

Are the erythrocyte distribution width, mean erythrocyte volume and neutrophil/lymphocyte ratio predictive values in the evaluation the response of treatment in locally advanced non small cell lung cancer?

Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomunda tedavi yanıtı değerlendirilmede eritrosit dağılım genişliği, ortalama eritrosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranını prediktif değerler midir?

Tolga Köşeci¹, Ömer Kaya², Veysel Haksöyler³, Ali Murat Sedef⁴

¹Hatay Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Hatay, Türkiye

²Ceyhan Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Adana, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

⁴Tarsus Medikal Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Mersin, Mersin, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 16.12.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 18.12.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.27879

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanısı almış olan hastalarda tedavi sonrası tümör boyutu yanıtını değerlendirmede ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği ve nötrofil/lenfosit oranının prediktif bir değer olup olamayacağını araştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Lokal ileri (Evre III) küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanısı olan ve kemoradyoterapi tedavisi almış 39 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan, nötrofil, lenfosit, ortalama eritrosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği verileri değerlendirildi. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrası pozitron emisyon tomografi (PET-BT) raporlarında belirtilen primer tümör boyutları ve bu lezyonların suv-max değerleri kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 61 olup (dağılım 43-78) 38 hasta erkek, 1 hasta kadındı. Tedaviye parsiyel yanıt veren hasta sayısı 22, stabil yanıtı olan 17 idi. Yirmi bir hasta skuamöz hücreli karsinom (%53.8), 18 hasta (%46.2) ise adenokarsinom tanısı almıştı. Cut-off değerleri nötrofil/lenfosit oranı için 2,99, eritrosit dağılım genişliği için 14,65, ortalama trombosit hacmi için 9,5 olarak saptandı. Her üç parametre için bakılan cut-off değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu nedeni ile kemoradyoterapi tedavisi alan hastalarda tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede bakılan parametreler içerisinde prediktif bir değer elde edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer karsinomu, kemoradyoterapi, ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği, nötrofil / lenfosit oranı

ABSTRACT

INTRODUCTION: We investigated whether the mean platelet volume, erythrocyte distribution width and neutrophil / lymphocyte ratio can be a predictive values for the evaluation of tumor size response after treatment in patients with local advanced non-small cell lung carcinoma.

METHODS: The data of 39 patients with local advanced (stage III) non-small cell lung carcinoma who had received chemoradiotherapy treatment were retrospectively reviewed., Neutrophil, lymphocyte, mean erythrocyte volume, erythrocyte distribution width datas which noted before and after treatment were evaluated. In addition, pre and post-treatment the primary tumor size and the suv-max values of these lesions were recorded which is noted in positron emission tomography (PET-CT) reports

RESULTS: The mean age of the patients was 61 (range 43-78), 38 patients were male and 1 were female. The number of patients with partial response to treatment was 22 and with stable response was 17. Twenty-one patients had squamous cell carcinoma (53.8%) and 18 (46.2%) had adenocarcinoma. Cut-off values were 2.99 for neutrophil / lymphocyte ratio, 14.65 for erythrocyte distribution width and 9.5 for mean platelet volume. The cut-off values for each of the three parameters were not statistically significant

DISCUSSION AND CONCLUSION: In patients who received chemoradiotherapy treatment for local advanced lung carcinoma, a predictive value could not be obtained within the parameters evaluated in response of treatment.

Keywords: Local advanced non-small cell lung carcinoma, chemoradiotherapy, mean platelet volume, erythrocyte distribution width, neutrophil / lymphocyte ratio

GİRİŞ

Küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %80'nini oluşturmaktadır ve tüm dünyadaki ölümlerin en sık sebebidir (1). Kemoradyoterapi (KRT) tedavisi, cerrahi ve hedefe yönelik tedavi ajanlarına rağmen prognoz hala kötü olmakla birlikte 5 yıllık survey %15 den az olarak saptanmaktadır (2). Lokal ileri KHDAK tedavisinde standart yaklaşım KRT tedavisidir. Eritrosit dağılım genişliği (EDG), tam kan sayımında bakılan ve eritrositlerdeki boyut farklılığını gösteren bir parametredir (3). Erken evre KHDAK tanısı almış ve cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda EDG değerlerinin hastane morbidite ve mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Ortalama trombosit hacmi (OTH), platelet volum indeksini gösteren bir parametre olup platelet aktivasyonu ile de ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda OTH'nin prognozla ilişkili olduğu farklı solid tümörlerinde gösterilmiştir (5-6). İnflamasyonun tümör genезisi ve progresyonunda önemli bir rol aldığı, ayrıca sistemik tedavilere yanıtı etkilediği gösterilmiştir (7). Lenfositlerin ise kanser hücrelerinin baskılanmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir (8). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) rutin pratikte kolaylıkla hesaplanabilen bir parametre olup solid tümörlerde prognoz ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (9-10). Biz de bu çalışmada lokal ileri hastalık nedeni ile KRT tedavisi almış olan ve yanıtı olan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirilmede EDG, NLO ve OTH prediktif olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza Ocak 2016-Haziran 2018 yılları arasında Hatay Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran histopatolojik olarak KHDAK tanısı almış olan hastalar alındı. Hastaların evrelemesinde TNM (tumor-node-metastasis) sınıflama sistemi kullanıldı ve bu sınıflama sistemine göre evre III hastalığı olan hastalar alındı. Hastaların tedavi öncesi evrelemesinde ve tedavi bitiminden sonra yanıt değerlendirmesinde pozitron

emisyon tomografi (PET-BT) kullanıldı. Hastalara evre III hastalıkları nedeni ile definitif KRT tedavisi uygulandı. PET-BT ile yapılan değerlendirmede tedaviye yanıt veren 39 hasta çalışmaya alındı. Her bir hastanın tedavi öncesi ve sonrasında çekilen PET-BT dönemindeki hemogram parametresinde yer alan nötrofil, lenfosit, OTH ve EDG parametreleri kaydedildi. Hastalar tedavi sonrasında RECIST1.1 kriterine göre yanıt açısından değerlendirildi.

İstatiksel analiz:

Tüm sonuçlar sürekli değişkenler için kategorik değerler veya ortalama ve medyan oran olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki klinik ve istatistiksel anlamlı korelasyon, Spearman'ın sıra korelasyon testi, rs (spearman korelasyon katsayısı) ve p değeri ile hesaplandı. Tahminler için Düzeltilmiş Risk Oranı (HR) ve %95 güven aralığı (% 95 CI) kullanıldı. EDG, OTH, NLO cut-off değerleri belirlemek için Roc analizi yapıldı. Tüm istatistikler SPSS 17.0 versiyon kullanılarak analiz edildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta özellikleri tablo 1 de yer almaktadır. Ortalama hasta yaşı 61 idi (minimum: 43, maximum:78). Hastaların 38'i (%97,4) erkek, 1 hasta (%2,6) kadın idi. Hastaların hepsinin evre III hastalığı bulunmaktaydı. Hastaların hepsine definitif KRT tedavisi uygulandı. Primer tümör boyutu medyan 63 mm idi (39-120mm). Histopatolojik sınıflamada 21 hasta skuamöz hücreli karsinom (%53,8), 18 hasta (%46,2) ise adenokarsinom ile uyumlu idi. Tedaviye parsiyel yanıt veren hasta sayısı 22 (%56,4), stabil yanıtı olan hasta sayısı 17 (%43,6) idi. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) için cut-off değer 2,99 olarak saptandı. 18 hastanın (%46,2) NLR oranı <2,99 iken 21 hastanın (%53,8) ise >2,99 idi. EDG için cut-off değer 14,65 ve hastaların 19'unda (%48,7) <14,65, 20 (%51,3) hastada ise >14,65 olarak saptandı. OTH için cut-off değer 9,5 olarak saptandı. 17 hasta (%43,6) <9,5 iken 22 hastada (%56,4) >9,5 olarak saptandı. Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 10 hastada EDG değeri

<14.65, 12 hastada >14.65 idi. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 9'unda <14.65, 8'inde >14.65 saptandı. EDG için bu cut-off değeri tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede prediktif bir değer olarak anlamlı saptanmadı (p: 0,64).

Tablo 1. Hasta özellikleri

ÖZELLİKLER	n (%)
Ortalama yaş	61 (39-83)
Cinsiyet Erkek Kadın	38 (97.4) 1 (2.6)
Histoloji Skvamöz hücreli karsinom Adenokarsinom	21 (53.8) 18 (46.2)
Primer tümör boyutu	63 mm (35-120 mm)
Primer tümör SUV max Tedavi öncesi Tedavi sonrası	19, 13 8, 49
Yanıt Parsiyel yanıt Stabil hastalık	22 (56,4) 17 (43,6)
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) RDW<14.5 RDW>14.5	19 (48.7) 20 (51.3)
Ortalama trombosit hacmi(MPV) MPV<9.5 MPV>9.5	17 (43.6) 22 (56.4)
Nötrofil lenfosit oranı(NLO) NLO<2.9 NLO>2.9	18 (46.2) 21 (53.8)

Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 7 hastada OTH değeri <9.5 iken, 15 hastada >9.5 olarak saptandı. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 10 hastada <9.5, 7 hastada >9.5 idi. MPV için bu cut-off değeri tedaviye yanıtı tümör boyutu yanıtı değerlendirmede prediktif bir değer olarak anlamlı değildi (p: 0.09).

Tedaviye parsiyel yanıtı olan 22 hastadan 10 hastada NLO değeri <2.99 ve 12 hastada >2.99 olarak saptandı. Stabil hastalığı olan 17 hastadan 8'inde <2.99 iken, 9'unda >2.99 saptandı. NLO için bu cut-off değeri tedaviye tümör boyutu yanıtı değerlendirmede

prediktif bir değer olarak anlamlı saptanmadı (p: 0.92)

TARTIŞMA

KHDAK akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %80 nini oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda prognostik açıdan prediktif parametreleri ele alan çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılacak prediktif parametreler ile ilgili çok fazla yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

EDG, etkilenmiş eritropoezi anormal eritrosit yaşam süresini göstermektedir. EDG birçok hastalık tanısında negative prediktif değeri olduğu bilinmekle birlikte, kardiyovaküler ve trombotik hastalıklar gibi benign durumlarda prognozu değerlendirmede de kullanıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11).

EDG'nin birçok solid tümörde prognostik ve diagnostik öneminin olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili olarak özefagus kanserinde prognostik önemi olduğunu gösteren yapılmış beş çalışma bulunmaktadır (12-14). Ayrıca diğer solid tümörler ve hematolojik malignensilerde de yapılmış çalışmaları bulunmaktadır.

Richard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda EDG nin hastanedeki morbidite ve mortalite oranları için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (4). Bizim yaptığımız çalışmada ise EDG için belirlenen cut-off değerinin tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede prediktif bir parameter olamayacağı gösterildi.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda platelet aktivasyonunun metastaz ve karsinogenez gelişiminde önemli bir biyolojik davranış olduğu gösterildi. OTH, platelet volum indeksini gösteren bir parameter olup platelet aktivasyonu ile de ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda OTH'nin prognozla ilişkili olduğu farklı solid tümörlerinde gösterilmiştir (5-6). OTH'nin lokal ileri akciğer kanseri tanılı hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede prediktif olup olmadığı ile yapılmış bir çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda bu amaçla bakılan parametrelerden biri olup elde edilen cut-off değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bizim çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması bunda etmen olabilir. Ayrıca yüksek OTH değerlerinin metastatik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamıza ise lokal ileri hastalığı olan hastalar alınmış olup OTH değeri normal referans aralığında saptandı.

Birçok kanser vakasında epitelyal orjinli kronik inflamasyon söz konusudur (16). İnflamasyonda esas olarak nötrofiller rol almaktadır. Ayrıca nötrofiller direk ya da antikor aracılı olarak tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri bulunmaktadır. Altta mekanizması net olmamakla birlikte nötrofil sayısı yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar olmakla birlikte iyi prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlarda bulunmaktadır (17-18). NLO le ilgili KHDAK olan hastalarda prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda NLO yüksek olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ise NLO için belirlenen cut-off değere göre tedaviye tümör boyutunu değerlendirmede parsiyel ya da stabil yanıtı olan toplam 21 hastada NLO oranı yüksek saptanırken, 18 hastada belirlenen cut-off değere göre düşük saptandı. Ancak bu cut-off değeri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

SONUÇ

Bizim yaptığımız çalışmada tedaviye tümör boyutu yanıtını değerlendirmede predikte edebilecek cut-off değerle birlikte herhangi bir parameter saptanamamıştır. Bu sonuç, çalışmamıza alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle çok merkezli daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;271-89.
2. Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. Survivorship in non-small cell lung cancer: challenges faced and steps forward. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;1151-61.
3. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events

- and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;659-66.
4. Wardrick R, Mediratta N, Shackcloth M, Shaw M, McShane J, Poullis M. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio Thoracic Surgery*. 2014;108-13.
 5. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;197-201.
 6. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;97-101.
 7. Bambury RM, Teo MY, Power DG et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology* 2013;114:149-54.
 8. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT et al. IFN gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001;410:1107-11.
 9. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju124.
 10. Hong C, Wei Y, Jiang J et al. Associations between lifestyles and neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10:168-74.
 11. Salvagano GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;86-105.
 12. Sun P, Zhang F, Chen C, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern china. *Oncotarget*. 2016; 42650-60.
 13. Wan GX, Chen P, Cai XJ, et al. Elevated red cell distribution width contributes to a poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Clin Chim Acta* 2016;199-203.
 14. Hirahara N, Matsubara T, Kawahara D, Mizota Y, Ishibashi Y, Tajima Y. Prognostic value of hematological parameters in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2016;909-19.
 15. Kılınçkalp S, Ekiz F, Başar O ve ark. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014; 25:592-4.
 16. Margolis KL, Rodabough RJ, Thomson CA, Lopez AM, McTiernan A. Women's health initiative research group: 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;167:1837.
 17. Caruso RA, Bellocco R, Pagano M, Bertoli G, Rigoli L, Inferrera C. Prognostic value of



- intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in northern Italy. *Mod Pathol.* 2002;15:831-7.
- 18.** Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of haemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir. Med.* 2004;98:93-8.
- 19.** Kemal Y, Yucel I, Ekiz ve ark Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014;15:2651-4.