

## Prostat biyopsisi yapılan hastalarda Gleason gruplarının tahmininde nötrofil/lenfosit oranının önemi

*Emphasis of neutrophil to lymphocyte for prediction of Gleason groups in patient who underwent prostate biopsy*

Sema Nur Ayyıldız<sup>1</sup>, Ömer Gökhan Doluoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

### Özet

**Amaç:** Biz bu çalışmada lokalize prostat kanserlerinde Gleason gruplarına göre, N/L oranları arasında önemli bir fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi yapılan ve patoloji sonucu prostat kanseri gelen hastalar retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların nötrofil/lenfosit oranları belirlendi. Yaşları, PSA değerleri ve vücut kitle indeksleri (BMI) kaydedildi. Hastalar ISUP 2014 tanımlamasına göre 5 gleason grubuna ayrıldı. Grupların N/L oranları ve diğer demografik verileri birbirleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerine uyan 86 hastanın verileri kaydedildi. Grupların N/L oranları birbirleri ile karşılaştırıldığında Grup 1'de 2.13 (0.27-9.28), grup 2'de 2.22 (0.27-1.52), grup 3'de 2.40 (1.41-6.30), grup 4'de 1.90 (0.91-2.99) ve grup 5'de 2.11 (0.27-3.62) olarak saptandı (p=0.74).

**Sonuç:** Çalışmamıza göre N/L oranının tüm Gleason gruplarında benzer olduğu saptanmıştır. N/L oranının lokalize PCa hastalarında prognostik bir faktör olup olmadığını saptamak için geniş hasta serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Gleason skor, Nötrofil lenfosit oranı, Prostat kanseri

### Abstract

**Aim:** In this study we aimed to determine the status of the neutrophil lymphocyte ratios of the new ISUP Gleason groups.

**Material and Methods:** Patients who underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and who had pathologically proven prostate cancer were evaluated retrospectively. Neutrophil / lymphocyte ratios of all patients were determined. Their age, PSA values and body mass index (BMI) were recorded. Patients were assigned to 5 Gleason groups according to ISUP 2014 definition. N / L ratios and other demographic data of the groups were compared with each other.

**Results:** Data from 86 patients meeting the study criteria were recorded. N/L ratios were found as 2.13 (0.27-9.28) in group 1, 2.22 (0.27-1.52) in group 2, 2.40 (1.41-6.30) in group 3, 1.90 (0.91-2.99) in group 4 and 2.11 (0.27-3.62) in group 5 (p=0.74).

**Conclusion:** N / L ratio was found to be similar in all Gleason groups according to present study. Prospective studies with large patient populations are needed to determine whether N / L ratio is a prognostic factor in localized PCa patients or not.

**Key Words:** Gleason score, neutrophil to lymphocyte ratio, prostate cancer

*Geliş tarihi (Submitted): 16.09.2017*

*Kabul tarihi (Accepted): 06.11.2017*

### Yazışma / Correspondence

Omer Gokhan Doluoğlu, Md

Department of Urology Clinic of  
Ankara Training and Research Hospital  
Sukriye Mahallesi Ulucanlar Caddesi  
No: 89 Postal Code: 06340 Ankara /  
Turkey

Mobile: +90 533 215 78 09

Fax: +90 312 362 49 33

E-mail: drdoluoğlu@yahoo.com.tr

## GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde en yaygın görülen ikinci kanserdir (1). Mortalite oranları günümüzde düşme eğilimindedir (2). Transrektal ultrason rehberliğinde prostat iğne biyopsisi halen daha teşhiste altın standart yöntemdir. PSA'nın kullanılması prostat kanseri teşhisinde çığır açmıştır fakat PSA organ spesifiktir, kanser spesifik değildir (3). Bundan dolayı benign prostat hiperplazisinde (BPH), prostatitiste ve diğer non-malign durumlarda da yükselebilmektedir. Gereksiz biyopsilerden kaçınmak için özellikle PSA'sı gri zonda (2-10 ng/ml) olan hastalarda teşhise yardımcı olması için PSA kinetikleri (PSA dansitesi, f/T PSA oranı, PSA velositesi vb.) kullanılmıştır (4-6). Ancak bu yardımcı testlerin de duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür. Ayrıca PSA'sı 2-10 ng/ml olan hastalarda prostat biyopsisi yapmadan önce risk değerlendirmesi için PCA 3 marker, prostat health index (PHI) ve 4K skor test artık kılavuzlar tarafından tavsiye edilmektedir (7-9). Ancak bu testler günümüzde her hastanede olmadığı için daha kolay ulaşılabilecek, ucuz yöntemlere ihtiyaç vardır.

PCa'da hastalığın nasıl bir seyir izleyeceğini önceden kestirmek zordur. Bu nedenle prognostik faktörlerin oluşturduğu nomogramlar; prognoz hakkında bilgi sahibi olmak, PCa tedavi alternatifleri arasında seçim yapmaya ve daha sonraki dönemdeki riskleri belirlemek açısından önemlidir. Bu nomogramlar PCa ile ilgili parametreleri öngörmek amacı ile sıklıkla başvurulmuş kaynaklardır. Radikal prostatektomi patolojisini öngören Partin ve PSA relapsız yaşam beklentisini öngören Kattan nomogramları, en sık kullanılan nomogramlardır (10,11). Ancak bu nomogramların kesin bir şekilde prognoz tahmini yapması beklenemez. Nomogram sonuçlarına göre olasılık verilerek prognostik yorumlar yapılabilir. Bu nomogramların yeni parametreler ile güçlendirilmesi prognostik tahminlerin gücünü arttıracaktır.

**Tablo 1:** International Society of Urological Pathology 2014 grades

Gleason Skor	ISUP Grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

N/L oranı son zamanlarda kanser ilişkili inflamasyonun yararlı bir göstergesi olarak birçok çalışmada kullanılmıştır ve değişik kanser tiplerinde kötü prognoz ile ilişkilidir (12,13). Kolayca hesaplanabilen, ucuz bir yöntemdir.

Biz bu çalışmada prostat biyopsisi yapılan ve PCa teşhisi konulan hastalarda N/L oranının Gleason gruplarının tahmininde herhangi bir rolü olup olmadığını bulmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde 2010-2015 yılları arasında transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi yapılan ve patoloji sonucu prostat Ca gelen hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma için hastane lokal etik kurul onamı alındı. Hastalar Gleason skorlarına göre 5 gruba ayrıldı (14) (Tablo 1). Tüm hastaların nötrofil/lenfosit oranları belirlendi. Yaşları, PSA değerleri ve vücut kitle indeksleri (BMI) kaydedildi. Grupların N/L oranları ve diğer demografik verileri birbirleri ile karşılaştırıldı.

Otoimmün ve inflamatuvar hastalığı olanlar, laboratuvar bulgularında bakteriyel ya da viral enfeksiyon şüphesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tam kan sayımı (hemogram) EDTA antikoagülanlı tam kan örneklerinde CELL-DYN 3700 (Abbott Park, IL 60064 USA) marka multiparametrik otomatize hematoloji analizöründe tayin edildi. Hastaların N/L oranları absolut nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı ve kaydedildi.

Venöz kan örnekleri 8-12 saat açlıktan sonra antekübital venden alındı ve iki saat içinde 4000 devir / dk 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Aynı gün total PSA ölçümleri yapıldı. Becton Dickinson (BD) Vacutainer Marka kan alma tüpleri kullanıldı. Total PSA ölçümü Abbott Architect i2000 immünoanalizöründe Abbott marka total PSA kitiyle Kemilüminesan Mikro-partikül Enzim İmmünojenik Test (CMIA) metodu kullanılarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz için PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) software programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve P-P Plot testleri kullanıldı. Devamlı

**Tablo 2:** Grupların yaş, PSA, NLR ve BMI değerlerinin karşılaştırılması

	Yaş	PSA (ng/ml)	NLR	BMI
Grup1	66 (43-83)	7.1 (36-140)	2.1 (0.2-9.5)	27.8 (21.6-36.3)
Grup2	69 (58-84)	6.8 (0.6-109)	2.2 (0.2-5.03)	27.6 (24.2-31.7)
Grup3	72 (59-82)	19.5 (0.65-99.8)	2.4 (1.4-6.3)	23.6 (17.9-28.7)
Grup4	76 (62-88)	98 (1.04-934)	1.9 (0.9-2.9)	23.9 (21.8-35)
Grup5	79 (65-86)	100 (7.3-232)	2.1 (0.2-3.6)	25.2 (19.5-27.5)
p değeri	0.002	0.006	0.74	0.03

değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 86 hastanın verileri kaydedildi. Grup 1'de 47 hasta, grup 2'de 12 hasta, grup 3'de 8 hasta, grup 4'de 9 hasta ve grup 5'de 10 hasta vardı. Grupların N/L oranları birbirleriyle karşılaştırıldığında Grup 1'de 2.13 (0.27-9.28), grup 2'de 2.22 (0.27-1.52), grup 3'de 2.40 (1.41-6.30), grup 4'de 1.90 (0.91-2.99) ve grup 5'de 2.11 (0.27-3.62) olarak saptandı ( $p=0.74$ ). Grupların diğer verileri tablo 2'de görülmektedir. Grup 1'den grup 5'e doğru gittikçe ortanca yaş değerleri artmakta idi. Yüksek Gleason skorlu hastalar daha yaşlı hastalardı ( $p=0.002$ ) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

PCa teşhisi PSA çağı ile birlikte artmıştır. Özellikle PSA'nın yaygın kullanıma girmesi ile klinik önemsiz PCa teşhisinde son üç dekatta ciddi artış olmuştur (15,16). Klinik önemsiz PCa'yı da içeren lokalize PCa'da tedavi; aktif izlemden radikal prostatektomiye kadar değişmektedir. Spektrumun bir ucunda hastaya hiç dokunmadan cerrahi müdahaleyi geciktirmek belki de hiç yapmamak varken diğer ucunda morbiditesi yüksek bir ameliyat yer almaktadır. Bu birbirinden çok farklı tedavi seçeneklerine karar verirken risk sınıflamaları kullanılmaktadır. PCa'da tedavi seçimi hastalığın evresine göre belirlenmektedir. Bu nedenle evreleme için kullandığımız parametreleri etkileyen faktörlerin bilinmesi uygun bir evreleme için gereklidir.

Lokal PCa'da hastalığın prognozunu tahmin etmek ve en uygun tedaviyi seçebilmek için çeşitli nomogram-

lar geliştirilmiştir. En sık kullanılan ve en basit olan risk sınıflandırması D'Amico ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (PSA<10 ng/dl, Gleason  $\leq 6$  -ISUP grade 1 ve T1-T2a) (17). Yüksek riskli hastalarda ise standart tedavi seçeneği radikal prostatektomidir. Prognoz açısından birbirinden oldukça farklı bu iki grubun belirlenmesinde biyopsi gleason skoru oldukça önemli rol oynamaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyon durumu solid tümörlerin prognozu ile ilişkili bulunmuştur. N/L oranı çeşitli stres uyaranlarına yanıt olarak genel immün cevap durumlarında değişir. Böbrek hücreli kanserlerde yüksek N/L oranının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,19). Bazı çalışmalarda PCa'da N/L oranının prognostik önemi gösterilmişken (20-22) aksini söyleyen çalışmalar da vardır (23,24). Uemura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cabazitaxel alan kastrasyona rezistan prostat Ca'larda yüksek N/L oranı olanlarda genel sağkalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir (25). Benzer şekilde başka bir çalışmada prostat biyopsisi ile PCa teşhisi konulan hastalarda yüksek Gleason skoruna sahip hastaların N/L oranları daha yüksek saptanmış (26). Genel olarak nötrofiller sistemik inflamasyon aktivitesinin göstergesidir. Tümör hücreleri tarafından salınan granülosit koloni stümling faktör tarafından uyarılır ve sayıları artar. Lenfositler ise tümör spesifik immün yanıtta önemli rol oynarlar. Bu yanıtın in-vivo ortamda en önemli antitümör aktivite olduğu gösterilmiştir (27). Lenfopeni olduğu zaman tümör hücreleri immün yanıtta kaçabilir ve bu da kötü prognoz ile ilişkilidir. O nedenle N/L oranı yüksekliği çalışmalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (28).

Bir çok çalışmada metabolik sendrom (MetS) ile PCa agresifliği arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bazı araştırmacılar MetS ile PCa arasında pozitif bir ilişki bulmuş-

ken değerleri ya ilişki bulamamış ya da negatif ilişki bulmuşlardır (29-31). Biz de çalışmamızda metabolik sendromun en önemli komponentlerinden biri olan BMI'yi değerlendirdik. Tande ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde daha agresif tümörlerde daha düşük BMI değeri saptadık. Yazarlar çalışmalarında metabolik sendromu olanlarda daha az agresif tümör görülmesini düşük bioavailable testosteron seviyelerine bağlamışlardır (31).

Gökçe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada aktif izlem için uygun olan fakat radikal prostatektomi yapılan hastaların N/L oranları ve Gleason skor upgrading'leri araştırılmış. N/L oranı  $\geq 2.5$  olan hastalarda  $< 2.5$  olanlara göre upgrading istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuş (32). Başka bir çalışmada ilk biyopside PCa saptanan hastaların N/L oranları BPH saptanan hastalardan yüksek bulunmuş (33).

Çalışmamızda küçük tıp merkezlerinde bile değerlendirilebilen, kolay ve ucuz bir laboratuvar değerlendirilmesi olan N/L oranını kullandık. Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak özellikle yeni ISUP Gleason gradelemesinde N/L oranının önemini araştırdık. Bizim bulgularımıza göre beş Gleason grubunda da N/L oranı benzer olarak saptandı. Özellikle daha agresif tümörlerde N/L oranının benzer çıkmasının nedeni belki de nispeten gruplardaki hasta sayısının düşüklüğü ile açıklanabilir (Tip II error).

Sonuç olarak erken evre PCa teşhisi konulan hastalarda prognozu öngörebilmek ve tedavi seçeneğine karar verebilmek için sınıflamalarda ve nomogramlarda en sık kullanılan parametreler PSA, Gleason skoru ve hastalığın T evresidir. Çalışmamıza göre N/L oranının tüm Gleason gruplarında benzer olduğu saptanmıştır. Bu konunun tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için yüksek hasta serili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136: E359-86.
2. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care* 2013; 51: 295-300.
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for

- adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-916.
4. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-20.
5. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542-7.
6. Stephan C, Lein M, Junk K et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997;79:104-9.
7. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. pii: djv095.
8. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014; 6:74-7.
9. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:8-16.
10. Partin AW, Mongold LA, Lamm DM et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-8.
11. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-71.
12. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in solid tumours: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124.
13. Ozcan C, Telli O, Ozturk E et al. The prognostic significance of preoperative leukocytosis and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients who underwent radical cystectomy for bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9 (11-12):E789-94.
14. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
15. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan

- 31;CD004720. doi:10.1002/14651858.CD004720.pub3.
16. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA* 2014 Mar 19;311:1143-9. doi: 10.1001/jama.2014.2085. Review. PubMed PMID: 24643604.
  17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
  18. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Br Med J Open* 2015;5:e006404.
  19. Ceylan C, Camtosun A, Doluoğlu OG et al. Emphasis of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-metastatic renal cell carcinoma. *Urologia*. 2014 Jan-Mar;81:51-6. doi: 10.5301/urologia.5000032.
  20. Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A et al. Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Cancer* 2014;120:3346-52.
  21. Boegemann M, Schlack K, Thomes S et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for survival outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone. *Int J Mol Sci* 2017;18.
  22. Pei XQ, He DL, Tian G et al. Prognostic factors of first-line docetaxel treatment in castration-resistant prostate cancer: roles of neutrophil-lymphocyte ratio in patients from Northwestern China. *Int Urol Nephrol* 2017;49:629-35.
  23. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patient with prostate cancer. *Springerplus* 2015;4:255.
  24. Linton A, Pond G, Clarke S, Vardy J, Galsky M, Sonpavde G. Glaskow prognostic score as a prognostic factor in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel-based chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:423-30.
  25. Uemura K, Kawahara T, Yamashita D et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts prognosis in castration-resistant prostate cancer patients who received cabazitaxel chemotherapy. *Biomed Res Int* 2017;2017:7538647.
  26. Naito H, Sugimoto M, Taketa S, Takechi Y. Clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with prostate cancer. *Hinyokika Kyo* 2017;63:63-67.
  27. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy *Ann N Y Acad Sci* 2013;1284:1-5.
  28. Nind AP, Nairn RC, Rolland JM. Lymphocyte anergy in patients with carcinoma. *Br J Cancer* 1973;28:108-117.
  29. Xiang YZ, Xiong H, Cui ZL et al. The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer, high-grade prostate cancer, advanced prostate cancer, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:9.
  30. Bebe-Dimmer JL, Dunn RL, Sarma AV, Montie JE, Cooney KA. Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. *Cancer* 2007;109:875-81.
  31. Tande AJ, Platz EA, Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2006;164:1094-1102.
  32. Gokce MI, Tangal S, Hamidi N, Suer E, Ibis MA, Beduk Y. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of Gleason score upgrading and disease upstaging in low-risk prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Can Urol Assoc J* 2016;10:383-387.
  33. Ceylan Y, Günlüsoy B, Degirmenci T et al. Neutrophil-to-lymphocyte and neutrophil-to-monocyte rates in the decision for a prostate re-biopsy in patients with a previous benign pathology and consistently 2.5-10 ng/ml PSA value. *Arch Esp Urol* 2016;69:627-635.