

# Testis Tümörlü Hastalarda Ameliyat Öncesi Bakılan Serum Nötrofil-Lenfosit Oranı'nın Hastalığa Özgü Sağ Kalım Üzerine Etkisi

*The Effect of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio on Disease Specific Survival in Testicular Tumor Patients*

Nurullah Hamidi<sup>1\*</sup>, Evren Süer<sup>2</sup>, Mehmet İlker Gökçe<sup>2</sup>, Yaşar Bedük<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Birçok çalışmada ürogenital tümöre sahip hastalarda hemogram parametrelerinin sağ kalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada testis tümörlü hastalarda nötrofil-lenfosit oranı(NLO)'nın hastalığa özgü sağ kalımı (HÖS) üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde Ocak 2000- Aralık 2010 yılları arasında primer testis tümörü nedeniyle tedavi planlanan 67 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların yaş, tümör histoloji tipi, patolojik evresi, serum nötrofil sayısı, serum lenfosit sayısı ve NLO düzeyleri kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı, ortalama kan nötrofil sayısı, ortalama lenfosit sayısı ve ortalama NLO düzeyi sırasıyla 33±8, 4800±2100, 1100±520 3,69±1.1 idi. Histopatolojik incelemede, 21(%31,4) hastada saf seminom, 23(%34,3) hastada saf seminom dışı ve 23(%34,3) hastada mikst histolojik tip olduğu belirlendi. Hastaların 42(%62)'sinde evre 1, 25(%38)'inde evre 2 ve üzeri hastalık izlendi. Ortanca 67 ay takip sonrası tüm hastaların HÖS oranının %91 olduğu belirlendi. Önceki çalışmalara göre NLO sınır değeri 4 olarak alındı. Buna göre hastalar NLO≤4 ve NLO>4 olmasına göre 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Her iki grup arasında HÖS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

**Sonuç:** Çalışmada elde edilen sonuçlara göre hemogram parametrelerinin HÖS'ü belirlemede prognostik faktör olmadığı izlendi. Ancak sonuçların desteklenmesi için daha fazla hasta sayılı ve prospektif verilere ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Nötrofil-Lenfosit oranı, sağ kalım, testis tümörü

## ABSTRACT

**Objective:** The effect of hemogram parameters on survival has been evaluated in many studies for patients who have urogenital tumor. In this study, we aimed to evaluate the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) on disease specific survival (DSS) in patients who have testicular tumor.

**Material and Methods:** The data of 67 patients who were treated for primary testicular tumor at our clinic between January 2000 and December 2010 was evaluated retrospectively. Patients' age, histological type of tumor, pathologic stage, serum neutrophil and serum lymphocyte counts and NLR values were recorded.

**Results:** For all patients, mean age, mean serum neutrophil, lymphocyte counts and mean NLR were 33±8, 4800±2100, 1100±520 and 3,69±1.1, respectively. In histopathological examination, pure seminoma, pure non-seminom and mix histologic type were detected in 21(31.4%), 23(34.3%) and 23(34.3%) patients, respectively. Stage 1 disease and stage ≥2 disease were revealed in 42(62%) and 25(38%) of the patients. During median 67 months follow-up period, DSS rate was 91%. According to previous studies, we determined NLR cut-off value as 4. Patients were divided into two groups as NLR≤4 and NLR>4. There was no statistically significant difference on DSS between two groups.

**Conclusion:** According to our outcomes, we observed that NLR was not a prognostic factor to predict of DSS. However, high patient volume and prospective trials are needed to support our results.

**Key Words:** Neutrophil-Lymphocyte ratio, Survival, Testicular tumor

## Giriş

Testis tümörü (TT) erkek neoplazilerinin %1'ini, tüm ürolojik malignansilerin ise %5'ini

oluşturmaktadır (1). İnsidans 3-10/100,000 dir (2). Tanı anında her iki tarafta hastalığın olma oranı %1-2'dir. Histolojik incelemede üçüncü dekatta en sık seminom olmayan, dördüncü dekatta ise en

\*Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Nurullah HAMİDİ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel: +90 553 205 03 07, E-mail: dr.nhamidi86@gmail.com

Geliş Tarihi: 15.08.2016, Kabul Tarihi: 12.10.2016

sık seminom belirlenir (2). Olguların %90-95'inde germ hücreli tümör, %5-10'unda ise sex cord stromal tümörler izlenir (2).

Sisplatin bazlı kemoterapötik rejimlere gösterdikleri yüksek sensitivite özelliklerinden dolayı testis tümörleri ileri evrede yakalansa dahi kür oranları oldukça yüksektir (3). Evrelemenin iyi anlaşılması, serum tümör belirteçlerinin yaygın olarak kullanılması ve birçok klinik ve patolojik prognostik faktörlerin tanımlanmış olmasına rağmen halen bazı hastalarda TT mortal seyretmektedir. Bu durum diğer tip tümörlerde olduğu gibi TT'lerinde de başka prognostik faktör arayışlarına sebep olmuştur.

Son yıllarda Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLO) çeşitli kanser tiplerinde sağ kalımı öngördüğüne dair çalışmalar yayınlanmıştır (4,5). Testis tümörlerinde ise yayınlar kısıtlı sayıdadır. Mevcut bilgilerimize göre ülkemizde NLO'nun TT'li hastalarda sadece tümör evresini öngörmedeki yerini değerlendiren bir çalışma yayınlanmıştır (6). Bu çalışmada TT'li hastalarda NLO değerinin hastalığa özgü sağ kalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma yerli literatürde yayınlanan ilk çalışma olacaktır.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2000–Aralık 2010 tarihleri arasında kliniğimizde TT nedeniyle inguinal orşiektomi yapılan 67 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların yaş, tümör histoloji tipi, patolojik evresi kaydedildi. Histolojik alt tipler Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı sınıflamaya göre patolojik evre ise 2010 TNM sınıflamasına

göre post-op dönemde değerlendirildi. Tüm hastaların cerrahi öncesi rutin bakılan serum örneklerinde görülen nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı kaydedildi. NLO, direkt olarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi. Örneklem sayısının azlığından dolayı NLO eşik değeri belirlemede herhangi bir istatistik analiz (ROC v.b.) yapılmadı. Önceki çalışmalara göre NLO için eşik değer olarak 4.0 değeri alındı. Çalışmadaki birincil amaç NLO'nun hastalık özgü sağ kalım (HÖS) üzerine etkisinin değerlendirilmesi idi.

**İstatistik Analiz:** Her iki grup arasındaki karşılaştırmalar için t-test kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri, istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde SPSS 16.0 (Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı.

## Bulgular

Hastaların ortalama yaşı  $33 \pm 8$ , ortalama kan nötrofil sayısı  $4800 \pm 2100$ , ortalama lenfosit sayısı  $1100 \pm 520$  ve ortalama NLO  $3,69 \pm 0,7$  (min:1,2- maks:6) idi. Yirmi bir hastada (%31,4) saf seminom, 23 (%34,3) hastada saf seminom dışı ve 23 (%34,3) hastada mikst histolojik tip olduğu belirlendi. Hastaların 42 (%62)'sinde evre 1, 25 (%38)'inde evre 2 ve üzeri hastalık izlendi. Bu değerler Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterildi.

Ortanca 67 ay takip sonrası tüm hastaların HÖS oranının %91 olduğu belirlendi. Önceki çalışmalara göre NLO sınır değer 4 olarak alındı. Buna göre hastalar  $NLO \leq 4$  ve  $> 4$  olmasına göre 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı (Tablo 1). Buna göre NLO 4 ve altında olan hastalarda HÖS oranı %94

**Tablo 1.** Hastaların demografik, patolojik evre, tümör histoloji ve serum nötrofil-lenfosit özellikleri için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

Karşılaştırılan parametreler	Tüm hastalar (n=67)	NLO $\leq 4$ (n=37)	NLO $> 4$ (n=30)	p değeri
Ortalama yaş	$33 \pm 8$	$32,5 \pm 6$	$33,8 \pm 4$	0,2
Ortalama nötrofil sayısı	$4800 \pm 2100$	$4600 \pm 1850$	$4900 \pm 2300$	0,35
Ortalama lenfosit sayısı	$1100 \pm 520$	$1070 \pm 350$	$1130 \pm 500$	0,65
<b>Histolojik tümör tipi</b>				
Saf Seminom	22(%32,8)	13(%35,1)	9(%30)	0,32
Saf Seminom dışı	23(%34,4)	15(%40,5)	8(%26,7)	
Mikst	22(%32,8)	9(%24,4)	13(%43,3)	
<b>Patolojik evre</b>				
Evre I	42(%62,6)	22(%59,5)	20(%66,7)	0,24
Evre II-IV	35(%37,4)	15(%40,5)	10(%33,3)	
Hastalığa özgü sağ kalım oranları	%91	94%	88%	0,43

NLO; Nötrofil-Lenfosit oranı

iken, NLO 4'ün üzerinde olan hastalarda ise bu oran %88 idi. NLO 4 ve altında olan hastalarda HÖS oranları daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında görülen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0,43).

## Tartışma

Toplumda genel olarak testis tümörleri sık olarak görülmesi de genç yaştaki erkeklerde en sık görülen solid malignitedir. Olguların çoğunda (%90-95) germ hücreli tümör histolojisi izlenir. En sık suçlanan kromozomal hasar ise on ikinci kromozomun kısa kolunda belirlenen gen defektidir (7). Yapılan bir çalışmada tübüler interstisyel neoplazi olduğu belirlenen olgularının %66'sında P53 gen alterasyonu olduğu saptanmıştır (8). Kriptorşidizm öyküsü varlığı (5-20 kat), aile öyküsü varlığı, azalmış spermatogenez (infertilite), karşı tarafta tümör varlığı (2-3 kat), hipospadias öyküsü veya klinefelter sendromu TT riskini artıran faktörlerdir.

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmanın sonucunda sağ kalımı belirleyen bazı patolojik ve klinik faktörler tanımlanmıştır. Seminom histolojili TT'lerinde rete testis invazyonu varlığı ve tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması; seminom dışı TT'lerinde ise lenfovasküler invazyon varlığı, proliferasyon oranının %70'den fazla olması ve embriyonel karsinom komponentinin %50'den fazla olması bugün için kabul edilen patolojik prognostik kriterlerdir (2). Sağ kalımı öngören klinik faktörler ise primer tümör lokalizasyonun mediastende olması, tümör belirteç düzeylerinin yüksek olması ve akciğer dışı visseral metastaz varlığıdır (2). Tüm bu faktörler tablo 2'de gösterilmiştir.

Görüldüğü üzere sağ kalımı etkileyen faktörlerin çoğu histopatolojik veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile belirlenmektedir. Bu faktörlerden sadece tümör belirteçleri kan örneği gibi kolay ulaşılabilir ve ucuz yöntemle belirlenebilir. Bugün için Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu, tüm TT

şüphesi taşıyan hastalarda serum Alfa Fetoprotein (AFP), beta-Human Caryonic Gonadotropin (HCG) ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin görülmesini önermektedir (3). Ancak unutulmamalıdır ki serum tümör belirteçleri her hastada yüksek olmayabilir. Örneğin AFP, seminom dışı TT hastaların %50-70'inde yüksek çıkarken seminom ve koryokarsinom gibi TT tiplerinde normal düzeydedir (2). Diğer serum tümör belirteci olan beta-HCG ise seminom dışı TT hastalarının %40-60'ında seminom hastalarının ise sadece %30'nda yükselir (9). Özellikle ilk tedavi sonrası nüks gerçekleşen hastaların yarısına yakınında serum tümör belirteçleri normal olarak izlenmektedir (10). Son yıllarda mide, kolorektal, küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi çeşitli kanser hastalarında sağ kalım ve prognoz NLO ile ilişkili olduğunu raporlayan birçok çalışma yayınlanmıştır (11-13). Ürolojik kanserler arasında ise mesane ve böbrek tümörleri ile NLO arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yapılmıştır (14,15) Herhangi bir tümöre sahip olgularda malign hücrelerin varlığı ve proliferasyonu, organizmada immün reaksiyon gelişmesine sebep olur (16). Burada esas role sahip olan hücreler nötrofillerdir. Nötrofil hücreleri inflamasyonda görevli sitokinlerin üretimine ek olarak vasküler endotelial büyüme faktörü gibi pro-angiogenik faktörlerin üretimini de sebep olur. Organizmada pro-angiogenik faktörlerin artışı aslında istenmeyen bir etki ile tümörün büyümesine ve progresyonuna sebep olur (17). Tümörlü hastalarda serum lenfosit sayısı rölatif lenfositopeniye bağlı olarak azalmıştır (18). Çalışmada düşük ( $\leq 4$ ) ve yüksek ( $> 4$ ) NLO'ya sahip TT'li hastaları, HÖS oranları açısından karşılaştırıldı.

Çalışmayı kısıtlayan temel etkenler; hasta sayısının düşük olması, retrospektif ve randomize olmayan çalışma oluşudur. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hastaların NLO'yu yükseltecek sistemik hastalık veya enfektif hastalığa sahip olup olmadıkları kaydedilmemiştir. Ayrıca değişen laboratuvar ölçüm teknikleri nedeniyle Nötrofil,

**Tablo 2.** Testis tümörlerinde sağ kalımı kötü yönde etkileyen patolojik ve klinik prognostik faktörler

	Seminom	Seminom dışı
Patolojik faktörler	-Rete testis invazyonu -4cm'den büyük tümör çapı	-Lenfovasküler invazyon -Proliferasyon oranının %70'den fazla olması -Embriyonel karsinom komponentinin %50'den fazla olması
Klinik faktörler	-Primer tümör lokasyonunun mediastien olması -Tümör belirteç düzeylerinin yüksek olması -Akciğer dışı visseral metastaz varlığı	

lenfosit sayıları ve dolayısıyla NLO ölçümlerinde değişiklik olabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Çalışmanın sonuçlarına göre iki grup arasında %6'lık (%94'e karşı %88) sağ kalım farkı olmasına rağmen bu farkın istatistik olarak anlamlı olmadığı ( $p=0,432$ ) görüldü. Bu farkın istatistik olarak anlamlı olmamasının sebebi muhtemelen hasta sayısının düşük olmasıdır. Ülkemizde her yaşta hastalar göz önüne alındığında TT sıklığı oldukça düşüktür. Bu nedenle geniş, prospektif ve çok merkezli çalışmaların sonuçları desteklemesi ile ilerleyen yıllarda NLO'nun TT olgularında HÖS'ü öngörme açısından sıklıkla kullanılacağını düşünülmektedir

### Kaynaklar

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21(6): 1323-1360.
2. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; 68(6): 1054-1068.
3. Hoffmann R, Plug I, McKee M, Khoshaba B, Westerling R, Looman C, et al. Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. *Int J Public Health* 2014; 59(2): 341-350.
4. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Tollefson MK. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urol Oncol* 2014; 32(8): 1277-1284.
5. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Beldegrun AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2013; 190(6): 1999-2004.
6. Yıldırım ME, Badem H, Karataş ÖF, Çimentepe E, Ünal D. Preoperatif Nötrofil/Lenfosit Oranının Testis Tümörlerinin Evresinin Tespitindeki Prediktif Değeri. *Turgut Özal Tıp Mer Derg* 2013; 20: 243-245.
7. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(4): 242-253.
8. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Jonassen J, Machtens S, Werner M, et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. *Cancer* 1996; 78(9): 1958-1966.
9. Peyret C. Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. [Testicular tumours. Summary of onco-urological recommendations]. *Prog Urol* 1993; 2: 60-64.
10. Trigo JM, Taberero JM, Paz-Ares L, García-Llano JL, Mora J, Lianes P, et al. Tumor markers at the time of recurrence in patients with germ cell tumors. *Cancer* 2000; 88(1): 162-168.
11. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 109(2): 401-407.
12. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007; 73(3-4): 215-220.
13. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, 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(11): 1950-1958.
14. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Tanaka A, Hashimoto T, Gondo T, et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. *Int J Clin Oncol* 2014; 19(1): 139-145.
15. Gökçe MI, Hamidi N, Esen B, Tungal S, Süer E, Baltacı S. Patolojik T1a Evreli Şeffaf Hücre Renal Hücreli Kanser Hastalarında Nüksü Öngörmede İnflamasyon Belirteçlerinin Rolünün Değerlendirilmesi. *Üroonkoloji Bülteni* 2016; 15: 18-21.
16. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predict survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(1): 15-23.
17. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003; 6(4): 283-287.
18. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2633-2641.