

# İbrutinib Kullanan Hematolojik Hasta Grubunda Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Albümin Alkale Fosfataz Oranının Prognostik Önemi: Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

## The Prognostic Significance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Albumin Alkaline Phosphatase Ratio in a Group of Hematological Patients Using Ibrutinib: Retrospective Single Center Experience

Şendağ YASLIKAYA<sup>ID</sup>, Mehmet TÜRKER<sup>ID</sup>, Mehmet Mutlu KIDI<sup>ID</sup>, Semra PAYDAŞ<sup>ID</sup>

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Geliştirilen ilaçlar ile kanserde tedavi seçenekleri de artmaktadır. Tedavilere iyi yanıt veren hastaların klinikopatolojik özelliklerine bağlı olmayacağı düşünülerek birçok prognostik faktör de geliştirilmiştir. Prognostik skorlamalarda amaç; hastaya en uygun tedaviyi seçebilmektir. Albümin-alkalen fosfataz oranı (AAPR) ilk hepatosellüler kanserle beraber birçok solid malignitelerinde prognostik indeks olarak değerlendirilmiştir. İbrutinib, B hücre reseptör sinyal yolağında rol alan bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörüdür. Biz de hematolojik hasta grubunda ibrutinib başlanmadan bakılan AAPR ve NLR ile, prognostik skorlama ile fayda görebilecek hastaları belirlemeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinden 2018-2023 tarihleri arasında hematolojik tanı ile ibrutinib tedavisi alan hastalar çalışmaya dâhil edildi. İkincil malignitesi olan, immünsuprese ajan kullanan hastalar dâhil edilmedi. Hastaların Enlil HBYS sistemi üzerinden, ibrutinib tedavisi öncesi tam kan sayımı, albümin, ALP değerleri dâhil biyokimyasal parametreleri not edildi. İbrutinib tedavisine devam eden hastalarda, tedavinin birinci ayında yanıt ve yan etki açısından serum biyokimyasal değerleri ve tam kan sayımı kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 34 hastadan, 11'i kadın, 23'ü erkekti. Yaş ortalamaları 63 idi. Hastaların 11'i kronik lenfositik lösemi (KLL), 10'u mantle hücreli lenfoma (MCL), 10'u non-Hodgkin lenfoma (NHL) oluşturmaktaydı. Hastaların çoğunluğu (%38) ikinci basamak tedavi olarak ibrutinib kullanmaktaydı. Hastaların %20.6'sında ibrutinib tedavisi başlandıktan sonra geçici lenfositoz gelişmişti. Lenfositoz gelişen ve gelişmeyen hastalarda genel sağkalım farkı bulunmaktaydı. Hastalarda AAPR median ortalama 0.41 (SD ± 0.20) saptandı. AAPR düşük ( $\leq 0.41$ ) saptanan grupta progresyonsuz sağkalımı anlamlı daha kısa bulundu ( $p=0.001$ ). Yine benzer şekilde AAPR düşük ( $\leq 0.41$ ) saptanan grupta, AAPR yüksek gruba göre anlamlı düzeyde genel sağkalımı daha kısa bulundu ( $p=0.001$ ). NLR düşük grup ( $\leq 2$ ) ile NLR yüksek grup ( $>2$ ) arasında hem genel sağkalımlar hem de hastalısız sağkalımlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamız ile literatürde ilk defa ibrutinib kullanan hematolojik hasta grubunda, prognostik önemi olan NLR ve AAPR skorlaması ile tedavi yanıtı, sağkalım ve hastalısız sağkalım ilişkisi değerlendirildi. Özellikle düşük AAPR grubunda hem sağkalımlar hem de hastalısız sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcut bulundu. Çalışmamızın bu konudaki eksikliği gidermeye çalıştığımızı düşünmekteyiz. Daha önce hiçbir hematolojik hasta grubunda, ibrutinib kullanmış

**Makale atfı:** Yaslıkaya Ş, Türker M, Kızı MM, Paydaş S. İbrutinib kullanan hematolojik hasta grubunda nötrofil/lenfosit oranı ve albümin alkale fosfataz oranının prognostik önemi: Retrospektif tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2024;8(1):20-26.

### Yazışma Adresi

Şendağ YASLIKAYA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Geliş: 29.08.2023 - Kabul: 29.03.2024

E-posta: drysendag@gmail.com

hastalarda, hem NLR hem de AAPR'nin değerlendirilmemiş olması, gelecekte kullanılabilir, ulaşımı kolay ve düşük maliyetli bir prognostik indeks olabileceğini düşündürmektedir. Hasta sayısının azlığı ve heterojen hasta gruplarının çalışmaya dâhil edilmesi çalışmamızı kısıtlayan faktörlerdir. Bu konuda daha homojen ve daha fazla sayıda hasta grupları ile çalışılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ibrutinib; albümin; lenfoma; prognostik

## ABSTRACT

**Objective:** With the development of drugs, treatment options for cancer are also increasing. Many prognostic factors have also been developed, considering that they do not depend on the clinicopathological characteristics of patients who respond well to treatments. The purpose of prognostic scoring is; is to choose the most appropriate treatment for the patient. Albumin-Alkaline phosphatase ratio (AAPR) has been evaluated as a prognostic index in many solid malignancies, including primary hepatocellular cancer. Ibrutinib is an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK), which is involved in the B cell receptor signaling pathway. We aimed to identify patients who could benefit from AAPR and NLR and prognostic scoring before starting ibrutinib in the hematological patient group.

**Patients and Methods:** Patients who received Ibrutinib treatment with a hematological diagnosis from Çukurova University Medical Oncology clinic between 2018-2023 were included in the study. Patients with secondary malignancies and those using immunosuppressive agents were not included. Biochemical parameters of the patients, including complete blood count, albumin, and ALP values, were noted before ibrutinib treatment via the Enlil HBYS system. In patients continuing ibrutinib treatment, serum biochemical values and complete blood count were recorded in the first month of treatment in terms of response and side effects.

**Results:** Of the 34 patients included in the study, 11 were women and 23 were men. Their average age was 63. Eleven of the patients had chronic lymphocytic leukemia (CLL), 10 had mantle cell lymphoma (MCL), and 10 had non-Hodgkin lymphoma (NHL). The majority of patients (38%) were using ibrutinib as second-line therapy. Transient lymphocytosis developed in 20.6% of patients after starting ibrutinib treatment. There was no difference in overall survival between patients who developed lymphocytosis and those who did not. AAPR median mean was found to be 0.41 (SD  $\pm$  0.20) in the patients. Progression-free survival was found to be significantly shorter in the group with low AAPR ( $\leq$ 0.41) ( $p=0.001$ ). Similarly, overall survival was found to be significantly shorter in the group with low AAPR ( $\leq$ 0.41) compared to the group with high AAPR ( $p=0.001$ ). There was no significant difference in both overall survival and disease-free survival between the NLR low group ( $\leq$ 2) and the NLR high group ( $>$ 2).

**Conclusion:** In our study, for the first time in the literature, the relationship between prognostic NLR and AAPR scoring and treatment response, survival and disease-free survival was evaluated in the hematological patient group using ibrutinib. A significant relationship was found between both survival and disease-free survival, especially in the low AAPR group. We think that our study tries to eliminate the deficiency in this regard. The fact that both NLR and AAPR have not been evaluated in any hematological patient group before, in patients who have used ibrutinib, suggests that it may be a usable, easily accessible and low-cost prognostic index in the future. The small number of patients and the inclusion of heterogeneous patient groups are the limiting factors of our study. In this regard, it is necessary to work with more homogeneous and larger patient groups.

**Key Words:** Ibrutinib; albumin; lymphoma; prognostic

## GİRİŞ

Enflamasyonla ilişkili prognostik göstergeler, tümör agresifliği, uygulanan tedavi yanıtı ve genel sağkalım gibi diğer birçok prognostik parametre ile ilişkilidir (1). Prognostik gösterge olarak, nötrofillerin, lenfositlerin, monositlerin, trombositlerin, albümin, C-reaktif protein (CRP) ve monositlerin sayımları ve seviyeleri gibi rutin klinikte sık kullanılan kan bazlı testlerde elde edilebilecek bir dizi kolayca ölçülebilir enflamasyon göstergesini içermektedir. Yapılan çalışmalarda, sağlıklı, geriatrik olmayan yetişkin bir popülasyonda normal nötrofil-lenfosit oranının (NLR) 0.78 ile 3.53 değerleri arasında olduğu ve prognostik belirteç olarak potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (2). Yapılan meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri gibi birçok solid malignitede yüksek NLR'nin hastalıkla ilişkili ve kötü prognostik olduğu gösterilmiştir (3-6). Yine örneğin immünoterapi alan farklı solid organ malignitelerinde de prediktif özellik olduğu vurgulanmıştır (1).

Albüminin (Alb) sadece nutrisyonel durumu yansıtmadığı, hem tedavi yanıtını hem de sistemik immün cevabı gösteren önemli bir immüno-nutrisyonel biyobelirteç

olduğu bilinmektedir (7). Alkalen fosfataz (ALP), hepatobiliyer sistem ve iskelet sisteminin önemli bir biyobelirteci- dir. Prostat kanseri, meme kanseri, multipl miyelom gibi hastalıklarda artabileceği gösterilmiş ve yüksekliği kötü bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Albümin-alkalen fosfataz oranı (AAPR), meme kanseri, hepatosellüler kanser, renal hücreli kanser gibi birçok solid malignitede kötü prognostik olduğu saptanmıştır (8-12). Bahsedilen bu prognostik indeksler dışında birçok indeks geliştirilme- ye başlanmıştır. Prognostik indekslerin kullanılmasında amaç; hastaya en uygun tedaviyi seçebilmektir. Özellikle gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde, uygulanacak tedavide en uygun hastayı bulmak bu prognostik faktörler eşliğinde, hastalarda tedavi eskalasyonu veya de-eskalasyonu ile hasta özelinde tedavi sağlayabilmektir.

Solid organ malignitelerinde sık kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen, hematolojik hastalıklarda prognostik indeksler henüz yerini bulamamıştır. Biz de çalışmamızda KLL ve farklı B hücre lenfomalı ibrutinib kullanılan hastalarda NLR ve AAPR ile tedavi yanıt ve sağkalımlarını incelemek istedik.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma öncesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onam alındı (14/07/2023 no:135). Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Medikal Onkoloji Kliniğinde Ocak 2018-Mart 2023 tarihleri arasında herhangi bir hematolojik tanı ile ibrutinib tedavisi alan hastalar dâhil edildi. Çalışmaya 18-75 yaş arası, hematolojik tanısı sebebi ile ibrutinib kullanan hastalar dâhil edildi. On sekiz yaş altı, ikincil malignitesi olan, bilinen bağ doku hastalığı öyküsü olan, steroid gibi immünsuprese ajan kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yine ALP ve albümin değerlerini etkileyecek karaciğer hastalığı, kemik patolojileri ve otoimmün hastalığı alanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların verilerine, hastanemiz kayıt sistemi (Enlil HBYS) ve hasta dosyaları taranarak ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, tanı tarihi, tedavi basamak sayısı, tedavi süresi, ibrutinib öncesi aldığı tedavi sayısı, ibrutinib kür sayısı, yanıt durumu, ilacı bırakma sebebi kaydedildi. Hastaların tümünün patolojik raporları taranarak sisteme dâhil edildi. Patoloji tarihleri tanı tarihi olarak not edildi. Hastaların Enlil HBYS sistemi üzerinden, ibrutinib tedavisi öncesi tam kan sayımı, ve albümin, ALP değerleri dâhil olacak şekilde biyokimyasal parametreleri not edildi. Veri sistemine kaydedilen laboratuvar değerleri esnasında hastane yatışı olmayan ve herhangi bir enfeksiyon tedavisi ve/veya steroid tedavisi almayan hastaların verileri not edildi. Hastaların tedavi öncesi AAPR'leri hesaplanıp kaydedildi. Yine ibrutinib tedavisine devam eden hastalarda, tedavinin birinci ayında yanıt ve yan etki açısından serum biyokimyasal parametreler (albümin, BUN, kreatin, elektrolitler gb) ile tam kan sayımı laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastalarda tedavi ile lenfosit değerlerindeki başlangıç değeri baz alınarak, birinci ay değerlerindeki değişim kaydedildi. Hastaların ibrutinib tedavisi öncesi hepatit markerları (Anti-HBs, Hbsag, Anti-HBc, Anti-HCV ve Anti-HIV) ile tedavi sonrası hepatit markerları değerlendirildi. Hastalarda hesaplanan tedavi öncesi NLR ve AAPR değerlerinin tedavi yanıtını ve sağkalım, hastalısız sağkalım ilişkisi irdelendi.

### İstatistik

2015-2020 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde ibrutinib kullanan 33 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tanımlayıcı istatistik yöntemi kullanılarak hastaların demografik verileri tablo hâline getirildi. İbrutinib tedavisinin başlangıç tarihinden progresyona kadar geçen süre progresyonsuz süre, ölüm tarihine kadar geçen süre toplam sağkalım süresi olarak değerlendirildi. Hastaların albümin/ALP oranı (AAPR) ve nötrofil/lenfosit oranları (NLR) ibrutinib tedavisi öncesi laboratuvar değerlerine göre hesaplandı. Hasta sayısının azlığı ve sansürlü verilerin olması sebebiyle ROC analizinde anlamlı cut-off değerine ulaşılamadı. Bu durumdan dolayı prognostik oranların median değerleri cut-off değerler olarak alındı. AAPR cut-off değeri 0.41, NLR cut-off değeri ise 2 olarak hesaplandı.

Cutt-off değerlerine göre progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım süreleri hesaplandı. Lenfositoya göre hastaların progresyon süreleri hasta azlığı sansürlü veri fazlalığı nedeniyle hesaplanamadı. Sağkalım sürelerini hesaplamak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Long rank analizi kullanılarak p değeri hesaplandı.  $p < 0.005$  değeri anlamlı değer olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 34 hasta dâhil edildi. Hastaların 11'i (%32.4) kadın, 23'ü (%67.6) erkekti. Hastaların 16'sı 65 yaş altı, 17'si 65 yaş ve üzerindeydi. Yaş ortalamaları 63 (ortalama 63.4,  $SS \pm 13.2$ ) idi. Hastaların 11'i (%32.4) kronik lenfositik lösemi (KLL), 10'u (%29.4) mantle hücreli lenfoma (MCL), 10'u (%29.4) non-Hodgkin lenfoma (NHL), diğerleri ise sırasıyla foliküler lenfoma (FL) (%2.9), Waldenstrom makroglobulinemisi (WM) (%2.9) ve periferik T hücreli lenfomalı (%2.9) hastalardı. Hastalarda sadece 2'si (%5.9) birinci basamak tedavi, 13'ü (%38.2) ikinci basamak, 7'si (%20.6) üçüncü basamak tedavi olarak ibrutinib kullanırken, diğer 12 hasta (%35.2) ise dört ve üstü basamak tedavi olarak uygulanmıştı. Hastalardan dokuzu hâlen ibrutinib tedavisine devam etmekteyken, 25'inde ise progresyon sebebiyle kesilmişti. Hastaların %20.6'sında ibrutinib tedavisi başlandıktan sonra geçici lenfositoz gelişirken, %79.4'ünde görülmemişti (Tablo 1). Lenfositoz gelişen ve gelişmeyen

**Tablo 1. Hastaların demografik verileri**

<b>Yaş</b>	63.4 ± 13.2
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	11 (32.4)
Erkek	23 (67.6)
<b>Tanı</b>	
KLL	11 (32.4)
NHL	10 (29.4)
MCL	10 (29.4)
Diğer	3 (8.8)
<b>İbrutinib Aldığı Basamak</b>	
1. Basamak	2 (5.9)
2. Basamak	13 (38.2)
3. Basamak	7 (20.6)
4. Basamak	6 (17.6)
5. Basamak	5 (14.7)
6. Basamak	1 (2.9)
<b>İbrutinib Son Durum</b>	
Kullanıyor	9 (26.5)
Kullanmıyor	25 (73.5)
<b>Lenfositoz Durumu</b>	
Yok	27 (79.4)
Var	7 (20.6)
<b>Progresyon Durumu</b>	
Yok	20 (58.8)
Var	14 (41.2)
<b>Güncel Durumu</b>	
Sağ	16 (47.1)
Ölen Hasta Sayısı	18 (52.9)
AAPR	0.41 ± 0.20

Tablo 2. Hasta altgruplarının OS ile değerlendirilmesi

	n= 33	OS		p
		Ortanca ± SS	Ortalama ± SS	
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	11	42 ± 5.8	38.8 ± 8.4	0.46
Erkek	22	38.2 ± 3.5	34.4 ± 10.8	
<b>Yaş Altgrup</b>				
<65	16	37 ± 4.2	34.4 ± 9.3	0.518
≥65	17	42.3 ± 5.4	43 ± 14.3	
<b>Tanı</b>				
KLL	11	34.7 ± 7.2	51.5 ± 0.2	0.019
NHL	9	10.8 ± 3.2	6.5 ± 1.6	
MCL	10	41.2 ± 1 0.9	42.4 ± 19.1	
<b>Lenfositöz Durumu</b>				
Yok	26	37.0 ± 3.8	28.7 ± 7.7	0.121
Var	7	49 ± 5.5	55.3 ± 22	
<b>AAPR</b>				
≤0.41	16	20.7 ± 3.6	18.3 ± 8.3	0.001
>0.41	17	39.4 ± 7.2	42.4 ± 7.1	
<b>NLR</b>				
≤2	17	36 ± 4.2	26.6 ± 8.3	0.285
>2	17	43 ± 5.3	43 ± 12	

NOT: Sağlıkım sonuçları 33 hasta üzerinden yapıldı.

KLL: Kronik lenfositik lösemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, MCL: Mantle hücreli lenfoma, SS: Standart sapma.

Tablo 3. Hasta altgruplarının PFS ile değerlendirilmesi

	n= 33	PFS		p
		Ortanca ± SS	Ortalama ± SS	
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	10	32.5 ± 5.7	23.9 ± 12.4	0.33
Erkek	23	25 ± 2.9	19.4 ± 2.7	
<b>Yaş Altgrup</b>				
<65	16	22.1 ± 2.6	15 ± 2.1	0.151
≥65	17	32.5 ± 4.4	23.9 ± 13.2	
<b>Tanı</b>				
KLL	11	14.7 ± 4.2	23.5 ± 4.2	0.042
NHL	9	5.8 ± 4.2	4.5 ± 2.9	
MCL	10	18.5 ± 5.9	21 ± 10.1	
<b>AAPR</b>				
≤0.41	16	18.6 ± 2.7	14.8 ± 0.5	0.001
>0.41	17	37.8 ± 4.2	39.3 ± 7.4	
<b>NLR</b>				
≤2	17	26 ± 3.9	18.6 ± 5.8	0.818
>2	17	28.5 ± 3.9	21.7 ± 4.5	

NOT: Sağlıkım sonuçları 33 hasta üzerinden yapıldı.

KLL: Kronik lenfositik lösemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, MCL: Mantle hücreli lenfoma, SS: Standart sapma.

hastalarda genel sağlıkım farkı bulunmamaktaydı (Tablo 2). Kadınlarda ve erkeklerde sağlıkım ve hastalısız sağlıkım açısından fark saptanmadı ( $p= 0.46$ ,  $p= 0.33$ ) (Tablo 2, Tablo 3). Yine benzer şekilde 65 yaş altı ve 65 yaş üstü hasta subgruplarında da hem sağlıkım hem de hastalısız sağlıkım açısından numerik olarak fark tespit edilmiş olsa da istatistikî fark saptanmadı ( $p= 0.518$ ,  $p= 0.151$ ). Hastalarda AAPR median ortalama 0.41 (SD ± 0.20) saptandı. AAPR düşük ( $\leq 0.41$ ) saptanan grupta progresyonsuz sağlıkımı anlamlı daha kısa bulundu ( $p= 0.001$ ). Yine

benzer şekilde AAPR düşük ( $\leq 0.41$ ) saptanan grupta, AAPR yüksek gruba göre anlamlı düzeyde genel sağlıkımı daha kısa bulundu ( $p= 0.001$ ). NLR düşük grup ( $\leq 2$ ) ile NLR yüksek grup ( $> 2$ ) arasında hem genel sağlıkım hem de hastalısız sağlıkım arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.285$ ,  $p= 0.818$ ) (Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir). İbrutinib kullanan KLL, NHL ve MCL hastalarında genel sağlıkımları anlamlıydı. İbrutinib kullanım süreleri değerlendirildiğinde; ortalama kullanım süresi 16 ay kadardı. Hastalarda en uzun süre ibrutinib kullanımı 48 ay olup,

hâlen devam etmekteydi. Tablo 1'de demografik veriler sunulmuştur.

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda ibrutinib tedavisi alan farklı hematolojik hasta gruplarında, NLR ve AAPR prognostik indeksler ile tedavi yanıtı, sağkalım ve hastalısız sağkalım ilişkisi değerlendirildi. Çalışmamız literatürde ilk defa yapılmış olup, özellikle hematolojik hasta grubunda prognostik indekslerin kullanımına ışık tutmuştur. İbrutinib kullanılan hastalarda tedavi öncesi AAPR oranı düşük tespit edilen grupta hem sağkalım hem de hastalısız sağkalım anlamlı şekilde kısa tespit edildi. Çalışmamızda AAPR düşük saptanan hastaların daha kötü prognozlu olduğu gösterildi. Çalışmamız literatürdeki hematolojik hastalardaki AAPR skorlamasının ilk örneği olması sebebi ile önemini korumaktadır.

Sistemik enflamatuvar yanıt, kanserin yedinci özelliği olarak kabul edilmektedir (6). Çeşitli sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olan mikroçevre enflamatuvar hücreleri, tümörün çoğalması, angiogenez ile metastaz kapasitesi ve uygulanan ilaçların yanıtına etki etmektedir. Kanserinin neden olduğu enflamatuvar yanıt tespitine yönelik nötrofil-lenfosit oranı, lenfosit-platelet oranı gibi farklı birçok enflamatuvar indeks kullanılmıştır. Solid organ malignitelerinde yapılan birçok çalışmada, NLR'nin birçok solid organ malignitesinde potansiyel bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (3-5,13,14). NLR ile prognoz arasındaki korelasyon tam anlamıyla çözümlenmiş olsa da ortaya atılan birkaç hipotez mevcuttur. Örneğin; nötrofillerin T hücrelerinin fonksiyonlarını baskılayabildiği, aktif nötrofillerin arginaz bir düzeyini artırarak T hücrelerinin baskılanmasına yol açabildiği ve T hücrelerinin immün baskılanmaya katkı sağlaması, ayrıca nötrofillerin matriks metalloproteinaz ekspresyonunu artırarak anjiyogenezini indüklemek ve tümör metastazını arttırmak olarak sayılabilir (15,16).

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve Hodgkin lenfoma (HL) gibi hematolojik hasta gruplarında da NLR indeksi değerlendirilmiştir. Hodgkin lenfoma ile yapılan çalışmalarda NLR'nin prognostik olduğu tespit edilmiş, özellikle NLR yüksek tespit edilen gruplarda daha kötü prognozlu ve tedavi dirençli olduğu gösterilmiştir (17,18). Yine yapılan bir başka çalışmada, servikal lenfadenopati tetkik edilen hastalarda NLR yüksek tespit edilen grupta benign nedenlere göre lenfoma tanısı alanların daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (19). DBBHL'li 530 hasta üzerinde NLR'nin prognostik önemi değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi ne genel sağkalımda ne de hastalısız sağkalımda anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır (20). Dokuz çalışmayı ve 2.000 üzerindeki hastayı içeren bir meta-analizde ise DBBHL'de NLR hem kötü genel sağka-

lımlar hem de kötü hastalısız sağkalım ile uyumlu bulunmuştu. Bizim çalışmamızda literatürde ilk defa ibrutinib ve NLR ilişkisini sorgulamış olmasına rağmen, anlamsız olmasının muhtemel sebebi değerlendirilen vaka sayısının azlığı ve heterojen grup olmasıdır.

AAPR indeksi, kanser, koroner kalp hastalığı ve akut böbrek yetmezliği ve sepsis dâhil olmak üzere çeşitli hastalıklarda prognozun önemli bir biyolojik belirteci olduğunu ortaya çıkarmıştır (21-24). 5.971 hasta, 20 kohortun dâhil edildiği bir meta-analizde AAPR'nin solid organ kanserlerinde iyi bir prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtildi (25). AAPR indeksi, birçok çalışmada solid organ malignitelerinde prognostik olduğu rüştünü kanıtlaya da hematolojik hastalıklarda değerlendirilmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamız bu alandaki eksikliği gidermek, AAPR'nin bu hasta grubunda kullanımına yol göstermektedir. Hematoloji alanında hem prediktif hem de prognostik birçok skorlama sistemi kullanılmakta olup, AAPR indeksi sadece bir çalışmada multipl miyelom hastalarında irdelenmiştir (26). Buna rağmen tek başına hem albümin hem de ALP birçok farklı hematolojik hasta grubunda değerlendirilmiş ve prognostik önemine vurgu yapılmıştır. 109 HL'li hastanın dâhil edildiği bir çalışmada ALP serum seviyesi yüksek olan hastalarda daha yüksek uluslararası prognostik indeksi (IPs), daha yüksek ektranodal tutulum ve daha düşük serum hemoglobin değerleri ile kötü prognostik olduğu gösterilmiştir (27). Hodgkin lenfoma hastalarında ALP yüksekliğinin kötü prognostik olduğunu gösteren bir başka İspanyol kökenli çalışmada ise, 10 yıllık genel sağkalımlar %70'e %42 oranında yüksek ALP seviyesi olan grupta daha düşük seyretmişti (28,29). Non-Hodgkin lenfoma hastalığı ise heterojen bir hastalık olup, her alt tip için farklı prognostik skorlamalar (R-IPi, MIPI, IPS, FLIPI) kullanılmaktadır. Ancak bu skorlamalar, sadece düşük-orta veya yüksek riskli sınıflama gibi klinik skorlama sağlar. Bu skorlamaların hesaplamalarında tümör mikroyevre ve immün yanıt dâhil edilmemektedir. Bu eksiklik basit immün-prognostik skorlamalarla giderilmeye çalışılmıştır. Örneğin; 88 foliküler lenfoma hastasının dâhil edildiği bir kohort çalışmada, tümör enflamatuvar yanıtın göstergelerinden olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve lenfosit-monosit oranı (LMR) ile sağkalım ilişkisi araştırıldı. Yüksek LMR sahip hastalarda, hem ölüm riskinde azalma hem de artmış hastalısız sağkalım (PFS) tespit edildi. Bunun aksine, yüksek NLR'ye sahip hastalar daha yüksek relaps riski ve daha kötü prognoz bildirildi (30). Primer santral DBBHL hastalarda, relaps riski açısından değerlendirilen 511 hastanın dâhil edildiği çalışmada, her ne kadar AAPR olarak değerlendirilmese de serum albümin düzeyinin düşüklüğü (<35 g/L), serum ALP seviyesinin yüksekliği (>110 U/L) bağımsız prediktif marker olarak değerlendirildi (31).

Çalışmamızın bu konudaki eksikliği gidermeye çalıştığımızı düşünmekteyiz. Daha önce hiçbir hematolojik hasta grubunda, ibrutinib kullanmış hastalarda, hem NLR hem de AAPR'nin değerlendirilmemiş olması, gelecekte kullanılabilir, ulaşımı kolay ve düşük maliyetli bir prognostik indeks olabileceğini düşündürmektedir. Hasta sayısının azlığı ve heterojen hasta gruplarının çalışmaya dâhil edilmesi çalışmamızı kısıtlayan faktörlerdir. Bu konuda daha homojen ve daha fazla sayıda hasta grupları ile çalışılması gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Çalışmamız retrospektif ve sadece 34 hasta ile heterojen grupta değerlendirilmiştir. Daha fazla hasta sayısı, çoklu merkezde ve prospektif değerlendirme daha doğru sonuçlar gösterecektir. Daha fazla hasta sayısı ve spesifik homojen hasta grubunda yapılması daha sağlıklı sonuçları gösterecektir. Ancak daha öncesinde hematolojik hasta grubunda ibrutinib ilişkisi ile prognostik indekslerin değerlendirilmemiş olması, hematologların bu konudaki farkındalığını arttıracığını düşünmekteyiz.

#### ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 14.07.2023, Karar no: 135).

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

#### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: MK; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: SP; Verilerin toplanması: MT; Makalenin yazımı: ŞY, SP; Onaylama: ŞY.

#### KAYNAKLAR

- Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):74. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0383-1>.
- Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017;10(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>.
- Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res* 2017;19(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0794-1>.
- Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita Y, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):672. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5903-y>.
- Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Adachi S, Yamamoto M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(5):607-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.003>.
- Zhou Y, Wei Q, Fan J, Cheng S, Ding W, Hua Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8252 patients. *Clinica Chimica Acta* 2018;479:181-9. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.024>.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140(6):883-99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>.
- Zhang L, Zhang H, Yue D, Wei W, Chen Y, Zhao X, et al. The prognostic value of the preoperative albumin to alkaline phosphatase ratio in patients with non-small cell lung cancer after surgery. *Thorac Cancer* 2019;10(7):1581-9. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13107>.
- Xiong JP, Long JY, Xu WY, Bian J, Huang HC, Bai Y, et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: A novel prognostic index of overall survival in cholangiocarcinoma patients after surgery. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(1):39-47. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i1.39>.
- Long ZQ, Hua X, Zhang WW, Lv SW, Deng JP, Guo L, et al. Prognostic impact of the pretreatment albumin to alkaline phosphatase ratio for nonmetastatic breast cancer patients. *Cancer Manag Res* 2019;11:4809-14. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S200759>.
- Li SJ, Lv WY, Du H, Li YJ, Zhang WB, Che GW, et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a novel prognostic indicator for patients undergoing minimally invasive lung cancer surgery: Propensity score matching analysis using a prospective database. *Int J Surg* 2019;69:32-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.07.008>.
- Xia A, Chen Y, Chen J, Pan Y, Bao L, Gao X. Prognostic value of the albumin-to-alkaline phosphatase ratio on urologic outcomes in patients with non-metastatic renal cell carcinoma following curative nephrectomy. *J Cancer* 2019;10(22):5494-503. <https://doi.org/10.7150/jca.34029>.
- Drpa G, Sutic M, Baranasic J, Jakopovic M, Samarzija M, Kukulj S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict outcome in extensive-stage small cell lung cancer. *Radio Oncol* 2020;54(4):437-46. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0054>.
- Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C, et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2012;138(6):846-54. <https://doi.org/10.1309/AJCPO46FGNXCBR>.
- Munder M, Schneider H, Luckner C, Giese T, Langhans CD, Fuentes JM, et al. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. *Blood* 2006;108(5):1627-34. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-010389>.
- Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, Marcheselli L, Cox MC, Pozzi S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: Results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol* 2017;35(4):561-6. <https://doi.org/10.1002/hon.2359>.

17. Reddy JP, Hernandez M, Gunther JR, Dabaja BS, Martin GV, Jiang W, et al. Pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are prognostic of progression in early stage classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2018;180(4):545-9. <https://doi.org/10.1111/bjh.15054>.
18. Romano A, Parrinello NL, Vetro C, Chiarenza A, Cerchione C, Ippolito M, et al. Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2-based strategy. *Ann Hematol* 2018;97(6):1009-18. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3276-y>.
19. Kaplama ME, Güneş AK, Erden B. Evaluation of the predictive role of neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of lymphoma in patients with asymptomatic and isolated cervical lymphadenopathy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2021;87(2):210-6. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.06.012>.
20. Azuma Y, Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Tsubokura Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) fails to predict outcome of diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res Rep* 2019;25(12):100173. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2019.100173>.
21. Liu S, Zhao K, Shao C, Xu L, Cui X, Wang Y. Association between alkaline phosphatase to albumin ratio and mortality among patients with sepsis. *Sci Rep* 2024;14(1):3170. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53384-7>.
22. Domínguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, Galdos P, Díez Balda V, de la Serna JL, et al. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1980;7(1):19-22. <https://doi.org/10.1007/BF01692917>.
23. Murat SN, Kurtul A, Yarlioglu M. Impact of serum albumin levels on contrast-induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2015;66(8):732-7. <https://doi.org/10.1177/0003319714551979>.
24. González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM, Sandoval J, Martínez-Sánchez C, Ortiz-León XA, Peña-Cabral MA, et al. Prognostic implications of serum albumin levels in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2017;119(7):951-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.054>.
25. Tian G, Li G, Guan L, Yang Y, Li N. Pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a prognostic indicator in solid cancers: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Int J Surg* 2020;81(9):66-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.07.024>.
26. Zhang L, Chen S, Wang W, Wang Y, Liang Y. Inflammatory and nutritional scoring system for predicting prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Inflamm Res* 2023;(16):7-17. <https://doi.org/10.2147/JIR.S390279>.
27. Kewan TZ, Hajjousef MH, Zahran DJ, Al-Khatib SM. Alkaline phosphatase serum level at time of diagnosis is a prognostic marker in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130(12):5187.
28. Avilés A, Talavera A, García EL, Guzmán R, Díaz-Maqueo JC. Alkaline phosphatase as a prognostic factor in Hodgkin's disease. *Rev Gastroenterol Mex* 1990;55(4):211-4.
29. Aisenberg AC, Kaplan MM, Rieder SV, Goldman JM. Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. *Cancer* 1970;26(2):318-26. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197008\)26:2<318::AID-CNCR2820260212>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197008)26:2<318::AID-CNCR2820260212>3.0.CO;2-9).
30. Lee SF, Luque-Fernandez MA. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in follicular lymphoma: A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7(11):17904. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017904>.
31. Wang J, Zhou M, Xu JY, Yang YG, Zhang QG, Zhou RF, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Medicine* 2016;95(38):4893. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004893>