



Gastrointestinal stromal tümörlerde prognozun belirlenmesinde preoperatif nötrofil lenfosit oranının etkisi

Relationship of preoperative neutrophil lymphocyte ratio with prognosis in gastrointestinal stromal tumors

Süleyman Kargın¹, Murat Çakır², Ebubekir Gündeş², Yusuf Yavuz², Hacı Hasan Esen³, M. Sinan İyisoy⁴, Naile Kökbudak³, Tevfik Küçükkartallar²

ÖZET

Amaç: Gastrointestinal stromal tümörlerin lokal etkileriyle immünsupresyonda rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamasyonla ilişkili bazı kanserlerde tedavi öncesi nötrofil lenfosit oranındaki artış kötü prognozun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızın amacı gastrointestinal stromal tümör hastalarında kan nötrofil lenfosit oranı ile hastalığın prognozunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde primer gastrointestinal stromal tümör nedeniyle cerrahi uygulanan 78 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların operasyon öncesi periferik kandan bakılan nötrofil lenfosit oranları belirlendi. Nötrofil lenfosit oranı ile tümör riski ve prognoz arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve ANOVA Welch testi kullanıldı.

Bulgular: Preoperatif nötrofil lenfosit oranındaki artış patolojik olarak yüksek riskli gastrointestinal stromal tümör gruplarında anlamlıydı ($p<0,05$). Preoperatif nötrofil lenfosit oranı yüksek olan hastaların sağkalımları düşüktü ($r=-0,32$, $p=0,009$). Ayrıca nötrofil lenfosit oranı artışı ile tümör mitotik aktivitesi artışı benzerdi ($r=-0,364$, $p=0,025$).

Sonuç: Gastrointestinal stromal tümörlerde preoperatif nötrofil lenfosit oranı yüksek riskli tümörlerin belirlenmesinde ve kötü prognozun göstergesi olarak kullanılabilecek bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, nötrofil lenfosit oranı, prognoz

ABSTRACT

Objective: Gastrointestinal stromal tumors are believed to play a role in immunosuppression with their local effect. In some cancers with associated inflammation, an increased pretreatment neutrophil lymphocyte ratio is considered as an indicator of poor prognosis. The aim of our study was to assess the relationship of increased blood neutrophil lymphocyte ratio with disease prognosis in patients with gastrointestinal stromal tumors.

Material and Methods: The data of 78 patients who underwent surgery with the diagnosis of primary gastrointestinal stromal tumor in our clinic were evaluated retrospectively. The preoperative neutrophil lymphocyte ratio in the peripheral blood was determined. The neutrophil lymphocyte ratio and its relationship with tumor risk and prognosis were compared. The data were evaluated by Pearson's correlation analysis and the Welch ANOVA test.

Results: The preoperative neutrophil lymphocyte ratio was significantly increased in the high-risk groups ($p<0.05$). An increased preoperative neutrophil lymphocyte ratio was associated with shorter survival ($r=-0.32$, $p=0.009$). In addition, an increase in the neutrophil lymphocyte ratio was associated with an increase in the mitotic activity of the tumor ($r=-0.364$, $p=0.025$).

Conclusion: The preoperative neutrophil lymphocyte ratio in gastrointestinal stromal tumors can be used as an indicator of high-risk tumors and poor prognosis.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor, neutrophil lymphocyte ratio, prognosis

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) son dönemlerde tanımlanan gastrointestinal sistemin nadir görülen mezenkimal tümörlerindendir. Son iki dekatta GİST gelişimine yol açan önemli moleküler değişimler tanımlanmıştır (1, 2). Tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilatın tedaviye girmesiyle metastatik ve yüksek risk taşıyan GİST'lerde bile sağkalımın belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (3-5). Blanke ve ark.'nın (6) yaptığı randomize faz III çalışmada GİST hastalarının %80'den fazlasının tirozin kinaz inhibitörlerinden fayda gördüğü ve metastatik GİST'lerin tanıdan sonraki medyan sağkalımının yaklaşık 5 yıl olduğu rapor edilmiştir (6). National Institute of Health (NIH) ve Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) kriterlerine göre GİST'lerde tümör boyutu ve mitotik aktivite en güvenilir ve en yaygın kullanılan prognostik kriterlerdir.

Son yıllarda, çoğu kanser türünde sağkalım ve hastalığın progresyonunun belirlenmesinde kanserle ilişkili inflamasyonun önemi giderek belirgin hale gelmektedir (7, 8). Özellikle hastanın sistemik inflamasyon durumu prognoz belirlenmesini bağımsız olarak göstermektedir. Ancak bunun nedeni açık değildir. Sistemik inflamatuvar cevap, periferik kandaki beyaz küre miktarında değişimler ve özellikle rölatif lenfositopeni ile birlikte gelişen nötrofil tablosuyla ilişkilidir (9). Bu sonuçlara dayanarak bazı kanserlerde nötrofil lenfosit oranının (NLO) kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10, 11). Sistemik inflamasyonun belirlenmesinde NLO, kullanılabilecek kolay ölçülebilen, tekrarlanabilen ve ucuz bir belirteç (12). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda unrezektabl tümör nedeniyle imatinib tedavisi alan GİST hastalarında periferik kanda yüksek nötrofil değerleriyle tedaviye yanıt ve kötü prognoz arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (13, 14).

¹Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Süleyman Kargın

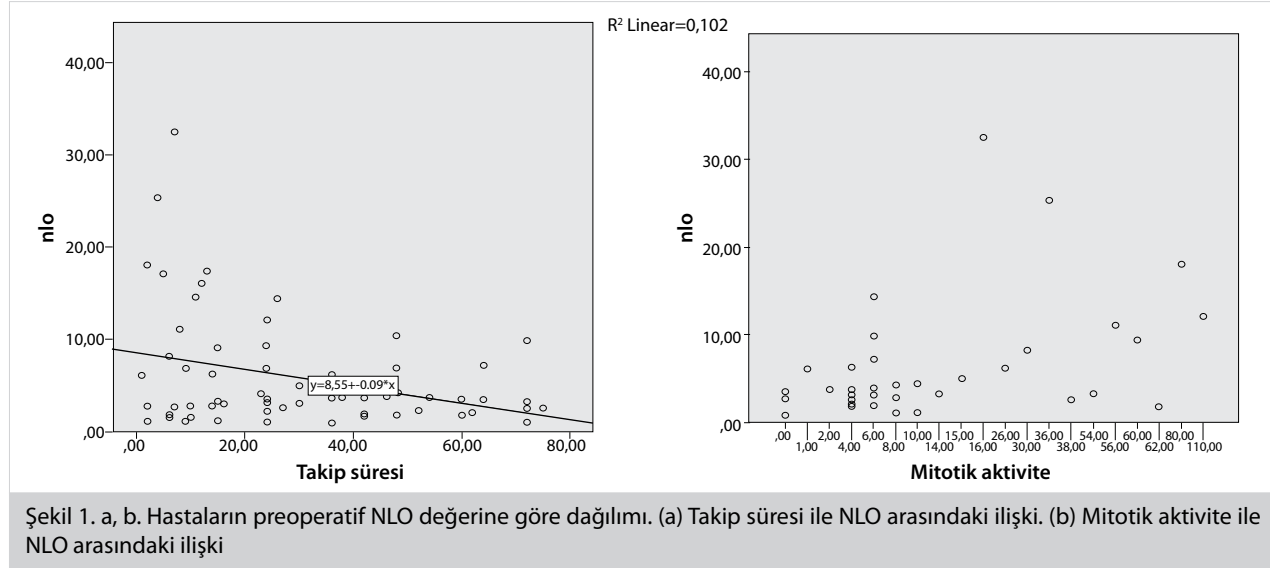
Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Konya, Türkiye
Tel: +90 332 323 67 09
e-posta: drs.kargin@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 27.07.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 10.09.2014

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org



Şekil 1. a, b. Hastaların preoperatif NLO değerine göre dağılımı. (a) Takip süresi ile NLO arasındaki ilişki. (b) Mitotik aktivite ile NLO arasındaki ilişki

Bu çalışmamızın amacı primer GIST hastalarında preoperatif periferik kandaki NLO ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

Çalışma öncesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2012-69 numaralı etik kurul onayı alındı. Ocak 2006-Haziran 2012 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde ameliyat edilen ve patolojik tanısı GIST olarak raporlanan 78 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların preoperatif değerlendirilmesinde periferik kandan rutin tam kan sayımı, biyokimya parametreleri, koagülasyon ölçümleri ve patolojik verileri tarandı. Acil nedenlerle ameliyat edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, uygulanan cerrahi girişimin türü, patolojisi, immünohistokimyasal özelliği, takip süreleri ile NLO oranları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Periferik Kan Ölçümleri

Preoperatif periferik kan ölçümlerinde hastanın cerrahi öncesi bakılan son kan sayımları değerlendirmeye alındı. Kan alındığı zamanlarda hastada lökositoz yapacak diğer nedenlerin olmasına dikkat edildi. Kan NLO değerleri kan nötrofil sayısının (nötrofil sayısı/ μ L) lenfosit sayısına (lenfosit sayısı/ μ L) bölümüyle hesaplandı. Hastaların prognozu ile NLO arasında korelasyon olup olmadığı analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. İkili korelasyonlar Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildi. Gruplar arası farkların karşılaştırılmasında ANOVA Welch testi kullanıldı. Veriler risk oranı ve %95 güven aralığı ile gösterildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Veriler

Hastaların 41'i kadın, 37'si erkek olup yaş ortalaması 68,8 (31-83) idi. Tümörlerin 35'inin mide, 20'sinin ince barsak, 11'inin retroperitoneal, 5'inin kolon, 2'sinin rektum, 2'sinin özofagus, ve 1'er tanesinin duodenum, sürrenal ve apendiks kaynaklı olduğu

görüldü (Tablo 1). Cerrahi girişim olarak 69 hastaya küratif işlem yapılırken 9 hasta laparotomi esnasında inoperabl olarak kabul edildi. İnoperabl hastaların 3'ünde mide, 3'ünde ince barsak ve 3'ünde retroperitoneal kaynaklı tümör olduğu görüldü. İnoperabilite kriteri olarak, multipl karaciğer metastazı ve peritonitis karzinomatoza dikkate alındı. Bu hastalara kemoterapi başlandı.

Tümörlerin 50 büyük büyütme alanı içerisindeki mitoz sayıları incelendiğinde mitotik aktivite olarak 33'ünde ≤ 5 , 18'inde 6-10 arası ve 27'sinde ≥ 10 olarak tespit edildi. Bu veriler ışığında çok düşük risk grubunda 7, düşük risk grubunda 11, orta derece risk grubunda 18 ve yüksek risk grubunda 42 olgu tespit edildi.

Hastaların ortalama takip süresi 40 ay (120-6 ay) idi. Sekiz hastada nüks tespit edildi. Bu hastaların 6'sı tekrar ameliyat edildi. Ameliyat edilen hastaların 4'ünde kür elde edilirken 2 hasta inoperabl olarak değerlendirildi ve kemoterapiye alındı. Nüks tespit edilen 2 hasta metastatik olduğu için ameliyat edilmeyen kemoterapiye devam edildi. On dört hastaya ortalama 1 yıllık takip sonrası ulaşamadı.

Prognostik Kriterler ve NLO

Median NLO 3,5 (0,9-32,5) idi. Patolojik risk gruplarına göre NLO kıyaslandığında risk grubu artışına göre NLO düzeyinde anlamlı artış belirlendi ($p < 0,02$). Pearson korelasyon analizine göre NLO artışı ile hastaların takip süresinde azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($r = -0,32$ ve $p = 0,009$, Şekil 1a). Benzer şekilde mitotik aktivite artışı ile NLO artışı arasında da anlamlı ilişki mevcuttu ($r = -0,364$ ve $p = 0,025$, Şekil 1b). Buna karşılık NLO artışı ile tümör çapı ve nüks arasında ilişki bulunamadı ($p = 0,189$, $r = 0,202$).

TARTIŞMA

Gastrointestinal stromal tümörler gastrointestinal sistemin nadir görülen mezenkimal neoplazmlarıdır. Son dönemlerde GIST'lerin biyolojisi ve patogeneziindeki gelişmeler ışığında yapılan hedefe yönelik tedavilerle dramatik sonuçlar alınmaktadır. Günümüzde GIST için herhangi bir evreleme sistemi bulunmamaktadır. Patologlar tümör boyutu ve mitotik indeksin en yararlı malignite göstergeleri olduğunu düşünmektedirler. Halen tümör boyutu ve NIH tümör risk kategorisi bağımsız prognostik kriterler olarak kullanılmaktadır.

Gastrointestinal stromal tümörler radyoterapi ve kemoterapiye dirençli olduğu için tirozin kinaz inhibitörlerinin keşfine

kadar metastatik olan ya da cerrahi olarak çıkarılamayan tümörler için efektif bir tedavi yöntemi yoktu (15). Günümüzde rekürren ya da metastatik GİST tedavisinde ilk tercih hedefe yönelik tedavidir (imatinib). Bu hastaların %50'sinde tedaviye yanıt vardır ve yaklaşık %75-85'inde de en azından ilerleme durur (16). İmatinib direnci olan vakalarda multipl tirozin kinaz inhibitörü sunitinib kullanılmaktadır (17). Olgularımızdan inoperabl ve AFIP kriterlerine göre yüksek riskli hastalara hedefe yönelik tedavi başlandı. Anrezektabl kitlesi olan 6 olguda, 12 ay imatinib 400 mg/gün tedavisi ile parsiyel remisyon gözleildi. Evre gerilemesi sonrası reoperasyonda kübral cerrahi uygulandı. Üç olgunun tedavisi devam etmektedir.

Gastrointestinal stromal tümörlerin doğal seyrinde immün cevabın rolü giderek belirginleşmektedir. İnflamasyon tümör içerisinde bağışıklık hücrelerinin varlığı anlamına gelir; bu da klinik olarak kötü prognozla ilişkilidir. Nitekim Balachandran ve ark. GİST'lerde intratümöral T hücre immün cevabının uyarıldığını göstermiştir (14). Bununla birlikte CD4/CD8 oranı rölatif olarak bozulur ve immünsupresif bir enzim olan indoleamine 2,3-dioksigenaz enzimi tümör hücrelerini baskılar. T hücre fonksiyonlarının bozulmasına bağlı gelişen genel immün yanıtta yetersizlik tümör spesifik yanıtı da azaltabilir. Bu mekanizma imatinib tedar-

visinde duyarlılık açısından önemlidir. Diğer bir mekanizma ise inflamasyon hücrelerinin hem anjiogenezisi ve tümör hücrelerinin büyümesini uyarması hem de saldıgı mediatörler sayesinde metastaz gelişimini indüklemesidir (18).

Gastrointestinal stromal tümörlerde prognozun operasyon öncesi bilinmesi sadece klinisyenlerin postoperatif sağkalımı öğrenmesi değil aynı zamanda adjuvan tedavinin belirlenmesi açısından da önemlidir. Günümüzde adjuvan imatinib tedavisi NIH kriterlerine göre yüksek riskli hastalara verilmektedir. Seçilen 3 risk faktörü, tümör boyutu, tümörün yeri, mitotik indeksi yüksek olan hastalar yüksek nüks oranlarına sahip hastalardır ve adjuvan tedaviden büyük fayda görebilirler (19). Ancak bu kriterler postoperatif dönemde patoloji tarafından belirlenmektedir. Metastatik olmayan GİST'lerde preoperatif dönemde tümörün karakteri açısından klinisyenleri bilgilendirecek parametreler sınırlıdır. Özellikle cerrahi öncesi tümör karakteri hakkında AFIP ve NIH kriterlerine göre sadece tümör boyutuna göre yorum yapabiliriz. Çalışmamızda preoperatif dönemde GİST'lerde tümör karakterini belirlemede hem etkin hem de kolay bakılabilen yeni bir kriter tespit etmeyi amaçladık. Bu sayede cerrahların operasyon öncesi tümörün davranışı hakkında bilgi sahibi olarak hastanın tedavi planını belirlemeye yardımcı olabileceğini düşündük.

Sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik belirteçlerinden biri olan NLO son zamanlarda birçok alanda hem inflamasyonun göstergesi olarak hem de çeşitli kanser tiplerinde sağkalımı belirlemede güvenli olarak kullanılmaktadır. Öztürk ve ark. akut koroner sendromlu genç hastalarda NLO'nun önemli oranda yükseldiğini rapor etmişlerdir (20). Kapçı ve ark. (21) ve Kahramanca ve ark.'nın (22) yaptıkları çalışmalarda akut apandisit tanısında NLO artışının önemi vurgulanmaktadır. Çeşitli tümörlerde de tedavi öncesi NLO'nun prognostik önemi çok sayıda çalışmada araştırılmıştır (Tablo 2) (23-31). Sistemik inflamasyon reaksiyonunun varlığı çeşitli kanser türlerinde kötü prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (27, 30). Çalışmamızda da GİST'lerde preoperatif NLO'nun hem mitotik aktivitenin hem de patolojik tümör riskinin güçlü belirleyicisi olduğunu tespit ettik. Ayrıca artmış NLO'nun kötü prognozla ilişkili olduğunu belirledik. Bu durum preoperatif kolay bakılan ve ucuz bir yöntem olan NLO değerinin GİST'lerde prognozu belirlemede bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Gastrointestinal stromal tümörlerde preoperatif bakılan NLO hem tümör riski hakkında bilgi veren hem de prognozu be-

Tablo 1. Hastaların organlara göre dağılımı ve yapılan cerrahi işlemler

Organ lokalizasyonu	n	Operasyon
Mide	16	Gastrik wedge rezeksiyon
	7	Distal subtotal gastrektomi
	7	Total gastrektomi
	2	Gastrik wedge rezeksiyon + segmentektomi
İnce barsak	17	Segmenter ince barsak rezeksiyonu
Kolon	5	Sol hemikolektomi
Rektum	2	Aşağı anterior rezeksiyon
Özofagus	2	Distal özofajektomi
Duodenum	1	Whipple ameliyatı
Apendiks	1	Apendektomi
Adrenal bez	1	Adrenalektomi
Retroperitoneal	8	Kitle eksizyonu
İnoperabl hasta	9	Laparotomi + biyopsi

Tablo 2. Çeşitli kanser türlerinde küratif cerrahi sonrası NLO ile nüks ve sağkalım arasındaki ilişkilerin incelenmesi (22)

Çalışma	Merkez	Organ	n	p Değeri	Eşik Değer	Açıklama
Wang (23)	Guangdong (Çin)	Karaciğer	101	<0,001	>3	Yüksek NLO düşük hastalısız sağkalımla bağımsız ilişkili
Halazun (24)	New York (ABD)	Karaciğer	150	0,005	>5	Yüksek NLO nüks ve ölüm riski artışıyla ilişkili
Bertuzzo (25)	Bologna (İtalya)	Karaciğer	219	<0,001	>5	Yüksek NLO düşük sağkalım ile ilişkili ve hastalısız sağkalımı negatif etkilemekte. NLO bağımsız prognostik faktör
Sato (26)	Shizuoka (Japonya)	Özofagus	83	0,043	>2,2	NLO neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtla ilişkili
Miyata (27)	Osaka (Japonya)	Özofagus	152	Anlamsız	>4	Yüksek NLO sağkalım ile ilişkili ancak bağımsız prognostik faktör değil
Sharaiha (28)	New York (ABD)	Özofagus	339	<0,001	>5	Yüksek NLO düşük hastalısız sağkalım ile ilişkili ve tümör tipinden bağımsız sağkalımı etkiler.

NLO: nötrofil lenfosit oranı; n: olgu sayısı

lirlemeye yardımcı olan ucuz, kolay bakılabilen ve güvenli bir prognostik faktör olarak kullanılabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2012-69) alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmamız dosya taramasına dayalı olduğu için hastalardan hasta onam formu alınmadı.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.K., T.K.; Tasarım - S.K.; Denetleme - M.Ç., Y.Y.; Kaynaklar - Y.Y., E.G.; Malzemeler - S.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - S.K., Y.Y.; Analiz ve/veya yorum - H.H.E., N.K.; Literatür taraması - M.S.İ.; Yazıyı yazan - S.K.; Eleştirel inceleme - M.S.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Necmettin Erbakan University Clinical Research (2012-69).

Informed Consent: Patient consent form was not obtained from patients since this study is a database search.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.K., T.K.; Design - S.K.; Supervision - M.Ç., Y.Y.; Funding - Y.Y., E.G.; Materials - S.K.; Data Collection and/or Processing - S.K., Y.Y.; Analysis and/or Interpretation - H.H.E., N.K.; Literature Review - M.S.İ.; Writer - S.K.; Critical Review - M.S.İ.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580. [CrossRef]
2. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710. [CrossRef]
3. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056. [CrossRef]
4. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-1104. [CrossRef]
5. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465. [CrossRef]
6. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, Von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632. [CrossRef]
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70. [CrossRef]
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674. [CrossRef]
9. 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.
10. 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. [CrossRef]
11. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15-23. [CrossRef]

12. Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, Balachandran VP, Antonescu CR, Tap WD, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 593-599. [CrossRef]
13. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Hohenberger P, Ray-Coquard I, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5795-5804. [CrossRef]
14. 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. [CrossRef]
15. Ji F, Wang ZW, Wang LJ, Ning JW, Xu GQ. Clinicopathological characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors and diagnostic value of endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 318-324. [CrossRef]
16. Verweij PJ, Casali PG, Zalcberg PJ, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-1134. [CrossRef]
17. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoob K, Verbois SL, Morse D, et al. Food and drug administration drug approval summary: Sunitinib maleate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007; 12: 107-113. [CrossRef]
18. 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. [CrossRef]
19. Tanimine N, Tanabe K, Suzuki T, Tokumoto N, Ohdan H. Prognostic criteria in patients with gastrointestinal stromal tumors: a single center experience retrospective analysis. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 43. [CrossRef]
20. Öztürk S, Erdem A, Özlü MF, Ayhan S, Erdem K, Özyaşar M, et al. Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes. *Arch Turk Soc Cardiol* 2013; 41: 284-289. [CrossRef]
21. Kapçı M, Türkdoğan KA, Duman A, Avcil M, Gülen B, Uğurlu Y, et al. Biomarkers in the diagnosis of acute appendicitis. *J Clin Exp Invest* 2014; 5: 250-255. [CrossRef]
22. Kahraman S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014; 20: 19-22. [CrossRef]
23. Jablonska J, Leschner S, Westphal K, Lienenklaus S, Weiss S. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. *J Clin Invest* 2010; 120: 1151-1164. [CrossRef]
24. Müller I, Munder M, Kropf P, Hänsch GM. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? *Trends Immunol* 2009; 30: 522-530. [CrossRef]
25. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218-230. [CrossRef]
26. Wang GY, Yang Y, Li H, Zhang J, Jiang N, Li MR, et al. A scoring model based on neutrophil to lymphocyte ratio predicts recurrence of HBV-associated hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *PLoS One* 2011; 6: e25295. [CrossRef]
27. Halazun KJ, Hardy KJ, Rana AA, Woodland DC, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 141-151. [CrossRef]
28. Bertuzzo VR, Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Del Gaudio M, et al. Analysis of factors affecting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation with a special focus on inflammation markers. *Transplantation* 2011; 91: 1279-1285. [CrossRef]
29. Sato H, Tsubosa Y, Kawano T. Correlation between the pretherapeutic neutrophil to lymphocyte ratio and the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *World J Surg* 2012; 36: 617-622. [CrossRef]
30. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, et al. Prognostic value of an inflammation-based score in patients undergoing pre-operative chemotherapy followed by surgery for esophageal cancer. *Exp Ther Med* 2011; 2: 879-885. [CrossRef]
31. Shariha RZ, Halazun KJ, Mirza F, Port JL, Lee PC, Neugut AI, et al. Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3362-3369. [CrossRef]