

# Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler

## *Prognostic Factors Affecting Survival in Small Cell Lung Cancer Patients*

Burcu Özlen<sup>1</sup>, Osman Nuri Hatipoğlu<sup>1</sup>, Levent Özdemir<sup>1</sup>, Necdet Süt<sup>2</sup>, Gündeniz Altıay<sup>1</sup>, Erhan Tabakoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, Edirne

<sup>2</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik AD, Edirne

### ÖZET

**Amaç:** Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hızla ilerleyen, kötü klinik seyirle giden, kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt veren bir hastalıktır. Bazı klinik veriler ve laboratuvar parametreleri sağkalımı değerlendirmede kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı KHAK tanısı alan hastalarda sağkalımın incelenmesi ve sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** KHAK tanısı ile kemoterapi planlanan ardışık 46 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların bazal karakteristik özellikleri ve prognoza etki edebilecek değişkenler kaydedildi. Hastaların yaşam süreleri belirlendi. Kaplan Meier analizi ile yaşam süresi eğrileri çizildi.

**Bulgular:** Medyan sağkalım süresi 338 gün (%95 güven aralığı: 243 - 432) olarak bulundu. Bir aylık sağkalım oranı %89, 6 aylık sağkalım oranı %62, 1 yıllık sağkalım oranı ise %45 olarak hesaplandı. Tek değişkenli analizde  $p < 0.05$  olan değişkenlere, çok değişkenli cox regresyon analizi uygulandı. Çok değişkenli analizde karaciğer metastazı (Relatif Risk (RR): 4.99, %95 güven aralığı: 1,21 - 20,53 ), kilo kaybı (RR: 11.3, %95 güven aralığı: 1,11 - 115,5) ve 1. kür sonrası total protein düzeyinin düşüklüğü (RR: 0.198; %95 güven aralığı: 0,06 - 0,63), sağkalım ile ilişkili bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı.

**Sonuç:** KHAK mortalite hızı yüksek bir hastalıktır. Saptadığımız prognostik faktörlerin ileri çalışmalarıyla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

**Anahtar sözcükler:** küçük hücreli akciğer kanseri, prognostik faktörler

### ABSTRACT

**Aim:** Small cell lung cancer (SCLC) is an aggressive tumour with a poor clinical course, but responsive to both chemotherapy and radiotherapy. Some clinical and laboratory parameters can predict survival in SCLC. The aim of this study was to analyze the survival and identify the prognostic factors that influence survival in SCLC.

**Material and Method:** Forty six consecutive SCLC patients who were planned for chemotherapy, enrolled in this study prospectively. We recorded basic characteristic properties and factors affecting prognosis for each patient. We determined their survival time and survival curves were calculated by the method of Kaplan and Meier analysis.

**Results:** Median survival time was 338 days (95% confidence interval: 243-432). Survival ratio for one month was 89%, for 6 months 62% and for one year 45%. Significant parameters ( $p < 0.05$ ) evaluated by univariate analysis followed by multivariate analysis. In multivariate analysis liver metastas (Relative Risk (RR): 4.99, 95% confidence interval: 1,21 - 20,53), weight loss (RR: 11.3, 95% confidence interval 1,11-115,5) and low level of total protein after first chemotherapy (RR: 0.198, 95% confidence interval 0,06-0,63) were found as independent factors affecting survival.

**Conclusion:** SCLC is a disease with high mortality. Prognostic factors that we found, can be supported by further investigations.

**Keywords:** small cell lung cancer, prognostic factors

### GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hızla ilerleyen, kötü klinik seyirle giden, kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt veren bir hastalıktır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur.[1,2]

KHAK'nin yaygın evresinde tedavisiz sağkalım ortalama 1-3 aydır. Kombine kemoterapilerle yanıt oranı %80'lere ulaşmaktadır. Tedaviyle, sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise 8-11 aya uzamaktadır. Uzun dönem sağkalım ise oldukça düşüktür. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %4'tür.[3]

Kanserlerde prognostik faktörler, sonucun önceden tahmin edilmesinde önemlidir. Kanserinin biyolojik davranışı tedaviye başlamadan önce belirlenebilirse, bu bilgiler tedaviyi yönlendirme, değerlendirme ve klinik çalışmaları planlamada kullanılabilir. Akciğer kanserinde prognostik faktörleri belirlemeye yönelik çalışmaların çoğu, küçük hücreli olanların dışındaki akciğer kanserleri ile yapılmıştır.[4-16] KHAK'de ise sınırlı sayıda araştırma vardır.[17-20]

Biz de çalışmamızda, KHAK tanısı alan hastalarda sağkalımını inceledik ve bu hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörleri belirlemeyi amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2004-Eylül 2006 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde KHAK tanısı konularak tedavisi yapılan ardışık 46 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalarda akciğer kanseri tanısı sitolojik

**Alındığı tarih:** 6 Aralık 2007; **Revizyon sonrası alınma:** 9 Kasım 2008; **Kabul tarihi:** 31 Ocak 2009

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Uzm. Dr. Burcu Özlen, Trakya Üniversitesi Göğüs Hastalıkları 22030 Edirne, Tel: 0 (284) 235 76 41 / 2885; E-posta: burcu\_ozlen@hotmail.com

© 2009 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2009;11(1):7-12

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

ve/veya histolojik olarak konuldu. Hastalar Veterans Administration Lung Cancer Group'un (VALG) önerdiği sınıflamaya göre sınırlı ve yaygın olarak evrelendirildi.<sup>[21]</sup> Evrelemede akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT), üst batın BT, kraniyal BT, kemik sintigrafisi ve batın ultrasonografisi kullanıldı.

KHAK tanısı alan 46 hastanın sağkalımını etkileyebileceğini düşündüğümüz faktörler tedavi öncesi değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, Karnofsky performans durumu, evre, kilo kaybı (son 6 ayda kilosunun %10'dan fazlasını kaybetmesi), lenf nodu tutulumu, metastaz sayısı ile yerleri ve laboratuvar parametreleri (hemoglobin, hematokrit, lenfosit, nötrofil, lökosit, trombosit, üre, kreatinin klirensi, SGOT, SGPT, laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfataz (ALP), total protein, albumin, ürik asit, kalsiyum, sodyum, potasyum) tedavi öncesi kaydedildi ve 1. kür kemoterapi sonrası laboratuvar parametreleri tekrarlandı. Evreleme sonrasında her hasta için uygun tedavi yaklaşımı belirlendi. Uygulanan tedavi şekli (kemoterapi, kemoterapi ve radikal radyoterapi) kaydedildi. Hastalara kemoterapi olarak sisplatin ya da karboplatin (kreatinin klirensi düşük olan vakalara) ve etoposid protokolü uygulandı (sisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>, etoposid 100 mg/m<sup>2</sup>, karboplatin dozu kreatin klirensine göre Calvert cetveli ile belirlendi). Sınırlı evre KHAK hastalarına 2. kür kemoterapi sonrası eşzamanlı radikal radyoterapi dozu 50-54 GY/200 cGY/26 gün olarak planlandı ve uygulandı.

Ağrı, hemoptizi, vena kava superior sendromu ve dispne gibi yakınmaları olan hastalara semptomatik rahatlatma amacıyla palyatif radyoterapi verildi. Kontrolde veya takipten çıkan hastaların evlerine telefon edildi. Hastaların yaşayıp yaşamadıkları, öldülse ölüm tarihleri öğrenildi. Kemoterapinin uygulandığı günden hastanın öldüğü güne veya yaşadığının öğrenildiği güne kadarki zaman süresi, telefonla ulaşılamayan hastaların en son poliklinik kontrol tarihi takip süresi olarak kaydedildi. Hastalar tanı anından ölüme ve/veya en son takip tarihine kadar belli aralıklarla izlendi.

## İstatistiksel yöntemler

Hastaların tüm özellikleri SPSS 9.0 Windows hazır programına kaydedildi, p değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağkalım eğrileri Kaplan Meier yöntemiyle çizildi. Yaşam sürelerini etkileyebilecek bütün değişkenler için tek değişkenli cox regresyon analizi uygulandı. Anlamlılık saptanan değişkenlere çok değişkenli cox regresyon analizi uygulanarak, yaşam süresi ile ilgili bağımsız prognostik faktörler saptandı. Standart yöntemlerle relatif risk (RR) oranları hesaplandı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 45'i erkek (%98), 1'i kadındı (%2). Yaş ortalaması (± SD) 61.4 ± 10.4 idi. Hastalara ait genel özellikler TABLO I'de gösterilmiştir.

Hastaların 16'sı sınırlı, 30'u tanı anında yaygın evredeydi. Sınırlı evrede 16 hasta olmasına karşın 9 hasta radikal radyoterapi aldı. Bir hasta sınırlı evrede olmasına karşılık total atelektazisi olduğu için palyatif radyoterapi aldı. Bir hasta radikal radyoterapi

**Tablo I.** Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların genel özellikleri

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| Yaş                      | 61.4 ± 10.4 |
| Erkek                    | 45 (97.8)   |
| Kadın                    | 1 (2.2)     |
| Ortalama yaşam süresi    | 232 ± 190   |
| Tedavi şekli             |             |
| KT                       | 37 (%80.4)  |
| KT + Radikal RT          | 9 (%19.6)   |
| Yaşam durumu             |             |
| Yaşıyor                  | 18 (%39.1)  |
| Exitus                   | 28 (%60.9)  |
| Evre                     |             |
| Sınırlı                  | 16 (%34.8)  |
| Yaygın                   | 30 (%65.2)  |
| Performans skalası (KPS) |             |
| <60                      | 5 (%10.9)   |
| ≥60                      | 41 (%89.1)  |
| Metastaz sayısı          |             |
| 0                        | 16 (%32.6)  |
| 1                        | 18 (%41.3)  |
| 2                        | 9 (%19.6)   |
| 3                        | 3 (%6.5)    |
| Karaciğer metastazı      |             |
| Yok                      | 31 (%67.4)  |
| Var                      | 15 (%32.6)  |
| Surrenal metastazı       |             |
| Yok                      | 41 (%89.1)  |
| Var                      | 5 (%10.9)   |
| Kemik metastazı          |             |
| Yok                      | 32 (%69.6)  |
| Var                      | 14 (%30.4)  |
| Beyin metastazı          |             |
| Yok                      | 38 (%82.6)  |
| Var                      | 8 (%17.4)   |
| Kilo kaybı               |             |
| Yok                      | 21 (%45.7)  |
| Var                      | 25 (%54.3)  |

piyi kabul etmedi. Üç hasta radyoterapileri 2. kür sonrasına planlandığı ve iki hasta 1. kür kemoterapi, 1'i de 2. kür kemoterapi sonrası öldüğü için, radikal radyoterapi alamadı. Bir hasta, 3. kür kemoterapi sonrası progres olması üzerine kemoterapi protokolü değiştirildiği için, radikal radyoterapi alamadı. Bir hastamıza başlangıçta sınırlı evredeyken 3. kür kemoterapi sonrası kemik metastazı ortaya çıkması üzerine radikal radyoterapi yerine profilaktik radyoterapi verildi. Sınırlı evrede olan 4 hasta 6 kür kemoterapi sonunda profilaktik kranial radyoterapi aldı.

Medyan sağkalım süresi 338 gün (243 - 432), 1 aylık sağkalım oranı %89, 6 aylık sağkalım oranı %62, 1 yıllık sağka-

**Tablo II.** Tek ve çok değişkenli analizde prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi

| Değişken                            | Tek değişkenli analiz P değeri | Çok değişkenli analiz P değeri | Relatif risk              |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Yaş                                 | 0.001                          | AD                             |                           |
| Tedavi şekli                        | 0.006                          | AD                             |                           |
| Evre                                | 0.151                          | -                              |                           |
| N2 lenf nodu tutulumu               | 0.926                          | -                              |                           |
| N3 lenf nodu tutulumu               | 0.879                          | -                              |                           |
| Metastaz sayısı                     | 0.121                          | -                              |                           |
| <b>Karaciğer metastazı</b>          | <b>0.049</b>                   | <b>0.026</b>                   | <b>4.99 (1,21-20,53)</b>  |
| Kraniyal metastaz                   | 0.475                          | -                              |                           |
| Kemik metastazı                     | 0.934                          | -                              |                           |
| <b>Sürrenal metastazı</b>           | <b>0.046</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |
| Farklı lob metastazı                | 0.140                          | -                              |                           |
| <b>Kilo kaybı</b>                   | <b>0.000</b>                   | <b>0.041</b>                   | <b>11.3 (1,11- 115,5)</b> |
| Karnofsky                           | 0.000                          | AD                             |                           |
| Hemoglobin                          | 0.036                          | AD                             |                           |
| Hematokrit                          | 0.002                          | AD                             |                           |
| Lökosit                             | 0.269                          | -                              |                           |
| <b>PNL</b>                          | <b>0.05</b>                    | <b>AD</b>                      |                           |
| Trombosit                           | 0.704                          | -                              |                           |
| <b>Üre</b>                          | <b>0.016</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |
| <b>Kreatinin klirensi</b>           | <b>0.002</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |
| AST                                 | 0.177                          | -                              |                           |
| ALP                                 | 0.240                          | -                              |                           |
| <b>LDH</b>                          | <b>0.002</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |
| <b>Total protein</b>                | <b>0.005</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |
| <b>Albumin</b>                      | <b>0.001</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |
| <b>Ürik asit</b>                    | <b>0.019</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |
| <b>Kalsiyum</b>                     | <b>0.000</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |
| Sodyum                              | 0.815                          | -                              |                           |
| Potasyum                            | 0.070                          | -                              |                           |
| <b>1. kür sonrası total protein</b> | <b>0.000</b>                   | <b>0.006</b>                   | <b>0.198 (0,06-0,63)</b>  |
| <b>1. kür sonrası albumin</b>       | <b>0.002</b>                   | <b>AD</b>                      |                           |

AD: Anlamlı değil

lim oranı %45 olarak saptandı (ŞEKİL 1). Tek değişkenli analizde, ileri yaşın, tek başına kemoterapi almanın, karaciğer ve surrenal metastazının, kilo kaybının ve Karnofsky performans durumu düşüklüğünün, laboratuvar parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, nötrofil, kreatinin klirensi, total protein, albumin, potasyum değerleri düşüklüğünün ve LDH, ürik asit, kalsiyum değerleri yüksekliğinin sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü (TABLO II).

Prognozaya etkili olabileceğini düşündüğümüz olası prognostik faktörler çok değişkenli analizle değerlendirildi. Kara-

ciğer metastazı, kilo kaybı ve 1. kür sonrası hipoproteineminin sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı. Her bağımsız değişkenin medyan sağkalım süreleri hesaplandı (TABLO III, ŞEKİL 2-4).

## TARTIŞMA

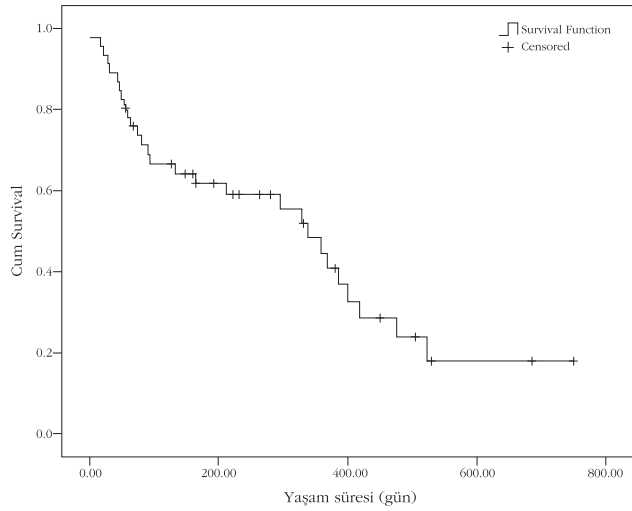
KHAK oldukça agresif seyreden ve uzun dönem sağkalım oranı oldukça düşük olan, ama kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt verebilen bir hastalıktır. Sağkalım oranı düşük

**Tablo III.** Çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktörler ve medyan sağkalım süreleri

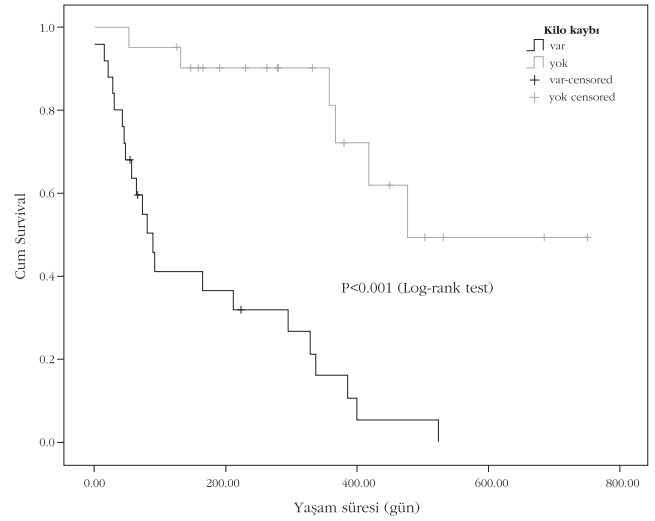
| Medyan sağkalım (gün)               | OR (%95 CI)   | P                   |       |
|-------------------------------------|---------------|---------------------|-------|
| <b>Karaciğer metastazı</b>          |               |                     |       |
| Var                                 | 81 ( 51-110)  | 4,99 (1,21-20,53)   | 0.026 |
| Yok                                 | 368 (307-428) |                     |       |
| <b>Kilo kaybı</b>                   |               |                     |       |
| Var                                 | 16 (58-122)   | 11,30 (1.11-115,50) | 0.041 |
| Yok                                 | 476           |                     |       |
| <b>1. kür sonrası total protein</b> |               |                     |       |
| ≤6,1                                | 165 (30-300)  | 0,198 (0,06-0,63)   | 0.006 |
| >6,1                                | 523-(360-685) |                     |       |

kanserlerde tanı anında birtakım prognostik faktörlerin bilinmesi, klinik sonucu tahminde, uygun tedavi kararını vermede oldukça değerlidir. KHAK ile ilgili literatürde prognostik ve prediktif faktörleri belirleyen çalışmalar sınırlı sayıda dır.[17-20]

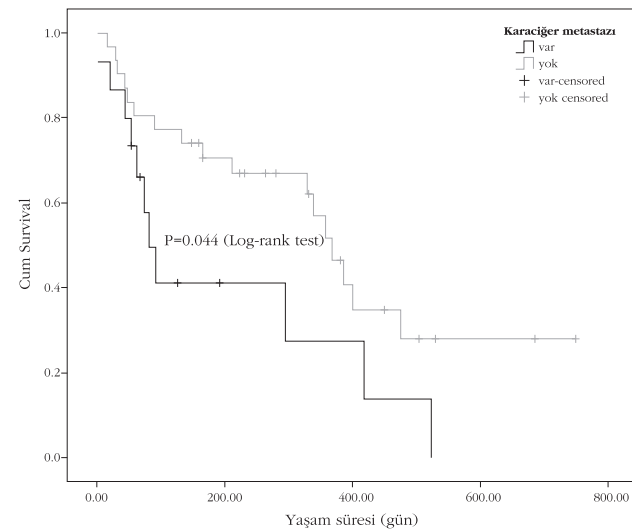
Yaygın evrede tedavisiz sağkalım ortalama 1-3 aydır. Kombine kemoterapilerle yanıt oranı %80'lere ulaşmaktadır. Tedaviyle, sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise 8-11 aya uzamaktadır. Uzun dö-



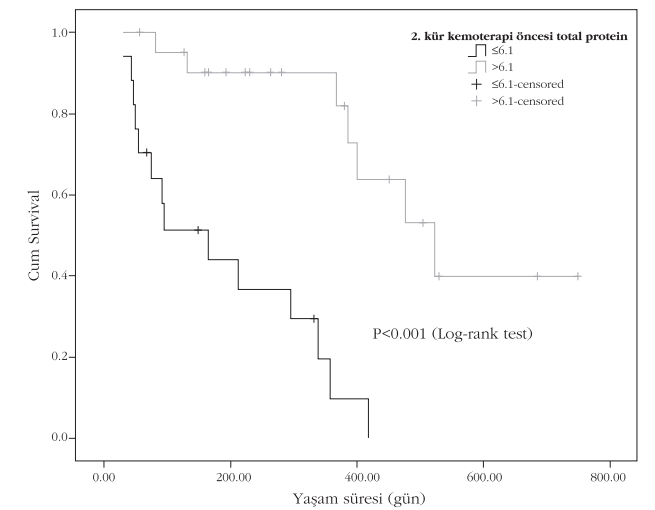
**Şekil 1.** KHAK'li hastaların medyan sağkalım süreleri



**Şekil 3.** Kilo kaybı durumuna göre sağkalım eğrileri



**Şekil 2.** Karaciğer metastazı varlığına göre sağkalım eğrileri



**Şekil 4.** 1. kür kemoterapi sonrası serum protein düzeyine göre sağkalım eğrileri

nem sağkalımsa oldukça düşüktür. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %4'tür.[3] Bizim çalışmamızda medyan sağkalım süresi 338 gün (%95 güven aralığı: 243-432) olarak bulundu. Bir aylık sağkalım oranı %89, 6 aylık sağkalım oranı %62, 1 yıllık sağkalım oranı ise %45 olarak hesaplandı.

Kanser ve Lösemi Grubu B'nin (CALGB) 1972-1986 yılları arasındaki 1521 KHAK'li hastada prognostik faktörlerle ilgili yaptığı çalışmada cinsiyet, Karnofsky performans durumu ve metastatik alanların sayısı, bağımsız prognostik belirleyiciler olarak saptanmıştır. Bu analizde metastatik alan yerlerinden çok metastaz sayısı prognozla ilişkili bulunmuştur.[17] Bir başka çalışmada [18] karaciğer gibi metastatik alanların kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir. Yine bir çalışmada [22] beyin metastazının kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda metastaz sayısından çok metastaz alanları, özellikle de karaciğer metastazı bağımsız prognostik faktör olarak saptandı ( $p=0.044$ ).

Performans durumu da prognoz belirleyicilerden biridir. Kötü performans durumu (ECOG 3-4 veya Karnofsky %70'in altı) olduğunda prognoz kötüdür.[25] İleri yaş ve yaşla birlikte artan komorbid sorunlar fizyolojik rezervleri azaltmakta ve bu durum kemoterapiye bağlı toksisiteyi artırmaktadır. Bazı retrospektif çalışmalarda, ileri yaşın yaygın hastalıkta [9], sınırlı hastalıkta [26] ve her ikisinde [27] de bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, performans durumu düşük (<%60) olan grup ile yüksek olan (>%60) gruptaki hasta sayılarının dengesiz olmasından dolayı performans durumunun prognostik faktör olarak saptanmadığını düşünüyoruz.

Bazı çalışmalarda [17,20,27], kadın cinsiyetinin sağkalım süresinin daha iyi ve tedaviye yanıt oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Wolf'un yaptığı çalışmada [28] kadınların, özellikle 60 yaşın altındakilerin, daha yüksek remisyon hızı gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kadın sayısının düşük olması nedeniyle cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir.

Klinik evreleme birçok çalışmada en güçlü prognostik faktör olarak saptanmıştır.[22] Yaygın hastalıkta metastaz sayısının artması kötü prognozu göstermektedir. Karaciğer veya beyin metastazı, kemik, kemik iliği ve yumuşak doku metastazı ile karşılaştırıldığında, daha kısa sağkalımla sonuçlanır.[23] Shepherd'in [24] tanımladığı mediastinal lenf nodu tutulumunun olmadığı çok sınırlı hastalık, en iyi medyan sağkalım süresine sahiptir. Çalışmamızda klinik evrelemenin prognostik faktör olduğu gösterilememiştir.

İlk kez 1981 yılında Cohen [29], tanı anındaki laboratuvar sonuçlarının prognostik faktörler olarak kullanılabileceğini, hemoglobin ve albumin değerlerinin sağkalımla ilişkili olduğunu bulmuştur. Birçok araştırmacı tedavi öncesi laboratuvar parametrelerini analiz ederek prognostik faktörler üzerinde çalışmışlardır. Osterlind ve Anderson [20] serum LDH, plazma sodyum, hemoglobin ve hipöriseminin negatif prognostik faktörler olduğunu saptamışlardır. Souhami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu listeye plazma albumin ve alkalin fosfor da eklenmiştir.[21] Cerney'in 407 KHAK hastasında yaptığı analizde evre, performans durumu, serum sodyum, LDH,

ALP ve bikarbonat değerlerinin prognozda önemli olduğu bulunmuştur.[30] Allan ise, 411 KHAK hastasında, yükselmiş LDH ve beyaz küre değerlerinin, performans durumu, evre ve yaşa ek olarak prognostik faktör olarak kullanılabileceğini göstermiştir.[27]

Bir başka analizde, tedaviye başladıktan sonraki ilk 6 ay içindeki temel prognostik faktörler performans durumu, evre ve ALP değerleridir. Altı - yirmi dört ay için prognostik değerler evre, performans durumu ve sodyum olarak belirtilmiş, en önemlisinin de klinik evre olduğu gösterilmiştir.[31] Yine bazı çalışmalarda, sınırlı hastalıkta serum LDH düzeyiyle mediastinal yayılımın, yaygın hastalıkta ise performans durumu, metastaz sayısı, beyin veya kemiğe metastaz varlığının ve trombosit sayısının önemli olduğu vurgulanmıştır.[19] Çalışmamızda prognozu etkileyebilecek bütün laboratuvar parametreleri analiz edildi. Tek değişkenli analizde anlamlı bulduğumuz hemoglobin, hematokrit, nötrofil, üre, LDH, total protein, albumin, ürik asit, kalsiyum, potasyum, 1. kür sonrası total protein ve albumin değerlerine çok değişkenli analiz uygulandığında, yalnızca 1. kür sonrası total protein değerinin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir ( $p<0.001$ ).

Ray ve arkadaşlarının çalışmasında da, tedaviye tam yanıt olmaması, kilo kaybı ve yüksek LDH düzeyi, kötü prognostik faktörler olarak belirtilmiştir.[32] Bizim çalışmamızda da 6 ay içinde %10'dan fazla kilo kaybının olması bağımsız prognostik faktör olarak saptandı ( $p<0.001$ ).

Çalışmamızda evrenin sağkalımı etkileyen prognostik faktör olarak saptanmaması, sınırlı hastalığı olanların hepsine çeşitli nedenlerle radikal radyoterapi verilememesinden kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızın sonucunda başlangıçtaki kilo kaybı veya karaciğer metastazının olması ya da 1. kür kemoterapi sonrası serum protein miktarlarındaki düşüklük yaşam süresi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Hastanın performans durumunun ya da hastalığın sınırlı veya yaygın olması ile yaşam süresi arasında bağımsız bir ilişkinin bulunamaması dikkat çekicidir.

Sonuçta KHAK mortalite hızı yüksek bir hastalıktır. Biz de çalışmamızda saptadığımız prognostik faktörlerin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Göksel T, Güzelant A. Akciğer kanserinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri. In: Hastürk S, Yüksel M, eds . Akciğer kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup; 2000;359-375.
2. Souhami R, Law K. Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61:584-589.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden SV et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
4. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR et al. Study of prognostic predictors for nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;23:143-152.
5. Feld R, Arriagada R, Ball DL et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A consensus report. *Lung Cancer* 1991;7: 3-5.
6. Feld R, Borges M, Giner V et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11(Suppl 3):19-23.

7. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes A, et al. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13:253-267.
8. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15:67-77.
9. Bonomi P, Gale M, Rowland K, et al. Pre-treatment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:247-52.
10. Sugiura S, Ando Y, Minami H, et al. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:47-50.
11. Komaki R, Pajak TF, Byhardt RW, et al. Analysis of early and late deaths on RTOG non-small cell carcinoma of the lung trials: comparison with CALGB 8433. *Lung Cancer* 1993;10:189-197.
12. Ando M, Ando Y, Sugiura S, et al. Prognostic factors for short-term survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:249-253.
13. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patient with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44:9-15.
14. Kreisman H, Lisbona A, Olson L, et al. Effect of radiologic stage III substage on nonsurgical therapy of non-small cell lung cancer. *Cancer* 1993;72:1588-1596.
15. Thomas M, Rube C, Semik M, et al. Trimodality therapy in stage III non-small cell lung cancer: prediction of recurrence by assessment of p185neu. *Eur Respir J* 1999;13:424-429.
16. Naito T, Satoh H, Ishikawa H, et al. Pleural effusion as significant prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1997;17:4743-4746.
17. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH et al. Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:344-354.
18. Ihde DC, Hansen HH: Staging procedures and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. In: Greco FA, Oldham RK, Bunn PA, eds. Small cell lung cancer. Philadelphia, Grune & Stratton, 1981:261-283.
19. Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000;28:173-185.
20. Osterlind K, Anderson PK: Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate model based on 778 patients with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986;46: 4189-4194.
21. Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985;45:2878-2882.
22. Nugent JL, Bunn PA, Mathews MJ. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979; 44:1885-1893.
23. Ihde DC, Makuch RW, Carney DN, et al. Prognostic implications of stage of disease and sites of metastases in patients with small cell carcinoma of the lung treated with intensive combination chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:500-507.
24. The University of Toronto Lung Oncology Group, Shepherd FA, Ginsberg RJ, Haddad R, et al. Importance of clinical staging in limited small-cell lung cancer: a valuable system to separate prognostic subgroups. *J Clin Oncol* 1993;11:1592-1597.
25. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M et al. Long-term disease-free survival in small cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986;4:1307-1313.
26. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-1574.
27. Allan SG, Stewart ME, Love S, et al. Prognosis at presentation of small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1990;26:703-705.
28. Wolf M, Holle R, Hans K, et al. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991;63:986-992.
29. Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981;65:187-195.
30. Cerny T, Blair V, Anderson H, et al. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987;39:146-149.
31. Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990;61:597-604. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. Published erratum appears in *Br J Cancer* 1990;62:550.
32. 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.