

Kolorektal Kanselerde Nötrofil/Lenfosit Oranının Prognostik Faktör Olarak Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

The Use Of Neutrophil/Lymphocyte Ratio As A Prognostic Factor In Colorectal Cancers: A Single Center Experience

Abdullah As¹

Özet: Amaç: Kolorektal kanserler tüm dünyada gastrointestinal tümörler içerisinde sık görülen ve genellikle mortal seyreden kanserlerdir. Hastalık için prognostik faktörler ameliyat sonrası takip ve onkolojik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Son zamanlarda inflamasyonla ilişkili markerlar olan nötrofil/lenfosit ve lenfosit/monosit oranlarının kolorektal kanserlerin prognozuna etkisi araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, cerrahi tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranının kolorektal kanser prognozunun belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında merkezimizde kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen 102 hasta, retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, cerrahi tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranı 2'nin altında olanlar ve 2'nin üstünde olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında demografik özellikler, tümör lokalizasyonu, histolojik tip, tümör evresi, tümör diferansiyasyonu ve ameliyat sonrası ilk yıldaki mortalite oranları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların 60'ı (% 58,8) erkek, 42'si (% 41,2) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı $65,8 \pm 12,9$ yıl idi. Ameliyat sonrası ilk bir yılda hastaların 12'sinde (% 11,8) mortalite görüldü. Hastalardan ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranı 2' nin üzerinde olanlarda mortalite istatistiksel olarak daha fazla saptandı. **Sonuç:** Kolorektal kanser nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranının prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Nötrofil/lenfosit oranı, Prognoz.

Abstract: Objective: Colorectal cancers are the most common and usually mortal cancers among gastrointestinal tumors all over the world. Prognostic factors for the disease are extremely important in terms of postoperative follow-up and determination of oncological treatment options. Recently, the effects of neutrophil/lymphocyte and lymphocyte/monocyte ratios, which are markers associated with inflammation, on the prognosis of colorectal cancers have been investigated. In this study, our aim is to evaluate whether the neutrophil/lymphocyte ratio before surgical treatment can be used in determining the prognosis of colorectal cancer. **Material And Methods:** Between January 2015 and January 2020, 102 patients who were operated for colorectal cancer in our center were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups as those with a neutrophil/lymphocyte ratio below 2 and above 2 before surgical treatment. Demographic characteristics, tumor localization, histological type, tumor stage, tumor differentiation and mortality rates in the first year after surgery were compared between these two groups. **Results:** Of the patients, 60 (58.8%) were male and 42 (41.2%) were female. The mean age of the patients was 65.8 ± 12.9 years. Mortality was observed in 12 (11.8%) patients in the first postoperative year. Mortality was statistically higher in patients with a preoperative neutrophil/lymphocyte ratio above 2. **Conclusion:** We think that pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio can be used as a prognostic factor in patients undergoing surgical treatment for colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer, Neutrophil/lymphocyte ratio, Prognosis.

¹ Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ve Organ Nakli Merkezi, İstanbul /Türkiye



GİRİŞ

Kolorektal kanserler, dünyadaki kanser ölümlerinin ana nedenlerinden biridir. Cerrahi, onkoloji ve girişimsel radyolojideki tüm gelişmelere rağmen uzak metastaz, nüks ve ölüm oranları hala son derece yüksektir (Marley ve Nan., 2016).

Kolorektal kanser risk faktörleri arasında aşırı kırmızı et tüketimi, lifli gıdaların az alınması, aşırı alkol tüketimi, obezite, aşırı şeker alımı, aşırı doymuş yağ alımı, sigara kullanma, sedanter yaşam ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları sayılabilir (Rawla ve ark., 2019).

Kolorektal kanserlerde kötü prognostik faktörler kötü histolojik tip, ileri evre, kötü diferansiyasyon, invazyon derinliği, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığıdır (Favoriti ve ark., 2016).

Son zamanlarda gastrointestinal sistem kanserlerinin prognozunu belirlemede kanser ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtta görev alan hücrelerin birbirlerine oranları sık olarak değerlendirilmektedir. Bunlar arasında nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı yer almaktadır. Nötrofil/lenfosit oranının nötrofil lehine artışı kanser büyümesine ve metastazlara, rölatif olarak lenfopeni gelişmesi ise lenfositlerin tümör baskılayıcı özelliğinin kaybına neden olmaktadır (Howard ve ark., 2019).

Bu çalışma ile kolorektal kanserli hastalarda cerrahi tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranının ameliyat sonrası prognozun belirlenmesinde ki etkinliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Tarihi ve Yeri

Çalışma Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Medicana International İstanbul Hastanesi'nde yapıldı.

Çalışmanın Dizaynı

Kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve retrospektif bir çalışma planlandı.

Çalışma Kapsamına Alınma Kriterleri

- Kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen hastalar.
- Bilgilendirilmiş onam alınan hastalar.
- Ameliyat sonrası düzenli olarak nötrofil/lenfosit oranı bakılan hastalar.

Hastalar ameliyat sonrası nötrofil/lenfosit oranı 2'nin altında (grup 1) ve 2'nin üstünde olanlar (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında demografik özellikler, tümör lokalizasyonu, histolojik tip, tümör evresi, tümör diferansiyasyonu ve ameliyat sonrası ilk bir yılda görülen mortalite oranları karşılaştırıldı.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (Windows için SPSS, 2007, Chicago) kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler, ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Parametrik değişkenler için istatistiksel analiz Student's T-testi ile yapıldı. Niteliksel değişkenler yüzde olarak verildi ve kategorik değişkenler arasındaki korelasyon ki-kare testi ve Fisher's exact testi ile araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak tanımlandı.

BULGULAR

Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında merkezimizde 102 hastaya kolorektal tümör nedeniyle ameliyat yapıldı. Hastaların ortalama yaşı $65,8 \pm 12,9$ yıl idi. Hastaların 60'ı (% 58,8) erkek, 42'si (% 41,2) kadın idi.

Grup 1'in yaş ortalaması $63,3 \pm 13,2$ yıl, grup 2'nin yaş ortalaması ise $66,5 \pm 11,8$ yıl idi. Bu iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p = 0,204$).

Grup 1'in 25'i (%53,2) erkek, 22'si (%46,8) kadın, grup 2'nin 35'i (%63,6) erkek, 20'si (%36,4) kadın idi. Bu iki grup arasında cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p = 0,285$).

Tümör lokalizasyonlarına bakıldığında grup 1'de hastalardan 20'si (% 42,6) sağ kolon, 2'si (%4,3) transvers kolon, 15'i (%31,9) sol kolon ve 10'u (%21,3) rektum kanseri nedeniyle ameliyat edildi.

Grup 2'deki hastaların ise 21'i (% 38,2) sağ kolon, 7'si (%12,7) transvers kolon, 18'i (%32,7) sol kolon ve 9 'u (%16,4) rektum kanseri nedeniyle ameliyat edildi. Bu iki grup arasında tümör lokalizasyonları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p= 0,446).

Tümör histolojik tiplerine bakıldığında grup1'de hastaların 44'ü (%93,6) adenokarsinom, 3'ü (%6,4) müsinöz karsinom, grup 2'de ise hastaların 51'i (% 92,7) adenokarsinom, 4'ü (%7,3) müsinöz karsinom idi. Bu iki grup arasında tümör histolojik tipleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p= 0,859). Hastaların tümör diferansiyasyonlarına bakıldığında, grup 1'de hastaların 30'unda (% 63,8) iyi, 11'inde (%23,4) orta ve 6'sında (%12,8) kötü diferansiye tümör saptanırken, grup 2'de hastaların 31'inde (%56,4) iyi, 18'inde (%32,7) orta ve 6'sında (%10,9) kötü diferansiye tümör saptandı. Bu iki grup arasında tümör diferansiyasyonları

açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p= 0,578).

Tümör evresine bakıldığında nötrofil/lenfosit oranı 2'nin altında olan grupta hastaların 31'inde (%66) evre1-2 tümör, 16'sında (%34) evre 3-4 tümör görülürken, nötrofil/lenfosit oranı 2'nin üstünde olan grupta hastaların 42'sinde (%76,4) evre1-2 tümör, 13'ünde (%23,6) evre 3-4 tümör görüldü. Bu iki grup arasında tümör evresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p= 0,246).

Ameliyat sonrası ilk bir yılda hastaların 12'sinde (% 11,8) mortalite görüldü. Hastalarda görülen mortalite oranlarına bakıldığında, grup 1'deki hastaların 2'sinde (% 4,3) , grup 2'deki hastaların 10'unda (%18,2) mortalite görüldü. Bu iki grup arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak fark saptandı (p= 0,023).

Tablo 1' de her iki grup sonuçlarının karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 1: Grup 1 ve Grup 2 Sonuçlarının Karşılaştırılması.

	Nötrofil/Lenfosit Oranı 2'nin Altı (n/%) (n=47/%46,1)	Nötrofil/Lenfosit Oranı 2'nin Üstü (n/%) (n=55/%53,9)	p
Yaş (yıl)	63,3±13,2	66,5±11,8	0,204
Erkek/Kadın (n/%)	25(%53,2)/22(%46,8)	35(%63,6)/20(%36,4)	0,285
Lokalizasyon			
Sağ Kolon (n/%)	20 (%42,6)	21 (%38,2)	0,446
Transvers Kolon (n/%)	2 (%4,3)	7 (%12,7)	
Sol Kolon (n/%)	15 (%31,9)	18 (%32,7)	
Rektum (n/%)	10 (%21,3)	9 (%16,4)	
Histolojik Tip			
AdenoKarsinom (n/%)	44(%93,6)	51 (%92,7)	0,859
Müsinöz Karsinom (n/%)	3(%6,4)	4(%7,3)	
İyi (n/%)	30 (%63,8)	31 (%56,4)	
Diferansiyasyon			
Orta (n/%)	11 (%23,4)	18(%32,7)	0,578
Kötü(n/%)	6 (%12,8)	6(%10,9)	
Evre1-2/ Evre 3-4 (n/%)	31(%66)/16(%34)	42(%76,4)/13(%23,6)	0,246
Mortalite Var/ Mortalite Yok (n/%)	2(%4,3)/45(%95,7)	10(%18,2)/45(%81,8)	0,023

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler tanı ve tedavi yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen uzak metastaz, nüks ve ölüm oranları hala son derece yüksek olan kanserlerdir. Dünya genelinde insidansı yaklaşık % 5-15 arasında bildirilmektedir. Çalışmamızda kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen 102 hasta incelenmiştir (Khalil ve ark., 2018).

Kolorektal kanserler, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dünya genelinde 2. sıradadır (He ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da kolorektal kanser nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların 12'sinde (% 11,8) ameliyat sonrası ilk bir yılda mortalite görüldü.

Kötü prognostik faktörler arasında kötü histolojik tip, ileri evre, kötü diferansiyasyon, invazyon derinliği, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı bulunur. Erkek cinsiyet ve ileri yaşın kötü prognostik faktör olduğunu belirten çalışmalar olsa da bu konuda literatürde net bir görüş yoktur (Riaz ve ark., 2017). Prognostik kriterlerin son derece önemli olması kolay kullanılabilir yeni prognostik faktörlerin araştırılmasına neden olmuştur. Bu anlamda son zamanlarda kanser ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtta görev alan hücrelerin birbirlerine oranları incelenmiştir.

Bunlar arasında nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı yer almaktadır. Nötrofil/lenfosit oranında nötrofil lehine artışın, kanser büyümesinde ve metastazında rolü olduğu düşünüldüğünden bu oran oldukça önemlidir.

Günümüzde literatürde bu görüşü destekleyici birçok çalışma vardır. Yine nötrofil/lenfosit oranının nötrofil lehine artışı rölatif olarak lenfopeni yaparak lenfositlerin tümör baskılayıcı özelliğinin kaybına neden olmaktadır. Bu da tümör ilerlemesinde son derece önemli bir basamağın aksamaması anlamına gelmektedir (Lee ve ark., 2020, Erstad ve ark., 2020).

Bizim çalışmamızda da kolorektal kanserli hastalarda cerrahi tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranının ameliyat sonrası prognozun belirlenmesindeki etkinliği incelenmiştir.

Nötrofil/lenfosit oranının prognostik kriter olarak değerlendirilmesinde belki en önemli kısım cut off değerinin belirlenmesidir. Literatür tarandığında bu değer 2 ile 5 arasında olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (Mazaki ve ark., 2020, Yoshida ve ark., 2020, Cimino ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda cut off değeri 2 olarak belirlenmiştir.

Nötrofil/lenfosit oranı 2'nin altında olan grup ile nötrofil/lenfosit oranı 2'nin üstünde olan grup arasında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümörün histolojik tipi, tümör diferansiyasyonu ve tümör evresi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

İlk bir yılda tümöre bağlı mortalite, nötrofil/lenfosit oranı 2'nin altında olan gruptaki hastalardan 2'sinde (% 4,3); nötrofil/lenfosit oranı 2'nin üstünde olan gruptaki hastalardan 10'unda (% 18,2) görüldü. Bu iki grup arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak fark saptandı (p= 0,023).

Çalışmamız, retrospektif olması ve vaka sayısının nisbi azlığı gibi sınırlamalara sahiptir. Bununla birlikte, nötrofil/lenfosit oranının, kolorektal kanserli hastaların prognozunu değerlendirilmesinde, biyoistatistiksel ölçekte anlamlı veriler sunabileceğini öngörülmektedir.

SONUÇ

Kolorektal kanserler dünya genelinde sık görülen ve ölümcül seyreden kanserlerdir. Prognostik faktörler başarı oranlarının artmasında oldukça etkindir. Bu durum da yeni prognostik faktör arayışlarını gündeme getirmektedir. Tartışma kısmında belirtilen sınırlamalara rağmen, kolorektal kanser nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranının da prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini, ancak bu oranın rutin kullanıma geçmesi için daha fazla hastanın incelendiği birçok çalışma ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Cimino M.M., Donadon M., Giudici S., Sacerdote C., Tommaso L. D., Roncalli M., Mavilio D., Hudspeth K., Torzilli G. (2020). Peri-tumoural CD3+ Inflammation and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predict Overall Survival in Patients Affected by Colorectal Liver Metastases Treated with Surgery. *J. Gastrointest. Surg.*, 24, 1061–1070.

Erstad D.J., Taylor M.S., Qadan M., Axtell A.L., Fuchs B.C., Berger D.L., Clancy T.E., Tanabe K.K., Chang D.C., Ferrone C.R. (2020). Platelet and neutrophil to lymphocyte ratios predict survival in patients with resectable colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.*, 220, 1579–1585.

Favoriti P., Carbone G., Greco M., Pirozzi F., Pirozzi R.E.M., Corcione F. (2016). Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg.*, 68, 7–11.

He W., Zheng C., Wang Y., Dan J., Zhu M., Wei M., Wang J., Wang Z. (2019). Prognosis of synchronous colorectal carcinoma compared to solitary colorectal carcinoma: A matched pair analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 31, 1489–1495.

Howard R., Kanetsky P.A., Egan K.M. (2019). Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci. Rep.*, 9, 1–10.

Khalil K., Al-Hassawi B.A., Abdo J.M. (2018). Histopathological evaluation of Colorectal Carcinoma. *Duhok Med. J.*, 12, 45–67.

Lee S.C., Huh J.W., Lee W.Y., Yun S.H., Kim H.C., Cho Y.B., Park Y.A., Shin J.K. (2020). Prognostic value of serum inflammatory markers in colorectal cancer. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 35, 1211–1219.

Marley A.R., Nan H. (2016). Epidemiology of colorectal cancer. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.*, 7, 105–114.

Mazaki J., Katsumata K., Kasahara K., Tago T., Wada T., Kuwabara H., Enomoto M., Ishizaki T., Nagakawa Y., Tsuchida A. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor for colon cancer: A propensity score analysis. *BMC Cancer*, 20, 922.

Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz. Gastroenterol.*, 14, 89–103.

Riaz R., Masood N., Benish A. (2017). Red flag symptoms: Detailed account of clinicopathological features in young-onset colorectal cancer. *Intest. Res.*, 15, 203–207.

Yoshida D., Minami K., Sugiyama M., Ota M., Ikebe M., Morita M., Matsukuma A., Toh Y. (2020). Prognostic Impact of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stage I-II Rectal Cancer Patients. *J. Surg. Res.*, 245, 281–287.