
Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler

Elif TORUN¹, Ali FİDAN¹, Benan ÇAĞLAYAN¹, Taflan SALEPÇİ², Alpaslan MAYADAĞLI³, Banu SALEPÇİ¹

¹ Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,

² Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği,

³ Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul.

ÖZET

Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'nde prognostik faktörleri ve tedavi sonuçlarını belirlemek amacıyla bir yıl süresince kliniğimizde histopatolojik olarak KHAK tanısı konan 40 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda hikaye ve fizik muayenenin ardından ECOG skalasına göre performans skoru belirlendi, hastaların akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Tam kan sayımı ve geniş biyokimya analizleri yapıldı, tümör belirteçlerine bakıldı. Metastaz taraması için batin ultrasonografi (USG) ya da BT, kemik sintigrafisi, kranial BT ya da manyetik rezonans (MR) ve kemik iliği biyopsisi uygulandı. Sınırlı evrede tanı konan hastalara kemoterapi ve torasik radyoterapi, yaygın evredeki hastalara ise kemoterapi uygulandı. Hastaların 19'u sınırlı, 21'i yaygın hastalık olarak evrelendirildi. Laboratuvar bulgularının evreler arası farkları değerlendirildiğinde LDH, SGOT ve GGT düzeylerinin yaygın evrede anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p= 0.005, 0.015, 0.001$). Tüm hastalar değerlendirildiğinde median sağkalım 6 ± 1 ay, altı aylık kümülatif sağkalım %39.47, 12 aylık kümülatif sağkalım %20.72 olarak saptandı. Sınırlı evrede median sağkalım 10 ± 2 ay, yaygın evrede 3 ± 1 ay olarak saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. LDH, CA15-3, GGT ve SGOT yüksekliği, hipoproteinemi ve kötü performans skoru univaryate analizlerde kötü prognostik faktörler olarak saptansa da (sırasıyla $p= 0.024, 0.032, 0.047, 0.013, 0.021$ ve 0.013), multivaryate analizlerle hiçbirinin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilemedi. Diğer kan tetkikleri, pleural sıvı varlığı, yaş, mediastinal lenf nodu tutulumu ve kilo kaybı prognostik faktör olarak bulunmadı. Univaryate analizlerle prognostik faktör olarak saptanan evre, multivaryate analizlerle de bağımsız prognostik faktör olarak saptandı ($p= 0.045$).

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, prognoz, sağkalım, akciğer kanseri.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Elif TORUN, Ayrılık Sokak No: 19/4 Beykoz İSTANBUL - TÜRKİYE

e-mail: dreliftorun@yahoo.com

SUMMARY**Prognostic factors in small cell lung cancer**Elif TORUN¹, Ali FİDAN¹, Benan ÇAĞLAYAN¹, Taflan SALEPÇİ², Alpaslan MAYADAĞLI³, Banu SALEPÇİ¹¹ Department of Chest Diseases, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital, İstanbul, Turkey,² Department of Medical Oncology, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital, İstanbul, Turkey,³ Department of Radiation Oncology, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital, İstanbul, Turkey.

In order to find out prognostic factors and treatment results in small cell lung cancer (SCLC), 40 patients diagnosed in one year period were prospectively analysed. Following history and physical examination, patients were grouped according to ECOG performance scale and underwent Chest X-ray and thoracic computerized tomography (CT). Complete blood count, biochemical analyses, tumor markers were taken. Abdominal USG or CT, bone scintigraphy, cranial CT or MRI and bone marrow biopsy were made for detection of metastases. Limited stage patients received chemotherapy and thoracic RT, whereas cases with extensive disease received chemotherapy. Nineteen cases had limited and 21 had extensive disease. When laboratory findings between 2 stages were compared, LDH, SGOT and GGT were significantly higher in extensive stage ($p=0.005, 0.015, 0.001$, respectively). Overall median survival was 6 ± 1 months, cumulative survival in 6 and 12 months were 39% and 20.72%, respectively. Median survival was 10 ± 2 months in limited stage and 3 ± 1 months in extensive stage, with a statistically significant difference. Univariate analyses showed that increased LDH, CA15-3, GGT and SGOT levels, hipoproteinemia and poor performance scale were poor prognostic signs ($p=0.024, 0.032, 0.047, 0.013, 0.021$ ve 0.013 , respectively), however multivariate analyses revealed no significant difference. Other blood tests, pleural effusion, age, mediastinal lymph node metastases and weight loss had no prognostic effect. Stage was found to be prognostic factor with both univariate and multivariate analyses ($p=0.045$).

Key Words: Small cell lung cancer, prognosis, survival, lung cancer.

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Hemen hemen tamamı sigara içenlerde görülen küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), hızlı büyümesi, erken metastaz yapması ve kemoterapiye cevabının iyi olması nedeniyle, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nden ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir. KHAK, akciğer kanserlerinin %15-25'ini oluşturmaktadır (1). Türkiye'de bu oran Sağlık Bakanlığının 1996 yılı istatistiklerine göre %13 civarındadır. KHAK'da prognoz diğer akciğer kanserlerine göre daha kötü, sağkalım daha düşüktür (2). KHAK'da prognozu etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış, özellikle hastalığın evresi, performans statüsü, yaş, cinsiyet, metastaz sayısı, kilo kaybı olması, laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfat (ALP), albumin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve sodyum düzeylerinin prognoza etkili olduğu öne sürülmüştür (2). Biz de tüm bu faktörlerin prognoza etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda, KHAK'da prognoz ve sağkalıma ilişkin faktörlerin saptanması, noninvaziv ve invaziv yöntemlerle doğru bir evreleme sonrası sınırlı ve yaygın hastalıkta tedavi sonrası sağkalımın belirlenmesi amacıyla Temmuz 2002-Temmuz 2003 tarihleri arasında göğüs hastalıkları kliniğinde tanı konulmuş ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan KHAK olguları prospektif olarak değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

Temmuz 2002-Temmuz 2003 tarihleri arasında kliniğimizde histopatolojik olarak KHAK tanısı konan 45 hastadan çalışmaya alınma kriterlerine uyan ardışık 40 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri KHAK tanısı alan hastaların tanı ve tedavi prosedürlerini kabul etmesi ve ikametgahının çalışmanın devamına engel olacak kadar uzak olmaması olarak tespit edildi. Kemoterapi uygulanamayacak olan ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar ile sağ-

kalımı etkileyecek başka sistem hastalığı olanlar, daha önceden kanser tanısı alan ve kemoterapi ya da radyoterapi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tetkiklerini ya da tedaviyi tamamlayamayan ve verilen kemoterapi protokolü ile hastalığı progrese olması nedeniyle başka tedavi rejimi uygulamasına geçilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalara, uygulanacak tetkikler ve tedavi protokolü hakkında bilgi verilerek yazılı onam belgesi alındı. Histopatolojik değerlendirme hastanemiz patoloji bölümünde KHAK'ın önceden tanımlanmış histolojik ve sitolojik kriterlerine göre yapıldı. Tüm hastalardan ayrıntılı hikaye alınmasının ardından fizik muayene yapıldı. ECOG skalasına göre performans skoru belirlendi (3). Tüm hastaların akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Tam kan sayımı ve geniş biyokimya analizleri (glikoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, LDH, SGOT, SGPT, GGT, AF, CK, ürik asit, protein, albumin) yapıldı, tümör belirteçlerine (NSE, CA15-3, CA19-9, CA125, CEA, ferritin) bakıldı.

Tanı fiberoptik bronkoskopi (FOB), "tru-cut" biyopsi, balgam sitolojisi, plevral sıvı sitolojisi ya da metastazektomi ile elde edilen materyalin histopatolojik incelemesiyle konuldu. FOB, Olympus IT20D, BF30, BF40 (Tokyo, Japan) cihazlarıyla topikal anestezi altında yapıldı. Histopatolojik materyal lezyonun özelliklerine göre forseps biyopsi, fırça biyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyonu biyopsisi ya da bronş lavajı ile elde edildi. "Tru-cut" biyopsi için lokal anestezi altında "Bard core tissue biopsy needle" 18G x 16 (1.2 mm) kullanıldı. Hastalarımızın 11'inde plevral efüzyon saptandı. Torasentez ile alınan plevral sıvının sitolojik analizi negatif gelen hastalara plevra biyopsisi yapıldı. Kapalı plevra biyopsisi için Abrahms iğnesi kullanıldı. İki hastada plevral sıvının minimal oluşu nedeniyle örnekleme yapılamadı.

Evrelendirme 1973 yılında belirlenen VALG sınıflandırmasına göre yapıldı (4). Metastaz değerlendirmesi öncelikle hastanın semptomlarının ve laboratuvar bulgularının yönlendirdiği şekilde yapıldı. Metastaz taraması için batın ultrasonografisi (USG) ya da BT, kemik sintigrafisi, kranial BT ya da manyetik rezonans (MR) ve ke-

mik iliği biyopsisi uygulandı. Bir metastatik odak saptandığında, tümör yaygın evre olarak kabul edilerek tetkikler sonlandırıldı. Radyolojik olarak metastaz saptanmayan olgularda kemik iliği metastazlarını ortaya çıkarmak amaçlı iliyak krestten Gallini (8G 10 cm) iğnesi ile kemik iliği biyopsisi yapıldı. Tüm bu değerlendirmeler sonunda metastaz saptanmayan olgular sınırlı evre KHAK olarak değerlendirildi.

Sınırlı evrede tanı konan hastalara kemoterapi ve torasik radyoterapi, yaygın evredeki hastalara ise kemoterapi uygulandı. Kemoterapi, sisplatin (75 mg/m²-1. gün) ve etoposid (120 mg/m²-3 gün) kullanılarak yapıldı. İlaçlar 21 günlük sikluslarla, toplam altı kür olacak şekilde hastalar interne edilerek verildi, her kürde semptom sorgulaması, fizik muayene ve hematolojik ve biyokimyasal parametreleri içeren laboratuvar analizleriyle değerlendirmeler yapıldı. Radyoterapi için, Co60 GE Alycon 11 cihazı kullanıldı, radyoterapi primer tümör ve mediastene 23 x 200 cGy ve ardından 7 x 200 cGy boost şeklinde uygulandı. Radyoterapi birinci ya da ikinci kemoterapi kürü ile eşzamanlı olarak uygulandı. Tedavinin bitiminden sonra takipler üç ayda bir direkt akciğer grafisi çekilerek yapıldı. Radyolojik olarak lezyonun tamamen kaybolması ya da lezyon boyutunun %50 ya da daha fazla azalması tedaviye yanıt, lezyonda %50'den daha az azalma ya da %25'ten daha az artış olması stabil hastalık, %25'ten daha fazla büyüme ise progresif hastalık olarak yorumlandı. Prognoza ilişkin 24 parametre istatistiksel analize tabi tutuldu. Univaryate analizde sağkalım ile anlamlı ilişkisi bulunan yedi parametre multivaryate analize tabi tutularak bağımsız prognostik faktörler saptandı.

İstatistiksel Analizler

Toplam sağkalım hastanın kliniğimize kabul edildiği tarihten ölümüne kadar olan süre olarak hesaplandı. Parametrik ölçümlerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile hesaplandı ve toplam 24 değişkenin prognoz üzerine etkisinin incelenmesinde log-rank testi kullanıldı. Ayrıca, Cox's regresyon testiyle multivaryate analizler yapılarak prognoz üzerine etkisi olan bağımsız değişkenler saptandı. Tüm testler

%95 güven aralığıyla yapıldı. p değeri 0.05'in altında olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın ortalama takip süresi 6 (1-19) ay olup, çalışma popülasyonu 36 erkek, 4 kadın hastadan oluşuyordu. Yaş ortalaması 58.57 ± 10.38 (36-77) olarak bulundu. Hastalardan birinde üçüncü kür kemoterapi sonrası radyolojik olarak tedaviye cevap alınmaması ve progresyon izlenmesi üzerine başka bir kemoterapi rejimi uygulanmaya başlandı ve bu nedenle protokol dışı bırakıldı. Bir hasta da tedavisini tamamlayarak şehir dışında yaşamaya başladığından çalışma dışı kaldı. Bu nedenle survi analizi 38 hastayı kapsayacak şekilde yapıldı. Bu hastaların dördü kadın, 34'ü erkekti.

Performans statülerine göre bir (%3) hasta ECOG 0, 25 (%62) hasta ECOG 1, sekiz (%19) hasta ECOG 2, beş (%13) hasta ECOG 3 ve bir (%3) hasta ECOG 4 olarak değerlendirildi.

Yirmi dokuz hastaya FOB, dört hastaya balgam sitolojisi, üç hastaya "tru-cut" biyopsi ve iki hastaya plevra sıvı sitolojisiyle tanı kondu. İki hasta da tümörün metastaz yaptığı organdan yapılan biyopsiyle tanı aldı; bunlardan biri intrakranial kitlenin eksizyonu, diğeri ise vertebradaki kitleden biyopsi alınması şeklindeydi. Evreleme için toraks BT, abdominal USG/BT/MR, kranial BT/MR ve kemik sintigrafisi uygulandı.

Radyolojik tetkikler sonunda metastaz saptanmayarak sınırlı evre kabul edilen 19 hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı ve hiçbirinde kemik iliği tutulumu gözlenmedi.

Hastaların 19'u sınırlı, 21'i yaygın hastalık olarak evrelendirildi. Yaygın evrede metastaz yerleri karaciğer (n= 14, %35), kemik (n= 7, %17.5), beyin (n= 5, %12.5), surrenal (n= 2, %5), karşı akciğer (n= 1, %2.5) ve ekstrahepatik abdominal metastaz (n= 1, %2.5) olarak bulunmuştur.

Süperior vena cava sendromu (SVCS) 6 (%15) hastada saptandı. Bu hastalardan dördü yaygın, ikisi sınırlı evrede tespit edildi. Prognoz açısından SVCS varlığının etkili olmadığı görüldü (p= 0.903).

Plevral efüzyonu olan 11 hastadan ikisinde malign plevral sıvı saptandı. Yedi hastada iki kez yapılan

sitolojik değerlendirme ve kapalı plevra biyopsisiyle maligniteye rastlanmadı ve paramalign sıvı olarak değerlendirildi. İki hastada plevral sıvının minimal oluşu nedeniyle örneklem yapılamadı.

Tedavi komplikasyonu olarak iki hastada derin anemi, bir hastada nötropeni ve iki hastada nötropenik ateş gelişti.

Laboratuvar bulgularının evreler arası farkları değerlendirildiğinde saptanan değerler ve p değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. LDH, SGOT ve GGT düzeylerinde sınırlı ve yaygın evreler arasında anlamlı fark saptandı.

Prognostik faktörlerin evrelere göre karşılaştırmalı değerlendirmesi Tablo 2'de görülmektedir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde median sağkalım 6 ± 1 ay, altı aylık kümülatif sağkalım %39.47, 12 aylık kümülatif sağkalım %20.72 olarak saptandı.

Sınırlı evrede median sağkalım 10 ± 2 ay, yaygın evrede 3 ± 1 ay olarak saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.004). Multivaryate analizler sonucu evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu sonucuna varıldı (p= 0.045).

Univaryate analizlerde protein düşüklüğü, SGOT yüksekliği, GGT yüksekliği, LDH yüksekliği,

Tablo 1. Sınırlı ve yaygın evrede laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Sınırlı evre	Yaygın evre	p
Hb	12.01 g/dL	13.08 g/dL	0.213
Lökosit	8242.10/uL	10378.57/uL	0.069
Trombosit	289526.31/uL	308150.00/uL	0.380
LDH	440.35 U/L	796.41 U/L	0.005
SGOT	53.00 U/L	56.85 U/L	0.015
SGPT	74.42 U/L	52.76 U/L	0.061
ALP	317.21 U/L	400.76 U/L	0.592
GGT	39.44 U/L	193.58 U/L	0.001
Ürik asit	5.00 mg/dL	5.42 mg/dL	0.667
Protein	7.27 g/dL	6.97 g/dL	0.099
Albumin	3.77 g/dL	3.52 g/dL	0.186
Na	138.14 mEq/L	138.26 mEq/L	0.503
NSE	22.84 µg/L	76.01 µg/L	0.572

Tablo 2. Klinik ve laboratuvar bulguları ile survi ilişkisinin değerlendirilmesi

Bulgu (ay)	Median sağkalım	p (univaryate)	p (multivaryate)	Bulgu (ay)	Median Sağkalım	p (univaryate)	p (multivaryate)
Hb				LDH			
> 12 g/dL	6 ± 2	0.348		< 480 U/L	8 ± 2	0.024	0.335
< 12 g/dL	4 ± 2			> 480 U/L	3 ± 1		
Trombosit				NSE			
> 400.000/uL	4 ± 2	0.104		< 12.5	6 ± 1	0.345	
< 400.000/uL	6 ± 2			> 12.5	6 ± 4		
Lökosit				CEA			
> 10.000/uL	6 ± 1	0.315		< 4.5	8 ± 1	0.236	
< 10.000/uL	4 ± 1			> 4.5	5 ± 1		
Na				CA15-3			
> 133 mEq/L	6 ± 1	0.770		< 38	6 ± 1	0.032	0.750
< 133 mEq/L	6 ± 1			> 38	1		
Protein				CA125			
> 8.7 g/dL	8 ± 2	0.021	0.727	< 125	6 ± 2	0.808	
< 8.7 g/dL	4 ± 1			> 125	5 ± 1		
Albumin				CA19-9			
> 3.4 g/dL	6 ± 1	0.455		< 18.4	6 ± 1	0.623	
< 3.4 g/dL	4 ± 1			> 18.4	3 ± 3		
Kreatinin				Performans skoru			
< 1.2	6 ± 1	0.147		ECOG 0-1	8 ± 1	0.013	0.165
> 1.2	1			ECOG 2-3-4	3 ± 2		
Ürik asit				SVCS			
< 7	6 ± 1	0.677		Var	4 ± 2	0.903	
> 7	5 ± 3			Yok	6 ± 1		
SGOT				Plevral sıvı			
< 38 U/L	8 ± 1	0.013	0.105	Var	4 ± 2	0.308	
> 38 U/L	4 ± 2			Yok	6 ± 2		
SGPT				Evre			
< 41 U/L	6 ± 2	0.177		Sınırlı	10 ± 2	0.004	0.045
> 41 U/L	4 ± 1			Yaygın	3 ± 1		
GGT				Kilo kaybı			
< 49 U/L	8 ± 1	0.047	0.220	Var	5 ± 1	0.222	
> 49 U/L	3 ± 2			Yok	6 ± 2		
ALP				Lenf nodu			
< 270 U/L	8 ± 1	0.070		N 1	14 ± 9	0.118	
> 270 U/L	4 ± 2			N 2-3	5 ± 1		

CA15-3 yüksekliği, ECOG performans skorunun 1'den büyük olması, hastalığın yaygın evrede bulunması kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Ancak protein düzeyi, SGOT, GGT, LDH, CA15-3, performans skoru ve hastalık evresinin dahil edildiği multivaryate analizde sadece hastalığın yaygın evrede olmasının bağımsız kötü prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

TARTIŞMA

KHAK'da semptomların ortaya çıkışıyla tanı konması arasında geçen süre, KHDAK'dan daha kısadır, fakat klinik bulgular KHDAK'dan farklı değildir. Hastalık genellikle 1973 yılında belirlenen ve erken evrede radyoterapinin etkinliğini gösteren iki evreli VALG evrelendirmesine göre sınıflandırılır. Hastaların yaklaşık 1/3'ü sınırlı evredir (5). Bizim yaptığımız değerlendirmelere göre ise hastalarımızın %47.5'i sınırlı, %52.5'i yaygın evre olarak bulunmuştur. En sık metastaz görülen yerler karaciğer (%17-34), kemik (%19-41), kemik iliği (%17-23) ve santral sinir sistemidir (%0-30) (6). Richardson tarafından Nisan 1973-Temmuz 1989 tarihleri arasında tedavi protokolüne alınan 399 KHAK değerlendirilmiş, hastaların 296 (%66)'sında uzak metastaz saptanmıştır. Yüz üç hastada, ilk değerlendirme ile yaygın hastalık bulgusu saptanmış (92 plevral efüzyon, sekiz perikardiyal efüzyon, üç bilateral tutulum) ve ileri tetkike gerek kalmamıştır. Yaygın hastalığı olanlarda 92 (%20) plevral efüzyon, 4 (%1) kontralateral akciğer, 123 (%27) kemik, 114 (%25) karaciğer, 102 (%23) kemik iliği, 58 (%13) santral sinir sistemi, 14 (%3) retroperitoneal, 64 (%16) yumuşak doku tutulumu bulunmuştur (5). Yaygın evrede beyin ve karaciğer tutulumu olmayışı ve tek metastatik odak bulunması daha iyi prognoza işaret eder (5).

Bizim çalışmamızda yaygın evre olarak sınıflanan 21 hastada en sık metastaz yeri karaciğer olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla kemik, beyin, surrenal, karşı akciğer metastazı ve ekstrahepatik abdominal metastazlar izlemiştir. Yaygın evre hastalarımızın yedisinde multipl organ metastazı bulunmuştur. Metastatik bir odak saptanarak, hastalık yaygın evre olarak sınıflandığında daha ileri tetkik yapılmadığından tek metas-

taz ile multipl metastazı olan hastalar arasında prognoz açısından istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

KHAK diğer histolojik tiplere göre özgün klinik seyirli olup, ayrı bir kategoride incelenmektedir. KHAK'da diğer birçok kanser tipinde olduğu gibi evrenin prognozla ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir (7-10). Bizim çalışmamızda sınırlı evrede median sağkalım 8 ± 2 , yaygın evrede 3 ± 1 ay olarak saptandı, sınırlı evrede median sağkalımın anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. Multivaryate analizlerde yaygın evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı.

Bir çalışmada sadece kemoterapi uygulanan 763 hastada toplam sağkalım değerlendirildiğinde yaşı 60'ın altında olması, kilo kaybının olmaması ya da minimal olması, Karnofsky performans skoru ≥ 80 , sınırlı hastalık, karaciğer, kemik, adrenal, beyin ya da cilt metastazının olmaması, iki veya daha fazla metastazla karşılaştırıldığında tek metastaz olması, normal nötrofil veya lökosit sayısı, normal LDH düzeyi iyi prognostik faktörler olarak belirlenmiş, normal ALP düzeyi olan hastalarda ise sağkalımın uzun olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Biz de ALP düzeyi normal olan hastalarda daha uzun sağkalım saptamakla beraber, univaryate analizlerle bu farkın anlamlı olmadığı sonucuna vardık. Uzun dönem (≥ 2 yıl) sağkalım değerlendirildiğinde ise, iyi Karnofsky performans skoru, kemoterapiye cevabın iyi oluşu, sınırlı evre ve karaciğer ve kemik metastazının olmayışının prognostik etkisi saptanmıştır. Uzun süre yaşayan 66 hastalık popülasyonunun (%9), sınırlı evre hastaların %12'sini, yaygın evre hastaların %6'sını içerdiği bulunmuştur. On sekiz hastada beş yıldan uzun süreli sağkalım tespit edilmiştir. İki ve beş yıllık sağkalım sırasıyla %9 ve %3 bulunmuştur. Kemoterapiye cevabın sınırlı evrede, kadınlarda ve nötrofil sayısı normal olanlarda daha iyi olduğu saptanmıştır (7). Çalışmamızda lökosit sayısı ile sağkalım arasında ilişki bulunmadı. Cinsiyetler arasında ise, kadın hasta sayısının çok az olması nedeniyle karşılaştırma yapılmadı.

1973-1993 yılları arasında "National Cancer Institute"te takip edilen hastaların incelendiği ana-

lizde performans skorunun 3 ve 4 olması, karaciğer ve beyin metastazı bulunmasının sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür. Sınırlı evredeki hastalarda, ileri yaş, erkek cinsiyet, performans skoru 3 ve 4, ALP yüksekliği kötü prognostik faktörlerdir (11). Bizim hastalarımızda da evre ve performans skoru prognostik faktörler olarak bulunmuş, fakat yaş ve ALP düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Prognoz ve relaps olasılığı saptanmasında biyomarkerlerin değeri olmadığı konusunda konsensus vardır. Tek istisna LDH'dir. Serum LDH düzeyi bağımsız prognostik faktördür (2). Bizim çalışmamızda ise LDH ile sağkalım arasında univaryate analizlerde anlamlı ilişki saptanmakla beraber, multivaryate analizler sonucu LDH bağımsız prognostik faktör olarak gösterilemedi. Değişik görüşler olmasına rağmen, NSE'nin de kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. NSE KHAK'lı olguların %80'inde serum düzeyinin yükselmiş bulunduğu bildirilen nöral ve nöroendokrin hücrelerden salgılanan glikolitik bir enzimdir (2). Bizim çalışmamızda NSE düzeyinin surviyeye etkisi gösterilememiş, tümör markerlerinden sadece CA15-3 ile prognoz arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p= 0.032$). Osterlind tarafından yapılan literatür araştırmasında LDH ve NSE'nin prognostik önemleri karşılaştırılmıştır (12). Bu karşılaştırma sonucu her iki marker de prognostik açıdan önemli bulunmakla beraber LDH'nin daha belirleyici ve ucuz olması nedeniyle NSE'ye tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bir Danimarka çalışmasında kötü performans statüsü, yüksek LDH düzeyi ve etoposid-sisplatin tedavisi uygulanmasının erken toksik ölüm riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (13,14). LDH, hipoalbuminemi, nötrofili, hastalığın yaygınlığı ve performans skoru anlamlı prognostik faktörlerdir (15). Bizim çalışmamızda hipoalbuminemi kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmezken, total protein ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p= 0.021$). Lassen ve arkadaşlarına göre de yaygın hastalık, performans skoru > 2 , karaciğer ve kemik metastazı, yüksek LDH düzeyi kötü prognostik faktörlerdir (8).

Hastanın özelliklerine, uygulanan tedaviye göre yaygın evrede yaşam süresi tedavisiz altı hafta

iken, tedavi ile dokuz aya kadar yükselmektedir. Yaş, multivaryate analizlerde prognostik faktör olarak saptanmamıştır (16). Biz de yaşın prognostik olarak önemli bir faktör olmadığı sonucuna vardık. Kadın cinsiyet, ileri yaş, yüksek performans skoru univaryate analizde iyi prognostik faktörlerdir, fakat multivaryate analizlerde cinsiyet ve yaşın önemi anlamlı bulunmamıştır (17).

Ray ve arkadaşlarının çalışmasında da tedaviye tam cevap olmaması, kilo kaybı ve yüksek LDH düzeyi KHAK'da kötü prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (18).

Rawson'a göre performans skoru, ALP, evre, SGOT, LDH ve Na önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur (9). Performans skoru, SGOT ve LDH bizim çalışmamızda da anlamlı prognostik faktör olarak gösterilmiştir.

Clark'a göre de performans skorunun iyi olması, kadın cinsiyet ve sınırlı hastalık varlığı iyi prognostik faktörlerdir (10). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde performans skoru ve evre prognostik faktörler olarak bulunmuş, kadın hasta sayısı az olduğundan cinsiyetin prognoza etkisi konusunda istatistiksel analiz yapılmamıştır. Hastalığın evresi bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir ($p= 0.045$).

Argiris ve arkadaşları en önemli prognostik faktörleri hastalığın evresi, performans skoru, LDH düzeyi ve cinsiyet olarak belirtmiştir (19). Bizim değerlendirmemizde de LDH düzeyi normal olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun yaşadıkları gözlenmiş, sonuçların literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda univaryate analizlerle prognostik faktör olarak saptanmış olan protein, SGOT, LDH, CA15-3, performans skoru ve evre multivaryate analizlerle bağımsız risk faktörü olup olmadıkları açısından değerlendirildi ve sadece evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edildi.

Birçok otoriteye göre SVCS prognozu etkilemediğinden, yaygın hastalık olarak kabul edilmemektedir (4). Wurschmidt'in çalışmasında da SVCS kötü prognostik faktör olarak bulunmamıştır (20). Buna karşılık 408 sınırlı evre KHAK hastası-

nın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %11'inde SVCS görülmüş, beş yıllık sağkalım ve median sağkalım SVCS'si olanlarda daha iyi bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda hastaların %15 (n= 6)'inde SVCS bulundu. SVCS ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0.903).

Sonuç olarak laboratuvar tetkiklerinden LDH, CA15-3, GGT ve SGOT yüksekliği ile hipoproteinemiyi univaryate analizlerde kötü prognostik faktörler olarak saptansa da, multivaryate analizlerle hiçbirinin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilemedi. Diğer kan tetkiklerinin prognoz üzerine etkisi gösterilemedi. Performans skoru prognozu belirleyen anlamlı faktör olarak bulunsa da, bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilemedi. Plevral sıvı varlığı, yaş, mediastinal lenf nodu tutulumu ve kilo kaybı prognostik faktör olarak bulunmadı. Univaryate analizlerle prognostik faktör olarak saptanan evre, multivaryate analizlerle de bağımsız prognostik faktör olarak saptandı.

KAYNAKLAR

1. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. *Diagnosis of Diseases of the Chest Pulmonary Carcinoma*. 4th ed. Philadelphia, 1999: 1070-228.
2. Engin K, Özyardımcı N. *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar*. 1. Baskı. İstanbul, 2001: 135-83.
3. Oken MM, Creec RH, Tormey DC, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
4. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. *Small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and natural history*. In: Johnson DH, Blanke CD (eds). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York, 1998: 1819-31.
5. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. *Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small cell lung cancer*. *N Engl J Med* 1993; 329: 1848-52.
6. Schiller JH. *Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisindeki güncel standartlar*. *Oncology* 2001; 61(Suppl 1): 3-13.
7. Osterlind K. *LDH or NSE or LDH and NSE as pretreatment prognostic factors in small cell lung cancer*. *Lung Cancer* 2000; 30: 51-3.
8. Aisner J. *Extensive disease small cell lung cancer: The thrill of victory; the agony of defeat*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 658-65.
9. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP. *Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: A multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1995; 33: 77.
10. Clark R, Ihde DC. *Small cell lung cancer: Treatment progress and prospects*. *Oncology* 1998; 12: 647-58.
11. Turrisi A, Kim K, Blum, et al. *Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide*. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
12. Lassen UN, Osterlind K, Hirsch FR, et al. *Early death during chemotherapy in patients with small cell lung cancer: Derivation of a prognostic index for toxic death and progression*. *Br J Cancer* 1999; 79: 515.
13. *Lung Cancer: Principles and practice*. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD. 2000. Philadelphia. *Classification, Histology, Cytology and Electron microscopy*. 463.
14. Maestu I, Pastot M, Gomez-Codina J, et al. *Pretreatment prognostic factors for survival in small cell lung cancer: A new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients*. *Ann Oncol* 1997; 8: 547.
15. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al. *Long term survival in small cell lung cancer: Posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years-an analysis of 1714 consecutive patients*. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1215.
16. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic. *Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small cell lung cancer: A randomised study*. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900.
17. Ray P, Quantin X, Grenier J, Pujol JL. *Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy*. *Cancer Detect Prev* 1998; 22: 293-304.
18. Rawson NS, Peto J. *An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research*. *Br J Cancer* 1990; 61: 597-604.
19. Johnson DH, Windham WW, Allen JH, Greco FA. *Limited value of CT brain scans in staging of small cell lung cancer*. *Am J Roentgenol* 1993; 140: 37-40.
20. Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al. *Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small cell lung cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study*. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2840-9.
21. Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay JA, Evans WK; *Lung cancer disease site group of care Ontario's program in evidence-based care. Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited stage small cell lung cancer*. *Lung Cancer* 2004; 43: 223-40.