patients with grade III tumors had higher WBC count than those with grade I tumors (p=0,04). PLR and MLR was significantly lower in patients with LVI than those with no invasion (p=0,018 and p=0,028 respectively). FIGO stage I-II patients had lower PLR than stage III-IV patients (p=0.03). No relation was determined between pretreatment CBC parameters and tumor size, cervical involvement, positive lymph nodes, extracapsular extension of lymph nodes, myometrial invasion depth and disease free survival and overall survival (p>0.05).

**Conclusion:** Using of multiple pretreatment CBC parameters may provide information about the outcome of endometrial cancer patients. Further studies with larger series and long term follow-up are needed to support the results of the present study.

**Key words:** Endometrial cancer, prognosis, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, monocyte lymphocyte ratio.

## Giriş

İnflamasyon, tümör progresyonunun önemli bir komponentidir. İnflamatuvar hücreler tarafından regüle edilen tümör mikroçevresi, neoplastik durumlarda proliferasyonun uyarılması ve migrasyonda temel rol oynar (1,2). Kesin mekanizmalar bilinmemekle beraber, kronik inflamasyon ile kanser arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma mevcuttur (3). Klasik olarak antibakteriyel fonksiyonları olduğu bilinen nötrofillerin de tümör ilişkili tipleri olduğu ve kanser biyolojisinde önemli bir role sahip oldukları giderek açıklık kazanmaktadır (4).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda periferik kan nötrofil/lenfosit oranının (NLR) malign tümörlerde prognostik belirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (1). Yüksek NLR' nin mide, böbrek, ileri evre küçük hücreli dış akciğer kansinimleri ve melanomlarda sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu ortaya konmuştur (1, 5-9). Tedavi öncesi platelet/lenfosit oranının da (PLR) epitelyal over kanseri, özofagus kanseri ve akciğer kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1, 10-12).

Endometriyum kanseri, gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen kanser olup sıklığı pre ve postmenopozal kadınlarda gittikçe artmaktadır (13). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2005 yılı verilerine göre endometriyum kanseri her 100 000 kadın nüfusunun 5.38'inde görülmektedir. Yıllara göre 2005 yılında 429 vakada, 2006 yılında ise 502 vakada endometriyum kanseri tanısı konulmakla beraber 2014 yılında Türkiye'de görülen tüm kanserlerin % 6'sının endometriyum kanseri olduğu bildirilmiştir (14, 15). Endometriyum kanserinde bilinen kötü prognostik faktörler arasında ileri evre hastalık varlığı, tip II kanser, derin miyometriyal invazyon, adneksiyal ve lenf nodu metastazı olduğu bilinmektedir (16). Endometriyum kanserinde tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde 5 yıllık genel sağ kalım oranları %80 olarak belirtilmekle birlikte yukarıda sayılan parametrelerin sağ kalımı yeterli doğrulukla saptamadığı düşünülmektedir (17). Bu nedenle endometriyum kanseri tanılı hastalarda sağ kalımı öngörmede yeni prognostik

faktörlere gereksinim duyulmaktadır.

Endometriyumun prekanseröz ve kanseröz lezyonlarında yapılmış bir çalışmada endometriyal hiperplazi/ karsinom ayırımında beyaz küre sayısının kullanılabilmesi öne sürülmüş, çok sayıda inflamatuvar parametrenin yardımıyla bu hastaların patolojik bulgu içermeyen anormal uterin kanamalı hastalardan ayrılabilmesi vurgulanmıştır (3). Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda endometriyum adenokarsinomu tanılı hastalarda preoperatif tam kan sayımı parametrelerinin çeşitli klinikopatolojik prognostik parametrelerle ve sağkalım ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında opere edilen, Patoloji Anabilim Dalına histerektomi materyali gönderilen ve patolojik inceleme sonucunda endometriyal adenokarsinom tanısı alan 160 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Ancak veri tabanı değerlendirildiğinde 144 hastanın tüm verileri elde edilmiş ve bu hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara tam cerrahi evreleme (total abdominal histerektomi+bilateral salpingo-ovarektomi+pelvik paraortik lenf nodu diseksiyonu+omentektomi ve periton sıvısı örnekleme) yapılmıştır. Adjuvan tedavi hastaların International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) evresine göre belirlenmiştir. Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

Hastalara ait tümör çapı, histolojik subtipi, tümör derecesi, FIGO evresi, serviks invazyonu, pozitif lenf nodu sayısı, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım varlığı, lenfovasküler invazyon, myometrial invazyon derinliği gibi patolojik verilere Patoloji Anabilim Dalında arşivlenen patoloji raporlarından, preoperatif hemogram değerleri, kemoterapi, radyoterapi durumları, lokal nüks ya da uzak metastaz varlığı, hastalısız ve genel sağkalım süreleri gibi verilere

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda arşivlenen hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Her bir hastanın operasyon öncesi en son alınan periferik venöz kan örneği değerleri baz alınmıştır. Hemogram parametrelerinden absölu beyaz küre sayısı (BK), absölu platelet sayısı (Plt) hematokrit (Hct), hemoglobin (Hb) değerleri yanı sıra absölu nötrofil sayısının absölu lenfosit sayısına bölümü olan NLR, absölu platelet sayısının absölu lenfosit sayısına bölümü olan PLR ve absölu monosit sayısının absölu lenfosit sayısına bölümü olan MLR oranlarının prognostik parametreler ve sağkalımla olan ilişkisi istatistiksel metotlarla araştırılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel testler SPSS 18 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Normal dağılıma uygunluğu test etmek için Kolmogorov Smirnov testi uygulanmıştır. Parametrik testlerden Post Hoc Tukey HSD testi ile One Way ANOVA, nonparametrik testlerden Kruskal Wallis testleri, sağkalımla olan ilişkiyi göstermede Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanılmıştır.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 144 hastanın medyan yaşı 59 idi (33-84). Hastaların tümüne tam cerrahi evreleme yapıldı ve FIGO evreleme sistemine göre evrelendirildi (Tablo 1). Çalışmaya sadece endometrioid tip histolojide tümörler dâhil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 29,8 (1-70) ay idi. Ortalama tedavi öncesi Hb: 12.4 g/dl (8.2-16.2), Hct: %37.5 (26.2-49.5), WBC: 11.532 K/ $\mu$ L (5.56-22.230), Plt: 282.000 K/ $\mu$ L (15.000-713.000), NLR: 9.27 (1.3-79.18), PLR: 233.5 (12.9-823.2), MLR: 0.59 (0.01-2.42) idi.

Klinikopatolojik verilerle tam kan sayımı parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde tümör derecesi ile BK sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Derece 3 tümöre sahip hastalarda BK sayısının derece 1 tümürlü hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ( $p=0.040$ ) (Tablo 2). Ayrıca LVİ varlığı ile de PLR ( $p=0.018$ ) ve MLR ( $p=0.028$ ) arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Buna göre LVİ'ü olan olgularda PLR ve MLR, LVİ olmayan hastalara göre daha düşük idi (Tablo 3). Hastalar FIGO evresine göre ayrı ayrı gruplandırılıp karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, FIGO evre I-II ve evre III-IV şeklinde 2 gruba ayrılarak kıyaslandığında PLR ile anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Buna göre düşük evre olgularda (evre I-II) PLR, yüksek evreli olgulara göre (evre II-III) daha düşük tespit edildi ( $p=0.03$ ) (Tablo 4).

Hastaların tedavi öncesi bakılan tam kan parametreleri ile tümör çapı, serviks invazyonu, pozitif lenf nodu sayısı, lenf nodunda ektrakapsüler yayılım, myometrial invazyon derinliği, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 1.** Hastaların FIGO evreleme sistemine göre dağılımı.

FIGO Evre	N (%)
Ia	81 (0.56)
Ib	23 (0.12)
II	15 (0.1)
IIIa	3 (0.02)
IIIb	7 (0.04)
IIIc	13 (0.08)
IV	2 (0.01)

FIGO: International Federation of Gynecologists and Obstetricians.

**Tablo 2.** Beyaz küre, hemoglobin ve hematokrit değerleri ile tümör derecesi arasındaki ilişki.

Derece	N	BK (mean $\pm$ SD)	p	Hgb (mean $\pm$ SD)	p	Hct (mean $\pm$ SD)	p
Derece 1	87	12.2 $\pm$ 4.0	0.04	12.4 $\pm$ 1.7	p>0.05	4.6 $\pm$ 0.5	p>0.05
Derece 2	31	11.1 $\pm$ 4.5		12.4 $\pm$ 1.5		4.5 $\pm$ 0.8	
Derece 3	26	9.9 $\pm$ 3.3		12.6 $\pm$ 1.6		4.7 $\pm$ 0.9	

BK: beyaz küre; Hgb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; N: hasta sayısı.

**Tablo 3.** LVİ ile MLR, NLR ve PLR arasındaki ilişki.

LVİ	N	PLR	p	MLR	p	NLR	p
+	30	68.29	0.018	68.59	0.028	69.39	p>0.05
-	114	88.50		87.35		84.30	

LVİ: Lenfovasküler invazyon; MLR: Monosit lenfosit oranı; NLR: Nötrofil lenfosit oranı; PLR: Platelet lenfosit oranı; N: hasta sayısı.

**Tablo 4.** Evre ile MLR, NLR ve PLR arasındaki ilişki.

Evre	N	PLR	p	MLR	p	NLR	p
I-II	119	69.22	0.03	71.92	p>0.05	71.78	p>0.05
III-IV	25	88.12		75.28		75.94	

MLR: Monosit lenfosit oranı; NLR: Nötrofil lenfosit oranı; PLR: Platelet lenfosit oranı; N: hasta sayısı.

## Tartışma

Kanser hastalarında prognostik parametreler, hastalığın olası klinik seyri hakkında bilgi verir ve hastaları farklı risk gruplarına ayırmaya sağlar. Tedaviye karar vermede güvenilir ve geçerli prognostik belirteçlerin varlığı oldukça önemlidir (18). Endometriyum kanserli hastaların sağkalımını öngörmede ve tedavi planına yön göstermede başvurulan alışlagelmiş prognostik parametreler bulunmakla birlikte, bunların bir kısmının özellikle sağkalımı öngörmede yetersiz olduğu düşünülmekte (17) ve bu nedenle yeni prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma ile inflamasyon ve kanser patogenezi arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmış, farklı malignitelere inflamatuvar parametrelerin prognozla olan ilişkisi araştırılmıştır (1, 5-12, 19-22).

Sistemik inflamatuvar yanıt gelişiminde rol oynayan pek çok hücre ve mediatör, aynı zamanda tümör mikroçevresinde de bulunur. Bu faktörlerin; tümör büyümesi ve progresyonunu desteklediği ve kansere inflamatuvar yanıtla ilişkili belirteçlerin tanımlanmasının öneminin altında yatan konak antitümör aktivitesini etkilediği düşünülmektedir (18, 23, 24). Nötrofiller bu inflamatuvar yanıtın merkezindeki hücrelerdir (4, 18). Absolü nötrofil sayısının prognostik önemi üzerine yapılan çalışmalarda, kan nötrofil sayısının kanser progresyonunun izlenmesinde, olası komplikasyonların tahmininde ve hastanın tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağladığı öne sürülmüştür (18). Schmidt ve ark. metastatik melanomlu hastalarda artmış nötrofil sayısının kötü klinik gidişle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (7). Teramukai ve ark. ileri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalarda tedavi öncesi nötrofil sayısının bağımsız prognostik faktör olduğunu vurgulamışlardır (8).

Meme karsinomu, mide karsinomu, metastatik renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu gibi birçok farklı malign tümör tipinde yapılan çalışmalarda

ise NLR'nin sağkalımla ilişkili bir parametre olduğu ortaya konmuştur (1, 5, 6, 9). Endometriyal patolojilerin NLR ile ilişkisinin ele alındığı Ural ve ark. çalışmalarında; NLR'yi endometriyum kanserli hastalarda endometriyal patolojisi olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (25). Haruma ve ark.larının 320 endometriyum kanserli hastada yaptıkları çalışmada (16) yüksek NLR'ye sahip hastaların hastalısız ve genel sağkalım oranlarının düşük NLR'ye sahip hastalardan daha kısa olduğu ortaya konmuştur. Biz çalışmamızda NLR ile prognostik parametreler ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Tam kan sayımı parametrelerinden bir diğeri olan BK sayısı, günümüzde klasik inflamasyon belirteci olmaktan öteye gitmiş ve kanserli hastalarda önemli bir prognostik ölçüt olmuştur. Kanser gelişimi ve progresyonunda rol oynayan inflamatuvar süreçler, BK sayısında anormallik şeklinde de kliniğe yansiyabilmektedir (18). Margolis ve ark.larının 143.748 postmenopozal hastada yaptıkları çalışmada yüksek BK sayısında sahip kadınlarda meme, kolorektal, endometriyal ve akciğer kanseri görülme riskinin daha yüksek olduğu ve kanserden ölüm riskinin de artmış olduğu ortaya konmuştur (22). Biz çalışmamızda BK sayısı ve tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koyduk ancak beklenenin aksine BK sayısını derece 3 endometriyum kanserinde derece 1 tümörlere göre daha düşük saptadık. Bize göre bunun sebebi çalışmamızda derece 3 tümöre sahip olgu sayısının derece 1 tümörlü olgulardan az olması olabilir.

Plateletler bazı büyüme faktörleri salgılayarak tümör progresyonu ve metastazına katkıda bulunabilirler (25). Periferik kan Plt sayısının hastalığın klinik gidişle ilişkisini gösteren malign tümörlerde yapılan çalışmalar, Plt sayısının prognostik önemini ortaya koymuştur. Yüksek Plt sayısının jinekolojik kanserler (19-21, 26), özefagus karsinomu (27), mide (28) ve akciğer kanserlerinde (29-32) kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesi platelet/lenfosit oranının da (PLR) epitelyal over kanseri, özefagus kanseri ve akciğer kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğu iddia edilmektedir (1, 10-12). Açmaz ve ark. çalışmalarında (3), PLR' nin endometriyal patolojisi olmayan hastalarda daha düşük olduğunu ortaya koyarak bu hastaların endometriyal kanser ve hiperplazilerden ayırımında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Ural ve ark. ları (25) ise normal, endometriyal hiperplazi ve endomet-

riyal kanser olgularını içeren 472 olguluk çalışmalarında NLR'nin aksine PLR'nin bu üç grubu birbirinden ayırma da kullanışlı olmadığını öne sürmüşlerdir. Biz çalışmamızda kötü prognoz göstergesi olan ileri evre (evre III-IV) hastalıkta PLR'yi düşük evre hastalardan (evre I-II) daha yüksek bulduk. Bu bulgumuz endometriyum kanserinde yüksek PLR'nin kötü prognostik belirteç olduğu görüşü ile uyumludur. PLR'nin ayrıca LVİ varlığı ile de ilişkili olduğunu saptadık ancak beklenenin aksine LVİ pozitif olan 30 olguda PLR'nin LVİ negatif olan 114 olgudan daha düşük olduğunu gördük. Bu durumun iki grup arasındaki olgu sayılarındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Monosit/makrofajların da tümör progresyonunda oldukça önemli yeri vardır. Dolaşımdaki monositlerden köken alan tümör ilişkili makrofajların konak immun sistemini baskıladığı, tümör anjiogenezi, proliferasyon, migrasyon ve metastazını indüklediğine dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur (33-35). Bununla ilişkili olarak, periferik kan monositözünün pek çok tümörde kötü prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür (33, 36, 37). Tedavi öncesi yüksek MLR'nin ise pek çok malign tümörde kötü gidişle korele ve hastalığın gidişatını öngörmede kullanışlı bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (37-40). Literatürde MLR'nin endometriyum kanserinde prognostik potansiyelini ele alan tek bir çalışma mevcuttur. Bir çalışmada (41), MLR ile sağkalım arasında ilişki saptanmamış, endometriyum kanserinde NLR ve PLR'nin birlikte MLR'den daha üstün belirteçler olduğu vurgulanmıştır. Endometriyum kanserinde MLR'nin ele alındığı ikinci çalışma olan çalışmamızda MLR ile LVİ arasında ilişki olduğunu saptadık ve beklenenin aksine LVİ pozitif olan 30 olguda MLR'nin LVİ negatif olan 114 olgudan daha düşük olduğunu gördük. Bu durumun PLR'dekine benzer şekilde iki grup arasındaki olgu sayılarındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli limitasyonları; olgu sayısının azlığı ve hastaların takip sürelerinin kısa olmasıdır. Derece I tümörlerin diğerlerine nazaran daha fazla sayıda olması bulgularımızı etkilemiş olabileceğinden hasta popülasyonunun homojen olmaması diğer bir limitasyon olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, endometriyum kanserinde tedavi öncesi inflamatuvar parametrelerin bir arada kullanılması, hasta-

lığın gidişatı ile ilgili fikir verebilir. Çalışmamızın sonuçlarının daha uzun takip süresine ve daha geniş olgu sayısına sahip çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

## Kaynaklar

1. Ulas A, Avci N, Kos T, et al. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio associated with prognosis in patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab? J BUON. 2015 May-Jun;20(3):714-22.
2. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420:860-7.
3. Acmaz G, Aksoy H, Unal D et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? AsianPac J Cancer Prev. 2014;15(4):1689-92.
4. Fridlender ZG1, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? Carcinogenesis. 2012;33(5):949-55. doi: 10.1093/carcin/bgs123.
5. Ma JP, Wang Z, Lin JW et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in gastric cancer. Zhonghua Wei Chang Wai Ke ZaZhi 2011;14:944-7.
6. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2012;48:202-8.
7. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P 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;93:273-8.
8. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y 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;45:1950-8.
9. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? AsianPac J Cancer Prev 2013;14:5237-42.
10. Raungkaewmanee 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;23:265-73.
11. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. Clin Transl Oncol 2011;13:499-503.
12. Feng JF, Huang Y, Chen QX. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. World J Surg Oncol 2014;12:58.
13. At Ali. Risk factors for endometrial cancer. CeskaGynekol. 2013 Nov;78(5):448-59.

14. Uçar T, Bekar M. Türkiye’de ve dünyada jinekolojik kanserler. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*.2010; 13(3): 55-60.
15. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/2106-2014>.
16. Haruma T, Nakamura K, Nishida T et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is a predictor of prognosis in endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(1):337-43.
17. Annual Report of Oncology Committee of Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Tokyo, Japan 2013.
18. Rochet NM, Markovic SN, Porrata LF. The role of complete blood cell count in prognosis – watch this space! *Oncol Hematol Rev* 2012; 8: 76–82.
19. Tamussino KF, Gucer F, Reich O, et al. Pretreatment hemoglobin, platelet count, and prognosis in endometrial carcinoma, *Int J Gynecol Cancer*, 2001;11(3):236–40.
20. Ayhan A, Bozdogan G, Taskiran C, et al. The value of preoperative platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carcinoma, *Gynecol Oncol*, 2006;103(3):902–5.
21. Metindir J, Bilir Dilek G, Preoperative hemoglobin and platelet count and poor prognostic factors in patients with endometrial carcinoma, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009;135(1):125–9.
22. Margolis KL, Rodabough RJ, Thomson CA, et al. Prospective study of leukocyte count as a predictor of incident breast, colorectal, endometrial, and lung cancer and mortality in postmenopausal women, *Arch Intern Med*, 2007;167(17):1837–44.
23. Balkwill F, Mantovani A, Inflammation and cancer: back to Virchow?, *Lancet*, 2001;357(9255):539–45.
24. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ, Inflammation and cancer: causes and consequences, *Clin Pharmacol Ther*, 2010;87(4):504–8.
25. Ural ÜM, Şehitoğlu İ, Tekin YB, Şahin FK. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2015;41(3): 445–8.
26. Munstedt K, Kovacic M, Zygmunt M, Von Georgi R, Impact of hemoglobin levels before and during chemotherapy on survival of patients with ovarian cancer, *Int J Oncol*, 2003;23(3):837–43.
27. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma, *J Am Coll Surg*, 2004;198(5):737–41.
28. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, et al, Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer, *Ann Surg Oncol*, 2002;9(3):287–91.
29. Cox G, Walker RA, Andi A, et al. Prognostic significance of platelet and microvessel counts in operable non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2000;29(3):169–77.
30. Gonzalez Barcala FJ, Garcia Prim JM, Moldes Rodriguez M, et al. Platelet count: association with prognosis in lung cancer, *Med Oncol*, 2010;27(2):357–62.
31. Pedersen LM, Milman N, Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer, *Eur Respir J*, 1996;9(9):1826–30.
32. Tomita M, Shimizu T, Hara M, et al. Prognostic impact of thrombocytosis in resectable non-small cell lung cancer, *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008;7(4):613–5.
33. Zhang JW, Huang L, Xu AM. Preoperative monocyte-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte but not platelet-lymphocyte ratios are predictive of clinical outcomes in resected patients with non-metastatic Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: a prospective cohort study (the AMONP cohort). *Oncotarget*. 2017;18;8(34):57516-27.
34. Evani SJ, Prabhu RG, Gnanaruban V, Finol EA, Ramasubramanian AK. Monocytes mediate metastatic breast tumor cell adhesion to endothelium under flow. *FASEB journal*. 2013;27:3017–29.
35. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006;124:263–6.
36. Nitta H, Terui Y, Yokoyama M et al.. Absolute peripheral monocyte count at diagnosis predicts central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2015;100:87–90.
37. Huang SH, Waldron JN, Milosevic M et al. Prognostic value of pretreatment circulating neutrophils, monocytes, and lymphocytes in oropharyngeal cancer stratified by human papillomavirus status. *Cancer*. 2015;121:545–55.
38. Li YL, Pan YY, Jiao Y et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome for patients with diffuse large B cell lymphoma after standard first-line regimens. *Annals of hematology*. 2014;93:617–26.
39. Koh YW, Shin SJ, Park C et al. Absolute monocyte count predicts overall survival in mantle cell lymphomas: correlation with tumour-associated macrophages. *Hematol Oncol*. 2014;32:178–86.
40. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. *International journal of cancer*. 2014;135:362–70.
41. Cummings M, Merone L, Keeble C et al. Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14;113(2):311-20.