

Lokalize Prostat Kanserinde Preoperatif Nötrofil Lenfosit Oranı Güvenilir Bir Prognostik Parametre midir?

Is Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio a Reliable Prognostic Parameter for Localized Prostate Cancer?

Dr. Tümay İpekçi^{1,2}, Dr. Mustafa Yüksel^{1,3}, Dr. Murat Uçar^{1,4}, Dr. Ahmet Tunçkırın², Dr. Zafer Kozacıoğlu⁴, Dr. Ramazan Yavuz Akman²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Balkesir Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Tüm uğraşlara rağmen prostat kanseri halen erkeklerde kanser nedeni ölümünün 2. nedenidir. Bu sebeplerle prostat kanserinin tanı, tedavi ve izleminde yeni gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Nötrofil/lenfosit (N/L) oranı birçok solid tümörde hakkında araştırma yapılan ucuz ve etkin bir parametredir, fakat prostat kanserinde bu parametrenin güvenilirliği konusunda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda lokalize prostat kanserinde N/L oranının etkinliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 9 Mart 2012 ile 23 Nisan 2017 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi uygulanan 140 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, preoperatif prostat spesifik antijen (PSA) ve N/L oranı, patolojik evre, patolojik Gleason skoru, tümör volümü, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve 3. ay biyokimyasal nüks bulunup bulunmadığı not edildi. N/L oranının yaş, PSA, patolojik parametreler, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 63,0±5,9, ortalama PSA değeri 10,8±8,5 ng/mL, ortalama N/L oranı 2,5±1,9 olarak bulunmuştur. N/L oranı ile PSA, patolojik evre, Gleason skoru, lenf nodu tutulumu, tümör volümü, cerrahi sınır pozitifliği, biyokimyasal rekürrens arasında ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Yüz kırk lokalize prostat kanseri hastasını incelediğimiz çalışmamızda N/L oranı ile PSA, cerrahi evre ve Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği, 3. ay biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptayamadık. Literatür incelendiğinde metastatik prostat kanserinde N/L oranının etkili olduğu görülmektedir. Lokalize prostat kanserinde N/L oranının rolü hakkında daha doğru yargılara varılabilmesi için daha geniş hasta serileriyle yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enflamasyon, nötrofil-lenfosit oranı, prostat kanseri

Summary

Objective: In spite of all efforts, prostate cancer is still the 2nd highest cause of cancer-related deaths in men. For this reason new developments are needed in diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. Neutrophil/lymphocyte (N/L) ratio is a cheap and effective parameter used for research into many solid tumors; but there are not enough studies on the reliability of this parameter in prostate cancer. In this study we researched the efficacy of N/L ratio in localized prostate cancer.

Materials and Methods: Between March 9, 2012 and April 23, 2017, the data of 140 patients who underwent radical prostatectomy with localized prostate cancer were screened retrospectively. The patients' ages, preoperative prostate specific antigen (PSA) and N/L ratio, pathologic stage, pathologic Gleason score, tumor volume, lymph node involvement, surgical margin positivity and presence or absence of 3rd month biochemical recurrence were noted. The correlations between N/L ratio with age, PSA, pathologic parameters, surgical margin positivity and biochemical recurrence were investigated.

Results: The mean age of patients was 63.0±5.9 years, mean PSA value was 10.8±8.5 ng/mL and mean N/L ratio was 2.5±1.9. There was no correlation found between N/L ratio and PSA, pathologic stage, Gleason score, lymph node involvement, tumor volume, surgical margin positivity and biochemical recurrence (p>0.05).

Conclusion: In our study investigating 140 patients with localized prostate cancer, we did not identify any correlation between N/L ratio and PSA, surgical stage and Gleason score, surgical margin positivity, and 3rd month biochemical recurrence. When the literature is investigated, it appears that N/L ratio is effective for metastatic prostate cancer. To provide a more accurate judgment of the role of N/L ratio in localized prostate cancer, there is a need for new studies with broader patient series.

Keywords: Inflammation, neutrophil-to-lymphocyte ratio, prostate cancer

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Artan ortalama yaşam süresi ve büyüyen toplumlar neticesinde 2005 yılından 2015 yılına kadar prostat kanseri tanısı koyulan hastaların sayısı %66 artmıştır (2). Günümüzde prostat spesifik antijen (PSA) taramaları ile prostat kanseri daha erken evrede tanı almaktadır. Bunun yanında prostat kanseri tedavisinde cerrahinin yanında ikincil tedavilerde de birçok gelişme yaşanmıştır. Tüm bunlara rağmen prostat kanseri halen erkeklerde kanser nedenli ölümlerin 2. nedenidir (1). Bu sebeplerle prostat kanserinin tanı, tedavi ve izleminde yeni gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Kanser oluşumu ile enflamasyon arasındaki ilişki günümüzde oldukça ilgi çeken bir konu haline gelmiştir ve bu iki durum arasındaki bağlantı hakkında kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Enfeksiyon, otoimmünite, kronik iritasyonlar, tümör ve hatta tedavi ilişkili enflamasyonun oluşturduğu genomik mutasyonlar ve instabilite ile artmış anjiyogenezin karsinogeneze katkı sağladığı gösterilmiştir (3). Son yıllarda bu ilişkiden yola çıkılarak tümör progresyonu ve sağkalımı öngörmede sistemik enflamatuvar yanıtı gösteren birçok parametreden yararlanılmıştır. Nötrofil/lenfosit (N/L) oranı da enflamatuvar durumun ortaya konulmasında birçok solid tümörde etkinliği gösterilmiş ucuz ve etkin bir parametredir (4).

Biz bu retrospektif çalışmamızda lokalize prostat kanseri sebebiyle radikal prostatektomi uygulanan hastalarda, preoperatif N/L oranının tümör patolojisi, cerrahi sonrası biyokimyasal rekürrens ve cerrahi sınır pozitifliği ile olan ilişkisini incelemek istedik.

Gereç ve Yöntem

9 Mart 2012 ile 23 Nisan 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi İstanbul ve Alanya Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, preoperatif PSA ve N/L oranı, patolojik evre, patolojik Gleason skoru, tümör volümü, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve 3. ay biyokimyasal nüks bulunup bulunmadığı not edildi. Verileri tam olan 140 hasta incelemeye alındı. N/L oranının yaş, PSA, patolojik parametreler, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi incelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde p Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $63,0 \pm 5,9$, ortalama PSA değeri $10,8 \pm 8,5$ ng/mL, ortalama N/L oranı $2,5 \pm 1,9$ olarak bulunmuştur. Hastaların preoperatif PSA seviyeleri, patolojik evre ve Gleason skorlarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ortalama tümör volümü $7,9 \pm 1,2$ cc olarak saptanmıştır. On iki (%8,6) hastada lenf nodu tutulumu saptanırken, 45 (%32,1)

hastada cerrahi sınır pozitifliği görülmüş, 19 (%13,6) hastada 3. ay biyokimyasal rekürrense karşılaşılmıştır.

N/L oranı ile PSA, patolojik evre, Gleason skoru, lenf nodu tutulumu, tümör volümü, cerrahi sınır pozitifliği, biyokimyasal rekürrens arasında ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir.

N/L oranı ile yaş, PSA, Gleason skoru, TM volümü arasında korelasyon analizi ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tartışma

Enflamasyonun prostatta fibroblast aktivasyonu, immün hücre infiltrasyonu ve stromal remodellinge yol açtığı gösterilmiştir. Bu gibi değişiklikler sonrasında artan kemokinler ve sitokinler neticesinde de genomik instabilite ve oksidatif stres gibi karsinojenik değişikliklerin olduğu düşünülmektedir (5). İmmün sistemin bir bileşeni olan nötrofiller, tümör oluşumu ile birlikte aktive hale gelip reaktif oksijen radikalleri, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi moleküller salgılayarak tümör metabolizmasını indükleyebilmektedir (6,7). Bunun yanında lenfositlerin tümör hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe, tümör hücre apoptozisini ve antikör-bağımlı hücre sitotoksitesini aktive edici etkileri bulunmaktadır (8,9,10). Tümör dokusunda artmış lenfosit infiltrasyonunun kanser hastalarında daha iyi prognozla birlikte olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (11).

Lokalize prostat kanserinde tedavi şekline karar verilirken hastanın yaşı, PSA seviyesi, Gleason skoru, pozitif kor sayısı gibi birçok parametreden yararlanılmaktadır. Bunun yanında kastrasyon rezistan prostat kanserinde seçilecek tedavi hastanın prognozuna göre bireyselleştirilebilmektedir. N/L oranı ucuz ve kullanımı kolay bir parametre olması sebebiyle prostat kanserinde bu konularda yararlı olma potansiyeli taşımaktadır. Yüz kırk lokalize prostat kanseri hastasını incelediğimiz bu çalışmamızda N/L oranı ile PSA, patolojik evre, Gleason skoru, lenf nodu tutulumu, tümör hacmi, cerrahi sınır pozitifliği ve

Tablo 1. Prostat spesifik antijen, patolojik evre ve Gleason skorlarına göre hastaların dağılımı

| PSA | 0-4 | 4 | %2,9 |
|---------|-------|----|-------|
| | 4-10 | 84 | %60,0 |
| | 10-20 | 40 | %28,6 |
| | >20 | 12 | %8,6 |
| Evre | T2a | 20 | %14,3 |
| | T2b | 29 | %20,7 |
| | T2c | 37 | %26,4 |
| | T3a | 43 | %30,7 |
| | T3b | 9 | %6,4 |
| | T4 | 2 | %1,4 |
| Gleason | 6 | 69 | %49,3 |
| | 7 | 55 | %39,3 |
| | 8 | 11 | %7,9 |
| | 9 | 5 | %3,6 |

PSA: Prostat spesifik antijen

biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptayamadık. Literatür incelendiğinde sınırlı sayıda çalışmanın N/L oranının lokal prostat kanserindeki rolünü incelediği ve sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda N/L oranı için genel geçer kabul görmüş bir cut-off değeri de bulunmamaktadır. Bunun yanında çalışmaların çoğunun retrospektif incelemeler olduğu ve yine çoğu çalışmanın immünsüpresan olan steroidlerin etkisini göz ardı ettiği görülmektedir. Bizim bulgularımıza benzer şekilde, Kwon ve ark. (12) radikal prostatektomi uygulanmış düşük riskli 217 prostat kanseri hastasını incelediği çalışmada, N/L oranı ile PSA, cerrahi evre, prostat volümü, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptanamamıştır. Fakat Gleason skoru ile N/L oranı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (12). Minardi ve ark.'nın (13) 389 prostat kanseri hastasının sonuçlarını incelediği çalışmada N/L oranı (cut-off: 3) PSA, Gleason skoru ve patolojik evre ile ilişkisiz bulunmuş, fakat rekürrens oluşumu ile bağlantılı bulunmuştur. Hem bu çalışmaların hem de bizim çalışmamızın sonuçları

değerlendirilirken çalışmalardaki düşük hasta sayılarının göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Nitekim 2015 yılında 1367 prostat kanseri hastasıyla yapılan bir çalışmada yüksek N/L oranı (>2,5) olan hastalarda PSA seviyesi, klinik ve cerrahi evre, klinik ve cerrahi Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği oranı daha yüksek bulunmuştur (14). Radikal prostatektomi uygulanmış 1688 hastanın incelendiği bir başka çalışmada da yüksek N/L oranı (>2,36) yüksek cerrahi evre (T3-T4), lenf nodu invazyonu ve biyokimyasal rekürrensiz sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Fakat multivaryant analizde N/L oranının biyokimyasal rekürrensiz sağkalımda bu etkinliği gösterilememiştir (10). Langsenlehner ve ark.'nın (15) radyoterapi uygulanmış 415 prostat kanseri hastasını retrospektif olarak incelediği çalışmada ise yüksek N/L oranı (>5) klinik progresyonsuz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. On dört çalışma ve lokal ve metastatik prostat kanseri tanılı toplam 16598 hastayı inceleyen bir meta-analizde N/L oranının düşük olmasının (3>) daha iyi genel ve progresyonsuz sağkalımla birlikte olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada yapılan alt grup analizinde lokalize prostat kanseri hastalarında N/L oranı genel ve progresyonsuz sağkalımı etkilemezken, metastatik kastrasyon rezistan prostat kanserinde bu etkinliği devam etmiştir (16). N/L oranının metastatik prostat kanserindeki bu etkinliği araştırmacıların bu konuya yönelmesini sağlamıştır. Metastatik prostat kanserinde prognozu öngörebilmesi için N/L oranının kullanılabilmesine dair (17) ve kastrasyon rezistan prostat kanserinde hem ilk aşama dozetaksel tedavisi alan hastalarda (18) hem de ikincil kemoterapi alan hastalarda (19) N/L oranının sağkalımla ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Yetersiz veri sebebiyle uzun dönem sağkalım sonuçlarını içermemesi çalışmamızın önemli eksiklerinden biridir. Bunun yanında çalışmamız rölatif olarak düşük hasta sayısı içermektedir.

Sonuç

Yüz kırk lokalize prostat kanseri hastasını incelediğimiz çalışmamızda N/L oranı ile PSA, cerrahi evre ve Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği, 3. ay biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptayamadık. Literatür incelendiğinde metastatik prostat kanserinde N/L oranının etkili olduğu görülmektedir. Lokalize prostat kanserinde N/L oranının rolü hakkında daha doğru yargılara varılabilmesi için daha geniş hasta serileriyle yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yazılmış olup, retrospektif dosya taraması içerdiği için etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi:

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.Y.A., Z.K., A.T., T.İ., Konsept: T.İ., M.Y., M.U., A.T., Dizayn: T.İ., M.Y., M.U., A.T., Veri Toplama veya İşleme: T.İ., M.Y., M.U., Analiz veya Yorumlama: T.İ., M.Y.,

| N/L oranı | | | | | |
|------------------------|-------|----------|--------|---------------|--------|
| | | Min-Maks | Medyan | Ortalama ± SS | p |
| PSA | 0-4 | 1,2-2,4 | 2,1 | 1,9-0,5 | 0,279K |
| | 4-10 | 0,9-15,2 | 2,1 | 2,5-1,8 | |
| | 10-20 | 0,8-16,2 | 2,4 | 2,8-2,4 | |
| | >20 | 1,1-2,9 | 2,1 | 1,9-0,6 | |
| Evre | T2 | 1,0-16,2 | 2,1 | 2,7±2,3 | 0,397m |
| | T3-4 | 0,8-5,6 | 2,1 | 2,2±0,9 | |
| Gleason | 6 | 1,1-15,2 | 2,3 | 2,7±2,0 | 0,083K |
| | 7 | 0,9-16,2 | 2,1 | 2,5±2,1 | |
| | >8 | 0,8-4,2 | 1,6 | 2,0±1,0 | |
| Cerrahi sınır | (-) | 0,9-16,2 | 2,1 | 2,7±2,3 | 0,332m |
| | (+) | 0,8-5,6 | 2,0 | 2,2±0,8 | |
| Biyokimyasal rekürrens | (-) | 1,0-16,2 | 2,1 | 2,6±2,0 | 0,054m |
| | (+) | 0,8-3,0 | 2,0 | 1,9±0,6 | |
| Lenf nodu | (-) | 0,8-16,2 | 2,1 | 2,6±2,0 | 0,685m |
| | (+) | 1,1-4,2 | 2,2 | 2,2±0,9 | |
| TM volümü | ≤5 | 1,1-7,3 | 2,1 | 2,4±1,2 | 0,992m |
| | >5 | 0,8-16,2 | 2,1 | 2,7±2,5 | |

^KKruskal-Wallis, ^mMann-Whitney U testi
PSA: Prostat spesifik antijen, N/L: Nötrofil/lenfosit, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

| | | Yaş | PSA | Gleason | TM hacmi |
|-----------|---|--------|-------|---------|----------|
| N/L oranı | r | -0,083 | 0,054 | -0,171 | -0,002 |
| | p | 0,328 | 0,529 | 0,052 | 0,982 |

Spearman korelasyon
PSA: Prostat spesifik antijen, N/L: Nötrofil/lenfosit

M.U., A.T., Z.K., R.Y.A., Literatür Arama: T.İ., M.Y., Yazan: T.İ., M.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-548.
3. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* 2010;140:883-899.
4. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga 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.
5. Mimeault M, Batra SK. Development of animal models underlining mechanistic connections between prostate inflammation and cancer. *World J Clin Oncol* 2013;4:4-13.
6. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6:283-287.
7. Weitzman SA, Gordon LI. Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990;76:655-663.
8. Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 2001;411:380-384.
9. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-444.
10. Zhang GM, Zhu Y, Ma XC, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Predictor of Advanced Prostate Cancer and Biochemical Recurrence in Patients Receiving Radical Prostatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1473.
11. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;105:93-103.
12. Kwon YS, Han CS, Yu JW, et al. Neutrophil and Lymphocyte Counts as Clinical Markers for Stratifying Low-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:e1-8.
13. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *Springerplus* 2015;4:255.
14. Lee H, Jeong SJ, Hong SK, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol* 2016;34:821-827.
15. Langsenlehner T, Thurner EM, Krenn-Pilko S, et al. Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European prostate cancer patients. *World J Urol* 2015;33:1661-1667.
16. Yin X, Xiao Y, Li F, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2544.
17. Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A, et al. Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Cancer* 2014;120:3346-3352.
18. Nuhn P, Vagharia AM, Goyal J, et al. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU Int* 2014;114:11-17.
19. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol* 2015;26:750-755.