

Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hemogram Parametrelerinin Prognostik Değeri

Prognostic Value of Hemogram Parameters in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer

 Ceren Erdoğan Eroğlu¹,  Dinçer Aydın²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Antalya, Türkiye.

² Kocaeli Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Kocaeli, Türkiye.

ÖZ

Giriş: Kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olan akciğer kanserinde, prognozun belirlenmesi kritik öneme sahiptir. İnflamatuvar hücrelerin salgıladıkları sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri, tümör progresyonu ve metastazında önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda, hemoglobin düzeyi, nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) gibi inflamasyondan etkilenen hemogram parametrelerinin genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Evre IV KHDAK tanısı alan 212 hastanın sosyodemografik ve hastalığa bağlı klinik özellikleri hastane veri tabanı sistemi ve hasta dosyaları taranarak retrospektif olarak gözden geçirildi.

Bulgular: Tek değişkenli analizde, lökositoz ($>10\ 000/\text{mm}^3$), nötrofil ($>7700/\text{mm}^3$), lenfopeni ($<1000/\text{mm}^3$), trombositoz ($\geq 450\ 000/\text{mm}^3$), yüksek NLO (≥ 3.38), yüksek PLO (≥ 138) kötü GS ve PS ile ilişkili saptanmıştır. Ek olarak anemi varlığı (kadınlarda hemoglobin $<12\ \text{g/dL}$, erkeklerde $<13\ \text{g/dL}$) ve düşük MPV ($\leq 9\ \text{fl}$) kötü GS ile ilişkili olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise erkek cinsiyet, eşlik eden koroner arter hastalığı varlığı ve anemi varlığı sadece GS için; undiferansiye tümör histopatolojisi, adrenal metastaz varlığı, tedavisiz izlem ve yüksek NLO hem GS hem de PS için bağımsız kötü prognostik faktörler olarak saptandı.

Sonuç: NLO ve hemoglobin gibi hemogram parametreleri tekrarlanabilen ve kolayca ölçülebilen ekonomik testlerdir. Bu parametreler evre IV KHDAK hastalarının prognozunu belirlemek için klinik uygulamada yararlı bir prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Bu bulguları doğrulamak için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, nötrofil lenfosit oranı, anemi.

ABSTRACT

Objective: Determining the prognosis in lung cancer, which is one of the main causes of cancer related deaths, is critical. The cytokine, chemokine and growth factors secreted by inflammatory cells play an important role in tumor progression and metastasis. In this study, it was aimed to investigate the relationship between hemogram parameters affected by inflammation such as hemoglobin level, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) with overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC).

Method: The sociodemographic and disease-related clinical features of 212 patients diagnosed with stage IV NSCLC were reviewed retrospectively by scanning the hospital database system and patient files.

Results: In univariate analysis, leukocytosis ($>10\ 000/\text{mm}^3$), neutrophilia ($>7700/\text{mm}^3$), lymphopenia ($<1000/\text{mm}^3$), thrombocytosis ($\geq 450\ 000/\text{mm}^3$), high NLR (≥ 3.38), high PLR (≥ 138) were associated with poor OS and PFS. In addition, the presence of anemia (hemoglobin $<12\ \text{g/dL}$ in women, $<13\ \text{g/dL}$ in men) and low MPV ($\leq 9\ \text{fl}$) were associated with poor OS. In the multivariate analysis, male gender, concomitant coronary artery disease, presence of anemia were independent poor prognostic factors for only OS. Undifferentiated tumor histopathology, adrenal metastasis, monitoring without treatment, anemia and high NLR were independent prognostic factors for both OS and PFS.

Conclusion: Hemogram parameters such as NLR and hemoglobin are economic tests that can be repeated and easily measured. these parameters can be used as a useful prognostic marker in clinical practice to determine the prognosis of stage IV NSCLC patients. Larger prospective studies are required to confirm these findings.

Keywords: non-small cell lung cancer, overall survival, progression-free survival, neutrophil lymphocyte ratio, anemia.

Gönderim Tarihi: 31.08.2023 **Kabul Tarihi:** 28.12.2023

Correspondence: Uzm. Dr. Ceren Erdoğan Eroğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları, Antalya, Türkiye. **E-mail:**ceren.erdogan@hotmail.com

Atıf/ Cite as: Erdogan Eroglu C., Aydın D. Prognostic Value of Hemogram Parameters in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Kocaeli Med J 2023;12(3):380-389 doi: 10.5505/ktd.2023.53077

Copyright © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

GİRİŞ

Akciğer kanseri, tüm dünyada yaygın olarak görülen kanser türlerinden biridir. Tüm akciğer kanserli hastaların %80'inini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHK) oluşturmaktadır. Başlangıçta nonspesifik semptomların olması ve etkin tarama yöntemlerinin son zamanlarda gündeme gelmesi nedeniyle olguların çoğunda ileri evrede tanı konulmaktadır. Yüksek mortalite oranına sahip olmasından dolayı aynı zamanda önemli bir halk sağlığı problemi olan akciğer kanserinde; geliştirilen yeni tedavi modalitelerine rağmen halen 5 yıllık sağkalım %10-15 civarında olmaktadır (1). Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin tanımlanması, hastalarının tedavisini optimize etmede kritik öneme sahiptir. Kanıtlanmış en önemli prognostik faktör, hastalığın evresidir. Ancak aynı evredeki hastalara uygulanan benzer kemoterapi, radyoterapi veya palyatif destek gibi tedavilere rağmen hastalar arasında tedaviye yanıt ve prognoz açısından farklar bulunmaktadır. Çalışmalarda cinsiyet, performans durumu, sigara öyküsü, eşlik eden hastalık varlığı, tümör histopatolojisi, moleküler biyolojik faktörler gibi pek çok prognostik faktör araştırılmıştır (2). Bu faktörlerin yanında prognozu öngörmeye tedavi öncesi değerlendirilebilecek, tedavi yönü verip riskli hastayı belirleyebilecek bir parametre arayışına girilmiştir. Bu konuda son zamanlarda yapılan çalışmalar karmaşık ve pahalı genomik testler üzerinde yoğunlaşsa da klinikte daha kolay ve maliyet etkin olarak kullanılabilir parametrelere ihtiyaç vardır.

Tümör gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir role sahip olan inflamasyonun ayrıca anjiyogenez, metastaz ve tedaviye yanıtta da önemli olduğu bilinmektedir. Nötrofiller, T ve B lenfositler ve trombositlerin tümör inflamasyon ve immünolojisinde önemli bir rol oynadıkları düşünülmüş olup son yıllarda çeşitli solid tümörlerde, kan sayımında sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak klinikte daha kolay ve maliyet etkin olarak kullanılabilir trombositler, nötrofiller, lenfositler, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) gibi belirteçler değerlendirilmiştir (3).

Çalışmamızda evre IV KHK'lı olgulara ait demografik özellikler, maligniteye ait özellikler ve uygulanan tedaviye ait özellikler gibi literatürde prognozla ilişkisi araştırılmış faktörlerle birlikte maliyet etkin ve her hastada tedavi öncesi rutin olarak tetkik edilen hemogram parametrelerinin genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Türkiye'de Marmara bölgesinde bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji kliniğinde, akciğer kanseri tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Patolojik olarak KHK tanısı alıp TNM 8 evrelemesine göre evre IV kabul edilen ve çalışma kriterlerine uygun olan toplam 212 hastanın dosyaları ve tetkik sonuçları incelendi.

Hastanemiz dışında tanı alıp; patolojik tanı tarihinden ± 4 hafta içerisindeki laboratuvar tetkiklerine ulaşamayan ve takiplerine başka merkezde devam eden, başka primer malignite nedeniyle tedavi almış veya almakta olan, eşlik eden hematolojik hastalık ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara öyküsü, eşlik eden hastalık öyküsü, ECOG performans durumu, patolojik tanı tarihi, tümör hücre tipi, lokalizasyonu, metastaz sayısı ve lokalizasyonu, tedavi öncesi hemogram parametreleri, planlanan tedavi protokolleri, birinci basamak tedavi sonrası yanıtı, radyolojik progresyon tarihi, polikliniğe son başvuru tarihi tespit edilip; sistem üzerinden ölüm tarihleri belirlendi. PS; tanı tarihinden başlanıp radyolojik olarak progresyon saptanan süre; GS ise tanı tarihinden ölüm tarihine kadar olan süre olarak kabul edildi. Ölüm veya progresyon gelişmeyen hastaların GS süresi ve PS süresi hesaplanırken polikliniğe son başvuru tarihi referans alındı. Progresyonu değerlendirilemeden ölen hastaların ölüm tarihi, aynı zamanda progresyon tarihi olarak da kabul edildi. Elde edilen tüm verilerin istatistikleri SPSS versiyon 22.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel veriler frekans (yüzde), sayı, ortanca (25.persentil-75.persentil) ve ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Numerik değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren numerik değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Independent-Samples T testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesindeyse Ki-kare testi kullanıldı. Elde edilen parametrelerin GS ve PS'yi öngörmeye eşik değeri Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisiyle değerlendirildi. Sağkalımı değerlendirmede tek değişkenli analiz için Long-rank testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde belirlenen faktörler kullanılarak yapılan çok değişkenli analiz için Cox regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım hızlarıysa Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi. Güven aralığı (GA) %95, P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 41'i (%19,3) kadın, 171'i (%80,7) erkek olmak üzere toplam 212 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 64,0 \pm 9,5 yıl olup; kadınların yaş ortalaması erkeklerin yaş ortalamasına benzerdi (Sırasıyla 62,8 \pm 11,6 ve 64,3 \pm 8,9, p=0,456)

Hastalar sigara öyküsü açısından değerlendirildiğinde ise 46 hastanın (%21,7) sigara öyküsü yokken; 166 (%78,3) hastanın sigara öyküsü mevcuttu. Sigara kullanan hastaların ortalama 45 (35-60) paket/yıl sigara kullanımı mevcuttu. Erkek hastaların %90,1'i sigara kullanırken; kadın hastaların %29,3 sigara kullanıyordu (p=<0,001).

Hastaların 94 (%44,3)'ünde en az bir ek hastalık (diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık) mevcuttu. Hastaların performans durumu değerlendirildiğinde 33 (%15,6) hasta ECOG 0, 110 (%51,9) hasta ECOG 1, 50 (%23,6) hasta ECOG 2, 19 (%9,0) ECOG 3 olarak değerlendirildi.

Hastaların primer akciğer malignitesine ait histopatoloji, lokalizasyon, metastaz sayısı ve lokalizasyonları, evrelendirme ve hastaların ölüm durumları ile ilişkili veriler tablo 1'de gösterilmektedir.

Hastalara uygulanan tedavi protokolleri, tedavi sonrası yanıtları tablo 2'de yer almaktadır.

Hastaların tanı anında değerlendirilen hemogram parametrelerinin ortalama değerleri, standart sapmaları, ortanca değerlerine ait veriler tablo 3'de yer almaktadır.

Tablo 1. Primer Hastalığa İlişkin Veriler		n (%)
Histopatoloji	Squamöz Hücreli Karsinom	66 (33,1)
	Adenokarsinom	113 (53,3)
	Alt Tipi Belirlenmemiş KHDAK	30 (14,2)
	Büyük Hücreli Karsinom	1 (0,5)
	Adenoskuamöz Karsinom	1 (0,5)
	Müsinöz adenokarsinoma insitu	1 (0,5)
Primer Tümör Lokalizasyonu	Sağ Akciğer Üst Lob	60 (30,7)
	Sağ Akciğer Orta Lob	14 (6,6)
	Sağ Akciğer Alt Lob	29 (13,7)
	Sol Akciğer Üst Lob	69 (32,5)
	Sol Akciğer Alt lob	27 (12,7)
	Multisentrik	8 (3,8)
Evre	IV A	75 (35,4)
	IV B	137 (64,6)
Metastaz Sayısı	<2	87 (41,0)
	≥2	125 (59,0)
Metastaz Lokalizasyonu	Adrenal Bezler	52 (24,5)
	Kemik	99 (46,7)
	Beyin	40 (18,9)
	Karaciğer	19 (9,0)
	Karşı Akciğer	51 (24,1)
	Plevral Efüzyon	48 (22,6)
	Servikal LAP*	14 (6,6)
	Aksiller LAP	11 (5,2)
Exitus	Var	143 (67,5)
	Yok	69 (32,5)

*LAP: Lenfadenopati

Tablo 2. Tedaviye İlişkin Veriler		n (%)
Tedavi	Tedavisiz İzlem	60(28,3)
	Kemoterapi	129 (60,8)
	Hedefe Yönelik Tedavi	16 (7,5)
	Kemoterapi+Hedefe Yönelik Tedavi	7 (3,3)
Tedavi Serisi	Tedavisiz İzlem	60 (28,3)
	1. Basamak	104 (49,1)
	2. Basamak	38 (17,9)
	3. Basamak	10 (4,7)
1.Basamak Tedavi Sonrası Yanıt	Değerlendirilemedi	67 (31,6)
	Parsiyel Yanıt	51 (24,1)
	Komplet Yanıt	4 (1,9)
	Stabil	14 (6,6)
	Progresyon	76 (35,8)

Tablo 3: Hastaların tedavi öncesi hemogram parametreleri		
Hemogram Parametreleri	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (25.persentil-75.persentil)
Lökosit (/mm ³)	10870±4733	10050 (7400-12600)
Nötrofil (/mm ³)	8041±4240	6900 (4800-10000)
Lenfosit (/mm ³)	1798±931	1700 (1200-2300)
Trombosit (/mm ³)	332510±127639	307000 (241000-388674)
Hemoglobin (g/dL)	12,6±1,8	12,6 (11,5-13,9)
RDW (%)	15,7±2,6	15,1 (14,1-16,7)
MPV (fl)	8±1,2	7,9 (7,2-8,6)
PDW (%)	16,4±12,0	16,4 (16,2-17,4)
NLO	5,9±5,0	4,44 (2,7-7,4)
PLO	244,3±197,4	186,3 (124,2-301,7)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ölen 143 olgunun GS ortanca değeri 5,1 (%95 GA: 2,3-9,9) aydı. Hastaların genel özelliklerinin GS üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği tek değişkenli sağkalım analizinde; cinsiyet, VKİ, ECOG skoru, sigara ve koroner arter hastalığı (KAH) varlığının sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kadın cinsiyetin ortanca GS süresi 27,3 (%95 GA: 11,1-43,4) ay, erkek cinsiyetinki 5,9 (%95 GA: 4,6-7,1) ay saptandı (p<0,001). Sigara içenlerde 5,7 (%95 GA: 4,7-6,6) ay, içmeyenlerde 19,6 (%95 GA: 11,8-27,5) ay olarak saptandı (p<0,001). KAH olan hastalarda 3,5 (%95 GA: 0,4-6,7) ay, olmayanlarda 9,4 (%95 GA: 6,7-12,0) ay saptandı (p<0,001). ECOG skoruna göre değerlendirildiğindeyse ECOG 0 14,6 (%95 GA: 10,0-19,1) ay, ECOG 1'de 9,4 (%95 GA: 7,5-11,2) ay, ECOG 2'de 3,9 (%95 GA: 1,1-6,8) ay, ECOG 3'de 2,4 (%95 GA: 1,1-3,7) ay olarak saptandı (p<0,001).

Primer akciğer malignitesine ait özelliklerin GS üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise; tümör histopatolojisi, tümör evresi ile karaciğer, sürrenal, beyin ve abdominal LAP metastaz varlığının sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Karaciğer metastazı olanlarda 5,1 (%95 GA: 0,0-10,4) ay olmayanlarda 8,3 (%95 GA: 5,9-10,7) ay olarak saptandı (p=0,014). Sürrenal metastazı olanlarda 4,0 (%95 GA: 1,7-6,4) ay, olmayanlarda 9,6 (%95 GA: 6,9-12,2) ay saptandı (p=0,001). Beyin metastazı olanlarda 5,1 (%95 GA: 2,4-7,8) ay, olmayanlarda 9,2 (%95 GA: 6,5-11,8) ay olarak saptandı (p=0,014). Abdominal LAP metastazı olanlarda 3,5 (%95 GA: 2,5-4,4) ay, olmayanlarda 9,2 (%95 GA: 6,8-11,5) ay olarak saptanmıştır (p<0,001).

Hastalara uygulanan tedavinin GS üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği tek değişkenli sağkalım analizinde, uygulanan tedavinin sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p<0,001). Uygulanan tedavinin tek değişkenli sağkalım analizi sonucunda; GS ortanca değeri tedavisiz izlem grubunda 3,0 (%95 GA: 2,4-3,6) ay, kemoterapi grubunda 9,4 (%95 GA: 7,6-11,1) ay, hedefe yönelik tedavi grubunda 17,9 (%95 GA: 12,5-

23,3) ay, kemoterapi+hedefe yönelik tedavi grubunda 23,4 (%95 GA: 14,0-32,8) ay saptandı.

Hemogram parametrelerinin GS ve PS üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla hemogram parametrelerini eşik değerleri için uluslararası kullanılan referans değerleri kabul edildi. Bunlardan lökosit için üst sınır 10 000 /mm³, nötrofil için üst sınır 7700 /mm³, lenfosit için alt sınır 1000/mm³, trombosit için üst sınır 450 000/mm³, RDW için üst sınır %14,5 kabul edildi. Hemogloblin için ise DSÖ'nün anemi tanımında da yer aldığı şekilde kadınlarda 12 g/dL; erkeklerde 13 g/dL eşik değer olarak kabul edildi. Veriler, cinsiyete göre bu değerler alınarak aneminin mevcut olup olmamasına göre gruplara ayrıldı.

Referans değerleri mevcut olmayan PDW ve hesaplanarak elde edilen NLO ve PLO sonuçlarının eşik değerlerini belirleyebilmek için ROC analizi kullanıldı. Mümkün olan en yüksek duyarlılık ve özgüllük oranına sahip sayı seçildi. NLO için %71 duyarlılık ve %52 özgüllük ile 3,38, PLO için %71 duyarlılık ve %42 özgüllük ile 138, PDW için %68 duyarlılık ve %43 özgüllük ile 16,45 olarak belirlendi.

Hastaların ilk başvuru anında saptanan hemogram parametrelerinin GS üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği tek değişkenli sağkalm analizinde; lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısının, NLO, PLO, MPV ve anemi varlığının sağkalm ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

		Hasta Sayısı (Ölen Hasta Sayısı)	Ortanca Sağkalm (%95 GA, min-max)	p
Lökosit (/mm³)	>10000	107 (79)	5,6 (4,2-7,1)	0,019
	<10000	105 (64)	10,1 (7,2-13,1)	
Nötrofil (/mm³)	>7700	94 (70)	4,9 (2,5-7,3)	0,004
	<7700	118 (73)	10,2 (7,2-13,1)	
Lenfosit (/mm³)	>1000	176 (111)	9,4 (6,7-12,1)	0,001
	<1000	39 (32)	5,1 (3,0-7,2)	
Trombosit (/mm³)	≥450000	33 (23)	5,6 (2,6-8,5)	0,015
	<450000	179 (120)	8,3 (5,6-11,0)	
RDW (%)	>14,5	131 (96)	6,0 (4,2-7,8)	0,085
	<14,5	65 (33)	10,4 (8,4-12,4)	
MPV (fl)	≥9	44 (24)	11,6 (9,9-22,2)	0,043
	<9	163 (114)	6,8 (4,3-9,3)	
PDW (%)	>16,45	132 (99)	6,3 (2,7-9,8)	0,816
	<16,45	73 (44)	9,2 (7,5-10,8)	
Anemi	Var	111 (80)	5,7 (4,7-6,7)	0,001
	Yok	101 (63)	10,5 (6,2-14,9)	
NLO	≥3,38	136 (102)	6,0 (4,2-7,7)	<0,001
	<3,38	76 (41)	15,1 (8,1-22,2)	
PLO	≥138	142 (102)	6,4 (4,1-8,7)	0,040
	<138	70 (41)	10,1 (4,8-15,4)	

NLO ve PLO'nun GS üzerine etkileri sırasıyla şekil 1'de gösterilmiştir.

Tek değişkenli sağkalm analizinde, GS üzerinde etkili olduğu

saptanan değişkenler ile çok değişkenli analiz için COX regresyon analizi yapıldı. Cox regresyon analizine göre bağımsız prognostik faktör olarak saptanan faktörler tablo5'de verilmiştir.

	HR	%95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet Erkek-Kadın	2,04	1,16-3,57	0,013
KAH Var-Yok	1,93	1,24-3,01	0,004
Sürrenal Metastazi Var-Yok	1,76	1,17-2,65	0,006
NLO ≥3,38-<3,38	1,70	1,16-2,50	0,006
Anemi Var-Yok	1,57	1,09-2,26	0,016
Tümör Hücre Tipi			<0,001
Adenokarsinom-SHK	1,26	0,83-1,90	0,271
Tanımlanamamış Alt Tip-SHK	2,99	1,73-5,19	<0,001
Uygulanan Tedavi			<0,001
KT-Tedavisiz İzlem	0,39	0,26-0,57	<0,001
Hedefe Yönelik -Tedavisiz İzlem	0,37	0,15-0,89	0,027
KT+Hedefe Yönelik-Tedavisiz İzlem	0,12	0,04-0,38	<0,001

Çalışmaya dahil edilen hastalardan progresyon izlenen 175 olgunun PS süresi ortanca değeri 4,1 (%95 GA: 2,6-6,7) aydı. Hastaların genel özelliklerinin PS üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği tek değişkenli sağkalm analizinde, ECOG skorunun ve sigara öyküsünün PS süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ECOG skoruna göre değerlendirildiğinde ortanca PS süresi ECOG 0 4,9 (%95 GA 3,6-6,1) ay, ECOG 1'de 5,4 (%95 GA: 4,9-5,8) ay, ECOG 2'de 3,2 (%95 GA:2,4-4,0) ay, ECOG 3'de 2,4 (%95 GA:1,1-3,7) ay olarak saptandı (p=0,002). Sigara kullananlarda PS 4,0 (%95 GA:3,5-4,5) ayken kullanmayanlarda 6,3 (%95 GA:3,8-8,9) ay olarak saptandı (p=0,008).

Primer akciğer malignitesine ait özelliklerin PS üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise tümör histopatolojisi, tümör evresi, metastaz sayısı ile sürrenal ve beyin metastazının varlığının PS süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tümör histopatolojisi ortanca PS süreleri SHK 5,3 (%95 GA: 3,9-6,6) ay, ADK 5,4 (%95 GA: 4,1-5,9) ay, diğer 2,6 (%95 GA: 1,3-3,8) ay saptandı. Evre IVA için 5,3 (%95 GA: 4,5-6,0) ay evre IVB'de ise 4,2 (%95 GA: 3,5-4,8) aydır (p=0,047).

Metastaz sayısı 2'denaz olanlarda 5,4 (%95 GA: 4,4-6,3) ay, 2 üzerinde olanlarda ise 4,2 (%95 GA: 3,5-4,8) ay olarak saptanmıştır (p=0,036).Hastalara uygulanan tedavinin PS süresi üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği tek değişkenli sağkalm analizinde, uygulanan tedavinin

PS süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ($p<0,001$) Uygulanan tedavinin tek değişkenli sağkalım analizi sonucunda; PS süresinin ortanca değeri tedavisiz izlem grubunda 3,0 (%95 GS: 2,4-3,6) ay, kemoterapi grubunda 5,0 (%95 GA: 4,2-5,8) ay, hedefe yönelik tedavi grubunda 14,4 (%95 GA: 0,0-33,3) ay, kemoterapi+hedefe yönelik tedavi grubunda 7,6 (%95 GA: 1,9-13,2) ay saptandı.

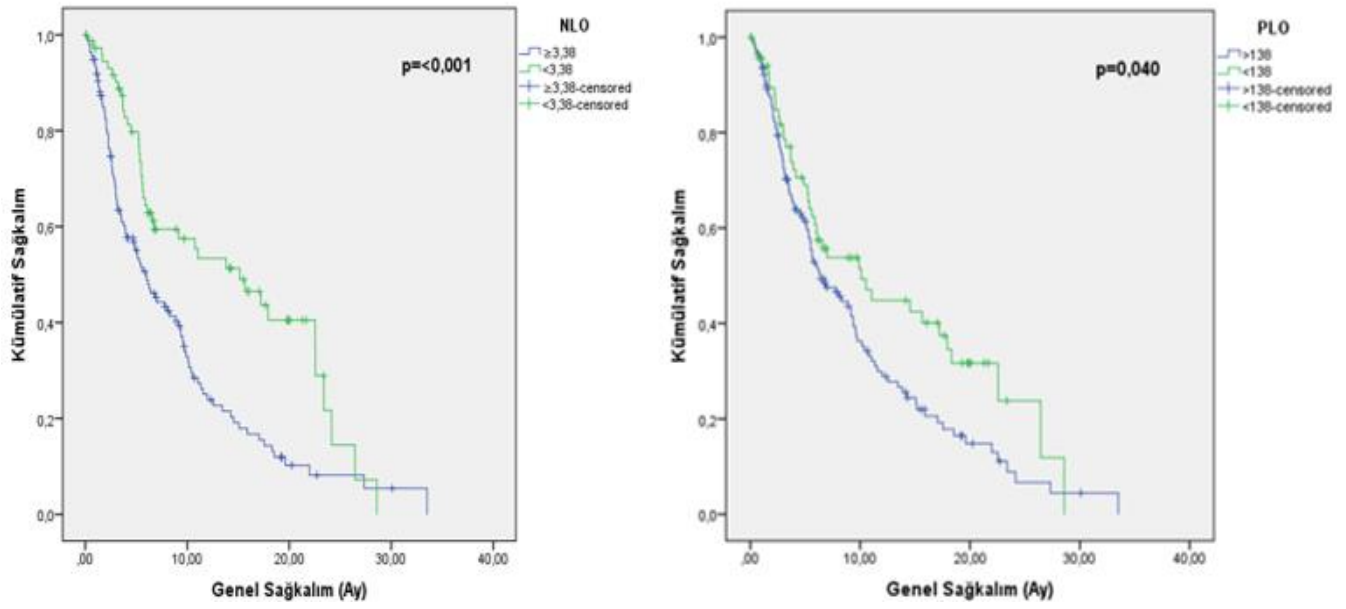
Hastaların ilk başvuru anında saptanan hemogram parametrelerinin PS süresi üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği tek değişkenli sağkalım

Tablo 6. Hematolojik Parametrelerin Eşik Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkilerinin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları				
		Hasta Sayısı (Progrese Olan Hasta Sayısı)	Ortanca PS Süresi (%95 GA, min-max)	P
Lökosit (/mm³)	>10000	107 (95)	3,9 (3,2-4,5)	0,029
	<10000	105 (80)	5,4 (4,9-5,8)	
Nötrofil (/mm³)	>7700	94 (83)	3,7 (2,9-4,5)	0,009
	<7700	118 (92)	5,4 (5,0-5,7)	
Lenfosit (/mm³)	>1000	176 (142)	5,0 (4,3-5,7)	0,002
	<1000	39 (33)	3,5 (2,9-4,2)	
Trombosit (/mm³)	≥450000	33 (28)	3,0 (2,6-3,4)	0,009
	<450000	179 (147)	5,0 (4,3-5,7)	
RDW (%)	>14,5	131 (112)	4,4 (3,4-5,3)	0,638
	<14,5	65 (48)	5,0 (3,0-7,0)	
MPV (fl)	≥9	44 (32)	5,0 (4,5-5,6)	0,061
	<9	163 (138)	4,4 (3,3-5,4)	
PDW (%)	>16,45	132 (109)	4,9 (3,7-6,0)	0,645
	<16,45	73 (59)	4,9 (3,6-6,1)	
Anemi	Var	111 (93)	4,2 (3,4-5,1)	0,159
	Yok	101 (82)	5,0 (4,0-6,0)	
NLO	≥3,38	136 (118)	3,9 (3,3-4,5)	0,002
	<3,38	76 (57)	5,6 (5,0-6,2)	
PLO	≥138	142 (122)	4,1 (3,6-4,7)	0,036
	<138	70 (53)	5,4 (4,7-6,0)	

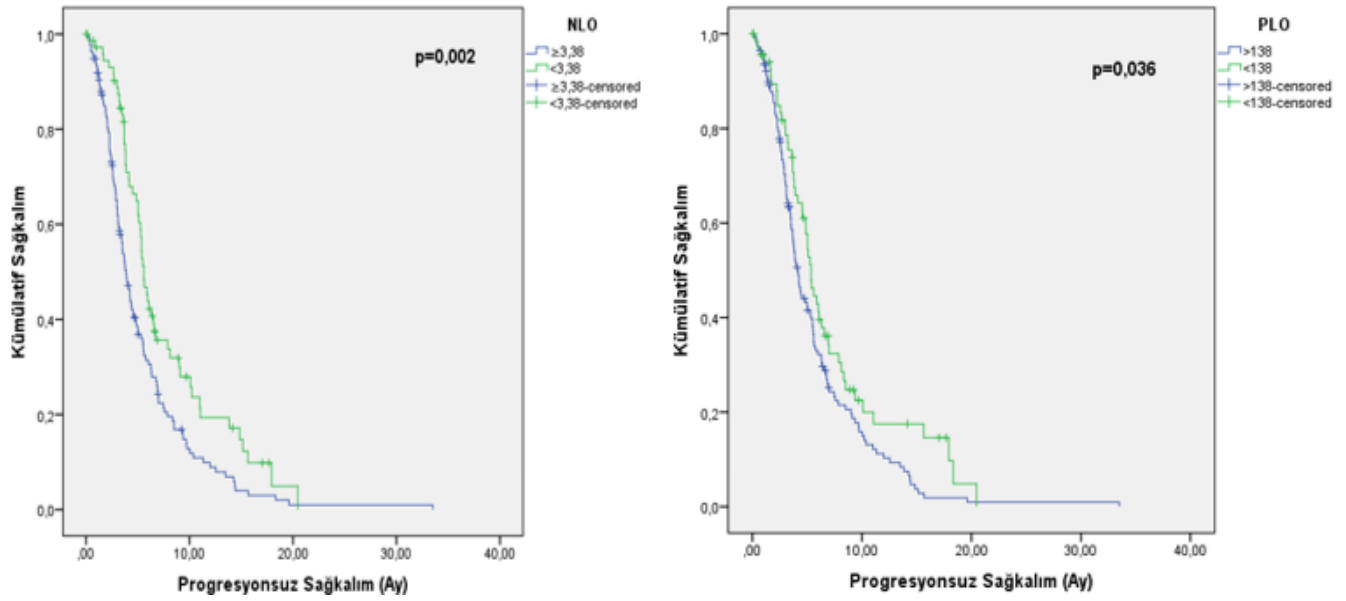
analizinde; lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO ve PLO'nun PS süresiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

NLO ve PLO'nun PS üzerine etkileri sırasıyla şekil 2'de gösterilmiştir. Tek değişkenli sağkalım analizinde, PS üzerinde etkili olduğu saptanan değişkenler ile çok değişkenli analiz için COX regresyon analizi yapıldı. Cox regresyon analizine göre bağımsız prognostik faktör olarak saptanan faktörler tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Progresyonsuz Sağkalıma Etki Eden Parametrelerin Çok Değişkenli Analiz Sonucu			
	HR	%95 Güven Aralığı	p
Sürrenal Metastazı Var-Yok	1,47	1,01-2,13	0,043
NLO ≥3,38-<3,38	1,43	1,03-1,99	0,032
Tümör Hücre Tipi			0,019
Adenokarsinom-SHK	1,15	0,80-1,64	0,452
Tanımlanamamış Alt Tip-SHK	2,00	1,22-3,28	0,006
Uygulanan Tedavi			0,001
KT-Tedavisiz İzlem	0,56	0,39-0,80	0,001
Hedefe Yönelik - Tedavisiz İzlem	0,32	0,15-0,68	0,003
KT+Hedefe Yönelik - Tedavisiz İzlem	0,39	0,17-0,89	0,026



Şekil 1. NLO ve PLO'nun GS üzerine etkisinin Kaplan Meier eğrisi



Şekil 2. NLO ve PLO'nun PS üzerine etkisinin Kaplan-Meier eğrisi

TARTIŞMA

Tüm dünyada yaygın olarak görülen akciğer kanserinin geliştirilen yeni tedavi modalitelerine rağmen halen 5 yıllık sağkalım %10-15 civarında olmaktadır. Prognostik faktörlerin tanımlanması, kanser hastalarının tedavisini optimize etmede kritik öneme sahiptir. Günümüze kadar prognozda bu farklılığa neden olabilecek yaş, cinsiyet, performans durumu, eşlik eden hastalık gibi hastaya ait özellikler, tümör histolojisi, metastaz yeri ve sayısı gibi primer hastalıkla ilişkili özellikler ve uygulanan tedavi protokolleri gibi pek çok etmen araştırılmıştır. Akciğer kanseri taramasında ya da hastalığın takibinde kullanılabilir özgül ve duyarlı bir tümör markeri olmadığı gibi prognozu gösterecek belirteç de bulunmamaktadır. Son yıllarda akciğer kanseri dahil çeşitli kanser türlerinde kronik inflamasyonun tümör gelişimi ve ilerlemesinde etki eden temel faktörlerden biri olduğu saptanmıştır. Nötrofil, lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin salgıladığı sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri tümör progresyonu ve metastazında rol oynamaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda çeşitli solid tümörlerde, kan sayımında sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak trombosit, nötrofil, lenfosit, NLO, PLO ve MPV gibi tam kan sayımı komponentleri değerlendirilmiştir (4). Bu çalışmada maliyet etkin ve her hastada tedavi öncesi rutin olarak tetkik edilen tam kan sayımındaki parametrelerin prognoz üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Literatürde kadınlarda akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi erkeklerle karşılaştırıldığında daha düşük olarak saptanmıştır. Kadınlarda genç yaşta ve daha erken evrelerde tanı koyulması, sigaraya maruziyetin daha geç yaşlarda olup maruziyet yoğunluğunun daha az olması ve kadınlarda klinik seyri daha iyi olduğu bilinen adenokarsinomun daha sık gözlenmesi bu farkın nedeni olabilmektedir (4). Çalışmamızdaki olgular cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet baskındı (%80,7). Erkeklerde akciğer kanseri mortalite riski artmış olarak saptandı.

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ının nedeni olan sigara akciğer kanserinin en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden birisidir. Sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımının ortadan kaldırılmasıyla dünyada tüm kanserlere bağlı ölümlerin %20'den fazlası önlenir (5). Çalışmamızdaki hastaların %78,3'ünde sigara öyküsü mevcuttu. Erkek hastaların %90,1'i, kadın hastaların %29,3 sigara kullanıyordu. Sigara öyküsü bulunan hastaların hem PS hem de GS süresi, sigara öyküsü bulunmayan gruba göre daha düşük olarak saptandı ($p<0,05$).

Kanser hastalarında eşlik eden HT, DM, KAH, KOAH ve SVH gibi komorbiditeler tedaviyi zorlaştırdığı gibi hastalığın prognozunu da etkilemektedir. Akciğer kanserine eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olan olgularda mortalitenin %30 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır (6,7). Bizim çalışmamızda da akciğer kanseri beraberinde HT ve KAH tanısı olan olgular %33,5 oranında görülmektedir. KAH nedeniyle hastalarda kardiyak kapasitede azalma ve akciğer malignitesi nedeniyle pulmoner fonksiyonların bozulması sonucu hastaların performansında olumsuz etkilene nedeniyle uygulanan tedavilerin gecikmesine veya yeterli düzeyde verilememesine neden olabilmektedir. Bu durum hastaların GS ve PS süresini kısaltabilmektedir. Çalışmamızda da bu hipotezi destekler nitelikte akciğer kanserinde KAH varlığı mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı.

Evre IV KHDAK olgularında metastazın sayısı ve lokalizasyonu da prognoz üzerinde etkili olabilmektedir. 761 evre IV KHDAK vakasının yer aldığı bir çalışmada yapılan çok değişkenli sağkalım analizinde, adrenal ve karaciğer metastazı olmamasının prognoz üzerinde olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (8). Bir başka çalışmada adrenal metastaz bulunan olgularda prognoz daha kötü olduğu belirtilmiştir (9). Çalışmamızda adrenal metastazın hem GS hem de PS üzerinde negatif etkisi olduğu saptandı.

Başlıca tümör oluşumu ve progresyonunda olmak üzere anjiyogenez, metastaz, tedaviye yanıt gibi pek çok basamak üzerinde de etkili olduğu düşünülen inflamasyonda; nötrofiller, B ve T lenfositler, trombositler başlıca rol oynamaktadır. Tümör hücreleri tarafından salgılanan hematopoetik sitokinlerin nötrofil sayısında artışa neden olduğu, nötrofillerden salgılanan nitrik oksit ve reaktif oksijen radikallerinin de T lenfosit yanıtını baskıladığı saptanmıştır. Özellikle sitotoksik özelliğe sahip olan CD8(+) T lenfositler, tümör büyüme kontrol edip tümör hücreleri üzerinde apoptozisi indükleyerek tümör savunmasında önemli rol oynamaktadır. Nötrofiller karsinogeneze katkıda bulunurken lenfositler inhibitör etkiye sahiptir (10).

İnflamatuvar parametrelerin ileri evre kanser hastalarındaki prediktif özelliklerinin incelendiği derleme ve meta-analizde; nötrofil sayısı ile GS arasındaki ilişki incelendiğinde nötrofil sayısındaki yüksekliğin malign melanom, renal hücreli karsinom, meme ve akciğer kanserinde kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda nötrofil sayısı yüksekliği tanımlanmasında bazı farklılıklar mevcuttur. Bazı çalışmalarda normal referans değerlerinin üst sınırı kabul edilirken bazı çalışmalarda ise taraflarınca belirlenen değerler eşik değer olarak kabul edilmiştir (11). Evre IIIB ve IV KHDAK tanılı 388 hastanın tedavi öncesinde değerlendirilen nötrofil sayısındaki yüksekliğin prognoz açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada da nötrofil eşik değeri $4500/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiştir (12). Bu durum normal referans değerleri olan nötrofil sayısı gibi bir parametrenin prognostik değeri açısından yorumlama karışıklıklarına yola açabilmektedir. Çalışmamızda nötrofilini tanımına da uygun olacak şekilde $>7700/\text{mm}^3$ kullanılmıştır (13). Bu değere göre nötrofilinin olduğu grupta ortanca GS ve PS daha düşük saptandı.

Tümöre karşı hücrel ve humoral immün yanıtta rolü olduğu bilinen lenfositlerin aktive olması ve proliferasyonu, sitotoksik hücre ölümünde rol oynayarak tümör proliferasyonu ve migrasyonunu önlemektedir. Literatürde lenfosit sayısındaki düşüklük ile çeşitli kanser türlerinin prognozuyla ilişkin araştırıldığı farklı sonuçları olan pek çok çalışma mevcuttur. Tedavi öncesinde değerlendirilen lenfosit sayısının solid tümörlerde prognoz üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir derleme ve meta-analizde kolorektal kanser, meme kanseri ve renal hücreli kanserlerde lenfopeninin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki lenfosit eşik değeri $<1000/\text{mm}^3$ alındığında en güçlü saptanırken $>2000/\text{mm}^3$ alındığında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (14). Akciğer kanseri ile lenfopeninin prognostik ilişkisinin incelendiği pek çok çalışmada anlamlı bir fark saptanmamıştır (12,15). Çalışmamızda eşik değer, lenfopeni tanımına uygun olacak şekilde $<1000/\text{mm}^3$ kabul edildi. Bu değere göre lenfopeni saptanan olgularda GS ve PS süresi daha düşük olarak saptandı. Çalışmamızda lenfopeninin akciğer kanseri üzerindeki etkisinin diğer çalışmalardan farklı olarak gösterilebilmesinin nedeni; bu

çalışmalarda akciğer kanseri olgularının erken evrede cerrahi uygulanan olgular olması, ileri evre akciğer kanseri olgularıyla yapılan çalışmalarda ise eşik değerlerin birbirinden farklı seçilmesi olabilir. Bu durum lenfopeninin prognoz üzerindeki etkilerini değerlendirirken yorumlama karışıklıklarına neden olabilmektedir.

Tek başına nötrofil veya lenfosit sayısının prognozla ilişkisinin değerlendirilmesindeki bu kısıtlılıklar nedeniyle her iki antiteyi birlikte içeren NLO, aynı zamanda inflamasyonun güçlü bir göstergesidir ve literatürde NLO ile ilişkili pek çok çalışma bulunmaktadır (3,16). NLO'nun ileri evre kanser hastalarında prognoz üzerindeki etkilerinin araştırıldığı 66 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde; yüksek NLO'nun kolorektal kanser, pankreas kanseri, renal kanser ve KHDAK'de GS açısından kötü prognozla ilişkili olduğu ve PS açısından değerlendirildiğinde ise kolorektal, renal kanser ve KHDAK'de kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (17). KT, hedefe yönelik tedavi, immunoterapi dahil sistemik tedavi alan KHDAK'li hastaların yer aldığı bir meta-analizde, tedavi öncesi değerlendirilen NLO yüksekliğinin GS ve PS üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır. Meta-analizde yer alan çalışmaların genelinde NLO eşik değeri ROC analiziyle saptanmış veya literatürdeki diğer yayınlardan örnek alınarak belirlenmiştir. NLO eşik değerindeki bu farklılıkların NLO ile GS ve PS ilişkisinin önemli ölçüde etkilenmediği raporlanmıştır (18). Çalışmamızda ROC analizi kullanılarak NLO eşik değeri 3,38 olarak belirlendi ve literatürle uyumlu olarak yüksek NLO'nun GS ve PS üzerinde kötü prognostik faktörlerden biri olduğu saptandı.

Tümör hücresi ve mikroçevresindeki hücrelerden salgılanan IL-1, IL-3, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler megakaryositleri aktive ederek trombosit sayısında artışa yol açmaktadır. Trombositler; trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve VEGF gibi bazı büyüme faktörlerini salgılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu, adezyonunu, anjiyogenezi artırıp kanserin ilerlemesinde rol aldıkları düşünülmektedir (19,20). Literatürde akciğer kanseri dahil kolorektal kanser, pankreas kanseri, mide kanseri gibi pek çok kanser türünde trombositozun kötü prognozla ilişkisinin gösterildiği meta-analiz bulunmaktadır (21–24). Bu çalışmalarda eşik değer olarak kabul edilen trombosit sayıları birbirinden farklıdır. Çalışmamızda eşik değer trombositoz tanımıyla uyumlu olarak $\geq 450\ 000/\text{mm}^3$ olarak kabul edildi ve trombositozun ortanca GS ve PS süresini olumsuz etkilediği saptandı.

İnflamasyonun belirteçlerinden biri olarak kullanılabileceği düşünülen yüksek PLO'nun KHDAK de dahil olmak üzere mide kanseri, kolorektal kanser gibi pek çok kanser türünde kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren meta-analizler mevcuttur (25,26). Literatürde yüksek PLO'nun tanımı için kullanılan eşik değerler birbirinden farklıydı. Çalışmamızda PLO'nun eşik değeri, ROC analizi yapılarak 138 ve üstü olarak belirlendi. PLO'nun yüksek olduğu hastalarda ortanca GS ve PS süresi, PLO'nun düşük olduğu gruba göre anlamlı olarak daha kısa saptandı. Çok değişkenli analizde ise PLO, GS ve PS için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanamadı.

Büyük trombositler tarafından kimyasal mediyatörlerin daha kolay salgılandığı düşünüldüğü için aynı zamanda trombosit aktivasyonunun göstergesi olarak da kabul edilen MPV'nin tromboembolik hastalıklarla ilişkili olduğu, son yıllarda MPV yüksekliğinin iskemik kardiyovasküler

hastalıklarda uzun dönem mortaliteyi artırdığına dair pek çok yayın mevcuttur (27,28). Ayrıca maligniteler dahil çeşitli bozuklukların patofizyolojik özellikleri ile de ilişkilendirilmiştir. MPV'nin malignite ile ilişkisinin incelendiği bir derlemede; akciğer kanseri dışındaki kolon, over, endometriyum, mide kanseri gibi malignitelerde tedavi öncesi MPV'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (akciğer kanserinde kontrol grubuna göre MPV istatistiki açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmış) ve bu malignitelerde tedavi sonrası MPV'de düşme olduğu raporlanmıştır (29). Akciğer kanserinde MPV ve prognoz üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. İleri evre KHDAK'li ve lokal ileri KHDAK'li hastaların yer aldığı iki ayrı çalışmada MPV düşüklüğünün kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (30,31). Opere olan KHDAK'li olgularda yüksek MPV'nin hastaliksız sağkalım süresini artırdığı saptanmıştır (32). KHAK'li hastaların yer aldığı bir başka çalışmada, düşük MPV'nin kısa PS süresiyle ilişkili olduğu raporlanmıştır (33). Ancak bu çalışmaların aksine evre IIIB ve IV KHDAK olgularının yer aldığı başka bir çalışmada ise yüksek MPV'nin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (34). İleri evre hastaların var olduğu çalışmamızda ise düşük MPV değerine sahip hastalarda ortanca GS süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanırken diğer taraftan PS süresi ile MPV arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Kanser hastalarında kan kaybı, hemoliz, nutrisyonel eksiklikler, kemik iliği infiltrasyonu, inflamasyona bağlı eritropoezin baskılanması gibi nedenlere bağlı olarak tanı aldıklarında hemoglobin düşüklüğü sıkça gözükmektedir. Akciğer kanseri dahil olmak üzere jinekolojik kanserler, mide kanseri, renal kanser gibi pek çok kanser türünde aneminin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (35). Akciğer kanserinde düşük hemoglobin seviyesinin sağkalımla ilişkisinin incelendiği bir sistematik derleme ve meta-analizde, hemoglobin düşüklüğünün hem KHAK hem de KHDAK'de kötü GS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Preoperatif hemoglobin düşüklüğünün de hastaliksız sağkalım açısından kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. (36). Akciğer kanserli 611 vakanın incelendiği, hemoglobin seviyesinin kadınlarda $<12\ \text{g/dl}$, erkeklerde $<13\ \text{g/dl}$ olmasının anemi olarak kabul edildiği bir çalışmada; KHDAK'de anemisi olan vakalarda, anemisi olmayan vakalara göre GS süresinin belirgin olarak daha kısa olduğu saptanmıştır (GS süresi sırasıyla 6,5 ay-10,5 ay $p<0,001$) (37). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak vakaların %52,36'sında anemi mevcut olup; anemisi olan hastalarda GS süresi 5,7 ay iken anemisi olmayanlarda 10,5 ay olarak saptanmıştır. Kronik inflamasyon durumu olan malignitelerde, başta IL-6 olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin serum demirinin azalmasına neden olan hepsidin üretiminde artışa neden olarak hemoglobin seviyesinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Daha agresif maligniteye sahip hastalarda hepsidin seviyesi daha yüksek saptanmıştır (38). Hemoglobin seviyesi ile prognoz arasındaki bu ilişkinin, düşen hemoglobin seviyesi nedeniyle hipoksiye maruz kalan tümör hücresinde meydana gelen gen ekspresyonu ile KT ve RT'ye direnç ve hücre proliferasyonundaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca düşük hemoglobin düzeyi hastaların performanslarını da olumsuz etkileyerek planlanan tedavilerin ertelenmesine veya verilememesine neden olmaktadır. Bu durumun hemoglobin düzeyinin GS ve PS üzerine olan olumsuz etkisinin bir başka nedeni olarak düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda anemi varlığı mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Kötü prognozla ilişkili olduğu saptanan pek çok hemogram parametresinin aksine hemoglobin düşüklüğü, klinik olarak müdahale edilebilecek bir parametredir. Bu durum da tedavi öncesi anemisi olan hastalarda, aneminin nedenine yönelik inceleme sonrası uygun tedavi yaklaşımıyla sağkalmın iyileşebileceği düşüncesini akla getirmektedir. Bu amaçla kullanılabilir eritropoez uyarıcı ajanlar ve kan transfüzyonu olmak üzere iki tedavi yaklaşımı mevcuttur (39). Ancak randomize kontrollü çalışmaların yer aldığı bir meta-analizde, kanser hastalarında eritropoez uyarıcı ajanların kullanımının venöz tromboemboliyi artırdığı gözlenmiştir (40). Kan transfüzyonu, kanser hastalarında hemoglobinin düşüklüğünün neden olduğu semptom ve bulguları düzeltmenin hızlı bir yoludur. Ancak perioperatif kan transfüzyonunun, transfüzyonla ilişkili immünomodülasyon nedeniyle akciğer kanseri nüksünün artması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (41). Akciğer kanseri olan hastalarda hemoglobin düşüklüğünün etkili bir şekilde nasıl yönetileceğini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Hemogram parametrelerinin en büyük avantajı ekonomik, kolay ve tekrarlanabilir özellikte olmalarıdır. Bunlardan kronik inflamasyonla ilişkili olduğu bilinen kanser hastalarında yüksek nötrofil ve trombosit sayısı, düşük lenfosit sayısı, NLO, PLO gibi inflamasyonla ilişkili pek çok parametre teorik olarak prognozu öngörmeye kullanılabilmektedir. Ancak klinik uygulamada duyarlılığı ve özgüllüğü birleştirmek için kullanılabilir tutarlı ve kesin bir eşik değerinin olmaması sorun olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması nedeniyle bazı kısıtlılıkları vardır. Tüm hastalarda laboratuvar parametreleri tedavi öncesi döneme ait olup patolojik tanı tarihi ile ± 4 hafta içerisindeki sonuçlar alınmıştır. Ancak bu süre her hastada aynı değildir. Çoğu hasta hastanemiz onkoloji kliniğine sevkle geldiği için patolojik olarak tanı koyulan sürece kadar primer hastalığın genel semptomlarına yönelik sistemik antiinflamatuvar tedavi alıp parametrelerin etkilenmiş olabileceği düşünüldü. Bu nedenle daha büyük ve çok merkezli katılımın sağlandığı prospektif serilerle desteklenerek hemogram parametrelerinin klinikte prognostik belirteç olarak kullanılmasına yönelik incelemelere ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için SBÜ. Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12 Eylül 2019 tarih ve 2019-82 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Tüm yazarlar makalenin tüm aşamalarına katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamıştır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmamız isimsiz ve retrospektif olarak yapıldığından hasta onamı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bunn PA. Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(12):1478–1481.
2. Solan MJ, Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung

cancer. *Semin Surg Oncol.* 2003;21(2):64–73.

3. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics.* 2015;70(7):524–530.
4. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1–24.
5. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer.* 2002;97(1):72–81.
6. Dutkowska AE, Antczak A. Comorbidities in lung cancer. *Adv Respir Med.* 2016;84(3):186–192.
7. Iachina M, Jakobsen E, Møller H, Lüchtenborg M, Mellemegaard A, Krasnik M, et al. The effect of different comorbidities on survival of non-small cells lung cancer patients. *Lung.* 2015;193(2):291–297.
8. Tamura T, Kurishima K, Watanabe H, Shiozawa T, Nakazawa K, Ishikawa H, et al. Characteristics of clinical N0 metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;89(1):71–75.
9. Tominaga H, Setoguchi T, Shimada H, Nagano S, Sasaki H, Ishidou Y, et al. Prognostic factors in patients with skeletal-related events at non-small-cell lung cancer diagnosis. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(5):897–902.
10. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res.* 2004;10(15):4895–4900.
11. Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, Laird B, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:134–146.
12. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. 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.* 2009;45(11):1950–1958.
13. Coates T. Approach to the Patient with Neutrophilia. Uptodate. 2020;
14. Zhao J, Huang W, Wu Y, et al. Prognostic role of pretreatment blood lymphocyte count in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2020;20:15.
15. Berardi R, Rinaldi S, Santoni M, Newsom-Davis T, Tiberi M, Morgese F, et al. Prognostic models to predict survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line chemo- or targeted therapy. *Oncotarget.* 2016;7(18):26916–26924.
16. Bar-Ad V, Palmer J, Li L, Lai Y, Lu B, Myers RE, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio associated with prognosis of lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(6):711–717.
17. Mei Z, Shi L, Wang B, Yang J, Xiao Z, Du P, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treat Rev.* 2017;8:1–13.

18. Wang Z, Zhan P, Lv Y, Shen K, Wei Y, Liu H, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with systemic therapy: A meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(3):214–226.
19. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):237–249.
20. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, Michel L V., Connors S, Oenick M, et al. VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. *Angiogenesis.* 2012;15(2):265–273.
21. Yang C, Jiang H, Huang S, Hong H, Huang X, Wang X, et al. The prognostic role of pretreatment thrombocytosis in gastric cancer A systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2018;97(31):e11763.
22. Chen S, Na N, Jian Z. Pretreatment platelet count as a prognostic factor in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017 Dec;11:59–65.
23. Yuan Y, Zhong H, Ye L, Li Q, Fang S, Gu W, et al. Prognostic value of pretreatment platelet counts in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):96.
24. Rao XD, Zhang H, Xu ZS, Cheng H, Shen W, Wang XP. Poor prognostic role of the pretreatment platelet counts in colorectal cancer: A meta-analysis. *Med (United States).* 2018;97(23):e10831.
25. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e101119.
26. Gu X, Sun S, Gao XS, Xiong W, Qin S, Qi X, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: Evidence from 3,430 patients. *Sci Rep.* 2016;6:23893.
27. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):1215–1218.
28. Azab B, Torbey E, Singh J, Akerman M, Khoueiry G, McGinn JT, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Platelets.* 2011;22(8):557–566.
29. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Platelets.* 2016;27(8):722–728.
30. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;83(1):97–101.
31. Sakin A, Secmeler S, Arici S, Geredeli C, Yasar N, Demir C, et al. Prognostic significance of mean platelet volume on local advanced non-small cell lung cancer managed with chemoradiotherapy. *Sci Rep.* 2019 Dec 8;9(1):3959.
32. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y, Marumo S, Shoji T, Nishimura T, et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(1):197–201.
33. Shen XB, Wang Y, Shan BJ, Lin L, Hao L, Liu Y, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) during etoposide-based first-line treatment in small cell lung cancer patients. *Cancer Manag Res.* 11:8965–8975.
34. Omar M, Tanriverdi O, Cokmert S, Oktay E, Yersal O, Pilancı KN, et al. Role of increased mean platelet volume (MPV) and decreased MPV/platelet count ratio as poor prognostic factors in lung cancer. *Clin Respir J.* 2018;12(3):922–929.
35. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systematic, quantitative review. *Cancer.* 2001;91(12):2214–2221.
36. Huang Y, Wei S, Jiang N, Zhang L, Wang S, Cao X, et al. The prognostic impact of decreased pretreatment haemoglobin level on the survival of patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1235.
37. Aoe K, Hiraki A, Maeda T, Katayama H, Fujiwara K, Tabata M, et al. Serum hemoglobin level determined at the first presentation is a poor prognostic indicator in patients with lung cancer. *Intern Med.* 2005;44(8):800–804.
38. Lefebvre T, Lasocki S, Fénéant-Thibault M, Lamy PJ, Cunat S, Ropert-Bouchet M, et al. Added value of hepcidin quantification for the diagnosis and follow-up of anemia-related diseases. *Ann Biol Clin (Paris).* 2017;75(1):9–18.
39. Bormanis J, Quirt I, Chang J, Kouroukis CT, MacDonald D, Melosky B, et al. Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): Do they still have a role in chemotherapy-induced anemia (CIA)? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):132–139.
40. Zhan P, Wang Q, Qian Q, Yu LK. Risk of venous thromboembolism with the erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) for the treatment of cancer-associated anemia: A meta-analysis of randomized control trials. *Chinese Clin Oncol.* 2012;1(2):19.
41. Velásquez JF, Cata JP. Transfusions of blood products and cancer outcomes. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015;62(8):461–467.