

T.C.
KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GÜNEY SEKRETERLİĞİ
KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GASTROİNTESTİNAL STROMAL
TÜMÖRLERDE NÖTROFİL/LENFOSİT VE
PLATELET/LENFOSİT ORANININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. PINAR ÜZGEÇ GÜLLER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AHMET ALACACIOĞLU

İZMİR - 2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Pınar ÜZGEÇ GÜLLER

İTHAF

Tüm sevdiklerime...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında verdiği destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Ahmet ALACACIOĞLU' na,

Uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan, değerli hocalarım Prof. Dr. Servet AKAR, Doç. Dr. Dilek ERSİL SOYSAL, Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR' a,

Bilimsel kimliği, etik ve dürüst duruşu ile hekimlik hayatımda her zaman örnek aldığım, çalıştığımız süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Bülent SÖZMEN'e,

Zorlu asistanlık sürecimde dostuklarından güç aldığım Gözde KURTEL KOÇHAN ve Ezgi ULAŞ'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca her anımda yanımda olan, fedakarlıklarını esirgemeyen aileme, iyi ve kötü günde sevgisi ve desteği ile hep benimle olan sevgili eşim Barış GÜLLER'E,

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1-GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1 Gastrointestinal Stromal Tümör	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. İnterstisyel Cajal Hücreleri (Interstitial cell of Cajal, ICC)	5
2.1.4. Yerleşim Yeri	5
2.1.5. Klinik Özellikler.....	6
2.1.6. Tanı.....	6
2.1.7. İmmunhistokimya.....	7
2.1.8 Tedavi	10
2.1.9 Takip.....	12
2.2. Prognostik Faktörler	12
2.3. Kanser ve İnflamasyon.....	15
2.4. Yeni Bir Biyobelirteç olarak NLR ve PLR	17
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	19
4- SONUÇLAR	21
4.1. Tüm Hastaların Değerlendirilmesi	22
4.2. Adjuvan Tedavi Alan Hastaların Değerlendirilmesi	25
4.3. Metastatik Hastaların Değerlendirilmesi	27
5-TARTIŞMA	31
ÖZET	36
SUMMARY	38
KAYNAKLAR	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	: Miittinen & Lasota -AFIP Sınıflaması.....	14
Tablo 2	: Hastaların genel özellikleri	21
Tablo 3	: Hastaların ortalama genel sağkalım verileri	22
Tablo 4	: Tüm hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi.....	23
Tablo 5	: Tüm hastaların genel sağkalımı üzerine PLR etkisi	24
Tablo 6	: Adjuvan tedavi alan hastalarda HSK üzerine NLR etkisi.....	25
Tablo 7	: Adjuvan tedavi alan hastalarda HSK üzerine PLR etkisi	26
Tablo 8	: Metastatik hastalarda ortalama GSK üzerine NLR etkisi.....	27
Tablo 9	: Metastatik hastalarda ortalama GSK üzerine PLR etkisi.....	28
Tablo 10	: Metastatik hastalarda ortalama PSK üzerine NLR etkisi.....	29
Tablo 11	: Metastatik hastalarda ortalama PSK üzerine PLR etkisi	30

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1	: Roc eğrisi	20
Resim 2	: Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi.....	22
Resim 3	: Tüm hastaların NLR'ye göre genel sağkalım eğrisi	23
Resim 4	: Tüm hastaların PLR'ye göre genel sağkalım eğrisi	24
Resim 5	: Adjuvan tedavi alan hastalarda NLR'ye göre HSK eğrisi	25
Resim 6	: Adjuvan tedavi alan hastalarda PLR'ye göre HSK eğrisi.....	26
Resim 7	: Metastatik hastalarda NLR'ye göre GSK eğrisi.....	27
Resim 8	: Metastatik hastalarda PLR'ye göre GSK eğrisi	28
Resim 9	: Metastatik hastalarda NLR'ye göre PSK eğrisi	29
Resim 10	: Metastatik hastalarda PLR'ye göre PSK eğrisi.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

AFIP	: Armed Forces Institute of Pathology
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
Gİ	: Gastrointestinal
GİST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Stimulan Faktör
GSK	: Genel Sağkalım
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
ICC	: Interstitial cell of Cajal
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH	: National Institutes of Health
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PDGFRA	: Platelet Derived Growth Factor-Alfa
PET/BT	: Pozitron emisyon tomografisi
PLR	: Platelet/Lenfosit Oranı
PSK	: Progresyonsuz Sağkalım
SMA	: Smooth Muscle Actin
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1-GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen spesifik histolojik özellikleri olan mezenkimal tümörlerdir. En sık mide kaynaklıdır ve tüm gastrik malignitelerin %1'ni oluştururlar. GİST'ler genellikle her iki cinsiyetten hastalarda 4. ve 7. dekatlar arasında görülür. Ancak, daha genç yaşlarda da görülebilir (1,2). Kabul edilen en önemli prognoz kriterleri; tümörün büyüklüğü, mitotik indeks, tümörün köken aldığı organ ve KİT mutasyonudur (3).

Güncel olarak hemogram parametrelerinden elde edilen nötrofil /lenfosit oranı (NLR) ve platelet /lenfosit oranı (PLR) gibi parametreler son dönemlerde inflamatuvar belirteçlerin yeni birer ifadesi olarak birçok hastalıkta araştırılmıştır (4,5). Periferik kandaki nötrofili, lenfopeni, trombositoz gibi değişiklikler, sistemik inflamasyona yanıt olarak değerlendirilmiştir (6). Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (6,7). İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. Nötrofil/lenfosit oranı, inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir (8,9). Trombositoz, proinflamatuvar sitokinlerin megakaryositleri stimule etmesi sonucu oluşur (10). İlgili çalışmalarda gösterilen trombositozun prognoz ile ilişkisi, inflamasyon şiddetinin bir göstergesi olan yüksek trombosit sayısına dayanmasıyla açıklanmış olabilir. Trombosit sayısı, sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olabilecek bir başka hematolojik parametredir. Yapılan çalışmalarda artmış PLR, pankreas ve kolorektal kanserlerde azalmış sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (11,12). Dolaşımda artmış nötrofil sayısı ve azalmış lenfosit sayısının gelecek kardiyovasküler olaylar için risk göstergesi olduğu bulunmuştur (13). Bazı güncel çalışmalarda, PLR'nin majör olumsuz kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14). Nötrofili, akut myokard infarktüsü ile başvuran hastalarda, akut dekompanse kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak rölatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (15,16).

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif nötrofil/lenfosit oranının kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür. Yine over, tiroid, mesane, böbrek, testis gibi birçok malignite ile çeşitli çalışma gruplarında araştırmalar yapılmıştır (17,18).

Periferik kanda nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranı, inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma, hesaplanması oldukça pratik olan ve noninvaziv bir belirleyici olan periferik kan nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının, gastrointestinal stromal tümörlerde prognostik bir rolü olup olmadığı, sağkalım ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Gastrointestinal Stromal Tümör

2.1.1. Tarihçe

Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Kendine özgü biyolojik davranış ve histolojik özelliklere sahiptir. GİST' ler, primer olarak gastrointestinal sistem veya batin içinde yerleşim gösterebilirler. Miyenterik pleksusta bulunan pacemaker hücreler olan "Cajal interstisyel hücreleri" nden ya da öncüllerinden köken aldığı düşünülmektedir (19).

1941 yılında, Golden ve Stout, barsak duvarında oluşan bir dizi mezenkimal tümör tanımladılar. Bu tümör hücrelerinin düz kas hücrelerinden kaynaklandığı yanlış varsayımı altında, tümörleri morfolojik görünümüne dayanarak leiomyoblastoma, leiomyom ve leiomyosarkom olarak tanımladılar (20).

1960 sonları 1970 başlarında, elektron mikroskopisi tümörlerde düz kas diferansiyasyonu olduğunu ortaya çıkardı ve 1980 sonlarında, immünohistokimya bu gözlemi doğruladı (21,22).

1983'de Mazur ve Clark, bu mezenkimal tümörlerin düz kas hücrelerinin karakteristiklerine sahip olmadığı gösterildiğinden, bu lezyonlar için *stromal tümör* terimini önermişlerdir (23).

1984 yılında Herrera ve ark. , bir grup vakada immünohistokimyasal olarak S-100 proteini pozitifliğini, otonomik nöronal diferansiyasyonu gösterip *pleksosarkom* terimini kullanmışlardır. Ancak daha sonra bu vakalar gastrointestinal otonomik sinir tümörü (GANT) olarak yeniden isimlendirilmiştir (24).

1990'lı yılların sonunda, bu lezyonlar için iki ana yaklaşım kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan biri, immunohistokimyasal profiline bakmaksızın tüm gastrointestinal (Gİ) sistem mezenkimal tümörlerini GİST olarak sınıflandırmaktır. İkinci yaklaşım ise, klinikopatolojik özelliklere göre ayrı bir mezenkimal tümör alt sınıfı tanımlamaktır. İkinci yaklaşım kabul görmüş olmasına rağmen, hassas ve spesifik bir tanı belirtecinin yokluğu sorun teşkil etmiştir (22,24). Bu durum, 1998'de Hirota ve arkadaşlarının birçok GİST'in, KİT proteinlerinde ligand bağımsız

aktivasyona sebep olan KİT mutasyonlarını barındırdığını göstermesiyle değişmiştir. Buna ek olarak aynı araştırmacılar GİST'lerde sıklıkla karşılaşılan CD117 (KİT) immünpozitifliğini göstermiştir (25). Daha sonra bir grup GİST'in platelet kökenli büyüme faktör reseptörü α (platelet derived growth factor- α ,PDGFRA) mutasyonlarını barındırdığı gösterilmiştir (21,26).

2001 Nisan GİST Çalıştayı'nda; GİST terimi genellikle CD117+ , KİT veya PDGFRA mutasyonu kökenli, iğsi, epiteloid veya nadir olarak pleomorfik bir morfolojiye sahip gastrointestinal mezenkimal tümörler olarak Miettinen tarafından önerilmiş ve National Institutes of Health (NIH) tarafından da kabul görmüştür (22).

2.1.2. Epidemiyoloji

GİST 1990'ların sonuna kadar yaygın olarak anlaşılamadığından geçmişteki GİST insidansı ile ilgili bilgiler güvenilir değildir. GİST'ler, nispeten nadir görülmekle birlikte, Gİ sistem mezenkimal tümörlerinin en geniş alt kümesini oluşturur (27,28). GİST'ler primer gastrointestinal sistem tümörlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır (25).

ABD'de yıllık insidansın yaklaşık olarak 3000-4000 arası olduğu tahmin edilmektedir (32,33). Tüm sarkomların %5 ini oluşturduğu ve ağırlıklı olarak orta yaş ve yaşlı kişilerde meydana geldiği rapor edilmiştir (34).

Tanı anında ortalama yaş 60 olmakla beraber, 40'lı yaşlardan önce nadiren görülür. Bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık saptanmış olmakla birlikte genellikle her iki cinsiyette dağılımı eşittir (35).

Ailesel GİST'ler nadir görülmekle beraber, literatürde germline KİT mutasyonları içeren ve multiple GİST'ler ile ilişkili olan sendromlar bildirilmiştir (36-39). Nörofibromatozis-1'li hastaların ince barsaklarında GİST insidansında artış saptanmıştır. Bu, olasılıkla NF-1 gen ürünü ile C-KIT arasındaki etkileşim ile ilişkilidir (40).

2.1.3. İnterstisyel Cajal Hücreleri (Interstitial cell of Cajal, ICC)

1893'de İspanyol sinir bilimci Santiago Ramon y Cajal, gastrointestinal kanal sinirleri ile düz kas hücreleri arasındaki ICC hücrelerini tanımlamıştır. Bu hücelere dokular arasındaki yerleşimlerinden dolayı “dokular arasında bulunan” anlamına gelen interstisyel (interstitial) denilmiştir (41). Gİ kanalındaki miyenterik ve submukozal pleksuslar arasındaki ilişkiyi ICC'ler sağlar. ICC'ler, Gİ kanal duvarında nöronal iletimi sağlayan yavaş dalga akımları üreten pacemaker hücreleridir ve Gİ kanalın otonom hareketleri açısından önemlidir (42).

Mezenkimal ICC prekürsörleri, KİT tirozin kinaz reseptörü taşırlar ve diferansiyasyonları için sinir yada düz kas hücrelerinde bulunan KİT ligandına ihtiyaç duyarlar. Bu ligandın etkisiyle ICC projenitorleri myenterik ya da musküler ICC'lere farklılaşırlar. Sinir ya da düz kas hücrelerinin KİT ligandları ile etkileşime giremeyen mezenkimal projenitor hücreler başarısız bir yol izleyerek KİT (-) negatif düz kas hücrelerine dönüşürler (43, 44).

Bu hücrelerin varlığı Gİ kanal ile sınırlı değildir. Bu hücreler alt özofagustan anüse kadar tüm barsak boyunca bulunduğu gibi prostat, penis, meme bezlerinde ve uterus, pankreasta, portal ven gibi kan damarlarında ve vajinada da bulunabilmektedir (41). İmmunhistokimyasal açıdan GİST'lerin, ICC veya onların prekürsörleri olan mezenkimal kök hücrelerden tüvelendiği ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır. ICC'ler GİST hücrelerine benzer şekilde CD117, CD34 ve vimentin ile pozitif boyanırken, desmin ve S-100 ile negatif boyanmaktadır (29, 45,46).

2.1.4. Yerleşim Yeri

GİST'ler özofagustan rektuma kadar sindirim kanalının herhangi bir yerinde yerleşim gösterebilirler. Bazen sindirim kanalının dışında, karın boşluğunda da GİST meydana gelebilir (29). Yaklaşık olarak %70 i mide, %20-30 ince barsak ve %10 dan daha azı gastrointestinal traktusun diğer bölgelerinde bulunur (27).

2.1.5. Klinik Özellikler

GİST'ler, ortalama 6 cm olmak üzere; 0,5 cm'den 44 cm'e kadar değişen boyutlarda saptanabilmektedir. En sık Gİ kanama ile ortaya çıkmaktadırlar. Bununla birlikte %12'si insidental olarak saptanır (47). GİST'ler, soliter ya da multipl olabilirler. Submukozal, intramuskuler veya subserozal yerleşim gösterebilirler.

Geniş GİST'ler, türevlendikleri organdan dışarı doğru çıkıntı yapıp bağırsak kıvrımları ve abdominal organlar arasında büyüme gösterirler. Bu nedenle Gİ sistem lümenini aşındırıp kanamaya sebep olurlar. Kanama ile ilişkili olarak akut abdominal ağrı ve ciddi anemiler gelişir. GİST hastalarında abdominal ağrı, palpasyon ile varlığı hissedilebilen kitle, erken doyma, şişkinlik, disfaji, ateş ve anemiyle ilişkili yorgunluk tabloları gözlenir (47). 2 cm veya daha küçük GİST'ler, genellikle asemptomatiktir. Farklı bir hastalıkla ilgili cerrahi prosedür veya araştırma sırasında saptanırlar ve çoğunluğu iyi huyludur. Klinik olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, tıkanma, karında kitle, anemi, gastrointestinal kanama gibi sıklıkla başlangıçta tanısız olmayan bulgu ve semptomlar görülebilir (46).

Yerleşim yerlerine göre semptom veren GİST'lerden, özofagus yerleşimli olanlarda disfaji, mide yerleşimli olanlarda kanama gözlenebilir (48). Yine ince, kalın barsak ve rektum yerleşimli GİST'ler genellikle kanama ya da intestinal tıkanıklıkla ortaya çıkmaktadır (49).

2.1.6. Tanı

Pek çok vakada GİST tanısı, çıkarılan cerrahi örneğin patolojik incelenmesi sonrasında konabilmektedir. Karın şikayetleri olan hastada yapılan radyolojik incelemeler GİST tanısını düşündürebilir.

Tanıda görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) den yararlanılır. Ayrıca, GİST'ler endoskopide ya da kolonoskopide submukozal kitle, çift kontrastlı kolon grafisinde düzgün sınırlı dolma defekti olarak görülebilir. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) anatomiye detaylı göstermesi, metastaz tayini, hastalığın takibi açısından değerli bir görüntüleme yöntemidir.

GİST'ler hücre tipi açısından iğsi ve epiteloid hücrelerden oluşan heterojen tümörlerdir. İğsi hücreli tip %70, epiteloid hücreli tip %30 ve mikst tip %10 oranında görülmektedir (22, 48).

CD34 ve C-kit proteinin, interstisyel Cajal hücre belirteçleri olduğu gösterilmiştir (19, 25,50). İmmunohistokimyasal olarak CD34 %60-70 oranında pozitif, CD117 ise %90-95 oranında diffuz ve güçlü pozitif belirteçlerdir (24).

GİST tanısında kaydedilen en büyük aşama, ICC'nin bir transmembran tirozin kinaz reseptörü olan KİT eksprese ettiğinin bulunması ve bu tümörlerin oluşumunda KİT veya PDGFRA genindeki mutasyonların rolünün ortaya konulmuş olmasıdır (19). Tümörde, KİT tirozin kinaz reseptörünün, onkojenik aktivasyon sonucu artan ekspresyonunun gösterilmesi, bugün için GİST tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir.

GİST'ler Gİ sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleri olmakla birlikte, inflamatuvar fibroid polipler, fibramatozlar, inflamatuvar mitofibroblastik tümörler, soliter fibröz tümörler, schwannomalar, leiomyomalar ve leiomyosarkomlar, dediferansiye retroperitoneal liposarkom, malign melanom ve anjiosarkom gibi diğer mezenkimal tümörlerden ayrımları çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (51).

İmmunohistokimyasal boyalar her ne kadar bu tür iğsi hücreli tümörlerin tanısını koymada yardımcı olsa da, CD117 ile pozitif boyanan her tümöre GİST tanısı koymamak gerekir. Liposarkomlar, anjiyosarkomlar, Ewing sarkoma, seminomalar gibi neoplazmlarda da KİT ekspresyonu gözlenebilir. Bu nedenle sindirim kanalındaki, retroperitoneum veya peritoneal kavitedeki tüm KİT pozitif iğsi hücreli tümörlerin GİST olmayabileceği akılda tutulmalıdır (22, 29, 50).

2.1.7. İmmunhistokimya

GİST'lerin immünohistokimyasal boyanma özellikleri, tanı koyma, sınıflama ve tedaviye yön verme açısından kolaylık sağlar. GİST'lerin %95'inde CD117, %60-70'inde CD34, %30-40'ında SMA (düz kas aktini, smooth muscle actin), %5-10'unda ise S-100 proteini immünohistokimyasal olarak pozitifdir (25,50).

KİT (CD117):

Son zamanlardaki çalışmalarda, GİST tümör hücrelerinin KİT olarak isimlendirilen, tirozin kinaz aktivitesi olan bir büyüme faktör reseptörü exprese ettiği gösterilmiştir. Proto-onkogen c-kit (kromozom 4q11-q12 üzerinde yer alır) ürünü bu reseptör, dokuda CD117 antijeni kullanılarak immunohistokimyasal boyama ile tespit edilebilir. GİST'ler %95 oranında immunohistokimyasal olarak KİT (CD117) pozitifdir (50). Fakat birçok başka tümör tipinde de aynı zamanda CD117 pozitifliği görülebilmektedir. KİT, ICC belirteci olarak tanıya yardımcı olur ve imatinib mesilat tedavisine iyi yanıt verebileceğini gösterir. KİT proteini ekspresyonunun sürekli görülüyor olması, GİST'leri tanımlayan önemli özelliklerden biri haline gelmiştir ve tanıda altın standart olarak kullanılması sağlamıştır.

KİT proteini, tirozin kinaz reseptör ailesine aittir. Yapısal ve fonksiyonel olarak makrofaj koloni stimulan faktör reseptörü ile yakından ilişkilidir. KİT reseptör dimerize olur ve tirozin kinaz üzerine ligandın bağlanması ile fosforile olarak aktifleşir. Daha sonra sinyal iletim yolunun diğer proteinlerini fosforilleyerek, nihai olarak çekirdeğin içine proliferasyon sinyalinin taşınmasını mümkün kılar.

Bu reseptör, aynı zamanda hematopoetik kök hücreler, melanositler, germ hücreleri, cildin bazı bazal hücrelerinde ve memenin duktal epiteli içinde de mevcuttur.(52-54)

Tüm tümörler içinde, KİT genellikle mast hücre neoplazisinde, anjiosarkomların %50 sinden fazlasında, melanom, seminom ve disgerminomlarda bulunur (52,54). Diğer mezenkimal tümörler, en önemlileri tipik leiomyosarkom ve liposarkomlar, izole KİT pozitif hücreler içerebilir (55).

GİST'lerin oldukça az bir kısmı (~%2-4) tipik klinikopatolojik ve sitogenetik bulgular taşımalarına rağmen KİT negatiftir. Bu tümörler heterojen olup genellikle PDGFRA onkojenik mutasyonları içerirler, omentum/peritoneal yüzeyde görülürler veya KİT inaktivasyonunu sağlayan mutasyonları içerebilirler (56,57).

CD34:

CD34, hematopoietik progenitör hücre antijeni ve bir transmembran proteindir. Genellikle hematopoetik ve vasküler endotelial hücrelerle ilişkili olan mezenchimal orjinli birçok tümörde pozitiftir.

Tüm GİSTler yaklaşık olarak % 60-70 oranında CD34 pozitiftir (55,58-62). Yaklaşık 300 vakada yapılan bir analizde, özofagus ve rektal GİST'lerde % 90'ın üzerinde bir oranla CD34 pozitifliği saptanmıştır.(44) Malign gastrik GİST'lere (% 85) karşı benign olanlarda CD34 ekspresyonunda anlamlı bir fark görülmemiştir (55). İnce bağırsak GİST'lerinin, hem benign hem malign tümörler arasında en düşük CD34 pozitifliği yüzdesine (%50) sahip olduğu gösterilmiştir (55). Leiomyom ve leiomyosarkomaların aksine GİST, progenitör hücre belirteci olan CD34 için tipik olarak immünoreaktiftir. Düz kas aktini için fokal pozitif olabilir ancak desmin karakteristik olarak negatiftir (63).

Ki67:

Ki-67, hücresel nükleus içinde yer alır. Ribozomal RNA transkripsiyonu ile ilişkilidir. Nükleer proliferasyon belirteci olarak kullanılır. Hücre döngüsünün büyüme ve sentez fazlarında (G1, G2 ve M) ekspres edilen, G0 fazında ekspres edilmeyen bir antijendir. Boyanma gösteren hücrelerin, tüm tümör hücrelerinin sayısına oranı olarak ifade edilir. Ki67 ekspresyonu, her çalışmada muhtemelen her yazar tarafından kabul edilen cut-off değerinin çeşitlilik göstermesi nedeniyle farklılık göstermektedir.

Neves ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları çalışmada olguların %57'sinde (64), Meara ve arkadaşlarının 2007'de ki çalışmalarında GİST serisinin hepsinde Ki-67 ekspresyonu saptanmıştır (65).

SMA, S-100 ve Desmin:

SMA, hücre motilitesinden sorumlu olan bir kontraktıl proteindir. Tipik olarak, normal ve neoplastik düz kas hücreleri ve bazı miyofibroblastlar içinde bulunur. GİST'in önemli bir alt kümesi aynı zamanda SMA ekspres eder (55,56). Ekspresyon,

fokal veya global olabilir ve ilginç olarak CD34 ekspresyonu ile karşılıklıdır (55). Normal Gİ düz kas hücrelerinde eksprese olan SMA, düz kas differansiyasyonuna bağlı olarak GİST'lerin %30-40'ında pozitiftir. En sık ince barsak tümörlerinde görülür (67). Bazı durumlarda, tutulmuş düz kas liflerinin SMA pozitifliğinin GİST hücre reaktivliğinden ayrılması zor olabilir.

Desmin, iskelet kası ve kalp kası hücrelerinin tipik ara filaman proteini olup GİST'lerde nadiren eksprese edilir. GİST'lerin yaklaşık % 5-10 u desmin pozitif tümör hücrelerini içermektedir (55). Epiteloid GİST'lerde daha yaygın saptanabilir.

GİST'ler tipik olarak S100 negatif olmasına rağmen, yaklaşık % 10 unda sitoplazmik ve nükleer S100 protein pozitifliği vardır. KİT ve S100 protein pozitifliği kombinasyonu, GİST'leri immunohistokimyasal olarak gastrointestinal Schwann hücre tümörlerinden ayırır (55).

2.1.8 Tedavi

Lokalize GİST'lerde günümüzdeki tedavi, tek küratif tedavi olan cerrahi rezeksiyondur (68). Metastatik hastalıkta cerrahi kür sağlamaz.

Nonrezektabl olan primer, nüks veya metastatik hastalıklı olgularda tercih edilen tedavi, İmatinib ile hedefe yönelik tedavidir.

Cerrahi Tedavi:

GİST'in primer tedavisi cerrahidir. GİST şüphesi olan rezektabl tümörlerde kesin tanı için ameliyat öncesi biyopsi önerilmemektedir. Bunun üç önemli sebebi vardır. Birincisi, tümörün fragil yapısı nedeniyle rüptüre olarak yayılma riskinin yüksekliği; ikincisi, tümörün hipervasküler yapısı nedeniyle kanama riskinin yüksekliği ve üçüncüsü, patoloğun ince iğne aspirasyon biyopsisi ile genellikle tanı koyamamasıdır (69).

Nekroz ve hemoraji nedeniyle daha da fragil hale gelmiş olabilecek tümörün rüptüründen kaçınılmalıdır (70). Cerrahinin hedefi, tümörün etrafındaki psödokapsül

korunarak, negatif mikroskopik sınır ile tam çıkartılması olarak tanımlanmaktadır (71).

İmatinib Mesilat:

İmatinib mesilat, KİT protein, ABL füzyon proteini ve PDGFRA ile ilişkili tirozin kinazları kompetitif bloke ederek inhibe eden, oral yolla uygulanan bir ajandır. Bu inhibisyon, proliferasyonun durmasına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur (72,73).

Tam cerrahi rezeksiyon yapılan olguların yaklaşık yarısında nüks oluşmaktadır (74,75). Nüks gelişen veya tanı anında metastazları olan olgular için standart tedavi İmatinib'tir. İmatinib tedavisi ile metastatik hastaların %50'sinde yanıt elde edilmekte, %75-85'inde hastalığın stabilizasyonu sağlanmaktadır. Başlangıç dozu 400 mg/gündür. Olgular İmatinib tedavisine yanıt vermezse veya ilk 6 ay içinde progresyon gösterirse ilaca "primer dirençli" olarak kabul edilir. Başlangıçta yanıt elde edilen, ancak tedavinin 6. ayından sonra progresyon tespit edilen hastalarda ise "sekonder direnç"ten bahsedilir (76,77).

Bu tedaviye rağmen progresyon gösteren hastalarda ikinci kuşak çok hedefli tirozin kinaz inhibitörlerinin (sunitinip, sorafenib) kullanımı söz konusu olmakla birlikte optimal tedavi henüz netlik kazanmamıştır (78).

2002 Şubat ayında, Amerika Birleşik Devletleri "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanan STI-571 (Imatinib mesylate – Glivec), CD117 pozitif, rezeke edilemeyen ve/veya metastatik habis GİST'lerin tedavisinde cerrahi öncesinde veya sonrasında kullanılmaya başlandı (79). Türkiye'de ise İmatinib'in GİST'lerde kullanımı için 7 Ocak 2003 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsat verilmiştir.

2.1.9 Takip

Nüks, primer cerrahiden 10-15 yıl sonra bile görülebileceğinden uzun süre takip çok önemlidir. PET, hastalık yayılımının ve metabolik aktivitesinin takibinde BT'den daha duyarlıdır. Benign ve malign tümör ayrımı, tümörün metabolik aktivitesi ve skar dokusundan ayrılması konusunda daha detaylı bilgi sağlayabilir.

GİST'lerde metabolik yanıt morfolojik yanıtta daha erken ortaya çıkar. Anatomik olarak rezidü tümör görülse de, aslında bu doku histolojik olarak dejenerasyon ve fibrozisten ibaret olabilir. Bunun değerlendirilmesinde PET önemli bir rol oynamaktadır.

2.2. Prognostik Faktörler

GİSTlerin, birbirinden farklı ve çelişkili yayınlardan anlaşıldığı üzere potansiyel biyolojik davranışlarını önceden tahmin etmek zordur. GİST'lerin patolojik veya cerrahi olarak derecelendirme ve sınıflandırılmasına ilişkin henüz ortak bir fikir birliği yoktur. Malign potansiyel her zaman konvensiyonel histolojik faktörler tarafından tahmin edilemeyebilir. Birçok parametre, prognozu belirlemede kullanılmak için önerilmiştir. Bunlar arasında tümör yerleşim yeri, tümör çapı, çevre dokuya invazyon, büyüme paterni, mukozal invazyon, hücre tipi, hücresellik, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı, histolojik tipi, DNA analizi, cerrahi ameliyatın sınırları, nekroz, immünohistokimyasal profil ve proliferasyon antijenleriyle boyanması prognoz tahmininde değerlendirilmiştir (80).

Malign davranışı tahmin etmede kullanılan en tutarlı prognostik faktörler mitotik index ve tümör boyutudur (81-84). Mitotik aktivitenin yoğunluğunun ve tümör boyutunun maligniteyle ilişkili olduğu düşüncesini kabul eder nitelikte çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (29, 61, 67,85-88). Bazı çalışmalarda kötü prognozlu olgularda mitozun >5/50 büyük büyütme alanı (BBA) olduğu belirtilmektedir (88).

M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nde (M.D. Anderson Cancer Center, MDACC) yapılan bir çalışmaya göre tümör büyüklüğü 5 cm'den küçük olan GİST'lerde medyan hastalısız sağkalım 36 ay; tümör boyutu 5 cm ile 10 cm

arasında olan GİST'lerde 19 ay; tümör boyutu 10 cm'den büyük olan tümörlerde ise 17 ay olarak bulunmuştur (89).

Bazı araştırmacılar, GİST'lerin sınıflandırılmasına ilişkin tümör boyutu ve 50 BBA daki mitoz sayısını esas alan çok düşük, düşük, orta ya da yüksek risk kavramlarının, benign ve malign GİST terimlerinin yerini aldığını öne sürmüşlerdir (87,90). Bu yaklaşım Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nce (National Institute of Health) de Nisan 2001'de kabul edilmiştir. Fletcher ve arkadaşları Nisan 2002'de GİST'leri 4 gruba ayıran (çok düşük risk, düşük risk, intermedier risk, yüksek risk) bir risk kategorizasyon tablosu yayınlamışlardır (22). Bu gruplamada, değişik anatomik bölgelerde yerleşim gösteren GİST'ler arasındaki farklılıklar göz önünde bulundurulmamıştır. Daha yeni olarak, "Armed Forces Institute of Pathology" (AFIP) tarafından yayınlanan daha geniş birkaç klinikopatolojik çalışma, bu tümörlerin biyolojisini anlamada önemli bilgiler sağlamıştır (47, 91,92). Bu çalışmalarda, tümör yerleşim yerine göre inceleme esas alınarak, değerlendirmeye tümör lokalizasyonu da eklenmiştir. Değerlendirmede tümör boyutu ve mitotik aktivitenin esas alınmasına devam edilerek, kriterler mide ve ince barsak için değiştirilmiştir. Bu temel çalışmalara dayanarak modifiye edilen prognoza yönelik yeni sınıflama, klasik kitaplarda yerini almıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Miettinen & Lasota -AFIP Sınıflaması

Tümör Parametreleri		Başlangıçtaki Tümör Bölgesine Göre Progresif Hastalık Riski* (%)			
Mitoz Oranı	Boyut	Mide	Jejunum/İleum	Duodenum	Rektum
≤5/50 BBA	≤ 2 cm	Yok (%0)	Yok (%0)	Yok (%0)	Yok (%0)
	> 2, ≤5 cm	Çok düşük (%1,9)	Düşük (%4,3)	Düşük (%8,3)	Düşük (%8,5)
	>5, ≤10 cm	Düşük (%3,6)	Orta (%24)	Veri yetersiz	Veri yetersiz
	>10 cm	Orta (%10)	Yüksek (%52)	Yüksek (%34)	Yüksek (%57)
>5/50 BBA	≤2 cm	Yok**	Yüksek**	Veri yetersiz	Yüksek (%54)
	>2, ≤5 cm	Orta (%16)	Yüksek (%73)	Yüksek (%50)	Yüksek (%52)
	>5, ≤10 cm	Yüksek (%55)	Yüksek (%85)	Veri yetersiz	Veri yetersiz
	>10 cm	Yüksek (%86)	Yüksek (%90)	Yüksek (%86)	Yüksek (%71)

*Metastaz veya tümörle ilişkili ölüm olarak tanımlanmıştır.

**Az sayıda olgu varlığına işaret etmektedir.

Tümörün yerleşim yeri de önemli bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Örneğin, gastrik GİST'ler, özefageal GİST'lere göre daha az agresif görünmektedirler (81,82). Omentum kaynaklı GİST'ler mezenter kaynaklı olanlara göre daha agresiftir (93). Kötü huylu duodonal ve ince bağırsak GİST'lerinin oranı üç olgu serisinde %50-64 arasında değişir (62, 88,94).

Anöploidi, başvuru sırasında metastaz, rezeke edilemeyen tümör varlığı, erkek cinsiyet ve ileri yaş da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Tümör rüptürü de yine sağkalımı etkileyen prognostik faktörler arasında gösterilmiştir. Tam rezeksiyon sonrası medyan hastaliksız sağkalım, tümör rüptürü olmayanlarda 26 ay; olanlarda 12 ay olarak saptanmıştır (89).

2.3. Kanser ve İnflamasyon

İmmün sistemin kansere karşı konağı koruyucu etkisinin yanında tümör oluşumuna yardımcı etkileri de bulunmaktadır (95,96). Yani hem kanser oluşumunu engelleyici hem de neoplastik hastalığı şekillendirici işlevi bulunmaktadır.

Son zamanlarda, daha fazla kanıt sistemik inflamatuvar yanıtın kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (97-100). Ayrıca, inflamasyon immun gözetim ve tedaviye yanıtı da etkiler (101). İnflamasyon, neoplastik sürecin erken evrelerinde belirgindir.

1863'te Rudolf Virchow'un, neoplastik dokularda lökositin varlığını gözlemlemesiyle, inflamasyon ve kanser arasındaki bağlantının ilk göstergesi keşfedilmiştir. Virchow, 'lenforetikuler infiltrat' ın kronik inflamasyon bölgesinde kanser başlangıcını yansıttığını öne sürmüştür. Son yıllarda, malign dokuların iltihabi mikroçevresinin anlaşılması, Virchow'un hipotezini desteklemiş, kanser ve inflamasyon arasındaki bağlantı kanserin tedavisini etkilemeye başlamıştır (98).

Hematopoetik etki gösteren sitokinler arasında sayılan Kök Hücre Faktörü (Stem cell factor) kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenmekte ve kemik iliği kök hücrelerinin diğer koloni stimulan faktörlere cevap vermesini sağlamaktadır. IL-7, T ve B lenfositlerine farklılaşacak olan olgun olmayan öncüllerin ekspansiyonunu ve sağkalımını destekleyen bir sitokindir. CD4+ T hücrelerinden salgılanan IL-3 olgun olmayan kemik iliği öncül hücrelerine etki ederek bilinen tüm olgun hücrelerin gelişimine yardımcı olmaktadır. Aktive T hücreleri, makrofaj, endotel hücre ve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanan granulosit makrofaj stimulan faktör (GM-CSF), M-CSF ve G-CSF ise kemik iliği öncüllerinden inflamatuvar lökositlerin gelişiminden sorumludur. Bu grupta yer alan IL-11 ise megakaryositopoezi stimüle etmektedir.

Kansere karşı inflamatuvar yanıt, hipoksi, doku hasarı ve nekroza karşı olan nonspesifik bir yanıt olup kanser hücreleri ve immun sistem arasındaki ilişkiye işaret eder. İnflamasyon, sitokinler ve kemokinler, CRP ve nötrofil indüksiyonu da dahil olmak üzere inflamatuvar aracılardan üretimi yoluyla tümör proliferasyonu, hayatta kalma, anjiyogenez ve metastazı indükler. İnflamasyonun aynı zamanda antikanser ajanlara cevabı azaltarak, tümörün gelişiminde ve proliferasyonunda önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir (97).

Nötrofil salınımına neden olan inflamatuvar sitokinler, lökositler ve fagositik medyatörler, DNA hasarına yol açar. Apoptozu inhibe ederek tümör gelişimi, progresyonu ve metastazıyla sonuçlanan tümör anjiogenezini indükler.

Costantini ve arkadaşları, maligniteye karşı inflamatuvar yanıt sonucu kemik iliği uyarıcı sitokinlerin üretimini, neoplazmalarda trombosit sayılarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür (102) Plateletler, dolaşan tümör hücrelerinin extravazasyonunu ve anjiogenezini uyarmak için vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salabilirler (103). Wiesner ve arkadaşları, kanserli hastalarda VEGF-A'nın trombosit içeriğinin sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (107). VEGF ve PDGF, solid tümörlerdeki anjiogenez süreci ve vasküler yoğunluk ile ilişkilidir (104). Artan aktivasyon, adezyon, tümör damarları içinde dolaşan trombositlerin agregasyonu, aktive trombositlerden salınan sitokin, VEGF ve çeşitli büyüme faktörlerinin, anjiogenezini uyararak, tümörün büyüme oranlarının artışına neden olduğu ileri sürülmüştür (105,106). Aynı zamanda IL-1 ve IL-6 gibi bazı proenflamatuvar sitokinler de, trombositoz ile sonuçlanan megakaryosit çoğalmasına neden olurlar (10,108).

2.4. Yeni Bir Biyobelirteç olarak NLR ve PLR

Periferik kandaki nötrofili, lenfopeni, trombositoz gibi değişiklikler, sistemik inflamasyona yanıt olarak değerlendirilmiştir (6).

Son zamanlarda, NLR ve PLR dahil olmak üzere çok sayıda belirteç ve hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtın temsilcisi olarak kullanılmıştır (109). Bazı çalışmalar, yüksek NLR veya PLR değerlerinin çeşitli kanserlerde önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (11, 12,110-113)

Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olur. Preoperatif NLR'nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (12). NLR akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süresiyle orantılı olduğu saptanmıştır (114,115).

Benzer şekilde kronik obstrüktif akciğer hastalığında da NLR'nin atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, NLR prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir (116,117). Yine meme, prostat gibi birçok malignite grubu ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır (118,119).

Dolaşımda artmış nötrofil sayısı ve azalmış lenfosit sayısının gelecek kardiyovasküler olaylar için risk göstergesi olduğu bulunmuştur (13). Bazı güncel çalışmalarda, PLR'nin majör olumsuz kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14). Nötrofili, akut myokard infarktüsü ile başvuran hastalarda, akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak rölatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (15,16).

NLR'nin diabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, ülseratif kolit ve inflamatuvar artritler gibi sistemik veya lokal inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı patolojilerde tanısal değere sahiptir (120).

PLR, inflamasyonun daha hassas bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Kötü prognoz ve artmış trombositler veya bunların lenfositlere oranındaki yükseklik, kanserli hücrelerinin neden olduğu iltihabik bir süreç yoluyla açıklanabilir. Trombositoz, bazı kanserlerde negatif prognostik faktör olarak kabul edilmiştir

(121,122). Öte yandan, lenfositler de, tümör gelişimini önlemede ve immun gözetimde büyük bir rol oynar (96). Kansere ilişkili inflamasyon, düzenleyici T hücreleri ve kemokin aktivasyonunun desteğiyle tümör büyümesi ve metastaz ile sonuçlanan, anti-tümör bağışıklığın baskılanmasına neden olur. Meme kanseri ve melanomda, tümörle infiltre lenfositlerin önemli bir prognostik faktör olduğu, yüksek seviyelerin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (123,124). Buna ek olarak, lenfositopeninin, pankreas kanseri ve diğer mide-bağırsak hastalığı olan hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (125,126).

Sonuç olarak, trombosit sayısı, sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olabilecek bir başka hematolojik parametre olup artmış PLR, pankreas ve kolorektal kanserlerde azalmış sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (11,12).

Yine PLR'nin hepatoselüler kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi birçok kanserde prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (127). Meme, over gibi kanserler için de bir prognoz faktörü olarak kullanılmaktadır (128).

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

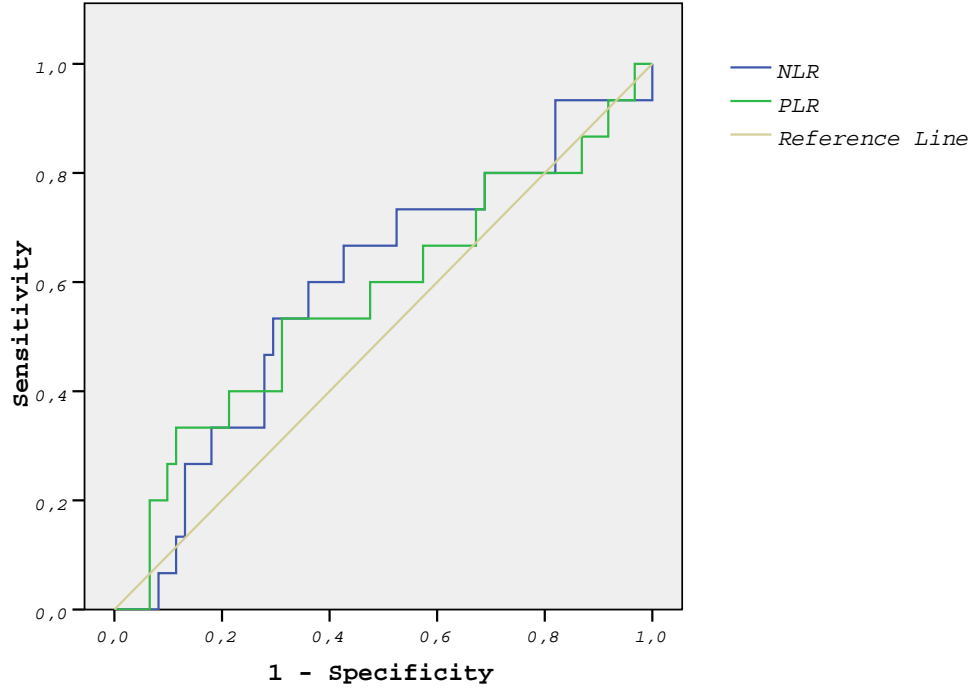
Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi ve Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği 2005-2015 yılları arasında GİST tanısıyla takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı. Tüm verilerine ulaşılan hastaların değerlendirmeye alınması düşünüldü. Serum nötrofil, lökosit, platelet değerlerinde artışa neden olabilecek eşlik eden enfeksiyonu, hematolojik hastalığı, romatolojik hastalığı vs. olan olguların çalışma dışı bırakılması kararlaştırıldı. Tüm hastaların tanı anındaki nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, operasyon tarihi, metastaz durumu, patolojik bulgular, aldığı tedavi, tedaviye yanıt, ,nüks/progresyon tarihi kaydedildi. Nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının prognostik faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağı ve hastalığın şiddeti ile korelasyonunun değerlendirilmesi planlandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, 'SPSS 21,0 for Windows' paket programı kullanılarak yapıldı. Genel sağkalım (GSK); tanı anından ölüme kadar geçen süre, hastalısız sağkalım (HSK); operasyon tarihinden, ilk lokal ve/veya uzak reküransın tespit edildiği tarihe veya takibe gelmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım (PSK); tanı anında metastatik olan hastalarda ilk progresyonun tespit edildiği tarihe ve takibe gelmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Gruplar arası oranların karşılaştırılması için 'Pearson ki-kare testi', sağkalım analizlerinde 'Kaplan-Meier metodu' kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank ile karşılaştırıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların tanı anındaki hemogramları baz alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ve platelet sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı. Roc eğrisine göre cut off değeri belirlendi. NLR için cut off değeri 2,88 olarak saptandı. PLR için cut off değeri 157 olarak saptandı. Tüm hastalar, NLR ve PLR cut off değerlerine göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı.

ROC Curve



NLR için belirlenen cut off değeri: 2,88

PLR için belirlenen cut off değeri: 157

Resim 1. Roc eğrisi

4- SONUÇLAR

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği ve Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği’de 2005-2015 yılları arasında GİST tanısıyla takip edilen tüm verilerine ulaşılan 76 hasta alındı. Bu hastaların 34’ü tanı anında metastatik hasta idi. Metastatik olarak tanı alan hastalara ilk sıra tedavi olarak İmatinib verilmişti. Metastatik olmayan 42 hastaya ise cerrahi tedavi sonrası adjuvan olarak İmatinib tedavisi verilmişti. Çalışmamıza dahil edilen olgular tanı anında metastatik olan hastalar ile metastatik olmayıp adjuvan tedavi alan lokal evre hastalar şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Hastaların genel özellikleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri

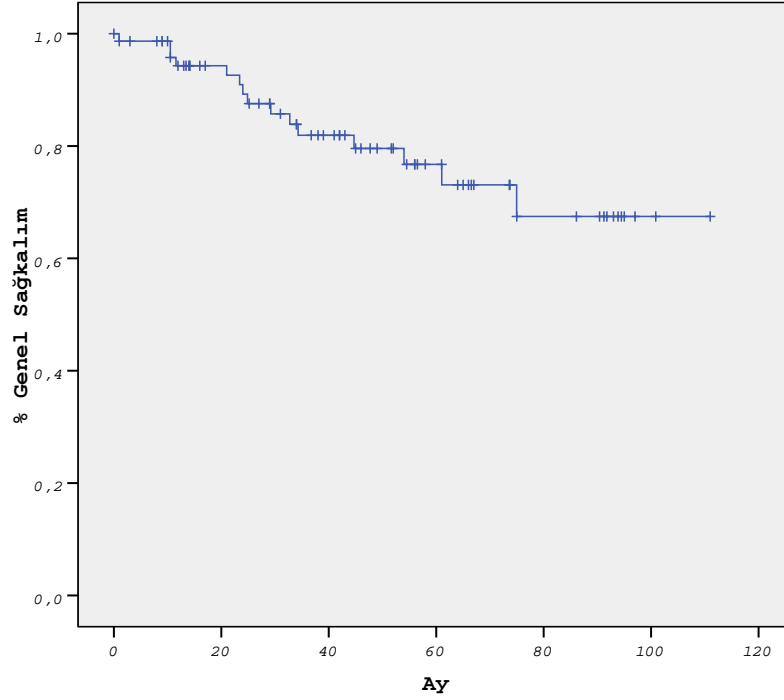
Özellikler	Hasta sayısı (n=76)	%
Cins		
Kadın	36	47,4
Erkek	40	52,6
Hastalık durumu		
Metastatik	34	44,7
Adjuvan	42	55,3
Risk Grubu		
Çok düşük	10	13,2
Düşük	11	14,5
Orta	4	5,3
Yüksek	39	51,3
Bilinmeyen	12	15,8
Tümör çapı		
≤10 cm	42	55,3
>10 cm	31	40,8
Bilinmeyen	3	3,9
Mitoz sayısı		
≤5/50 BBA	32	42,1
>5/50 BBA	35	46,1
Bilinmeyen	9	11,8
Tümör yeri		
Mide	33	43,4
Mide dışı	43	56,6
Exitus		
Evet	15	19,7
Hayır	61	80,3
NLR		
Düşük	42	55,3
Yüksek	34	44,7
PLR		
Düşük	40	52,6
Yüksek	36	47,4

4.1. Tüm Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların genel sağkalım analizi yapıldı. Tüm hastaların sağkalım analizinde GSK $87,7 \pm 5,17$ ay olarak saptandı (Tablo 3, Resim 2).

Tablo 3. Hastaların ortalama genel sağkalım verileri

Tüm hastalar	GSK	N
	$87,7 \pm 5,17$	76

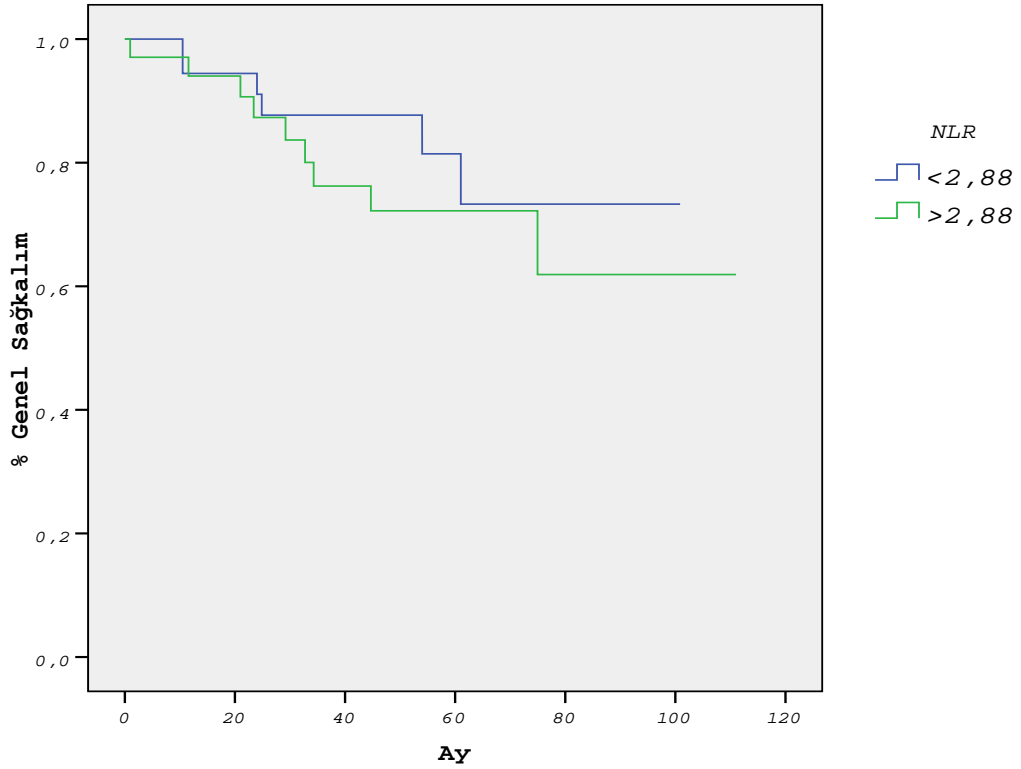


Resim 2. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi

Tüm hastaların ortalama genel sağkalımı üzerine NLR etkisi incelendi. NLR düşük olan grupta GSK $84,5 \pm 5,94$ ay, NLR yüksek olan grupta GSK $83,6 \pm 7,58$ ay olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.420$) (Tablo 4, Resim 3).

Tablo 4. Tüm hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi

Gruplar		p
GSK	Yüksek NLR	Düşük NLR
	(>2,88)	(<2,88)
	(n=34)	(n=42)
	83,6 ± 7,58	84,5 ± 5,94

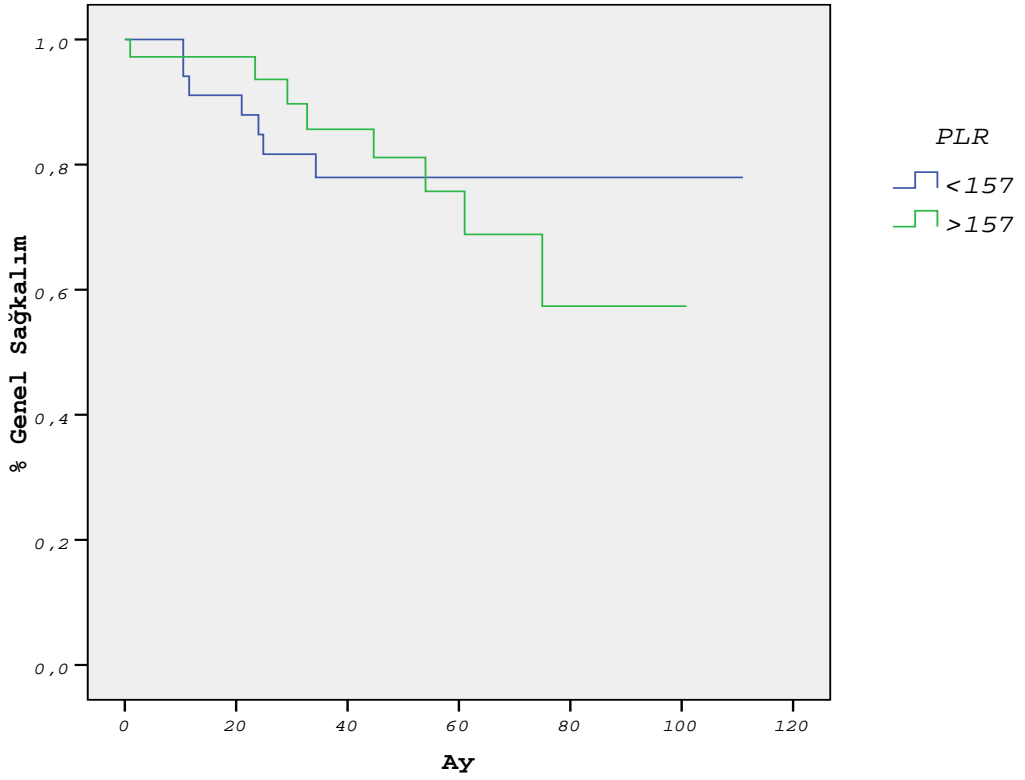


Resim 3. Tüm hastaların NLR'ye göre genel sağkalım eğrisi

Tüm hastaların ortalama genel sağkalımı üzerine diğer parametre olan PLR etkisi incelendi. PLR düşük olan grupta GSK 90,6±6,72 ay, PLR yüksek olan grupta GSK 78,9±6,32 ay olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0,787$) (Tablo 5, Resim 4).

Tablo 5. Tüm hastaların genel sağkalımı üzerine PLR etkisi

Gruplar		P	
GSK	Yüksek PLR	Düşük PLR	
	(>157)	(<157)	
	(n=36)	(n=40)	
	78,9 ± 6,32	90,6 ± 6,72	0,787



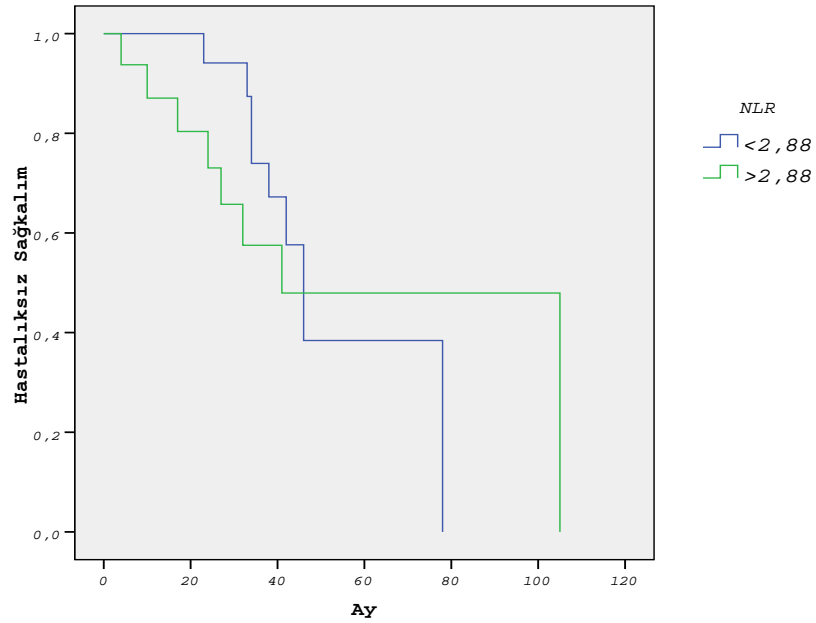
Resim 4. Tüm hastaların PLR'ye göre genel sağkalım eğrisi

4.2. Adjuvan Tedavi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Adjuvan tedavi alan hasta grubunda ortalama genel sağkalım $101,1 \pm 5,41$ ay olarak hesaplandı. Bu hasta grubunun hastalıksız sağkalım analizi yapıldı. HSK süresi de $59,2 \pm 7,93$ ay olarak hesaplandı. Hastaların hastalıksız sağkalımı üzerine NLR ve PLR etkisi incelendi. NLR düşük olan grupta HSK $53,5 \pm 7,31$ ay, NLR yüksek olan grupta $62,6 \pm 12,2$ ay; PLR düşük olan grupta HSK $61,4 \pm 9,48$ ay, PLR yüksek olan grupta $44,8 \pm 6,05$ ay olarak saptandı. NLR ve PLR'ye göre ayrı ayrı yapılan incelemelerde her iki parametrede de gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 6,7; Resim 5,6).

Tablo 6. Adjuvan tedavi alan hastalarda HSK üzerine NLR etkisi

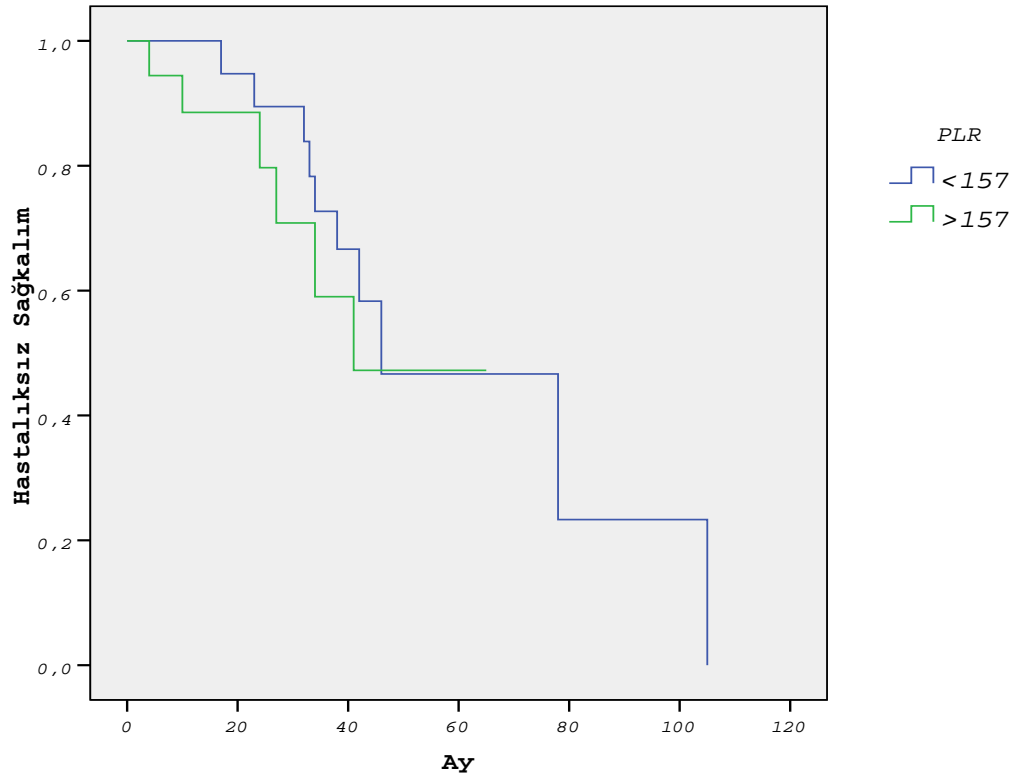
Gruplar		P
HSK	Yüksek NLR	Düşük NLR
	(>2,88)	(<2,88)
	(n= 16)	(n= 26)
	62,6 ± 12,2	53,5 ± 7,31



Resim 5. Adjuvan tedavi alan hastalarda NLR'ye göre ortalama HSK eğrisi

Tablo 7. Adjuvan tedavi alan hastalarda HSK üzerine PLR etkisi

HSK	Gruplar		P
	Yüksek PLR	Düşük PLR	
	(>157)	(<157)	
	(n=18)	(n=24)	
	44,8 ± 6,05	61,4 ± 9,48	0.481



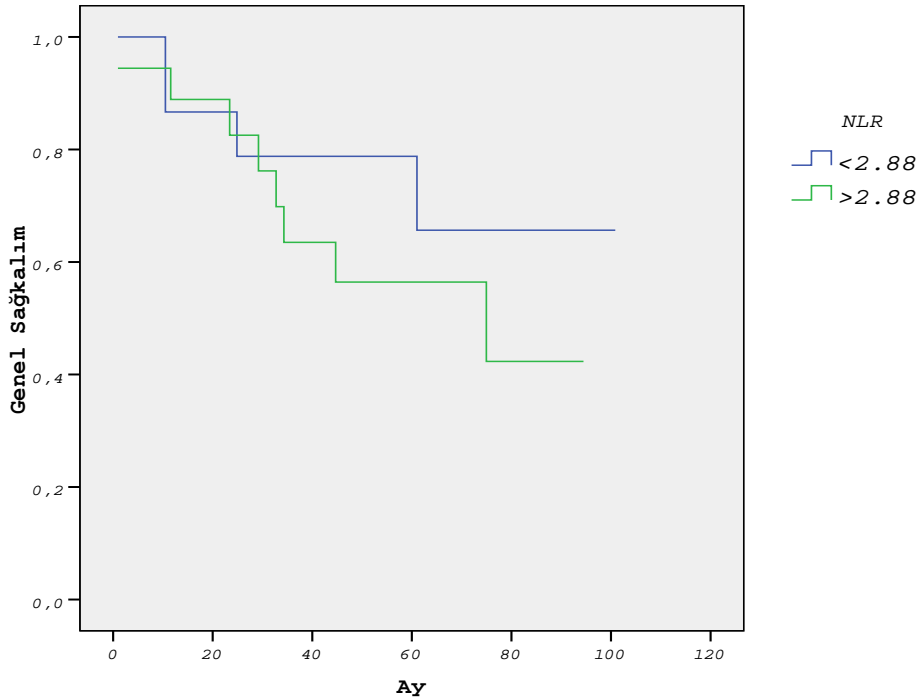
Resim 6. Adjuvan tedavi alan hastalarda PLR'ye göre ortalama HSK eğrisi

4.3. Metastatik Hastaların Değerlendirilmesi

Tanı anında metastatik olan hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi incelendi. Baştan metastatik olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım $70,3 \pm 6,87$ ay olduğu görüldü. NLR düşük olan grupta $77,5 \pm 9,8$ ay, NLR yüksek olan grupta ise $62 \pm 8,43$ ay olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0.380$) (Tablo 8, Resim 7).

Tablo 8. Metastatik hastalarda ortalama genel sağkalım üzerine NLR etkisi

GSK	Gruplar		P
	Yüksek NLR	Düşük NLR	
	(>2,88)	(<2,88)	
	(n=18)	(n=16)	
	$62 \pm 8,43$	$77,5 \pm 9,8$	0.380

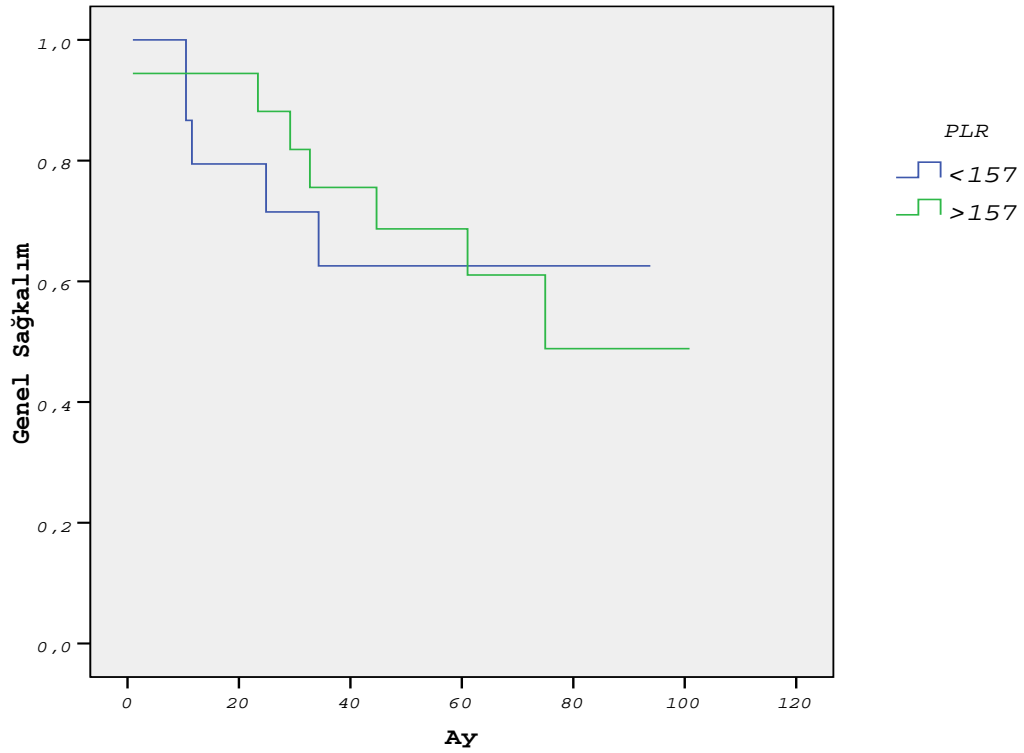


Resim 7. Metastatik hastalarda NLR'ye göre GSK eğrisi

Metastatik hasta grubunun genel sağkalımı üzerine PLR etkisi incelendiğinde, PLR düşük olan grupta ortalama genel sağkalım $65,9 \pm 10,02$ ay, PLR yüksek olan grupta $71,5 \pm 8,57$ ay olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. ($p=0.904$) (Tablo 9, Resim 8).

Tablo 9. Metastatik hastalarda ortalama GSK üzerine PLR etkisi

GSK	Gruplar		P
	Yüksek PLR	Düşük PLR	
	(>157,01)	(<157,01)	
	($n= 18$)	($n=16$)	
	$71,5 \pm 8,57$	$65,9 \pm 10,02$	0.904

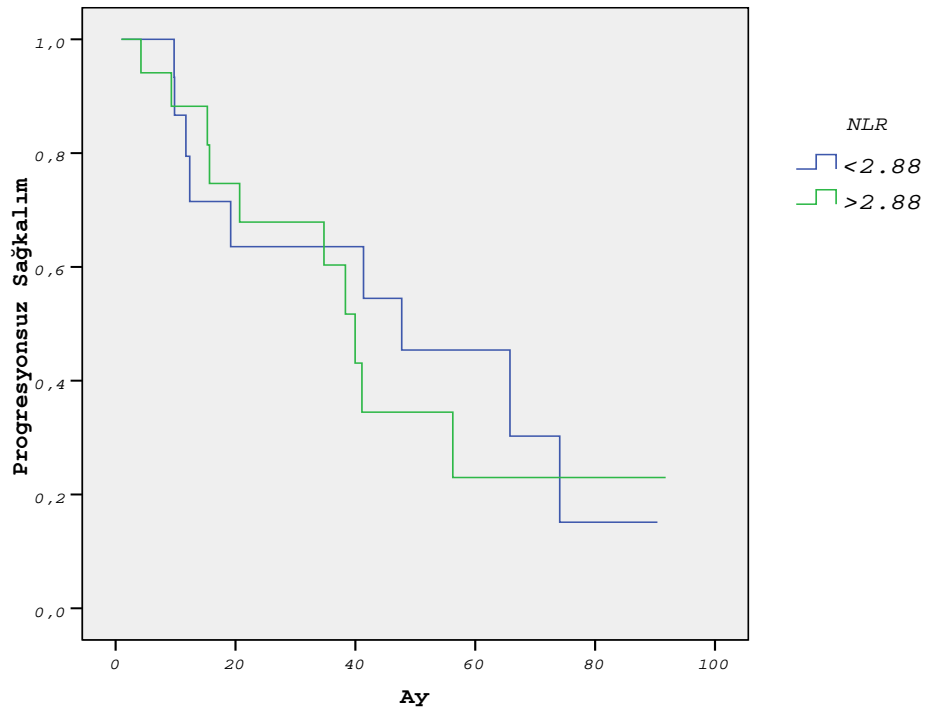


Resim 8. Metastatik hastalarda PLR'ye göre GSK eğrisi

Tanı anında metastatik olan hastaların progresyonsuz sağkalım analizi yapıldı. Tüm metastatik hasta grubunun ortalama PSK süresi $45,8 \pm 5,82$ ay olarak hesaplandı. Bu hastaların progresyonsuz sağkalımı üzerine NLR ve PLR etkisi incelendi. NLR düşük olan grupta PSK $47,6 \pm 8,44$ ay, NLR yüksek olan grupta $44,7 \pm 8,13$ ay; PLR düşük olan grupta PSK $55 \pm 8,65$ ay, PLR yüksek olan grupta $39,2 \pm 6,97$ ay olarak saptandı. NLR ve PLR'ye göre ayrı ayrı yapılan incelemede her iki parametrede de gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 10, Resim 9).

Tablo 10. Metastatik hastalarda ortalama PSK üzerine NLR etkisi

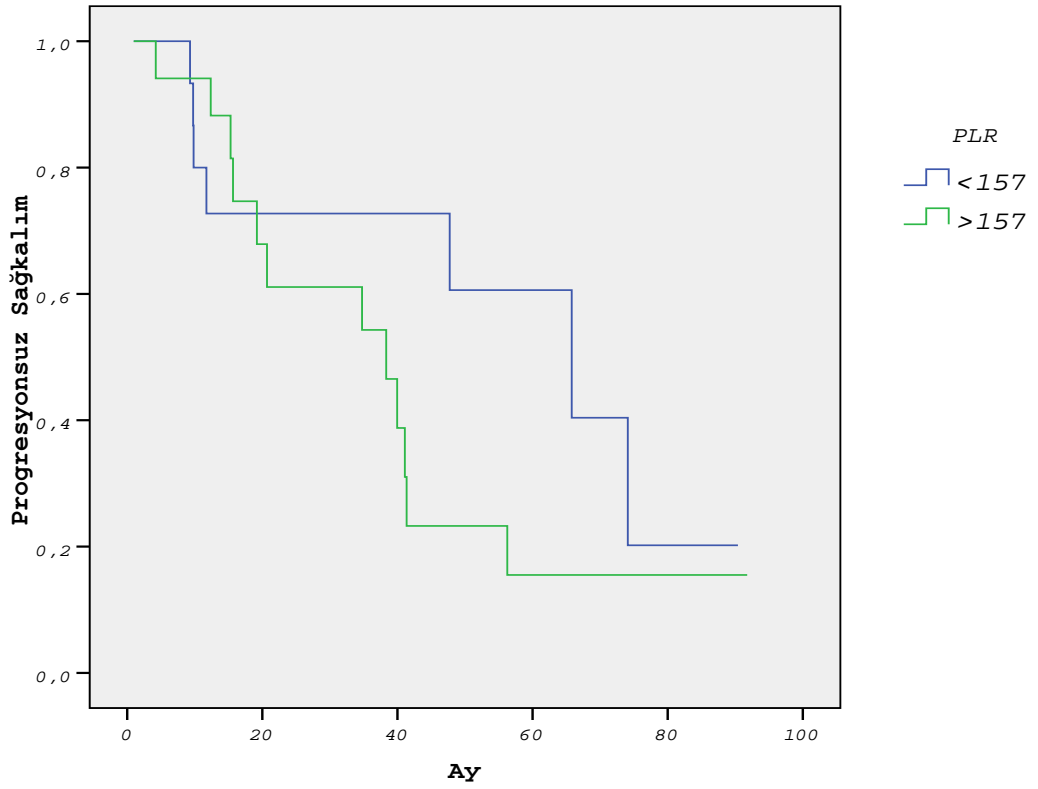
GSK	Gruplar		P
	Yüksek NLR	Düşük NLR	
	(>2,88)	(<2,88)	
	(n=18)	(n=16)	
	$44,7 \pm 8,13$	$47,6 \pm 8,44$	0.694



Resim 9. Metastatik hastalarda NLR'ye göre PSK eğrisi

Tablo 11. Metastatik hastalarda ortalama PSK üzerine PLR etkisi

Gruplar		P
GSK	Yüksek PLR	Düşük PLR
	(>157)	(<157)
	(n=18)	(n=16)
	39,2 ± 6,97	55 ± 8,65



Resim 10. Metastatik hastalarda PLR'ye göre PSK eğrisi

5-TARTIŞMA

Çalışmamızda, GİST hastalarında bazal NLR ve PLR'nin prognostik değerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan analizler sonucunda tüm hastalar değerlendirildiğinde, bazal NLR ve PLR'nin yüksek değerlerinin (NLR>2,88, PLR>157) azalmış ortalama genel sağkalımla ilişkili olduğu saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Adjuvan tedavi alan hasta grubu incelendiğinde bazal NLR'nin artmış değerlerinde, NLR düşük olan gruba göre yüksek hastaliksız sağkalım saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Aynı grupta PLR'nin yüksek değerlerinde ise HSK'ın daha kısa olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır. Metastatik hasta grubu incelendiğinde ise, yüksek NLR değerleri ile azalmış ortalama genel sağkalımın ilişkili olduğu görülmüştür. Fakat PLR ile GSK ilişkisi incelendiğinde, PLR'nin artmış değerlerinde genel sağkalımın daha uzun olduğu saptanmıştır ancak her iki incelemede de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı hasta grubunda NLR ve PLR'nin PSK üzerine öngörücü etkisi de incelenmiş, NLR ve PLR'nin yüksek değerleri ile kısa PSK'ın ilişkili olduğu, ancak öngördüğü progresyonsuz sağkalım avantajının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Gastrointestinal stromal tümörlerin doğal seyirinde immün cevabın rolü giderek belirginleşmektedir. Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Balachandran ve ark. , GİST'lerde intratümöral T hücre immün cevabının uyarıldığını göstermiştir (129). T hücre fonksiyonlarının bozulmasına bağlı gelişen genel immün yanıtta yetersizlik, tümör spesifik yanıtı da azaltabilir. Bu mekanizma, İmatinib tedavisinde duyarlılık açısından önemlidir. İnflamasyon hücreleri, aynı zamanda anjiogenezisi, tümör büyümesini ve metastaz gelişimini de indüklemektedir (130).

Gastrointestinal stromal tümörlerde prognozun operasyon öncesi tahmin edilmesi, postoperatif sağkalım hakkında fikir sahibi olmak yanında aynı zamanda adjuvan tedavinin belirlenmesi açısından da önemlidir. Günümüzde adjuvan İmatinib tedavisi, yüksek riskli hastalara verilmektedir. Çalışmamızda, GİST'lerde genel sağkalım veya hastaliksız sağkalımla ilişkili olabilecek yol gösterici, aynı zamanda, ucuz, kolay bakılabilen, noninvaziv yeni bir kriter tespit etmeyi amaçladık. Böylece,

lokal veya metastatik hastalıkta tümör hakkında fikir sahibi olarak hastanın tedavi planını belirlemeye yardımcı olabileceğini düşündük.

Kanser ile inflamasyonun ilişkisi, çoğu kanser türünde sağkalım ve hastalığın progresyonunun belirlenmesinde önem kazanmıştır (131). Sistemik inflamatuvar cevap, periferik kandaki beyaz küre ve trombosit miktarında değişimler ve özellikle rölatif lenfositopeni ile birlikte gelişen nötrofili tablosuyla ilişkilidir. Buna dayanarak bazı kanserlerde NLR ve PLR'nin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (132,133).

Literatürde, NLR' nin meme, over, renal hücreli kanser, kolorektal gibi birçok kanser türünde anlamlı prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (18, 114, 134,135).

Dirican ve arkadaşları, 23 metastatik renal hücreli kanser hastası üzerinde NLR ve PLR 'nin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada NLR cut-off değeri 3 olarak alınmış, NLR>3 olan grupta genel sağkalım 17 ay, NLR<3 olan grupta 27 ay olarak saptanmıştır (p<0,001, p=0,043). Aynı hasta grubunda progresyonsuz sağkalım değerlendirildiğinde ise NLR yüksek olan grupta 3 ay, düşük olan grupta ise 6,9 ay olarak saptanmış (p=0,012, p=0,001) ve sonuç olarak NLR'nin metastatik renal hücreli kanserde anlamlı bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür (134).

Özyalvaçlı ve arkadaşları, 120 meme kanserli ve 50 benign proliferatif meme hastalığı olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, preoperatif yüksek NLR oranının malign olguları tahmin etmede yüksek prediktif değeri olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda NLR oranının meme kanseri hastalarında anlamlı prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada, Roc analizi ile NLR cut off değeri 2,96 olarak belirlenmiş, yüksek NLR değerlerinin kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (135).

NLR değerlerinin kolorektal kanserlerde de prediktif etkisi araştırılmış olup Halazun ve arkadaşlarının yaptıkları 440 metastatik kolorektal kanser hastasını içeren retrospektif bir çalışmada sonuçlar değerlendirilmiştir. NLR yüksek olan grubun artmış nüks ve ölüm riski ile birlikte olduğu saptanmıştır (114).

PLR'nin prediktif değeri ile ilgili yapılan çalışmalarda, over, kolorektal, özofagus, pankreas ve endometrium kanseri gibi malignitelerde de yüksek PLR değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12, 111, 128,136-141).

Over kanseri ile ilgili 2011 yılında literatürde ilk kez Asher ve arkadaşları, PLR'nin genel sağkalım üzerine etkisini araştırmışlardır. Preoperatif 235 over kanserli hastayı kapsayan bu çalışmada, $PLR < 300$ olan hastalarda medyan genel sağkalım 37,4 ay; $PLR > 300$ üstünde olan grupta ise 14,5 ay olarak saptamış ve istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı görülmüştür ($p=0,03$) (111). Ardından 2012 yılında Bangkok'ta Raungkawmanee ve arkadaşları, 166 over kanserli hastada progresyonsuz ve genel sağkalım zerine NLR ve PLR etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada da yüksek PLR değerleri ile azalmış genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüş ($p=0,003$) ve NLR'ye göre PLR'nin daha prediktif bir değer ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu düşünülmüştür (139).

Smith ve arkadaşlarının, pankreatoduodonektomi planlanan 110 hastada preoperatif olarak belirlenen yüksek PLR değerlerinde genel sağkalım 13,7 ay; düşük PLR olan grupta ise 19,7 ay olarak bulunmuştur. ($p=0,006$) Bu çalışmaya göre pankreatik adenokarsinomlu hastalarda yüksek PLR ile ilgili azalmış genel sağkalımın saptanmasıyla, PLR'nin bağımsız bir prognostik indeks olduğu öne çıkarılmıştır (136).

Literatürü incelediğimizde, bu konuda GİST ile ilgili yapılan çok az çalışmaya rastladık. Bunlardan biri olan, Perez ve arkadaşlarının 335 lokal evre GİST hastasında yaptıkları çalışmada, NLR'nin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi incelenmiş ve yüksek NLR ($>2,7$) değerlerine sahip olan hastaların kısa HSK ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada daha öncesinde adjuvan İmatinib alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, yüksek ve düşük NLR, medyan değere göre (2,7) tanımlanmıştır. Hasta grupları karşılaştırıldığında, 1 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım, düşük NLR olan grupta %98 ve %91, yüksek NLR olan grupta %89 ve %76 olarak saptanmış ($p=0,003$) ve NLR'nin hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu ortaya konmuştur (142).

GİST ile ilgili 2015 yılında yayınlanan Racz ve arkadaşlarının, daha önce tedavi almamış olan 93 lokal evre hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yüksek PLR (≥ 245) değerlerinin azalmış sağkalımla ilişkili olduğu ve kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği öne sürülürken, yüksek NLR ($> 2,04$) değerleri ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,197$).⁽¹⁾ Çalışmada yüksek ve düşük NLR ve PLR ayrımı için optimum eşik değerler, hasta kohortundan verilere dayalı bir özyinelemeli bölümlenme yöntemi (RPA) kullanılarak hesaplanmıştır. Buna göre PLR ≥ 245 olan grupta 5 yıllık hastaliksız sağkalım %57, PLR < 245 grupta ise % 84 olarak saptanmıştır. Sonuçlara göre, PLR'nin prediktif değerinin önemi vurgulanmıştır. Bununla birlikte, NLR ve HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmaması, optimum eşik değeri belirlemek için kullanılan yöntemin, literatüre göre daha düşük bir değer saptaması (2,04), daha küçük bir örneklem büyüklüğü ve adjuvan İmatinib alan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi sonucu olumlu demografik tümör profiline sahip bir hasta kohortu oluşmuş olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (143).

Biz de bu çalışmamızda, Roc analizi ile belirlediğimiz cut off değerine göre yüksek NLR ($> 2,88$) ve PLR (> 157) değerlerinde tüm hasta grubunda azalmış genel sağkalım süresi saptadık. Lokal evre hastalarda yüksek PLR değerlerinde azalmış HSK ve metastatik hasta grubunda yüksek NLR için azalmış HSK süreleri olduğunu gördük. Progresyonsuz sağkalımın ise hem yüksek NLR hem yüksek PLR'ye sahip grupta azalmış olduğunu gördük. Ancak bulduğumuz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif tasarımı ve hasta sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır. Daha çok sayıda GİST hastasında ayrıntılı iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. NLR ve PLR'yi ölçmek kolay olmasına rağmen, kanların toplanması sırasında aktif enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, sigara ya da stres gibi durumların bu değerler üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde yapılan çalışmalarda da NLR ve PLR değeri genel olarak aynı yöntemle belirlenmiş olup, çalışmalarda alınan NLR 2-5 ve PLR ise genellikle 100-300 arasında değişmektedir. PLR ve NLR için saptadığımız eşik değerlerin doğru değerler olup olmadığı, yüksek ve düşük NLR ve PLR ayrımı için kullanılan yöntemin uygun olup olmadığı daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Sonuç olarak, periferik kan örnekleme si rutin olarak kullanılan bir prosedürdür ve numuneler hastalardan kolayca elde edilir. Bahsettiğimiz sınırlamalar dikkate alınarak, her ne kadar daha fazla doğrulama gerekli olmasına rağmen, sonuçlarımız tedavi öncesi artan NLR ve PLR düzeylerinin, metastatik ve lokal evre GİST hastalarında bağımsız bir prognostik faktörü temsil edebileceğinin ipuçlarını vermektedir.

STROMAL TÜMÖRLERDE NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

ÖZET

Üzgeç Güller, P. (2015). Gastrointestinal stromal tümörlerde nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının prognostik önemi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi. İzmir.

Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Gastrointestinal stromal tümörlerin doğal seyride immün cevabın rolü giderek belirginleşmektedir. Bu çalışmada, GİST'lerde, tümöre karşı geliştirilen immün yanıtın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğimiz, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranının (PLR) prognostik önemini araştırmayı hedefledik.

Çalışmaya, 2005-2015 yılları arasında GİST tanısıyla takip edilen 76 hasta alındı. Hastaların 34'ü tanı anında metastatik olup, ilk sıra tedavi olarak İmatinib almıştı. Metastatik olmayan 42 hastaya ise cerrahi tedavi sonrası adjuvan olarak İmatinib tedavisi verilmişti. Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde yüksek NLR ve PLR' nin azalmış ortalama genel sağkalım süresi (GSK) ile ilişkili olduğu saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (NLR düşük olan grupta GSK 84,5 ay; yüksek olan grupta 83,6 ay, $p=0.420$); PLR düşük olan grupta GSK 90,6 ay; yüksek olan grupta 78,9 ay, $p=0.787$). Lokal evre hastalarda yüksek PLR değerlerinde azalmış hastaliksiz sağkalım süresi (HSK) (PLR düşük olan grupta HSK 61,4 ay; yüksek olan grupta 44,8 ay, $p=0.481$), metastatik hastalarda ise yüksek NLR değerlerinde azalmış genel sağkalım süresi (NLR düşük olan grupta GSK 77,5 ay; yüksek olan grupta 62 ay, $p=0,380$) saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Metastatik hasta grubunda NLR ve PLR nin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi araştırıldığında ise yüksek NLR ve PLR değerlerinde azalmış progresyonsuz sağkalım süresi saptanmış ancak bu sonuç anlamlı bir istatistiksel fark yaratmamıştır ($p=0.694$, $p=0.198$).

Sonuç olarak, NLR ve PLR ucuz, kolay bakılabilen, noninvaziv, yol gösterici olabilecek yeni bir belirteçtir. Bazı sınırlamalar ile birlikte, her ne kadar daha fazla doğrulama gerekli olmasına rağmen, sonuçlarımız tedavi öncesi artan NLR ve PLR düzeylerinin, metastatik ve lokal evre GİST hastalarında bağımsız bir prognostik faktörü temsil edebileceğinin ipuçlarını vermektedir.

Anahtar Kelimeler: gastrointestinal stromal tümör, imatinib, c-kit protein, prognoz, immun yanıt, nötrofil/lenfosit oranı

THE PROGNOSTIC UTILITY OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE AND PLATELET/LYMPHOCYTE RATIOS IN GIST

SUMMARY

Uzgec Guller, P. (2015). The prognostic utility of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in GIST. Izmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Interior Diseases Clinic. Expertise thesis. Izmir.

The most common form of mesenchymal tumors are gastrointestinal stromal tumors. The role of immune response in the course of gastrointestinal tumors becomes more significant by gradually. In this study, we aim to research the prognostic significance of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio as indirect indicator of immune response across tumors.

The study included 76 patients with gastrointestinal stromal tumor who were monitored between 2005 and 2015. 34 of patients had metastatic tumors at the diagnose and were treated with imatinib initially. 42 of patients who had nonmetastatic tumor were treated with imatinib as adjuvant chemotherapy after surgical treatment. Increased NLR and PLR were found relevant to decreased overall survival in all patients, but not statistically significant. (OS: 84,5 months with high NLR, 83,6 months with low NLR; OS: 90,6 months with low PLR, 78,9 months with high PLR) Increased PLR was found relevant to decreased disease-free survival (DFS: 61,4months with low PLR, 44, 8 months with high PLR; $p=0.481$) in patients with local stage tumor and increased NLR was found relevant to overall survival (OS:77,5 month with low NLR, 62 months with high NLR; $p=0,380$) in patients with metastatic tumor, but not statistically significant. As exploring the relationship between high NLR, PLR and progression-free survival in patients who had metastatic tumor; decreased progression-free survival in patients with high NLR and PLR was found but not it is not statistically significant ($p=0.694$, $p=0.198$).

As a result, NLR and PLR are low-cost, non-invasive, useful indicators that might be reference. With certain limitations, the results inspite of requiring more

verification show that increased NLR and PLR before treatment might be independent prognostic factors in patients with local stage and metastatic gastrointestinal tumors.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors, imatinib, c-kit protein, prognosis, immun response, neutrophil-to-lymphocyte ratio

KAYNAKLAR

1. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184.
2. Whang EE, Ashley SW, Zinner MJ: Small intestine. In: Brunnicardi FC, Andersen DA, Billiar TR et al. (Eds), *Schwartz's Principles of Surgery*, 8. Ed., Mc Graw-Hill Comp, New York, 2005, pp:1017-1054.
3. Gupta P, Tewari M, Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor. *Surg Oncol* 2008;17:129-38.
4. Bhat T, Teli S, Rijal J et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:55-9.
5. Gary T, Pichler M, Belaj K, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One* 2013;8:e67688
6. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, Amiral J, Richter V, Wagner OF. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):857–863.
7. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869- 75.
8. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.0.
9. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
10. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, Coulocheri SA, Kyriakou DS. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(2):135–140.
11. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009;197(4):466–472.

12. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216–222.
13. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis* 2010;210(1):1-13.
14. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014 (in press).
15. Huehnergarth KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:1492-5.
16. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007;154:995-1002.
17. Kanoko M, *Oncology*, 2012;82:261-8.
18. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4.
19. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
20. Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet*. 1941;73:784–810.
21. Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology*. 2006;48(1):83–96.
22. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459–465.
23. Mazur M, Clark HB. Gastric stromal tumors. A reappraisal. *Am J Surg Pathol* 1993;7: 507- 510.
24. Laurini JA, Carter JE. Gastrointestinal stromal tumors a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134: 134-141

25. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577–580.
26. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis*. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. 130(10): p. 1466-78.
27. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen MLF, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001; 54: 96–102.
28. Chan JKC. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT). Implication of *c-kit* in genesis, and yet another of the emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 19–40.
29. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
30. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821 - 9.
31. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST Study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289 - 93.
32. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-1104 [PMID: 19303137]
33. Tan CB, Zhi W, Shahzad G, Mustacchia P. Gastrointestinal stromal tumors: a review of case reports, diagnosis, treatment, and future directions. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 595968 [PMID: 22577569]

34. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51–58.
35. Sturgeon C, Chejfec G, Espat N. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of diseases. *Surg Oncol*. 2003; 12:21-6.
36. Hirota S, Nishida T, Isozaki K, Taniguchi M ve ark. Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology* 2002;122: 1493-1499.
37. Maeyama H, Hidaka E, Ota H, Minami S ve ark. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001;120: 210-215.
38. Hirota S, Okazaki T, Kitamura Y, O'Brien P ve ark. Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the c-kit gene. *Am J Surg Pathol* 2000;24: 326-327.
39. Isozaki K, Terris B, Belghiti J, Schiffman S ve ark. Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000;157: 1581-1585.
40. Fisher C. Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumours. July. 2003.
41. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the maestro in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(26): 3239-3248.
42. Coffey RJ, Washington MK, Corless CL, Heinrich MC. Ménétrier disease and gastrointestinal stromal tumors: hyperproliferative disorders of the stomach. *J. Clin. Invest* 2007;117: 70–80.
43. Wu JJ, Rothman TP, Gershon MD. Development of the interstitial cell of cajal: Origin, Kit dependence and neuronal and nonneuronal sources of kit ligand. *J Neurosc Research* 2000;59: 384-401.
44. Rolle U, Yoneda A, Solari V, Nemeth L ve ark. Abnormalities of c-kit-positive cellular network in isolated hypoganglionozis, *J of Pediatr. Surg* 2002;37(5): 709-714.

45. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K ve ark. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23: 377-389.
46. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *British Journal of Surgery* 2003;90: 1178-1186.
47. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 52–68.
48. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24(2): 211-222.
49. Sass DA, Chopra KB, Finkelstein SD, Schauer PR. Jejunal Gastrointestinal Stromal Tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128: 214-217.
50. Sarlomo-Rikala M, Kovatich A, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728–734.
51. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol*. 2003;16(4): 366-375.
52. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM (1998) Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 28:498–504
53. Kitamura Y, Hirota S, Nishida T (1998) Molecular pathology of c-kit proto-oncogene and development of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Chir Gyn* 87:282–286
54. Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, Igarashi S, Shimamura K, Fukuda T (1994) Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma, and seminoma/dysgerminoma in humans: immunohistochemical study of formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch* 424:135–141

55. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M (2000) Immunohistochemical spectrum of GISTs of different locations and their differential diagnosis. *Mod Pathol* (in press)
56. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol* 2004;22: 3813–3825.
57. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL ve ark. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004;28: 889-894.
58. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M (1995) Gastrointestinal stromal tumors – value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19:207–216
59. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, Ma CK, Gown AM (1994) CD34-expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 2:89–93
60. Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH (1994) CD34 immunoexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses. *Histopathology* 25:469-473
61. Suster S (1996) Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 13:297–313
62. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, Greenson JK (1997) Stromal tumors of the jejunum and ileum. *Mod Pathol* 10:200–209
63. Ogrono R, Jones DV, Faruqi S, Bhutani MS. Recent advances in cell biology diagnosis and therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer Biology and Therapy* 2004;3(3):251-258.
64. Neves LRO, Oshima CTF, Artigiani-Neto R, Yanaguibashi G ve ark. Ki67 ve p53 in gastrointestinal stromal tumors-GIST. *Arq Gastroenterol* 2009;46(2): 116- 120.
65. Meara RS, Cangiarella J, Simsir A, Horton D, Eltoun I, Chhieng DC. Prediction of aggressiveness of gastrointestinal stromal tumours based on immunostaining with bcl-2, Ki- 67 and p53. *Cytopathology* 2007;18: 283–289.
66. Franquemont DW, Frierson HF (1992) Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 16:947–954

67. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13: 1134-1142.
68. P. Casali ve J. Blay, *Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts, Viganello-Lugano, 2010.
69. Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 217-233.
70. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol* 2008; 98: 588-593.
71. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) - update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 (Suppl 2): 1-29.
72. Croom KF¹, Perry CM .Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs*. 2003;63(5):513-22; discussion 523-4.
73. Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J. Pharmacology of imatinib (STI571). *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):28-36.
74. Dirnhofler S, Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. *Swiss Med Wkly* 2009;139(7-8):90-102.
75. Braconi C, Bracci R, Cellerino R. Molecular targets in Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8(5):359-66.
76. Lopes LF, Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med* 2010;14(1-2):42-50.
77. Wang WL, Conley A, Reynoso D. Mechanisms of resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(Suppl.1):S15-24.
78. Hopkins TG, Marples M, Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *Eur J Surg Oncol* 2008;34:844-50.

79. Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)—The next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010;80(5): 575-583.
80. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ ve ark. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors/GISTs in the omentum and mesentery clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;22: 1109–1118.
81. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O’Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *American Journal of Surgical Pathology* 1999;23(1):82–7.
82. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathology* 1999;30(10):1213–20.
83. Berman J, O’Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Human Pathology* 2001;32(6):578–82.
84. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *American Journal of Clinical Pathology* 1995;103(1):41–7.
85. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002;33: 669-676.
86. Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, Oda Y ve ark. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol* 2005;36: 828-837.
87. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103: 41-47.
88. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum: A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19: 71-80.
89. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN ve ark. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215: 68-77.
90. Berman J, O’Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Human Pathology* 2001;32(6):578–82.

91. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):70-83.
92. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):477-89.
93. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33: 478-483.
94. Brainard JA, Goldblum JR. Stromal tumors of jejunum and ileum: A clinicopathologic study of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21: 407-416.
95. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *J Immunol*, 2007 ; 121; 1-14.
96. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity*, 2004; 21: 137-148.
97. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F (2008) Cancer-related inflammation. *Nature* 454: 436–444.
98. Balkwill F, Mantovani A (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357: 539–545.
99. Mantovani A, Romero P, Palucka AK, Marincola FM (2008) Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet* 371: 771–783.
100. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A (2009) Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30: 1073–1081.
101. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140: 883–899
102. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost.* 1990;64:501–5.

103. Patrino R, Arpaia N, Gadaleta CD, Passantino L, Zizzo N, Misino A, et al. VEGF concentration from plasma activated platelets rich correlates with microvascular density and grading in canine mast cell tumour spontaneous model. *J Cell Mol Med*. 2008;13:555–61.
104. Gunsilius E, Petzer A, Stockhammer G, Nussbaumer W, Schumacher P, Clausen J, et al. Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood. *Oncology*. 2000;58:169–74.
105. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1373–9.
106. Bambace NM, Holmes CE (2011) The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 9: 237–249.
107. Wiesner T, Bugl S, Mayer F, Hartmann JT, Kopp HG (2010) Differential changes in platelet VEGF, Tsp, CXCL12, and CXCL4 in patients with metastatic cancer. *Clin Exp Metastasis* 27: 141–149.
108. Klinger MH, Jelkmann W (2002) Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 22: 913–922.
109. Proctor et al. 2011; Kinoshita et al. 2012; Lee et al. 2013; Hu et al. 2014; Paramanathan et al. 2014).
110. Yuan DW, Zhu K, Li K, et al. The preoperative neutrophil–lymphocyte ratio predicts recurrence and survival among patients undergoing R0 resections of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2014;110:333–40.
111. Asher V, Lee J, Innamaa A, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13:499–503.
112. Azab B, Shah N, Radbel J, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of longterm mortality in breast cancer patients. *Med Oncol* 2013;30:432.

113. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200:197–203.
114. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55-60.
115. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
116. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000;107:1511-9.
117. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta- analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
118. Jie Chen a,1 , Qiwen Deng b,1 , Yuqin Pan b , Bangshun He b , Houqun Ying c, Huiling Sun a , Xian Liu b , Shukui Wang b. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio*. 2015; 5: 502–507. Published online 2015 May 12.
119. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Santoni M, Burattini L, Bianconi M, Lacetera V, Milanese G, Cascinu S, Muzzonigro G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *Springerplus*. 2015 Jun 12;4:255.
120. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5(1):2.
121. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, et al. (2002) Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 9: 287–291.

122. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M (2005) Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 189: 278–282.
123. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, et al. (2006) Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314: 126–129.
124. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, et al. (2011) Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 1949–1955.
125. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, et al. (2006) Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas* 32: 22–28.
126. Romano F, Uggeri F, Crippa S, Di Stefano G, Scotti M, et al. (2004) Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 23: 195–200.
127. Zhou X Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis.
128. 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.
129. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (Meta-GIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247-1253.
130. Azuma T, Matayoshi Y, Odani K, Sato Y, Sato Y, Nagase Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio as an independent prognostic marker for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 337-341.
131. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70
132. 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: 215-220.

133. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15-23.
134. Dirican A., Kucukzeybek Y., Erten C., Somali I., Demir L., Can A. Ve diğ erleri. (2013) Hematologic Parameters and Prognosis of Renal Cell Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2101-2105
135. Ozyalvaçlı G., Yesil C., Kargı E., Kızıldağ B., Kilitçi A., Yılmaz F. .Diagnostic and Prognostic Importance of the Neutrophil Lymphocyte Ratio in Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 10363-10366.
136. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet–lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009;197:466–72.
137. Feng JF, Huang Y, Zhao Q, Chen QX. Clinical significance of preoperative neutrophil–lymphocyte ratio versus platelet–lymphocyte ratio in patients with small cell carcinoma of the esophagus. *Sci World J*. 2013;2013:504365.
138. Wang D, Yang JX, Cao DY, et al. Preoperative neutrophil– lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2013;6:211–6.
139. Raunkaewmanee 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.
140. Sakka N, Smith RA, Whelan P, et al. A preoperative prognostic score for resected pancreatic and periampullary neuroendocrine tumours. *Pancreatology*. 2009;9:670–6.
141. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet–lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1422–8.
142. Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, et al. Blood neutrophil-tolymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:593–9.

- 143.** Racz JM, Cleghorn MC, Jimenez MC, et al. Predictive Ability of Blood Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:2343–2350