



KLİNİK ÇALIŞMA

PAROTİS BEZİ TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA BENİGN VE MALİGN KİTLELERİN AYIRICI TANISINDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN ÖNEMİ

Dr. Nur YÜCEL EKİCİ , Dr. Gökhan KURAN 

Adana City Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, parotis bezi tümörü olan hastalarda benign ve malign kitlelerin ayırıcı tanısında nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) ve sistemik immün inflamasyon indeksinin (SII) önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2017-Aralık 2018 yılları arasında, parotis bezinde kitle nedeniyle opere edilen 134 hastanın klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, pre-operatif tam kan sayımı, post-operatif histopatolojik tanı ve kronik hastalık varlığı açısından değerlendirildi. Post-operatif histopatolojik tanısına göre benign (grup 1) ve malign (grup 2) tümörü olan hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama NLO ve PLO değerleri, grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sirasıyla, $p= 0.041$ ve $p= 0.027$). Grup 2'de SII daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Parotis bezi tümörü olan hastalarda benign ve malign kitlelerin ayırıcı tanısında, NLO ve PLO kullanılabilir. Bu parametreler ucuz ve kullanımı kolaydır. Ancak bu konuda, daha geniş bir hasta grubu ile yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Parotis tümörleri, parotidektomi, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, sistemik inflamatuvar index

THE SIGNIFICANCE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGN MASSES IN PATIENTS WITH PAROTID GLAND TUMORS

SUMMARY

Objective: In this study, we aimed to evaluate the importance of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation index (SII) in the differential diagnosis of benign and malign masses in patients with parotid gland tumors.

Methods: Medical records of 134 patients, operated for parotid gland mass in our clinic between January 2017 and December 2018 examined retrospectively. Patients were evaluated for age, sex, pre-operative complete blood count, post-operative histopathological diagnosis and presence of chronic disease. Patients were separated into 2 groups according to their post-operative histopathological diagnosis as benign tumors (group 1) and malignant tumors (group 2).

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and sex ($p>0.05$). Mean NLR and PLR were significantly higher in group 2 than with group 1 ($p= 0.041$ and $p= 0.027$; respectively). Although SII was higher in group 2, no statistically significant difference was found between the groups ($p= 0.128$).

Conclusion: The NLR and PLR may be used to differential diagnosis of benign and malign masses in patients with parotid gland tumors. These parameters are inexpensive and easy to use. But further studies are needed in this issue with a larger patient group.

Keywords: Parotid tumors, parotidectomy, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, systemic inflammation index

GİRİŞ

Tükrük bezi tümörleri, tüm baş boyun tümörlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur ve bu tümörlerin yaklaşık %80-85'i parotis bezinden köken alır^{1,2}. Parotis tümörlerinin tedavisi primer

olarak cerrahidir. Ancak, cerrahinin planlanması, tümörün histopatolojisi ve lokal yayılımına bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle pre-operatif dönemde lezyonların benign mi malign mi olduğu, malign ise düşük grade mi yüksek grade mi olduğunun ayırt edilmesi hayati öneme sahiptir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemidir. İİAB, tümör ve tümör olmayan patolojilerin ayırımında %95'in üzerinde sensitiviteye sahiptir, benign/malign ayırımında %90 sensitiviteye sahiptir. Ancak tümör tipini tayin etmedeki sensitivitesi %80 - 85'e kadar düşmektedir. Örneğin düşük grade mukoepidermoid karsinom tanısında sensitivitesi oldukça düşüktür¹. Çünkü parotis tümörleri benzer klinik ve histopatolojik özelliklere sahip geniş bir tümör grubunu içerir. Bu tümörlerde

İletişim kurulacak yazar: Dr. Nur YÜCEL EKİCİ, Adana City Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Adana, Türkiye, E-mail: nuryekici@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 15 Mayıs 2019, revizyonun gönderildiği tarih: 18 Mayıs 2019, yayın için kabul edilme tarihi: 29 Mayıs 2019

Kaynak gösterimi: Y Ekici N, Kuran G. Parotis Bezi Tümörü Olan Hastalarda Benign ve Malign Kitlelerin Ayırıcı Tanısında Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Önemi. KBB-Forum 2019;18(2):101-106



kistik dejenerasyon ile de sıkça karşılaşılır ki; kistik döküntü içeren aspiratlarda kesin tanı koymak oldukça zordur¹. Kesin tanı için deneyimli bir sitopatolog gerektirir.

Son yıllarda, kanser ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sayısı oldukça artmıştır. Birçok araştırmacı, inflamasyonun kanser başlangıcı ve ilerlemesine katkıda bulunduğu düşüncesinden yola çıkarak, çalışmalarında sistemik inflamatuvar belirteçlerin baş boyun kanserlerinin tanı ve prognozunda önemli bir bağımsız prediktif markırlar olduğunu rapor etmişlerdir²⁻⁷. Biz de kliniğimizde pre-operatif inflamatuvar belirteçlerin (NLO, PLO, SII), benign ve malign parotis kitlelerinin ayırıcı tanısında önemini değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak tamamlandı. Ocak 2017-Aralık 2018 yılları arasında, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde parotiste kitle nedeniyle opere edilen 197 hastanın klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyaları yaş, cinsiyet, pre-operatif tam kan sayımı ve post-operatif histopatolojik tanı açısından değerlendirildi. Akut enfeksiyonu, diabeti, konjestif kalp yetmezliği, herhangi bir otoimmün ve hematolojik hastalığı olan hastalar, obez hastalar (vücut kitle indeksi >30) çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta, 134 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, post-operatif histopatolojik tanısına göre benign (grup 1) ve malign (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların preoperatif yaklaşık bir hafta önce (sabah saat 10:00 - 11:00'da alınan venöz kan örnekleri) alınan tam kan sayımı örneklerinden nötrofil, lenfosit ve platelet sayısı kayıt edildi ve bu değerlerden nötrofil-lenfosit oranı (NLO: N/L), platelet-lenfosit oranı (PLO: P/L) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII: NxP/L) hesaplandı. Tüm örneklerin analizleri, Sysmex XN-9100TM (Kobe, Japan) hematolojik oto analizör cihazlarında yapılmıştır.

Verilerin normallik kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin ortalamaları karşılaştırmasında Student's t test, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin karşılaştırmasında

Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar üzerinde etkileri incelenirken Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri Odds oranı ve %95 güven aralıkları ile ifade edildi. Verilerin kesim noktası, eğri altında kalan alan (AUC), sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) oranları belirlenirken ROC analizi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 29-61 yaş arası, toplam 134 hasta dahil edildi. Benign kitlesi olan grupta (grup 1) 101 hasta (yaş ortalaması 46.71 ± 12.24), malign kitlesi olan grupta (grup 2) 33 hasta (yaş ortalaması 49.36 ± 11.54) mevcuttu. Grup 1'de 44 hasta kadın (%43.6), 57 hasta erkek (%56.4) iken, grup 2'de 15 hasta kadın (%45.5), 18 hasta erkek (%54.5) vardı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir istatistiksel fark gözlenmedi (sırasıyla p= 0.276; p= 0.849). Hastaların post-operatif histopatolojik sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir. Tümörlerin %75.4'ü malign, %24.6'sı benign idi. Benign tümörler içinde en sık pleomorfik adenoma (%58.4), ikinci sıklıkta whartin tümörü (%31.7) görüldü. Diğer tümörler %9.9 oranında görüldü. Malign tümörler içinde en sık %24.3 oran ile mukoeypidermoid karsinom görüldü (Tablo 1).

Hematolojik parametreler ve inflamasyon belirteçleri ortalama değerleri ile bu parametrelerin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması ile elde edilen istatistiksel sonuçlar %95 güven aralığı ile birlikte tablo 2'de gösterilmiştir. Grup 2'de nötrofil ve platelet ortalama değerleri daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p= 0.547; p= 0.772). Lenfosit ortalama değerleri, grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p= 0.006). Ortalama NLO değeri grup 1'de 2.07 ± 0.77 iken grup 2'de 2.64 ± 1.47; ortalama PLO değeri ise grup 1'de 116.35 ± 43.85 iken grup 2'de 135.95 ± 56.07 bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p= 0.041; p= 0.027). SII değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p= 0.128). ROC analiz (Receiver Operator Characteristics Curve analysis) sonuçlarına göre NLO, PLO ve SII parametrelerine ait kesim noktası, eğri altında kalan alan (AUC), sensitivite ve spesifite



değerleri ve bu değerlere ait %95 güven aralıkları tablo 3'te özetlenmiştir. Buna göre NLO için sensitivite %96.7 spesifite %28; PLO için sensitivite %63.4 spesifite %60.40

bulunmuştur. Bu değerlere ait kesim noktası ise sırasıyla >1.5625 ve >114.29 bulunmuştur.

Tablo 1: Grupların post-operatif histopatolojik tanı ve cinsiyete göre dağılımı

<i>Histopatolojik tanı</i>	<i>Hastalar, n (%)</i>	<i>Kadın, n</i>	<i>Erkek, n</i>
<i>Grup 1 (Benign tümörler)</i>	<i>n:101 (%75.4)</i>	<i>n: 44</i>	<i>n: 57</i>
Pleomorfik adenoma	59 (%58.4)	34	25
Whartin tümörü	32 (%31.7)	3	29
Sebaseöz lenfadenom	4 (%3.9)	4	-
Bazal hücreli adenom	3 (%2.9)	2	1
Onkositoma	2 (%1.9)	1	1
Myoepitelyoma	1 (%0.9)	-	1
<i>Grup 2 (Malign tümörler)</i>	<i>n: 33 (%24.6)</i>	<i>n: 15</i>	<i>n: 18</i>
Mukoepidermoid karsinom, yüksek grade	5 (%15.2)	3	2
Mukoepidermoid karsinom, düşük grade	3 (%9.1)	2	1
Epidermoid karsinom	6 (%18.2)	3	3
Asinik hücreli karsinom	5 (%15.2)	2	3
Pleomorfik Ex adenokarsinom	5 (%15.2)	2	3
Adenoid kistik karsinom	4 (12.1)	2	2
Ductal karsinom	3 (%9.1)	1	2
Metastatik karsinom	2 (%6.1)	-	2



Tablo 2: Hematolojik parametreler ve inflamasyon belirteçleri ortalama \pm SD değerleri, parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P	OR	%95 Güven Aralığı		P*
					Alt	Üst	
<i>Nötrofil, $\times 10^3/\text{mm}^3$</i>	4.74 \pm 1.66	4.94 \pm 1.55	0.547	1.077	0.848	1.368	0.544
<i>Lenfosit, $\times 10^3/\text{mm}^3$</i>	2.41 \pm 0.69	2.04 \pm 0.57	0.006	0.402	0.204	0.789	0.008
<i>Platelet, $\times 10^3/\text{mm}^3$</i>	259.05 \pm 54.56	262.86 \pm 89.83	0.772 [†]	1.001	0.995	1.007	0.768
<i>NLO</i>	2.07 \pm 0.77	2.64 \pm 1.47	0.041	1.745	1.110	2.743	0.016
<i>PLO</i>	116.35 \pm 43.85	135.95 \pm 56.07	0.027[†]	1.008	1.00004	1.016	0.049
<i>SII</i>	536.46 \pm 226.54	707.10 \pm 535.62	0.128 [†]	1.002	1.0001	1.003	0.032

NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; PLO: Platelet-lenfosit oranı; SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi
P : Student's t test; P[†]: Mann Whitney U Test
P: Lojistik Regresyon; OR: Odds Oranı*

Tablo 3: ROC analiz sonuçları

	Kesim Noktası	Sensitivite	Spesifite	AUC	P
		(%95 güven aralığı)	(%95 güven aralığı)	(%95 güven aralığı)	
<i>NLO</i>	>1.5625	96.97	28.00	0.618	0.03
		(84.2 – 99.9)	(19.5 – 37.9)	(0.530-0.701)	
<i>PLO</i>	>114.29	63.64	60.40	0.629	0.022
		(45.1-79.6)	(50.2-70.0)	(0.541-0.711)	

AUC: Eğri altında kalan alan



TARTIŞMA

Kanser ve kronik inflamasyon arasındaki ilişki, yaklaşık yüz yıl kadar önce ilk olarak Rudolf Virchow'un tümör dokusunda lökositleri tanımlaması ile başlamıştır^{8,9}. O zamandan beri, tümör dokusunda konakçı yanıtı olarak oluşan kronik inflamasyonun tümör gelişimi, metastaz, prognoz ve tedaviye yanıtta etkili olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, sistemik inflamasyon derecesi ile kanser arasındaki ilişki, sistemik inflamasyon belirteçleri olan NLO, PLO ve SII gibi parametreler değerlendirilerek gösterilmiştir²⁻⁷. Tümör mikro-ortamı inflamatuvar hücreler tarafından düzenlenir. Nötrofiller ve plateletler, tümör hücrelerinde apoptozu engelleyen, anjiyogenez, DNA hasarı, tümör hücrelerinin proliferasyonu ve metastazına doğrudan katkıda bulunan enflamatuvar faktörleri içerir ve salgımlar^{2,3,8-10}, lenfositler proliferasyonu ve metastazı önleyen koruyucu enflamatuvar faktörler salgımlarlar. Tümör dokusunda oluşan lenfositopeni konakçının vermesi gereken immun yanıtın kesintiye uğramasına da neden olur¹¹. Sistemik olarak nötrofil-platelet sayısının artması ve lenfosit sayısının düşmesi nedeniyle NLO, PLO ve SII daha yüksek olacaktır.

Rachidi ve ark.⁶ tüm baş- boyun kanserlerini (oral, faringeal ve laringeal kanserler) içeren geniş kohort çalışmalarında nötofil, lenfosit ve NLO'nun bu kanserlerde prognostik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir. Dil skuamoz hücreli kanserlerinde yapılan çalışmalarda, Öztürk ve ark.¹² NLO ve PLO değerlerinin lokal rekürensini öngörmeye değerli belirteçler olduğunu, Devenci ve ark.⁷ ise yüksek SII değerlerinin artmış perinöral/lenfovasküler invazyon ve extranodal tutulum ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine, larinks kanseri olan hastalarda yapılan çalışmalarda da NLO ve PLO'nun bağımsız prognostik inflamatuvar belirteçler olduğu bildirilmiştir³⁻⁵. Chen ve ark.¹³ ise oral skuamoz hücreli kanserlerde PLO'nun hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalımı öngörmeye NLO'ya üstün olduğunu bildirmiştir.

Literatürde, parotis tümörlerinin inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini irdeleyen

çalışmalar sınırlıdır. Damar ve ark.² tüm minör ve majör tükrük bezi tümörlerini kapsayan çalışmada, yüksek NLO ve düşük lenfosit sayısının malign tümörlerin benign tümörlerden ayırıcılığına kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, bu parametrelerin malign tümörlerde düşük ve yüksek grade öngörüsünde de anlamlı olduklarını rapor etmişlerdir. Yine, Ma ve ark.'nın¹⁴ tükrük bezinin nadir tümörlerinden olan primer lenfoepitelyoma benzeri karsinomlarında yaptığı çalışmada, NLO'nun prognoz için bağımsız bir öngörücü olduğu ve kesim değerinin 4.0 olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda, parotis bezi tümörlerinin malign/benign ayırıcılığına NLO ve PLO değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. SII değeri malign grupta daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. NLO değeri için kesim noktasını >1.5625 (sensitivite: %96.97, spesifite: %28), PLO değeri için kesim noktasını >114,29 (sensitivite: %63.64, spesifite: %60.40) bulduk.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması, hasta sayısının nispeten düşük olması ve sağlıklı bireyleri içeren kontrol grubunun olmaması gibi kısıtlılıkları vardır.

SONUÇ

Taradığımız literatür verilerine göre, çalışmamız parotis tümörlerinde NLO, PLO ve SII değerlerini birlikte irdeleyen ilk çalışmadır. Parotis bezi tümörü olan hastalarda benign ve malign kitlelerin ayırıcı tanısında, ucuz ve kullanımı kolay olan NLO ve PLO inflamasyon belirteçleri kullanılabilir. Ancak bu konuda, daha geniş bir hasta grubu ile yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Garrett SL, Trott K, Sebastiano C, Wolf MJ, Rao NK, Curry JM, Cognetti DM, Luginbuhl AJ. Sensitivity of Fine-Needle Aspiration and Imaging Modalities in the Diagnosis of Low-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of the Parotid Gland. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019; 16: 3489419842582.
2. Damar M, Dinç AE, Erdem D, Aydil U, Kizil Y, Eravcı FC, Bişkin S, Şevik Eliçora S, Işık H. Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Salivary Gland Tumors Is Associated with Malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 155: 988-996.



3. Kum RO, Ozcan M, Baklaci D, Kum NY, Yilmaz YF, Gungor V, Unal A. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in squamous cell carcinoma of larynx compared to benign and precancerous laryngeal lesions. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 7351-5.
4. Chen L, Zeng H, Yang J, Lu Y, Zhang D, Wang J, Kuang C, Zhu S, Wang M, Ma X. Survival and prognostic analysis of preoperative inflammatory markers in patients undergoing surgical resection for laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2018; 13: 816.
5. Kara M, Uysal S, Altinişik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274: 535-542.
6. Rachidi S, Wallace K, Wrangle JM, Day TA, Alberg AJ, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2016; 38: 1068-74.
7. Deveci İ, Sürmeli M. Correlation of Systemic Immune-Inflammation Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Histopathological Findings in Patients with Tongue Cancer. *Haydarpaşa Numune Med J* 2018; 58: 122-127. (Erişim tarihi: 13.04.2018)
8. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87: 504-8.
9. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer.* 2007; 121: 2373-80.
10. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res.* 2000; 60: 184-90.
11. Waldner M, Schimanski CC, Neurath MF. Colon cancer and the immune system: the role of tumor invading T cells. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 7233-8.
12. Ozturk K, Akyildiz NS, Uslu M, Gode S, Uluoz U. The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 4425-4429.
13. Chen S, Guo J, Feng C, Ke Z, Chen L, Pan Y. The preoperative platelet-lymphocyte ratio versus neutrophil-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma? *Ther Adv Med Oncol.* 2016; 8: 160-7.
14. Ma H, Lin Y, Wang L, Rao H, Xu G, He Y, Liang Y. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up. *Head Neck.* 2014; 36: 1305-12.