



Araştırma

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3373

Geliş Tarihi: 13.05.2024
Kabul Tarihi: 16.08.2024

Periferik Kan Parametrelerinin Glioma Sınıflaması ve Prognozu ile İlişkileri

Relationship of Peripheral Blood Parameters with Glioma Classification and Prognosis

Gökberk EROL¹, Alperen SÖZER², Mustafa Çağlar ŞAHİN³, Ozan Yavuz TÜFEK⁴, Mesut Emre YAMAN⁴, Ömer Hakan EMMEZ⁵¹Elmadağ Dr. Hulusi Alataş Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara²Sivas Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Sivas³Kulu Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Konya⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara⁵Güven Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara

Yazışma adresi: Gökberk EROL ✉ dr.gokberkerol@gmail.com

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmada, periferik kan parametrelerinin, kliniğimizde opere edilen gliomlarda, derece tahmini, IDH-1 mutasyon ilişkisi ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisinin araştırılması ve literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Tek merkezli retrospektif çalışma olarak planlanan araştırmamızda Ocak 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında merkezimizde opere edilen 91 glioma hastasının demografik verileri toplandı ve IDH-1 mutasyonları, progresyonsuz sağ kalımları ve dereceleri ile periferik kandaki hemogram ve biyokimya değerleri üzerinden hesaplanan enflamatuvar kan parametreleri ilişkisi lojistik regresyon ve cox regresyon kullanılarak ilişkilendirildi.

BULGULAR: Yaş, serum immun-inflamasyon endeksi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranındaki artışlar yüksek dereceli glioma lehine ve bu değerlerdeki düşüklük IDH-1 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Albümin/globülin oranındaki artış düşük dereceli glioma lehine olduğu görülmüştür. Genç yaş, gross-total rezeksiyon ve yüksek lenfosit/monosit değerleri daha uzun progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

SONUÇ: Maliyet etkinliği ve kolay bulunabilirliği nedeniyle periferik kan parametreleri, glioma prognozu ve progresyonunu tahmin etmede yararlı belirteçler olarak kullanılabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İnflamasyon, Glioma, Nötrofil/lenfosit oranı, Serum immun-inflamasyon endeksi, Prognoz

ABSTRACT

AIM: In this study, we aimed to investigate the relationship of peripheral blood parameters with grade prediction, IDH-1 mutation association, and progression-free survival in gliomas operated in our clinic and to contribute to the literature.

MATERIAL and METHODS: In our single-center retrospective study, demographic data of 91 glioma patients operated in our center between January 2019 and December 2021 were collected, and the relationship between IDH-1 mutations, progression-free survival and grades, and inflammatory blood parameters calculated from hemogram and biochemistry values in peripheral blood were associated using logistic regression and cox regression.

Gökberk EROL  : 0000-0001-6651-5486Alperen SÖZER  : 0000-0001-6475-7094Mustafa Çağlar ŞAHİN  : 0000-0002-5141-8154Ozan Yavuz TÜFEK  : 0000-0002-8157-8829Mesut Emre YAMAN  : 0000-0003-0049-1316Ömer Hakan EMMEZ  : 0000-0002-3290-179X

Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

RESULTS: Increases in age, serum immune-inflammation index, neutrophil/lymphocyte ratio, and platelet/lymphocyte ratio were found in favor of high-grade glioma and decreases in these values were associated with IDH-1 mutation. Increases in albumin/globulin ratio were in favor of low-grade glioma. Younger age, gross-total resection, and higher lymphocyte/monocyte ratio values were associated with longer progression-free survival.

CONCLUSION: Due to their cost-effectiveness and easy availability, peripheral blood parameters can be used as useful markers to predict glioma prognosis and progression.

KEYWORDS: İnflammation, Glioma, Neutrophil/lymphocyte ratio, Serum immune-inflammation index, Prognosis

■ GİRİŞ

Gliomlar, adölesan ve genç erişkinlerde yaygın olarak karşılaşılan beyin ve diğer merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin yaklaşık %27,7'sini oluştururken, tüm malign tümörlerin ise yaklaşık %82,3'ünü temsil etmektedir (29). WHO sınıflandırmasına göre gliomlar dört histopatolojik dereceye (I - IV) ayrılır. Derece I ve II tipik olarak düşük dereceli gliomlar (DDG) olarak kabul edilirken, derece III ve IV tümörler yüksek dereceli gliomlar (YDG) olarak kabul edilir (43). Gliomların malignite derecesi, proliferatif kapasitesi, invazyon yeteneği, büyüme hızı ve prognozu patolojik derece ile ilişkilidir. Gliomları derecelendirmek, tedavi stratejisini seçmek açısından çok önemlidir (27,35). Gliomlar, yüksek invazyon göstermelerinden dolayı sık nüks, yüksek ölüm oranı ve düşük tedavi başarısı gösterir (29,32,40).

Günümüzde kesin tanı, rezeksiyon veya biyopsi ile elde edilen tümör dokusunun histopatolojik çalışmaları ile konulurken, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, tedaviye yanıtın, evrelemenin ve nüksün değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (28). Ancak görüntüleme ve histopatolojik testler pahalıdır. Ayrıca, gliomun saptanması, hastalık evrelemesi, tedavi yanıtının izlenmesi, nüksü ve prognozu için klinik olarak uygulanan hassas veya spesifik bir serum belirteci yoktur (22). Bu nedenle, glioma için ameliyat öncesi tanıyı öngörebilecek ve aynı zamanda tedavi yanıtının ve nüksün izlenmesine yardımcı olabilecek, gelişmiş duyarlılık ve özgüllüğe ve daha düşük maliyetlere sahip minimal invaziv biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle, çeşitli çalışmalar gliomların derecelendirilmesi için anti-filamin C otoantikorunu, mikroRNA-16 ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 gibi dolaşımdaki biyobelirteçleri araştırmaya çalışmıştır (1,9,18).

Kronik inflamasyonun kanser gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (13). Tümörle inflamasyon ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır ve tümörlü hastalar inflamatuvar parametrelerde lokal ve sistemik yanıtlara sahiptir (23). Daha önceki çalışmalar, birçok solid kanserin patogeneğinde inflamatuvar sürecin rolünü vurgulamıştır ve inflamasyon şiddeti tümörün derecesi ile korele olabileceği sonucuna ulaşmıştır (10). Araştırmacılar, lokal tümör inflamasyonunun sistemik olarak tespit edilebileceğini ve tümörün veya tümör ilerlemesinin erken tespiti için bir belirteç bulunup kullanılabileceğini düşünmeye başlamıştır. İnflamasyon, lokal ve dolaşımdaki nötrofil, lenfosit, monosit ve albümin seviyelerinde değişikliklere neden olur. Prostat kanseri, kolorektal kanser, akciğer kanseri gibi solid tümörlü hastalarda tedavi öncesinde nötrofil ve trombositlerin yükseldiği ve monosit kan sayımlarının azaldığı göste-

rilmiştir (19,30,46). Bu serum belirteçlerinin ölçümü kolaydır ve düşük maliyetlidir. DDG ve YDG'ler arasındaki inflamatuvar oranları inceleyen ve karşılaştıran, periferik kan parametrelerinin glioma sınıflaması, IDH mutasyon ilişkisi ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar mevcut olmasına rağmen sayıları sınırlıdır (7,20,23,24,34,38,49). Bu çalışmamızda serum immun-inflamasyon endeksi (SII), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), lenfosit-monosit oranı (LMR), albümin-globulin oranı (AGR) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) periferik kan parametrelerinin gliomlardaki glioma derecesini, IDH-1 mutasyonunu ve progresyonsuz sağkalımı tahmin etmedeki olası belirteçler olarak değerleri araştırılmıştır.

■ GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde glioma tanısıyla opere edilen 188 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hastalar bu çalışmaya aşağıdaki kriterlere göre dahil edilmiştir. 1) Tümörlerin patolojisinin glioma olduğu doğrulanmış olmalıdır; 2) Cerrahi rezeksiyon, kemoterapi (KT) veya radyoterapi (RT) tedavileri almamış olmalıdır; 3) Başka herhangi bir malignitesi olmamalıdır; 4) Akut veya kronik bir inflamatuvar hastalığı ve enfeksiyonu olmamalıdır; 5) Diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon, tiroid hastalığı veya otoimmün hastalık öyküsü olmamalıdır; 6) Kan parametre testlerinden önce steroid tedavisi uygulanmış olmamalıdır. Kriterlere uyan toplam 91 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kan örnekleri rutin olarak ameliyattan önceki 1 hafta içinde alındı. CBC analizi, albümin ve globülin sonuçları laboratuvar teknisyenleri tarafından onaylanmıştır. SII aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: $SII = P \times N/L$, burada P, N ve L sırasıyla tedavi öncesi periferik trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarıdır (16). AGR aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: $AGR = A/G$, burada A ve G sırasıyla albümin ve globülin sayılarıdır.

Hastaların yaş, cinsiyet, histolojik tanı, tümör yerleşimi ve derecesi, rezeksiyon dereceleri toplandı. Gliomlu hastalarda IDH durumunu belirlemek için immünohistokimya (IHC) boyaması yapıldı.

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu 30.04.2024 tarih ve 08 sayılı toplantısında görüşülmüş olup 2024-735 sayılı izin ile yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS® (versiyon 27, IBM® Corp., USA) paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin tahmini için lojistik regresyon, progresyonsuz sağkalım analizlerinde

Cox regresyon kullanılmıştır. Çok değişkenli analizler için oran içermeyen basit ölçümler (HGB, RDW, PLT, Nötrofil, Lenfosit, Monosit sayıları, Albümin, Globülin) ve tüm parametreler (HGB, RDW, PLT, Nötrofil, Lenfosit, Monosit sayıları, Albümin/Globülin Oranı, SII endeksi, NLR, PLR, LMR) havuzlarında ayrı ayrı geriye basamaklandırılmış olabilirlik oran testine dayalı modeller oluşturulmuştur. Her iki havuza da yaş ve cinsiyet eklenmiştir. Bu havuzlar, total protein, albümin, globülin ve albümin/globülin oranı arasındaki korelasyon nedeniyle multikolineerlik probleminde yer açmamak için bunlar arasında seçim

yapılarak oluşturulmuştur. Tüm istatistiksel testler için iki yönlü p değerleri değerlendirilmiş ve %95 güven aralığında p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

■ BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen hastaların demografik özelliklerinin, laboratuvar değerlerinin, klinik durumlarının ve patoloji sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I: Demografik ve Klinik Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	n	Ortalama (±SS)	Medyan (%25 - 75)	Aralık (Minimum - Maksimum)
Yaş (Yıl)	91	47,46 (±14,83)	49 (36,5 - 58,5)	55 (17 - 72)
Takip Süresi	91	23,13 (±16,58)	17 (9,5 - 38)	50 (1 - 51)
HGB (g/dL)	91	14,32 (±1,75)	14,5 (13,3 - 15,65)	8,4 (9,2 - 17,6)
RDW (%)	91	13,76 (±2,96)	13,2 (12,75 - 13,85)	27,4 (11,2 - 38,6)
PLT (x10.e3/uL)	91	282,08 (±80,71)	265 (224 - 323)	380 (120 - 500)
Nötrofil sayısı (x10.e3/uL)	91	7,24 (±4,18)	5,9 (4 - 9,47)	17,8 (1,8 - 19,6)
Lenfosit sayısı (x10.e3/uL)	91	2,07 (±1,06)	1,9 (1,38 - 2,52)	6,18 (0,62 - 6,8)
Monosit sayısı (x10.e3/uL)	91	0,69 (±0,35)	0,6 (0,45 - 0,87)	1,81 (0,11 - 1,92)
SII endeksi (Nötrofil x PLT / lenfosit)	91	1333,03 (±1488,58)	758,06 (497,1 - 1712,79)	10034,84 (163,32 - 10198,16)
NLR (nötrofil / lenfosit)	91	4,64 (±4,23)	3,13 (1,75 - 5,76)	21,94 (0,58 - 22,51)
PLR (PLT / lenfosit)	91	163,28 (±85,87)	143,93 (100,52 - 203,18)	519,19 (47,06 - 566,25)
LMR (Lenfosit / Monosit)	91	3,46 (±1,75)	3,26 (1,89 - 4,64)	7,01 (0,99 - 8)
Total Protein	91	7,2 (±0,66)	7,2 (7 - 7,5)	4,2 (4,3 - 8,5)
Albümin (g/dL)	91	4,25 (±0,49)	4,4 (4 - 4,55)	2,6 (2,3 - 4,9)
Globülin (g/dL)	91	2,95 (±0,39)	2,9 (2,7 - 3,2)	1,9 (2 - 3,9)
Albumin / Globulin oranı	91	1,46 (±0,24)	1,48 (1,28 - 1,6)	1,27 (0,74 - 2)
			Kadın	Erkek
Cinsiyet	91		34 (%37,4)	57 (%62,6)
			Düşük Dereceli	Yüksek Dereceli
Glial Tümör Derecesi	91		31 (%34,1)	60 (%65,9)
		Gross-Total	Subtotal	Biyopsi
Rezeksiyon Derecesi	91	51 (%56,0)	30 (%33,0)	10 (%11,0)
			Var	Yok
Pre-op Nörolojik Defisit	91		43 (%47,3)	48 (%52,7)
Post-op Yeni/Ek Defisit	91		21 (%23,1)	70 (%76,9)
Takipte Relaps/Ex	91		41 (%45,1)	50 (%54,9)
IDH-1 Mutasyonu	82		37 (%45,1)	45 (%54,9)
ATRX Kaybı	36		23 (%63,9)	13 (%36,1)
p53 ile Boyanma	59		41 (%69,5)	18 (%30,5)
1p19q Delesyonu	10		8 (%80,0)	2 (%20,0)

Tablo I: Devam

		Var	Yok
Frontal Tutulum	91	29 (%31,9)	62 (%68,1)
Pariyetal Tutulum	91	18 (%19,8)	73 (%80,2)
Temporal Tutulum	91	24 (%26,4)	67 (%73,6)
Oksipital Tutulum	91	12 (%13,2)	79 (%86,8)
İnfratentoriyal Tutulum	91	2 (%2,2)	89 (%97,8)
Bazal Ggl/Talamus Tutulum	91	8 (%8,8)	83 (%91,2)
İnsular Tutulum	91	7 (%7,7)	84 (%92,3)
		İyileşme	Stabil
Erken Post-op Klinik Durum	91	13 (%14,3)	58 (%63,7)
		RT	KT
Post-op Tedavi	79	11 (%13,9)	2 (%2,5)
Tüm hastalardan %86,8'i		%12,1	%2,2
			RT+KT
			66 (%83,5)
			%72,5

SS: Standart Sapma, %25-75: 25 ve 75. persentiller.

Tablo II: Glial Tümör Derecesini Belirlemek İçin Lojistik Regresyon Analizi

	B (SH)	Wald	p-değeri	RR (%95 GA)
Tek Değişkenli Analiz				
*Yaş	0,080 (0,012)	17,205	*< 0,001	1,083 (1,043 – 1,125)
Cinsiyet (Erkek)	-0,336 (0,466)	0,522	0,470	0,714 (0,287 – 1,780)
*SII endeksi (Nötrofil x PLT / Lenfosit)	0,001 (0,000)	7,975	*0,005	1,001 (1,000 – 1,002)
*NLR (Nötrofil / Lenfosit)	0,207 (0,087)	5,679	*0,017	1,230 (1,037 – 1,458)
*PLR (PLT / lenfosit)	0,012 (0,004)	8,294	*0,004	1,013 (1,004 – 1,021)
LMR (Lenfosit / Monosit)	-0,231 (0,128)	3,228	0,072	0,794 (0,617 – 1,021)
*Albumin / Globulin oranı	-2,602 (1,054)	6,093	*0,014	0,074 (0,009 – 0,585)
Çok Değişkenli Analiz (Basit Ölçümler) (Geriye Doğru Olabilirlik Oran Testi)				
*Yaş	0,078 (0,021)	14,273	*<0,001	1,081 (1,038 – 1,125)
*PLT (x10.e3/uL)	0,010 (0,005)	5,253	*0,022	1,010 (1,001 – 1,019)
Nötrofil sayısı (x10.e3/uL)	0,132 (0,075)	3,075	0,080	1,141 (0,985 – 1,322)

B: Test Beta, SH: Standart Hata, RR: Rölatif Risk, GA: Güven Aralığı. İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler * ile belirtilmiştir.

Glial Tümör Derecesi Tahmini

Pre-operatif kan sayımı sonuçlarından hastanın glial tümörünün derecesinin tahmin edilmesinin mümkün olup olmadığını değerlendirmek için öncelikle literatürde tanımlanmış endeksler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir (Tablo II). Yaş, SII endeksi, NLR ve PLR'deki artışların YDG tümör lehine; Albümin/Globülin oranındaki artışın ise DDG tümör lehine olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Eldeki veriler ile öncelikle basit ölçüm havuzunda basamaklı lineer regresyon uygulanmıştır. Sekiz basamak sonunda; yaş, PLT ve nötrofil sayısını kullanarak YDG tümör durumunu %88,3 doğrulukla tahmin edebilen bir model elde edilmiştir [$\chi^2(3)=33,416$; $p<0,001$;

AIC=89,332]. Tüm parametreler havuzunun sonuçları multikolineerlik nedeniyle değerlendirilmemiştir.

IDH-1 Mutasyonu Tahmini

Literatürde tanımlanmış endekslerin IDH-1 mutasyonu varlığı ile ilişkileri Tablo III'te verilmiştir. Yaş, SII endeksi, NLR ve PLR değerlerinin düşüklüğü IDH-1 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Basit ölçüm havuzunda basamaklı lineer regresyon uygulandığında 8 basamak sonunda 3 değişken ile IDH-1 mutasyonu durumunun %75,6 doğrulukla tahmin edilebildiği görülmüştür (#1) [$\chi^2(3)=25,635$; $p<0,001$; AIC=93,260]. Tüm parametreler havuzu ile yapılan regresyon sonuçları da 11 ba-

Tablo III: IDH-1 Mutasyon Durumunu Belirlemek İçin Lojistik Regresyon Analizi

	B (SH)	Wald	p	RR (%95 GA)
Tek Değişkenli Analiz				
*Yaş	-0,068 (0,019)	13,303	*< 0,001	0,934 (0,900 – 0,969)
Cinsiyet (Erkek)	0,299 (0,458)	0,428	0,513	1,349 (0,550 – 3,310)
*SII endeksi (Nötrofil x PLT / Lenfosit)	-0,001 (0,000)	6,204	*0,013	0,999 (0,999 – 1,000)
*NLR (Nötrofil / Lenfosit)	-0,149 (0,068)	4,799	*0,028	0,861 (0,753 – 0,984)
*PLR (PLT / lenfosit)	-0,008 (0,003)	5,812	*0,016	0,992 (0,985 – 0,998)
LMR (Lenfosit / Monosit)	0,172 (0,129)	1,782	0,182	1,188 (0,922 – 1,531)
Albumin / Globulin oranı	1,081 (0,973)	1,236	0,266	2,949 (0,438 – 19,845)
Çok Değişkenli Analiz #1 (Basit Ölçümler) (Geriye Doğru Olabilirlik Oran Testi)				
*Yaş	-0,070 (0,020)	12,331	*<0,001	0,932 (0,896 – 0,969)
*RDW (%)	-0,483 (0,234)	4,265	*0,039	0,617 (0,390 – 0,976)
PLT (x10.e3/uL)	-0,006 (0,004)	3,104	0,078	0,994 (0,987 – 1,001)
Çok Değişkenli Analiz #2 (Tüm Parametreler) (Geriye Doğru Olabilirlik Oran Testi)				
*Yaş	-0,066 (0,020)	10,972	*<0,001	0,937 (0,901 – 0,974)
*RDW (%)	-0,006 (0,003)	4,830	0,028	0,610 (0,392 – 0,948)
PLR (PLT / lenfosit)	-0,006 (0,003)	3,499	0,061	0,994 (0,988 – 1,000)

B: Test beta, **SH:** Standart hata, **RR:** Rölatif risk, **GA:** Güven aralığı. İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler * ile belirtilmiştir.

samak sonunda aynı %75,6 doğruluk oranı ile tahminde bulunabilen ayrı bir model üretmiştir (#2) [$\chi^2(3)=26,398$; $p<0.001$; AIC=92,497].

Progresyonsuz Sağkalım Tahmini

Progresyonsuz sağkalım analizleri sadece YDG grubunda incelenmiştir. Bu analizlerde rezeksiyon derecesi de bir değişken olarak hesaba katılmıştır. Tek değişkenli analizlerde özellikle genç yaş, biyopsiye kıyasla gross-total rezeksiyon sağlanmış olması ve yüksek LMR daha uzun progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (Tablo IV). Basit ölçüm havuzunda 8 basamak sonunda 4 değişkenin progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (#1) [$\chi^2(5)=30,645$; $p<0.001$; AIC=265,723]. Tüm parametreler havuzu ile yapılan regresyon sonuçları da 10 basamak sonunda 5 değişken ile tahminde bulunabilen ayrı bir model üretmiştir (#2) [$\chi^2(6)=35,166$; $p<0.001$; AIC=263,769]. İkinci çok değişkenli modelin değişkenler ortalamasında rezeksiyon derecesine göre sağkalım grafikleri Şekil 1'de verilmiştir.

■ TARTIŞMA

Glioma, en sık rastlanan birincil beyin tümörlerdendir. Genellikle ileri evrelerde teşhis edilir ve bu evrelerde prognozu oldukça kötüdür. Yüksek ölüm oranıyla birlikte, hastalığın tam olarak nasıl geliştiği henüz tam olarak anlaşılmadığından, tedavi ve izleme stratejileri belirlemek için prognoz tahmin edilmesi, gittikçe önem kazanmaya başlamıştır. Tanı ve hastalık takibi, genellikle pahalı ve günlük uygulamada her zaman

erişilebilir olmayan patolojik özellikler ve moleküler belirteçlere dayanmaktadır. Bu nedenle, daha ucuz ve kolay tekrarlanabilir biyobelirteçlere olan ilgi artmıştır. Bu bağlamda, sistemik enflamasyon belirteçleri özellikle dikkat çekmektedir. Bir beyin cerrahı için, bir periferik kan belirteciye bağlı olarak gliomu ameliyat edilmiş hastaların sonucunu ve takibini tahmin etmek çok pratik olacaktır. Glioma derecesini ve sağkalımı tahmin etmek için periferik kan analizinden biyolojik bir belirteç kullanmak, pahalı olan manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) kıyasla kolay ve uygun maliyetli olacaktır.

Kronik enflamasyon artık kanserlerin ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (12,33). Enflamatuvar mikroçevredeki değişiklikler, tümörlerin oluşumu ve gelişimi ile korelasyon gösterir. Tümör mikroçevresindeki proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri malign progresyona katkıda bulunur (5). Kronik enflamasyon, dolaşımdaki nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, albümin, RDW değerlerinde değişikliklere neden olur. Diğer birçok enflamatuvar belirtecin aksine NLR, PLR ve LMR, yaygın olarak bulunan ve rutin hemogram sayımından kolayca hesaplanabilir ve literatürde yüksek NLR, PLR değerleri ve düşük LMR değerlerinin kolorektal kanser, prostat kanseri ve akciğer kanserinde biyobelirteç olarak önerildiği çalışmalar mevcuttur (6,36). Son zamanlarda yapılan çalışmalar kronik inflamasyonun gliomadaki rolünü ön plana çıkarmaktadır (31,37,42). Bu çalışmamızda, periferik kan parametrelerinin glioma derecesi ve IDH durumu, progresyonsuz sağ kalım ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Tablo IV: Yüksek Dereceli Glial Tümörlerde Progresyonsuz Sağkalım Belirlemek İçin Cox Regresyon Analizi

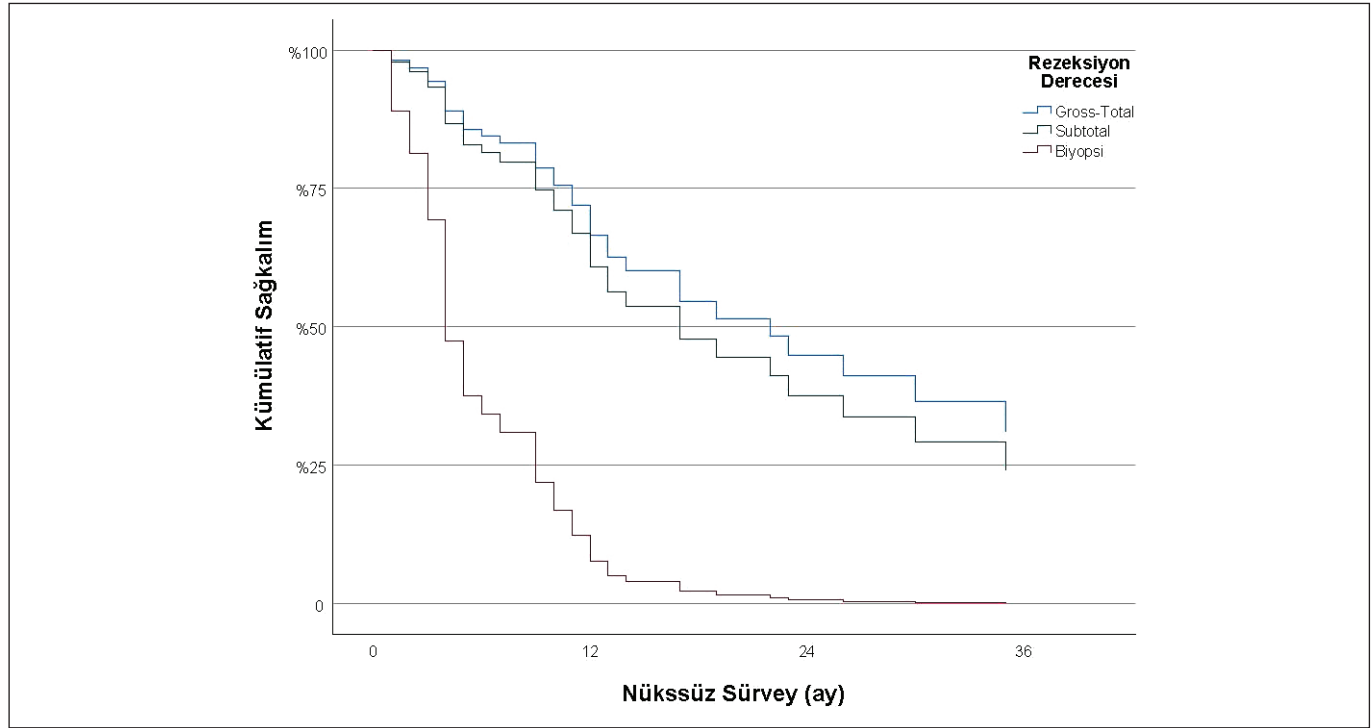
	B (SH)	Wald	p	RK (%95 GA)
Tek Değişkenli Analiz				
*Yaş	0,032 (0,014)	5,549	*0,018	1,033 (1,005 – 1,061)
Cinsiyet (Erkek)	0,461 (0,338)	1,857	0,173	1,586 (0,817 – 3,078)
*Rezeksiyon Derecesi (Biyopsiye Göre)		12,228	*0,002	
*Subtotal Rezeksiyon	-1,261 (0,479)	6,927	*0,008	0,283 (0,111 – 0,725)
*Gross-Total Rezeksiyon	-1,319 (0,390)	11,446	*< 0,001	0,267 (0,125 – 0,574)
SII endeksi (Nötrofil x PLT / Lenfosit)	-0,000 (0,000)	0,009	0,925	1,000 (1,000 – 1,000)
NLR (Nötrofil / Lenfosit)	0,016 (0,032)	0,243	0,622	1,016 (0,954 – 1,081)
PLR (PLT / lenfosit)	0,000 (0,002)	0,007	0,931	1,000 (0,997 – 1,003)
*LMR (Lenfosit / Monosit)	-0,240 (0,100)	5,773	*0,016	0,786 (0,646 – 0,957)
Albumin / Globulin oranı	-0,110 (0,617)	0,032	0,859	0,896 (0,267 – 3,005)
Çok Değişkenli Analiz #1 (Basit Ölçümler) (Geriye Doğru Olabilirlik Oran Testi)				
*Yaş	0,045 (0,016)	8,552	*0,003	1,046 (1,015 – 1,079)
*Rezeksiyon Derecesi (Biyopsiye Göre)		16,717	*0,001	
*Subtotal Rezeksiyon	-1,435 (0,505)	8,075	*0,004	0,238 (0,089 – 0,641)
*Gross-Total Rezeksiyon	-1,718 (0,424)	16,379	*< 0,001	0,179 (0,078 – 0,412)
*PLT (x10.e3/uL)	-0,006 (0,002)	8,060	*0,005	0,994 (0,990 – 0,998)
*Monosit sayısı (x10.e3/uL)	1,748 (0,477)	13,442	*<0,001	5,743 (2,256 – 14,622)
Çok Değişkenli Analiz #2 (Tüm Parametreler) (Geriye Doğru Olabilirlik Oran Testi)				
*Yaş	0,046 (0,016)	8,201	*0,004	1,047 (1,015 – 1,080)
*Rezeksiyon Derecesi (Biyopsiye Göre)		18,359	*<0,001	
*Subtotal Rezeksiyon	-1,651 (0,531)	9,687	*0,002	0,192 (0,068 – 0,543)
*Gross-Total Rezeksiyon	-1,851 (0,439)	17,739	*<0,001	0,157 (0,066 – 0,372)
*PLT (x10.e3/uL)	-0,008 (0,002)	10,619	*0,001	0,992 (0,987 – 0,997)
*Monosit sayısı (x10.e3/uL)	2,061 (0,496)	17,288	*< 0,001	7,853 (2,973 – 20,748)
*PLR (PLT / lenfosit)	0,005 (0,002)	3,991	*0,046	1,005 (1,000 – 1,009)

B: Test Beta, **SH:** Standart Hata, **RK:** Risk Katsayısı, **GA:** Güven Aralığı. İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler * ile belirtilmiştir.

Zadora ve ark. tarafından gliomada inflamatuvar belirteçler üzerine yapılan ilk çalışmada NLR'nin gliomanın derecesini öngörebileceği sonucuna varılmıştır (47). Sonrasında NLR değerindeki artışın, YDG ile, kötü prognoz ile ve düşük progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirildiği çalışmalar yayınlanmıştır (2,6,11,25,26,41). Son yıllardaki yapılan periferik inflamatuvar kan belirteçlerinin glioma tanısında kullanımını araştırdıkları çalışmalar, NLR'nin gliomanın IDH mutasyon durumunu öngörmeye iyi bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır (3,34,39). Çalışmamızda NLR ve PLR değerlerindeki düşüş IDH-1 mutasyonunu ile ilişkili bulunmuştur (Tablo III). Mevcut nörogörüntüleme çalışmaları, farklı tümör dereceleri arasında güvenilir bir ayırım yapamamaktadır (15). Bu nedenle, MR ve BT ile

birlikte bu inflamatuvar parametrelerin kullanımı, gliomalardaki derecelendirmeyi ayırt etmek için pre-operatif dönemde kullanılabilir. Bu konuda Weng ve ark., yaptıkları çalışmada inflamatuvar kan belirteçleri ile radyolojik özelliklerin birlikte glioma proliferasyon tahminindeki potansiyelini araştırmışlar ve NLR ve kontrast tutulumundaki artışın, gliomaların proliferasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır (42). Yakın zamanlı meta-analizler, NLR'nin YDG tümörlerde prognozu değerlendirmede değerli ve uygun bir belirteç olabileceği önerilmiştir (45). Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olup, NLR'deki artış YDG tümör lehine bulunmuştur.

PLR ve LMR değerleri, NLR kadar popüler olmasa da prognostik faktör olarak birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bao



Şekil 1: Rezeksiyon derecesine göre nüksüz sağkalım grafiği.

ve ark.nın 219 hastalık çalışmasında, yüksek NLR ile birlikte yüksek PLR değerleri olan glioma hastalarında kötü prognoz öngörüldüğü sonucuna ulaşmıştır (7). Han ve ark.nın 152 hastalık ve Wang ve ark.nın 166 hastalık çalışmaları, bu sonucu desteklemektedir (11,39). Zheng ve ark.nın 750 glioma içeren multimerkez çalışmasında NLR ve LMR kombinasyonunun glioma tanısında, gliomanın serebellopontin schwannom ve menenjiomdan ayırıcı tanıda, gliomalarda derece ayırımı yapılmasında nispeten yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir noninvaziv biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur (49). Bu çalışmamızda, yüksek PLR değerleri YDG ile ilişkili bulundu. Ayrıca yüksek LMR değerleri, daha uzun progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulundu.

Serum immün inflamasyon endeks, nötrofil ve platelet sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen değerdir. Hepatoselüler karsinom, akciğer kanseri, gastrointestinal kanserler gibi solid tümörlerde yapılan çalışmalarda sağkalım tahmini açısından değerli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (17,48,50). Son yıllarda gliomalarda, tümör derecelerini ayırmada ve sağkalım ve prognozu tahmin etmedeki potansiyelini araştıran çalışmalar mevcuttur (23-25,37). Liang ve ark., 153 hasta içeren çalışmalarında SII endeksin YDG ve DDG ayırmada orta düzeyde tanılabilirliğe sahip olduğunu göstermişlerdir (23). Luo ve ark., yüksek pre-operatif SII endeks değerinin kötü prognoza sahip glioma hastalarını belirlemek için prognostik belirteç olarak kullanılabilirliği sonucuna ulaşmıştır (25). Çalışmamızda SII endeksindeki artış YDG lehine bulunmuştur ve düşük SII endeks değerleri IDH-1 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Toplam serum proteininin iki ana bileşeni olan albümin ve globülin, tümörler için non-invaziv prognostik belirteçler olarak artan bir ilgi görmüştür (8). Hem albümin hem de globülin enflamatuar süreçlerde önemli rol oynar ve albümin hastalarda malnütrisyonu ölçmek için bir araç olarak da kullanılabilir (4). AGR'nin bu iki faktörü birleştirerek enflamatuar durumun bir göstergesi olarak kullanılabilirliğine yönelik çalışmalar mevcuttur (14). Liang ve ark.nın 169 hastalık çalışması, düşük AGR değerlerinin kötü prognozlu YDG hastalarını tanımlamak için umut verici bir prognostik belirteç olarak hizmet edebileceğini göstermiştir (24). Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde yüksek AGR değerleri, DDG ile ilişkili bulunmuştur.

RDW, kırmızı kan hücresi hacminin heterojenliğini yansıtan bir parametredir. RDW seviyesindeki değişikliklerin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamaktadır; oksidatif stres ve inflamasyonun kilit faktörler olduğu düşünülmektedir. Yüksek RDW seviyeleri, kırmızı kan hücrelerinin boyutunda değişiklik olduğunu gösterir, baş-boyun kanseri ve akciğer kanseri gibi bazı kötü huylu tümörlerde hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (21,44). Auezova ve ark.nın çalışması, pre-operatif RDW değerlerinin gliomlu hastalarda hastalığın progresyonu ve hasta takibinin optimizasyonuna katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur (2). Xu ve ark., çalışmalarında özellikle kadın hastalarda, RDW'nin yüksek ve düşük dereceli glioma sınıflandırmasında güçlü bir belirteç olabileceği ve yaşlı kadınlarda, pre-operatif RDW yüksekliğinin potansiyel bir nüks tehlikesi temsil ettiği sonucuna ulaşmışlardır. Ancak literatürde RDW değerleri glioma derece değerlendirilmesinde ve prognostik faktör olarak ilişkilendirilmediği çalışmalar da mevcuttur (7,44). Çalışmamız, bu çalışma ile benzer sonuçlara sahip

olup, RDW ile progresyonsuz sağkalım ve glioma derecesi arasında ilişki saptamamıştır. Ancak yüksek RDW değerleri, IDH-1 mutasyonu ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, yaygın hematolojik inflamatuvar belirteçleri (yani ameliyat öncesi NLR, PLR, MLR ve RDW) ile glioma dereceleri, IDH-1 mutasyonları ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarıyla birlikte sistematik olarak değerlendirildi. Ancak çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, hasta sayısı sınırlıdır. Ayrıca çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Bu nedenle mevcut bulguları doğrulamak için daha büyük örneklemli prospektif ve çok merkezli çalışmalar gereklidir.

■ SONUÇ

Bu çalışmada SII endeksi, NLR ve PLR'deki artışlar YDG ile, AGR'deki artış DDG ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek LMR daha uzun progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Maliyet etkinliği ve kolay bulunabilirliği göz önüne bulundurulduğunda bu belirteçler prognozu ve progresyonu tahmin etmek için yararlı biyobelirteçler olabilir. Bu inflamatuvar değişikliklerin daha fazla araştırılması, gliomanın takip ve tedavisinde yeni koridorların açılmasını sağlayabilir.

Araştırma Desteği: Araştırma desteği bulunmamaktadır.

Veri Güvenliği ve Verilerin Sorgulanması: Veriler GÜTF Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD'de arşiv bilgisayarında şifreli olarak saklanmaktadır.

Çıkar Çatışması: Makalede çıkar çatışması yoktur.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: HE

Veri toplama: GE, OYT

Veri analizi ve yorumlama: AS, MÇŞ

Makale taslağının hazırlanması: GE, AS, MÇŞ

Makalenin kritik revizyonu: GE, AS, MÇŞ, OYT, MEY

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): GE, OYT, MEY

Tüm yazarlar (GE, AS, MÇŞ, OYT, MEY, HE) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

■ KAYNAKLAR

- Adachi-Hayama M, Adachi A, Shinozaki N, Matsutani T, Hiwasa T, Takiguchi M, Saeki N, Iwadata Y: Circulating anti-filamin C autoantibody as a potential serum biomarker for low-grade gliomas. *BMC Cancer* 14:452, 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-452>
- Auezova R, Ivanova N, Akshulakov S, Zhetpisbaev B, Kozhakhmetova A, Ryskeldiyev N, Mustafin K, Teltayev D, Auezova L: Isocitrate dehydrogenase 1 mutation is associated with reduced levels of inflammation in glioma patients. *Cancer Manag Res* 11: 3227-3236, 2019. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195754>
- Auezova R, Ryskeldiyev N, Doskaliyev A, Kuanyshev Y, Zhetpisbaev B, Aldiyarova N, Ivanova N, Akshulakov S, Auezova L: Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas. *OTT Volume* 9:6111-6117, 2016. <https://doi.org/10.2147/OTT.S113606>
- Azab B, Kedia S, Shah N, Vonfrolio S, Lu W, Naboush A, Mohammed F, Bloom SW: The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 28:1629-1636, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1748-z>
- Balkwill F, Mantovani A: Inflammation and cancer: Back to virchow? *Lancet* 357:539-545, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- Bambury RM, Teo MY, Power DG, Yusuf A, Murray S, Battley JE, Drake C, O'Dea P, Birmingham N, Keohane C, Grossman SA, Moylan EJ, O'Reilly S: The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 114:149-154, 2013. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1164-9>
- Bao Y, Yang M, Jin C, Hou S, Shi B, Shi J, Lin N: Preoperative hematologic inflammatory markers as prognostic factors in patients with glioma. *World Neurosurgery* 119:e710-e716, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.252>
- Chen Z, Shao Y, Wang K, Cao W, Xiong Y, Wu R, Luo S, Xu X, He X: Prognostic role of pretreatment serum albumin in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Targets Ther* 9:6701-6710, 2016. <https://doi.org/10.2147/OTT.S108469>
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, Pekmezci M, Rice T, Kosel ML, Smirnov IV, Sarkar G, Caron AA, Kollmeyer TM, Praska CE, Chada AR, Halder C, Hansen HM, McCoy LS, Bracci PM, Marshall R, Zheng S, Reis GF, Pico AR, O'Neill BP, Buckner JC, Giannini C, Huse JT, Perry A, Tihan T, Berger MS, Chang SM, Prados MD, Wiemels J, Wiencke JK, Wrensch MR, Jenkins RB: Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* 372:2499-2508, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407279>
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140:883-899, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- Han S, Liu Y, Li Q, Li Z, Hou H, Wu A: Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. *BMC Cancer* 15:617, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1629-7>
- Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144:646-674, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hasselbalch HC: Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development? *Leukemia Res* 37:214-220, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.10.020>
- He X, Guo S, Chen D, Yang G, Chen X, Zhang Y, He Q, Qin Z, Liu Z, Xue Y, Zhang M, Liu R, Zhou F, Han H, Yao K: Preoperative albumin to globulin ratio (AGR) as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Cancer* 8:258-265, 2017. <https://doi.org/10.7150/jca.16525>
- Hochberg FH, Atai NA, Gonda D, Hughes MS, Mawejje B, Balaj L, Carter RS: Glioma diagnostics and biomarkers: An ongoing challenge in the field of medicine and science. *Expert Rev Mol Diagn* 14:439-452, 2014. <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.905202>

16. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q: Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med* 236:297-304, 2015. <https://doi.org/10.1620/tjem.236.297>
17. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, Zhang X, Wang WM, Qiu SJ, Zhou J, Fan J: Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 20:6212-6222, 2014. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
18. Ivo D'Urso P, Fernando D'Urso O, Damiano Gianfreda C, Mezzolla V, Storelli C, Marsigliante S: miR-15b and miR-21 as circulating biomarkers for diagnosis of glioma. *Curr Genomics* 16:304-311, 2015. <https://doi.org/10.2174/1389202916666150707155610>
19. Kawahara T, Fukui S, Sakamaki K, Ito Y, Ito H, Kobayashi N, Izumi K, Yokomizo Y, Miyoshi Y, Makiyama K, Nakaigawa N, Yamanaka T, Yao M, Miyamoto H, Uemura H: Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prostatic carcinoma in men undergoing needle biopsy. *Oncotarget* 6:32169-32176, 2015. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5081>
20. Kemerdere R, Akgun MY, Toklu S, Alizada O, Tanriverdi T: Preoperative systemic inflammatory markers in low- and high-grade gliomas: A retrospective analysis of 171 patients. *Heliyon* 5:e01681, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01681>
21. Kiri T, Yamamoto M, Nagano T, Koyama K, Katsurada M, Tamura D, Nakata K, Tachihara M, Kobayashi K, Nishimura Y: Prognostic value of red blood cell distribution width in non-small cell lung cancer treated with anti-programmed cell death-1 antibody. *In Vivo* 33:213-220, 2019. <https://doi.org/10.21873/invivo.11462>
22. Kros JM, Mustafa DM, Dekker LJM, Sillevis Smitt PAE, Luider TM, Zheng PP: Circulating glioma biomarkers. *Neuro Oncol* 17:343-360, 2014. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou207>
23. Liang R, Chen N, Li M, Wang X, Mao Q, Liu Y: Significance of systemic immune-inflammation index in the differential diagnosis of high- and low-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg* 164:50-52, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.11.011>
24. Liang R, Li J, Tang X, Liu Y: The prognostic role of preoperative systemic immune-inflammation index and albumin/globulin ratio in patients with newly diagnosed high-grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg* 184:105397, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105397>
25. Luo Y, Deng R, Zhong Q, Luo D, Li X, Chen X, Tao S, Feng Z, Jiayi L, Huang Y, Li J, Liu W: The prognostic value of inflammation markers in postoperative gliomas with or without adjuvant treatments. *Medicine* 100:e26437, 2021. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000026437>
26. Lv Y, Zhang S, Liu Z, Tian Y, Liang N, Zhang J: Prognostic value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is superior to systemic immune inflammation index for survival in patients with Glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg* 181:24-27, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.03.017>
27. Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, Baehring J, Brem H, Butowski N, Fenstermaker RA, Forsyth P, Hattangadi-Gluth J, Holdhoff M, Howard S, Junck L, Kaley T, Kumthekar P, Loeffler JS, Moots PL, Mrugala MM, Nagpal S, Pandey M, Parney I, Peters K, Puduvalli VK, Ragsdale J, Rockhill J, Rogers L, Rusthoven C, Shonka N, Shrieve DC, Sills AK, Swinnen LJ, Tsien C, Weiss S, Wen PY, Willmarth N, Bergman MA, Engh A: NCCN Guidelines Insights: Central nervous system cancers, version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 15:1331-1345, 2017. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0166>
28. Omuro A: Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA* 310:1842, 2013. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>
29. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-Oncol* 18:v1-v75, 2016. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now207>
30. Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, Stebbing J, Sharma R, Mauri FA: Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 110:1930-1935, 2014. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.145>
31. Qi Z, Cai J, Meng X, Cai S, Tang C, Lang L: Prognostic value of preoperative inflammatory markers among different molecular subtypes of lower-grade glioma. *Journal of Clinical Neuroscience* 96:180-186, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.10.006>
32. Reni M, Mazza E, Zanon S, Gatta G, Vecht CJ: Central nervous system gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:213-234, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.021>
33. Roxburgh CS, McMillan DC: Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology* 6:149-163, 2010. <https://doi.org/10.2217/fon.09.136>
34. Sharma G, Jain SK, Sinha VD: Peripheral inflammatory blood markers in diagnosis of glioma and IDH status. *JNRP* 12:88-94, 2021. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721166>
35. Tanase C, Albulescu R, Codrici E, Popescu ID, Mihai S, Enciu AM, Crucheru ML, Popa AC, Neagu AI, Necula LG, Mambet C, Neagu M: Circulating biomarker panels for targeted therapy in brain tumors. *Future Oncol* 11:511-524, 2015. <https://doi.org/10.2217/fon.14.238>
36. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, Minato K, Mio T, Fujita Y, Yonei T, Nakano K, Tsuboi M, Shibata K, Furuse K, Fukushima M: Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer* 45:1950-1958, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.01.023>
37. Topkan E, Besen AA, Ozdemir Y, Kucuk A, Mertsoylu H, Pehlivan B, Selek U: Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in glioblastoma multiforme patients undergoing postneurosurgical radiotherapy plus concurrent and adjuvant temozolomide. *Mediators Inflamm* 2020:4392189, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4392189>

38. Wang PF, Meng Z, Song HW, Yao K, Duan ZJ, Yu CJ, Li SW, Yan CX: Preoperative changes in hematological markers and predictors of glioma grade and survival. *Front Pharmacol* 9: 886, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00886>
39. Wang PF, Song HW, Cai HQ, Kong LW, Yao K, Jiang T, Li SW, Yan CX: Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. *Oncotarget* 8: 50117-50123, 2017. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15235>
40. Weller M, Van Den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W: EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 15:e395-e403, 2014. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70011-7)
41. Weng W, Chen X, Gong S, Guo L, Zhang X: Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio correlated with glioma grading and glioblastoma survival. *Neurol Res* 40:917-922, 2018. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1497271>
42. Weng Y, Zhang X, Han J, Ouyang L, Liang M, Shi Z, Liu A, Cai W: Do selected blood inflammatory markers combined with radiological features predict proliferation index in glioma patients? *World Neurosurgery* 118:e137-e146, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.142>
43. Xi J, Sun Q, Ma L, Kang J: Long non-coding RNAs in glioma progression. *Cancer Letters* 419:203-209, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.041>
44. Xu W, Wang D, Zheng X, Ou Q, Huang L: Sex-dependent association of preoperative hematologic markers with glioma grade and progression. *J Neurooncol* 137:279-287, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2714-3>
45. Yang C, Wen HB, Zhao YH, Huang WH, Wang ZF, Li ZQ: Systemic inflammatory indicators as prognosticators in glioblastoma patients: A comprehensive meta-analysis. *Front Neurol* 11:580101, 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.580101>
46. You J, Zhu GQ, Xie L, Liu WY, Shi L, Wang OC, Huang ZH, Braddock M, Guo GL, Zheng MH: Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 7:25516-25527, 2016. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8334>
47. Zadora P, Dabrowski W, Czarko K, Smolen A, Kotlinska-Hasiec E, Wiorkowski K, Sikora A, Jarosz B, Kura K, Rola R, Trojanowski T: Preoperative neutrophil-lymphocyte count ratio helps predict the grade of glial tumor - A pilot study. *Neurol Neurochir Pol* 49:41-44, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.12.006>
48. Zhang Y, Lin S, Yang X, Wang R, Luo L: Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with gastrointestinal cancers. *J Cell Physiol* 234:5555-5563, 2019. <https://doi.org/10.1002/jcp.27373>
49. Zheng S, Huang J, Chen M, Wang B, Ou Q, Huang S: Diagnostic value of preoperative inflammatory markers in patients with glioma: A multicenter cohort study. *J Neurosurgery* 129:583-592, 2018. <https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS161648>
50. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY: Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8:75381-75388, 2017. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18856>