



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu**

**İstanbul İli Anadolu Güney Kamu Hastaneleri Birliği Genel  
Sekreterliği**

**Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği**

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE  
PROGNOSTİK BELİRTEÇLER, NÖTROFİL LENFOSİT  
ORANI YENİ BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Pınar ATAGÜN GÜNEY**

**2016**

**İSTANBUL**



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu**

**İstanbul İli Anadolu Güney Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği**

**Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği**

**Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Sibel Arınç**

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE PROGNOSTİK  
BELİRTEÇLER, NÖTROFİL LENFOSİT ORANI YENİ BİR  
BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Pınar ATAGÜN GÜNEY**

**Doç.Dr. Sibel Arınç**

**Tez Danışmanı**

**İstanbul- 2016**

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince tıbbi bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, aldığım eğitimde büyük pay sahibi olan, yardım severliği, mütevazılığı ve sosyal ilişkilerini örnek aldığım değerli hocam Eğitim Görevlisi Sayın Doç. Dr.Sibel ARINÇ'a,*

*Tanıma fırsatı bulduğum için mutluluk duyduğum; bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bende çok önemli emekleri olan, hekimlik mesleğinin özü ve inceliklerini öğreten, medikal ve sosyal her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen hastanemiz Başhekimini değerli hocam Eğitim Görevlisi Sayın Doç. Dr.Zuhal KARAKURT'a,*

*Yoğun bakım rotasyonu sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve iş disiplini ile örnek aldığım Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Nalan ADIGÜZEL, Doç. Dr. Gökay GÜNGÖR, Doç. Dr. Özlem MOÇİN, Doç. Dr. Huriye TAKIR, Uzm. Dr. Cüneyt SALTÜRK, , Uzm. Dr. Feyza KARGIN'a,*

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hastanemiz göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi klinikleri eğitim görevlileri ve tüm uzman hekim kadrosuna,*

*Hastane içinde yaptığım rotasyon sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Eğitim Görevlisi Doç Dr Adnan YILMAZ'a, Eğitim Görevlisi Dr. Tülay YARKIN'a, Eğitim Görevlisi Prof.Dr Hakan GÜNEN'e, Eğitim Görevlisi Uzm Dr.Sibel BOĞA'ya, Doç.Dr. İrfan Yalçinkaya'ya*

*Hastanemiz dışında yaptığım rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan eğitim görevlisi hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,*

*Eđitimime katkıda bulunan birlikte çalıştığım saygıdeğer ve çok sevgili uzmanlarım Uz.Dr.Mehmet Sinan BODUR, Uzm.Dr.Sinem GÜNGÖR, Uzm.Dr. Nagehan DURMUŐ KOÇAK, Uzm.Dr.Baran GÜNDÖĐÜŐ, Uzm.Dr.Selahattin ÖZTAŐ'a*

*Tezimin hazırlanışı ve yazım aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen Uzm.Dr.Cüneyt SALTÜRK'e, Uzm.Dr.Umut Sabri KASAPOĐLU'na, Uzm.Dr. İlim IRMAK'a*

*Asistanlık eğitimim boyunca tanımaktan ve aynı hastanede birlikte çalıőmaktan büyük mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uzm. Dr. Feyyaz KABADAYI, As.Dr.Dilem Anıl Mavigök Tokyay, As.Dr. Mürőide DEMİRHAN UZUN, As.Dr.Soner Umut KÜVER ve diğer asistan arkadaşlarıma,*

*Hastanemizin yoğun temposunu paylaőtığım baőtta 11. Göğüs Hastalıkları Servisi'ndeki hemőire arkadaşlarıma ve tüm hastane çalıőanlarına,*

*Sabırla desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anneme, babama, kızkardeőime, erkek kardeőime;*

*Sevgisi, desteği ve verdiği güvenle her zaman yanımda olan sevgili eşim Özcan GÜNEY'e,*

*Sonsuz teőekkürler.....*

## ÖZET

**GİRİŞ:** Kanser günümüzde en önemli sağlık sorunudur ve ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedeni akciğer kanseridir. Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanseri olgularının %20-25'ini oluşturur. Küçük hücreli akciğer kanseri kliniği agresif seyreden mortalitesi yüksek bir akciğer kanseri tipidir. Bu nedenle tedavi yönetiminde prognostik faktörlerin yeri önem teşkil etmektedir. Artmış nötrofil/lenfosit oranının birçok kanser tipinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanserli olguların klinik ve laboratuvar bulgularını araştırmayı, hastaların üç yıllık takipleri sonucu yaşam sürelerinin ay olarak belirlenip, hangi belirteçlerin yaşam süresi ile ilişkili olduğunu saptamayı ayrıca nötrofil lenfosit oranının (NLR) küçük hücreli akciğer kanserli olgularda prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ-YÖNTEM:** Retrospektif kohort çalışması olarak düzenlenen bu çalışmada Ocak 2008 - Aralık 2012 tarihlerinde Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan 396 olgunun dosyaları incelendi. hastaların dosyaları incelenerek histopatolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konulan 396 olgu çalışmaya alındı. Prognozu etkileyen demografik özellikler, klinik, histopatolojik, laboratuvar ve tedavi parametreleri kaydedildi. Prognozu etkileyen klinik ve laboratuvar verilerinin sağ kalım süresine etkileri Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi.

**BULGULAR:** Olguların 358'i (%90.4) erkek, 38'i (%9.6) kadındı ve ortalama yaş 59 (37-87) yılı. Olguların 45'inde (%15.8) sınırlı hastalık, 239'unda (%84.2) yaygın hastalık mevcuttu.  $NLR \geq 4$  olan grupta ortalama yaş değeri, 65 yaş ve üzerindeki olgu sayısı ve ECOG performans skoru 3-4 olan olgu sayısı  $NLR < 4$  olanlara göre daha yüksek olarak saptandı ( $P < 0.05$ ). Olguların ortalama yaşam süresi 8.53 ay olarak bulundu.  $NLR \geq 4$  olan olguların ortalama yaşam süresi 7 ay,  $NLR < 4$  olan olgularda ise 9.96 ay idi bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P: 0.015$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamızda yüksek NLR'nin küçük hücreli akciğer kanseri olgularında kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** küçük hücreli akciğer kanseri; sağ kalım; prognostik faktörler; nötrofil lenfosit oranı

## **ABSTRACT**

**Background:** Currently, cancer is a major healthcare problem and one of the leading causes of mortality. Lung cancer is the most common fatal cancer in the world. About 20-25% of lung cancers patients are small cell lung cancers. Smallcell lung carcinoma has a high mortality rate among the other lung cancer types. Therefore, these prognostic factors have an important place in treatment management. High neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) have been shown to be related to poor prognosis in several types of tumors. The aim of this study was evaluate the small cell lung cancer patients clinical and laboratory findings on admission, analysis of three years survival and prognostic factors especially the neutrophil to lymphocyte ratio.

**Methods:** Between 2008 and 2012, the retrospective cohort study was done in Sureyyapasa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital and 396 cases of small cell lung carcinoma were examined. Patient demographic factors, tumor characteristics, treatment delivered, laboratory parameters which affecting the prognosis were reviewed. Kaplan-Meier survival curves were calculated to estimate survival rates.

**Results:** 358 (90.4%) male and 38 (9.6%) female patients with median age of 59 (37-87) years were included in the study. On admission; 45 (%15.8) patients had limited stage, 239 (%84.2) patients had extensive stage disease. Patients with  $NLR \geq 4$  had higher median age and bad ECOG performance score. Median overall survival for patients were 8.53 months. The median overall survival time were significantly worse in the  $NLR \geq 4$  group.

**Conclusion:** Our study demonstrated that high NLR were significantly associated with a poor survival among patients for small cell lung carcinoma.

**Key words:** small cell lung carcinoma; survival; prognostic factors; neutrophil to lymphocyte ratio

# İÇİNDEKİLER

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ                              | iii |
| ÖZET                               | v   |
| ABSTRACT                           | vi  |
| TABLolar LİSTESİ                   | iii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ                   | iv  |
| KISALTMALAR LİSTESİ                | v   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                   | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER                  | 3   |
| 2.1. AKCİĞER KANSERİ               | 3   |
| 2.2. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ | 6   |
| 3.NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI (NLR)    | 25  |
| 4. GEREÇ VE YÖNTEM                 | 26  |
| 5 BULGULAR                         | 28  |
| 6. TARTIŞMA                        | 44  |
| 7. SONUÇLAR                        | 50  |
| 8. KAYNAKLAR                       | 51  |

## TABLÖLAR LİSTESİ

### GENEL BİLGİLER TABLÖLARI

|                  |                                                                            |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b>  | DSÖ 2004 akciğer kanseri patolojik sınıflama                               | 5  |
| <b>Tablo 2:</b>  | Akciğer kanserinde semptom ve bulgular                                     | 7  |
| <b>Tablo 3:</b>  | Küçük hücreli akciğer kanserinde metastaz bölgeleri                        | 10 |
| <b>Tablo 4:</b>  | Küçük hücreli akciğer kanserinde Paraneoplastik Sendromlar                 | 11 |
| <b>Tablo 5:</b>  | Akciğer kanseri tanısı için kullanılan yöntemler                           | 12 |
| <b>Tablo 6:</b>  | Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM sınıflaması                         | 17 |
| <b>Tablo 7:</b>  | Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evreleme                             | 18 |
| <b>Tablo 8:</b>  | Küçük hücreli akciğer kanseri evreleme                                     | 19 |
| <b>Tablo 9:</b>  | Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler                      | 21 |
| <b>Tablo 10:</b> | Küçük hücreli akciğer kanserinde Manchester Score'a göre prognoz belirleme | 21 |
| <b>Tablo 11:</b> | Karnofsky ve ECOG performans skalaları                                     | 22 |



## BULGULAR TABLOLARI

|                  |                                                                                 |    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b>  | Olguların demografik özellikleri ve başvuru semptomları                         | 29 |
| <b>Tablo 2:</b>  | Tanı aşamasında olguların uzak metastaz yerleri                                 | 31 |
| <b>Tablo 3:</b>  | Grupların genel özellikleri                                                     | 33 |
| <b>Tablo 4:</b>  | Grupların başvuru semptomlarının karşılaştırılması                              | 34 |
| <b>Tablo 5:</b>  | Grupların başvuru anındaki verileri                                             | 35 |
| <b>Tablo 6:</b>  | Olguların demografik özelliklerisağ kalım süresine etkisi                       | 38 |
| <b>Tablo 7:</b>  | Olguların başvuru semptomları ve sağ kalım süresi                               | 39 |
| <b>Tablo 8:</b>  | Hastalık evresi, uzak metastaz ve performans skorunun sağ kalım süresine etkisi | 41 |
| <b>Tablo 9:</b>  | Laboratuvar verilerinin yaşam süresi üzerine etkileri                           | 42 |
| <b>Tablo 10:</b> | Tedavi yöntemleri                                                               | 42 |
| <b>Tablo 22:</b> | Tedavi yöntemlerine göre sağ kalım analizi                                      | 43 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                 |                                                               |    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> | Olguların tümör yerleşimi                                     | 30 |
| <b>Şekil 2:</b> | Olguların tanı yöntemleri                                     | 30 |
| <b>Şekil 3:</b> | Yaş grubuna göre sağkalım analizi (Kaplan Meier Analizi)      | 36 |
| <b>Şekil 4:</b> | Cinsiyete göre sağ kalım analizi(Kaplan Meier Analizi)        | 36 |
| <b>Şekil 5:</b> | Ek hastalığa göre sağ kalım analizi(Kaplan Meier Analizi)     | 37 |
| <b>Şekil 6:</b> | Hastalığın evresi ve sağ kalım analizi (Kaplan Meier Analizi) | 40 |
| <b>Şekil 7:</b> | Tedaviye göre sağ kalım grafiği (Kaplan Meier analizi)        | 43 |



## KISALTMALAR LİSTESİ

|              |                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>   | Amerika Birleşik Devletleri                                                                     |
| <b>ADA</b>   | AdenozinDeaminaz                                                                                |
| <b>ADH</b>   | Anti Diüretik Hormon                                                                            |
| <b>ARDS</b>  | Akut RespiratuarDistres Sendromu                                                                |
| <b>BAL</b>   | Bronkoalveoler Lavaj                                                                            |
| <b>BT</b>    | Bilgisayarlı Tomografi                                                                          |
| <b>CRP</b>   | C-Reaktif Protein                                                                               |
| <b>DSÖ</b>   | Dünya Sağlık Örgütü                                                                             |
| <b>EBUS</b>  | Endobronşial ultrasonografi                                                                     |
| <b>ECOG</b>  | Eastern Cooperative Oncology Group                                                              |
| <b>ENB</b>   | Elektromanyetik NavigasyonDiagnostikBronkoskopi                                                 |
| <b>IASLC</b> | Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (International AssociationForTheStudy Of LungCancer) |
| <b>KHAK</b>  | Küçük Hücreli Akciğer Kanseri                                                                   |
| <b>KHDAK</b> | Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu                                                            |
| <b>KT</b>    | Kemoterapi                                                                                      |
| <b>LDH</b>   | LaktatDehidrogenaz                                                                              |
| <b>MPE</b>   | MalignPlevralEfüzyon                                                                            |
| <b>MRG</b>   | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                                   |
| <b>NLR</b>   | Nötrofil- Lenfosit Oranı                                                                        |
| <b>OFB</b>   | OtofloresansBronkoskopi                                                                         |
| <b>PET</b>   | Pozitron Emisyon Tomografisi                                                                    |
| <b>PS</b>    | Performans Skoru                                                                                |

|              |                                                                 |
|--------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>RFA</b>   | Radyofrekans Ablasyon                                           |
| <b>RT</b>    | Radyoterapi                                                     |
| <b>SBRT</b>  | Stereotaktik Beden Radyoterapisi                                |
| <b>TAPMG</b> | Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri alıřma Grubu    |
| <b>TBB</b>   | Transbronşiyal Biyopsi                                          |
| <b>TBİA</b>  | Transbronşiyal İğne Aspirasyonunu                               |
| <b>VATS</b>  | Video Aracılı Torasik Cerrahi (Video-Assisted Thoracic Surgery) |
| <b>VALSG</b> | Veterans Administration Lung Cancer Study Group                 |
| <b>VEGF</b>  | Vasküler Endotelial Growth Faktörü                              |
| <b>VKSS</b>  | Vena Kava Süperior Sendromu                                     |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser günümüzde tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biridir.Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1).Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedeni akciğer kanseridir. 2008’de yeni tanı almış kanser olguların %13’ünü, kansere bağlı ölümlerin ise %18’ini akciğer kanseri oluşturmaktadır(2).Ülkemizde Sağlık Bakanlığının verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000’dir(3).Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubunun yaptığı derlemede olguların % 86,7’si ileri evrede yer almaktadır(4).Akciğer kanseri sağkalıma etki eden en önemli faktör tümör evresidir.Evre I’de tanı almış olanlarda 5 yıllık sağkalım süresi % 59, Evre II’de %33, Evre III’de % 10 ve Evre IV’de %2’dir(5).Uzak metastazı bulunan küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular, tedavi edilmediklerinde 4-5 aylık ortalama sağkalım süresine sahip olup; bu olguların sadece % 10’u 1 yıl yaşamaktadır(6).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanseri olgularının %20-25’ini oluşturur(7). KHAK en agresif akciğer tümörüdür, tedavisiz medyan sağkalım 2-4 aydır. Diğer akciğer tümörleri ile karşılaştırıldığı zaman kemoterapi ve radyoterapiye daha duyarlı kanser grubunu oluşturur. Kemoterapi rejimlerinin tedavi programlarına girmesi ile sağkalımda belirgin avantaj sağlanmıştır. Tedavi programı ile medyan sağkalım 4-5 kat artırılabilmiş, 2 yılda %10 hastalıksız sağkalım oranına ulaşılmıştır. Elde edilen başarı oransal olarak yüksek olmakla birlikte hala KHAK ölümcül niteliğini korumaktadır. Bunun en iyi göstergesi 5 yıllık sağkalım oranının %5-10 olmasıdır (8).

Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki 1800’lü yıllarda Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır(9). Yüksek nötrofil/lenfosit oranı (NLR); nötrofil yüksekliğini veya lenfosit düşüklüğünü işaret eder.Tümör savunmasında çok önemli role sahip lenfositler; sitotoksik hücre ölümünü aktivasyonunda, tümör hücresinin çoğalması ve migrasyonunu engellemede görevlilerdir(10). Tümöre sahip olguların immün cevabının lenfosit bağımlı olduğu biliniyor bunu destekleyecek birçok çalışmada da zayıf lenfosit infiltrasyonu ile tümöre bağlı kötü prognoz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir(11,12).Diğer yandan tümörün angiogenesisine ve metastazına çok önemli

katkıda bulunan vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF)'nün en bilinen kaynağı nötrofillerdir.Yapılan bir çalışmada hepatoselüler kanser hastalarında yüksek VEGF düzeyi ile artmış rekürrens riski bulunmuştur(13).Bu mekanizmaları destekleyecek birkaç çalışmada da anti-anjiogenik COX-2 inh kullanılan hastaların kolorektal karaciğer metastazın büyümesini ve proliferasyonunu önlediği bildirilmiştir (14).

Akciğer kanserlerinde birçok parametrenin sağkalıma etkisi gösterilmiş olsa da kesin kabul gören bir laboratuvar prognostik belirteç yoktur. İlk olarak 1981 yılında Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, küçük hücreli akciğer tanılı hastalarda başvuru anındaki laboratuvar parametrelerinin de prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir(15).Laboratuvar parametrelerinden sağkalım üzerine etkisi en iyi gösterilen LDH düzeyidir. Birçok çalışmada LDH'nın normal düzeylerin üstünde oluşu kötü prognoz göstergesidir(15,16).Benzer şekilde 1989 yılında Londra grubunun yaptığı çalışmada performans skoru, sodyum, ALP ve albumin gibi farklı prognostik değerlerin radyolojik tümör değerlendirmeleri ile korele olduğu bulunmuştur(17). Kawahara ve arkadaşlarının da dikkat çektiği üzere LDH bağımsız risk faktörüdür(18). Paesmans ve arkadaşlarının yaptığı 763 olguluk çalışmada; evre, LDH, mediastinal lenf nodu, beyaz küre sayısı, cinsiyet, ALP, performans skoru ve karaciğer metastazı prognostik faktör olarak saptanmıştır (16).

Tüm bunların ışığında NLR; kolorektal kanser,pankreatik kanser,hepatoselüler kanser ve metastatik renal kanserler gibi bir çok inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda da prognostik faktör olarak araştırılmıştır(19,20). Son dönemde kalp yetmezliğinden malignitelere kadar birçok hastalıkta inflamatuvar marker olarak araştırılan NLR'nin küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik önemi halen araştırılmakla birlikte henüz kesin bir belirteç olarak fikir birliği sağlanmamıştır.

Bu çalışmada küçük hücreli akciğer kanseri olan olguların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları incelenerek hastaların üç yıllık takiplerinde başta NLR olmak üzere yaşam süresi ile ilişkili prognostik belirteçleri saptamayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

## 2.1. AKCİĞER KANSERİ

### 2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalıkken 1950 yılından itibaren sıklığı belirgin olarak artmıştır. Günümüzde erkeklerde ölüm nedenlerinin başında gelmekte, kadınlarda da sıklığı giderek artmaktadır. Bazı ülkelerde ise kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Dünyada kanser olgularının %13'ünden ve kansere bağlı ölümlerin %18'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Akciğer kanseri insidansı dünyanın çeşitli bölgeleri arasında da büyük farklılıklar gösterir. Avrupa'da erkeklerde en yüksek oran özellikle Macaristan (120/100000) ve Polonya'da (105/100000) görülürken, en düşük oranlar İsveç ve Malta'da izlenmiştir (30/100000 ve 45/100000). Dünyada erkeklerde Avrupa'yı Kuzey Amerika (61/100000), Çin (42,4/100000) ve Avusturalya (39/100000) takip etmektedir. Kadınlarda ise en yüksek oranlar Kuzey Amerika (35,6/100000) ve Kuzey Avrupa'dır (21,3/100000). Bunu Çin (19/100000), Avusturalya (17,4/100000) ve Japonya (12,3/100000) izlenmektedir. Amerika'daki kadınlar dünyada en yüksek akciğer kanseri insidansına sahiptir. Her iki cinsiyet birlikte incelendiğinde en düşük akciğer kanseri insidansı Afrika ve Asya ülkelerindedir (0,6-4,7/100000) (21).

Ülkemizde de akciğer kanseri sık rastlanılan bir hastalıktır. 2007'de Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi'nin yayınladığı raporda, ülkemizdeki sekiz büyük şehirde akciğer kanserinin, tüm kanserler içinde %27 oranıyla birinci sırayı aldığı saptanmıştır (3).

Ülkemizdeki akciğer kanseri özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu (TAPMG) tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun % 90,4'ü erkek, % 9,6'sı kadın olup, olgular büyük oranda (%56,7) 46-65 yaşları arasında yer almaktadır (4). Histopatolojik hücre tipi ve tümör evrelendirmesi akciğer kanserinde en önemli prognostik faktörlerdir (22). Akciğer kanserinin bir çok histopatolojik sınıflandırması yapılmıştır. Klinik uygulamada genellikle bu tümörler küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak

değerlendirilirler.Moori tarafından 1996 yılında histopatolojik sınıflandırma modifiye edilmiştir(7).

Genellikle hastalığın evrelemesi, sınırlı-yaygın hastalık olarak yapılmaktadır ve bu evreleme tedavi yaklaşımının seçiminde önem taşımaktadır (23).

### **2.1.2 ETİYOLOJİ**

Akciğer kanserinde en önemli risk faktörü, olguların % 90'ından fazlasından sorumlu olan tütün kullanımıdır.Tüm akciğer kanseri türleri arasında sigara kullanımı ile artmış risk birlikteliği en fazla yassı hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanserinde görülmektedir (24).

Asbest, kadmiyum, nikel, krom gibi mesleksel etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Asbest maruziyetinde bu risk 5 kat iken, sigara ile birlikte olduğunda risk50-100 kat artar. Mesleksel radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır. Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin % 10'unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir (25).Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların % 0,3'ünde idyopatik pulmoner fibrozis ve % 2,9'unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (4).

Diyetin akciğer kanseri gelişiminde %5 oranında etkili olduğu; Vitamin A,  $\beta$ -karotenden fakir diyet ve yüksek yağlı besinlerle beslenme akciğer kanseri riskini artırır(4).Akciğer kanseri etiyojisinde hava kirliliğinin kronik alt solunum yolu hastalıkları yanında, akciğer kanserine de neden olduğunu destekleyen Crofton ve arkadaşlarının İngiltere'de yapmış olduğu bir çalışmada, kırsal kesimde yaşayan insanlarda akciğer kanseri görülme sıklığı 100000'de 14 iken, sanayileşmiş bölgede yaşayan insanlarda 100000'de 26,2 olarak saptanmıştır(26).

### **2.1.3 PATOLOJİK SINIFLAMA**



1971’de Amerika Birleşik Devletleri’nde patoloğlar tarafından Dünya sağık örgütü(DSÖ) sınıflaması ile de uyumlu olacak şekilde sınıflanmıştır.(27).

Geçmişden günümüze patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değışiklikler ile sınıflama DSÖ 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir. Akciğerin malign epitelyal tümörlerin sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir(1).

| <b>Tablo 1. DSÖ 2004 Akciğerkanseri patolojik sınıflaması</b> |                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hücre tipi</b>                                             | <b>Varyantları</b>                                                                                              |
| Skvamöz hücreli kansinom                                      | Papiller<br>Berrak hücreli<br>Küçük hücreli<br>Bazoloid                                                         |
| Adenokarsinom                                                 | Mikst tip<br>Asiner adenokarsinom<br>Papiller<br>Bronşiolalveoler<br>Müsin salgılayan solid adenokarsinom       |
| Adenoskvamöz kanser                                           |                                                                                                                 |
| Büyük hücreli kanser                                          | Büyük hücreli nöroendokrin kanser<br>Bazaloid<br>Lenfoepitelyoma benzeri<br>Şeffaf hücreli<br>Rabdoid fenotipli |
| Sarkomatoid kanser                                            | Pleomorfik<br>İğsi hücreli<br>Dev hücreli<br>Karsinosarkom<br>Pulmoner blastom                                  |
| Karsinoid tümör                                               | Tipik<br>Atipik                                                                                                 |
| Tükrük bezi tipindeki kansinomlar                             | Mukoepidermoid kansinom<br>Adenoidkistik kansinom<br>Epitelyal-miyoepitelyal kansinom                           |
| Küçük hücreli kanser                                          | Kombine küçük hücreli kanser                                                                                    |

## 2.2 KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) en agresif akciğer tümörüdür, tedavisiz medyan sağkalım 2-4 aydır(8).

### **2.2.1 Doğal Seyir:**

Küçük hücreli akciğer kanserinin doğal seyri; yüksek hücre proliferasyonu, erken ve yaygın metastaz oluşturma özelliği ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinden ayrılarak erken yayılım ve ölüm olarak sonlanır. Sigara ile yakından ilişkili bir akciğer kanseri türüdür. Yıllar içerisinde sigara içme alışkanlıklarının değişmesine bağlı olarak erkeklerde sıklığın azalma eğiliminde olmasına rağmen, kadınlarda artmaya devam etmektedir(28).

Yaşam süresi çok sınırlı olan KHAK olan hastalığın tedavisi ile sağkalımı belirgin olarak artar. Tedavi parçası olarak radyoterapi olsun ya da olmasın kemoterapi ile sınırlı hastalıkta ortalama yaşam süresi 14-20 aya kadar çıkarken, yaygın hastalıkta 7-10 ay kadar olabilir. Ancak son çalışmalarda yaygın hastalığı olanlarda 2 yıllık sağkalım oranı %1-2de kalmaktadır(29).

### **2.2.2 Klinik Özellikleri**

Tüm akciğer kanserleri içinde, küçük hücreli akciğer kanseri farklı klinik ve histolojik özellikler gösterir. Bunun nedeni hastalığın agresif biyolojisi ,lokal ileri veya metastatik hastalık ortaya çıkana kadar semptom olmamasıdır. Bu semptomlar şöyle sınıflandırılabilir (30).

1. Primer tümörün neden olduğu semptomlar: Bronş duvar invazyonuna bağlı öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, bronş obstruksiyonuna bağlı dispne, hırıltı, enfeksiyon, ateş.

2. İntratorasik, ekstrapulmoner invazyona bağlı semptomlar: Göğüs ağrısı, ses kısıklığı, vena kava superior basısı, disfaji, kardiyak semptomlar.

3. Metastazlara bağlı semptomlar: Lenf nodu, santral sinir sistemi, kemik, kemik iliği, karaciğer, adrenal, kutanöz ve subkutanöz metastazlar

4.Sistemik non-metastatik lezyonlar:İştahsızlık,kilo kaybı,halsizlik ve paraneoplastik sendromlar.

KHAK'nin klinik bulguları küçük hücreli dışı akciğer kanserinden farklı değildir.Farkı yaratan kısmı hastalığın hızlı yayılım semptomları nedeniyle semptomların ortaya çıkış süresi oldukça kısadır.Semptomlar başlamadan önce tanı konulabilinen hasta sayısı %10'dur. Hastalığın santral yerleşimli olması, özellikle hiler ve mediastendeki lenf bezlerine yayılım özelliği olduğundan; bu bölgelerin tutulumuna bağlı şikayetler gelişir.Ayrıca paraneoplastik sendromlar KHAK'nde daha sık görülür (31).KHAK'de gözlenen semptomlar Tablo-2'de özetlenmiştir (32).

| Tablo 2. Akciğer kanserinde semptom ve bulgular                |            |
|----------------------------------------------------------------|------------|
| Semptom ve bulgular                                            | Sıklık (%) |
| <b>Genel sistemik semptomlar</b>                               |            |
| İştahsızlık                                                    | 18-33      |
| Ateş                                                           | 0-20       |
| Kilo kaybı                                                     | 0-68       |
| <b>Primer tümöre bağlı semptomlar</b>                          |            |
| Öksürük                                                        | 8-75       |
| Nefes darlığı                                                  | 3-60       |
| Hemoptizi                                                      | 6-35       |
| <b>Tümörün mediastene bölgesel yayılımına bağlı semptomlar</b> |            |
| Vena kava superiyor sendromu                                   | 10-15      |
| Ses kısıklığı                                                  | 2-18       |
| Disfaji                                                        | 0-2        |
| <b>Toraks dışı metastazlara bağlı semptomlar</b>               |            |
| Kemik ağrısı                                                   | 6-35       |
| <b>Paraneoplastik sendromlar</b>                               |            |
| Çomak parmak                                                   | 0-20       |

### 2.2.3 Genel Sistemik Semptomlar

Kilo kaybı,yorgunluk,iştahsızlık,ateş,anksiyete,depresyon gibi genel sistemik semptomları olan hastalarda 5 yıllık yaşam %6'dır(33).

Erken evrede görülen iştahsızlık ve bunun sonucunda ortaya çıkan kilo kaybına"**kansere bağlı kilo kaybı**" olarak tanımlanmıştır(34). Ancak bu durum ileri evrede yeme isteği kaybolarak aşırı kilo kaybı durumu olan "**anoreksi-kaşeksi sendromu**" olarak adlandırılır. Tam olarak bilinmemekle birlikte aşırı kilo kaybının mekanizması tümörden salınan TNF- $\alpha$ ,IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir(35).

### **2.2.3.1 Primer Tümöre Ait Semptom ve Bulgular**

KHAK sıklıkla santral yerleşimli bir tümör olduğundan bronşial obstruksiyon bulguları gösterir.Bu yüzden çoğu hastada tanı anında lokal semptomlar vardır (36).Tanı sırasında öksürük; KHAK tanılı hastaların %68'inde görülürken % 27'sinde ise öksürük ve balgam birlikteliği saptanmıştır(37). Periferik yerleşimli olanlarda,erken evrelerde, tedaviye iyi cevap verenlerde daha nadir görülür. KHAK tanılı hastalarda tanı sırasında nefes darlığı yakınmasını sınırlı hastalıkta %33, yaygın hastalıkta %44 oranında bulmuşlardır(38).Akciğer kanserli hastaların %10'nda başvuru,%20'sinde ise hastalığın seyri sırasında hemoptzi görülür.İleri dönemde masif kanamalar %3 oranında görülmektedir(39).

Plevrada tutulum varsa göğüs ağrısı plöretik tarzda olur.Plevral efüzyon geliştiğinde ağrı kaybolmaya başlar ve yerini nefes darlığına bırakır(31).

### **2.2.3.2 Tümörün Mediastene Bölgesel Yayılımına Ait semptom ve Bulgular:**

Küçük hücreli akciğer kanserinin direkt yayılımı veya mediastendeki lenf bezi metastazına bağlı olarak komşu dokulara invaze etmesi yoluyla birtakım semptomlar gelişir.Bu semptomların oluşabilmesi için bazı yapıların etkilenmesi, gerekmektedir.Bunlar; sinirler(frenik,rekürren laringeal sinir,brakial pleksus sempatik sinir ganglionu),damarsal yapılar(vena kava,kalp,perikard) ve özofagus gibi organlardır.KHAK'li olgularda etkilen yapılara göre semptomlardan biri ses

kısıklıdır.Özellikle sol taraf yerleşimli tümörlerde daha sık görülür.Tüm akciğer kanserli olgularda görülme sıklığı %5-18'dir(40).

Yapılan bir çalışmada 413 KHAK'li olguların yalnızca 5 vakada 'pancoast'sendromu görülmüş (41).

Göğüs ağrısı şiddetli,kalıcı ve lokalize olduğu zaman,primer tümörün direkt göğüs duvarına,plevraya invazyonu veya kemik metastazı olduğu düşünülmelidir(33).

Primer tümörün sağ akciğer yerleşimli olanlarında veya sağ paratrakeal lenf nodlarının tutulumu ile vena kava superior (VKSS) gelişebilir.VKSS baş,boyun,yüz ve kollarda şişlikle karakterizedir.Nefes darlığı,siyanoz,başağrısı,bulantı,görme bozukluğu ve ciddi nörolojik sekellerler birlikte olabilir(42).KHAK'li hastaların %10'u, küçük hücreli dışı akciğer kanserlilerin ise %1.7'sinde tanı sırasında VKSS görülür (43).

Tüm KHAK'li olguların % 9'unda plevral effuzyon görülürken;hastalığın evresi sınırlı ise oran %11-17'dir (44).

### **2.2.3.3 Toraks Dışı Metastazlara Bağlı Semptom ve Bulgular:**

Hızlı yayılım özelliğinden dolayı, tanı anında uzak metastazları **bulunabilir** .En sık beyin,karşı akciğer,karaciğer,adrenaller ve kemiklere yayılır.Diğer yayılım odakları daha nadir olarak cilt,subkutan dokular,böbrekler,pankreas,spinal kord ve meninkslerdir (28).

KHAK'de başvuru anında en sık metastaz alanları Tablo-3'de gösterilmiştir (45).

**Tablo 3. Küçük Hücreli Akciğer Kanserli Hastalarda İlk Başvuruda Görülen En Sık Metastaz Alanları**

| Metastaz Yeri                | Sıklık(%) |
|------------------------------|-----------|
| Mediastinal lenf nodları     | 66-80     |
| Karaciğer                    | 21-27     |
| Kemik                        | 27-41     |
| Adrenal bezler               | 5-31      |
| Kemik iliği                  | 15-30     |
| Beyin                        | 10-14     |
| Retroperitenal lenf bezleri  | 3-12      |
| Supraklavikular lenf bezleri | 17        |
| Plevral efüzyon              | 16-20     |
| Karşı akciğer                | 4-12      |
| Cilt altı yumuşak doku       | 5         |

Akciğer kanserinin tüm organlara metastaz yapabileceği akılda tutulmalıdır.Tanı konulduğu anda KHAK'lerin %60'ında, KHDAK'lerinin ise %30-40'ında uzak metastaz saptanır.KHAK'lerinde kemik tutulumu otopsi vakalarında %54 olarak görülür.Hem tanı hem evrelemede kemik sintigrafisi kullanılabilir.Kemik metastazları sıklıkla osteolitik tipte görülmekle beraber adenokarsinomada osteoblastik tipte,asemptomatik,ağrılı olabilmektedir.Ağrı mekanizması;endosteum içindeki sinir uçlarının uyarılması,tümörle periostumun gerilmesi,kırıklar ve tümörün sinirlerin çevresinde büyümesidir.Serumda alkale fosfataz ve kalsiyum yükselmesi olabilir(46).

Otopsi seilerinde KHAK'nin kan yoluyla en sık metastaz yaptığı alanlardan biri santral sisnir sistemidir(28).

#### **2.2.4 Paraneoplastik Sendromlar:**

Paraneoplastik sendromlar, kitlenin kendi etkisi veya metastazlarına bağlı olmaksızın, antikor yapımı sonucu konağın kendi dokusuna karşı oluşan immun reaksiyonlar veya yapmış olduğu çeşitli biolojik olarak aktif hormonlar ve diğer proteinlerin ortaya çıkardığı uzak etkilerin sonucu olarak gelişir(47).KHAK'de görülebilecek paraneoplastik sendromlar Tablo-4'de verilmiştir(48).

| <b>Tablo-4:Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Görülen Paraneoplastik Sendromlar</b> |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Sınıf</b>                                                                      | <b>Görülme Sıklığı</b> |
| <b>Endokrin</b>                                                                   |                        |
| Cushing Sendromu                                                                  | %3-7                   |
| Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu                                    | %5-10                  |
| Hiponatremi                                                                       | %15                    |
| <b>Nörolojik</b>                                                                  |                        |
| Lambert-Eaton sendromu                                                            | %3                     |
| Retinopati                                                                        | <%1                    |
| <b>Hematolojik</b>                                                                |                        |
| Trombositoz                                                                       | %32                    |
| <b>İskelet</b>                                                                    |                        |
| Hipertrofik osteoartropati                                                        | Nadir                  |

Endokrin paraneoplastik sendromlarından uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu; KHAK'li olguların %10'unda görülür. Bu sendromun %75'ini KHAK'i oluşturur(49).

### **2.3.1.Tanı**

Tanı konulmasında kullanılan yöntemler Tablo-5'de özetlenmiştir(46).

| <b>Tablo 5: Akciğer kanseri tanısı için kullanılan yöntemler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Akciğerde kitlenin varlığını ve lokal yayılım derecesini belirlemeye yönelik incelemeler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Uzak metastazların saptanmasına yönelik incelemeler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>1.Öykü ve fizik muayene</b><br><b>2.Radyodiagnostik incelemeler:</b><br><b>a.Posteroanterior ve lateral akciğer grafisi</b><br><b>b.Konvansiyonel tomografi</b><br><b>c.Bilgisayarlı tomografi</b><br><b>d.Manyetik rezonans görüntüleme</b><br><b>e.Bronkografi</b><br><b>f.Anjiyografi</b><br><b>3.Akciğer perfüzyon sintigrafisi</b><br><b>4.Bronkoscopi ve bronkoskopik işlemler</b><br><b>a.Biyopsi</b><br><b>b.Fırçalama</b><br><b>c.Bronş lavajı ve bronkoalveoler lavaj</b><br><b>d.Transbronşial iğne aspirasyonu</b><br><b>5.Balgam Sitolojisi</b><br><b>6.Plevra ponksiyon ve biyopsisi</b><br><b>7.Transtorakal iğne aspirasyonu ve biyopsisi</b><br><b>8.Skalen lenf bezi biyopsisi</b><br><b>9.Mediastinoskopi</b><br><b>10.Torakoscopi ve video asiste torakoscopi (VATS)</b><br><b>11.Tümör belirleyicileri</b> | <b>1.Radyoizotop çalışmaları</b><br><b>a.Karaciğer sintigrafisi</b><br><b>b.Kemik sintigrafisi</b><br><b>c.Beyin sintigrafisi</b><br><b>d.Tüm vücut galyum sitrat veya octreotid sintigrafisi</b><br><b>2.Radyodiagnostik yöntemler</b><br><b>a.Kemik radyografisi</b><br><b>b.Kompütarize beyin tomografisi</b><br><b>c.Batın ultasonografisi</b><br><b>d.Kompütarize batın tomografisi</b><br><b>e.Manyetik rezonans görüntüleme</b><br><b>3. Pozitron-emisyon tomografisi</b><br><b>4.Kemik iliği biyopsisi</b><br><b>5.Biyokimyasal incelemeler</b> |

### **2.3.1.1. Radyolojik incelemeler**

### **2.3.1.2. Akciğer grafisi**

Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır (50).



### **2.3.1.3. Bilgisayarlı tomografi**

Toraks BT' de kısa çapı 1 cm 'den daha büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik kabul edilir. Ancak bu bulgunun yanlış pozitiflik oranı nispeten yüksek olarak (% 30) bildirilmiştir (51).

### **2.3.1.4. Ultrasonografi**

Transtoraksik ultrasonografi, periferik parankimal patolojilerinin, paryetal plevra ve göğüs duvarı invazyonunun gösterilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca plevra, parankim ve göğüs duvarına ait patolojilerin tanısında ultrasonografi eşliğinde perkütan girişimler etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Ayrıca ultrasonografi karaciğer ve surrenal bez metastazlarının saptanmasında, metastatik hastalık şüphesi olan karaciğer ve sürrenal bez lezyonlarında perkütan biyopsi işleminde kullanılmaktadır(50).

### **2.3.1.5. Manyetik rezonans görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) akciğer kanseri tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Pankreas tümörlerinde vasküler ve brakial pleksus tutulumunu en iyi gösteren tanı yöntemidir. Günümüzde ise beyin ve adrenal metastazların tutulumunu tayin etmede kullanılmaktadır(52).

### **2.3.1.6. Pozitron emisyon tomografisi**

Pozitron emisyon tomografisi (PET), in vivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan noninvaziv bir yöntemdir. PET ile akciğer kanserlerinde; aynı anda gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülenmesi ayrıntılı olarak yapılabilir.

F-18 FDG ile yapılan çalışmalarda, PET'in KHK'de kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı,
- Evreleme,

- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi,
- Prognostik bilgi elde edilmesi.

F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodül ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 70-80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık %98, özgüllük %92 ve % 91 olarak bildirilirken; BT’de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %73 ve 97, BT’de normalden büyük lenf nodu olanlarda bu değerler % 95 ve %76 olarak rapor edilmektedir (53).

#### **2.4.1. Balgam sitolojisi**

Balgam sitolojisi, akciğer kanserinin tanısında kullanılan invaziv olmayan ve duyarlılığı %20-90 arasında değişen bir yöntemdir. Tümörün santralde ve üst lobda yer alması, olgunun hemoptizisinin olması tanı olasılığını arttırmaktadır. Sitolojik değerlendirme ayrı günlerde 3 kez tekrar edilmelidir. Postbronkoskopik balgamin sitolojik incelemesi de tanıya önemli katkılar sağlayabilir (54).

#### **2.5.1. Girişimsel tanı yöntemleri**

##### **2.5.1.1. Bronkoscopi**

Akciğer kanseri kuşkusu olan hastada tanı, evreleme, tedavi ve tedaviyi takip etmekte kullanılmaktadır. Akciğer kanserlerinde endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir. Bronkoscopi ile saptanan lezyon tipine göre bronş biyopsisi, transbronşiyal biyopsi(TBB), bronşiyal fırçalama, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyonunu(TBİA), bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılmaktadır(55).Endobronşial ultrasonografi(EBUS), hava yolu duvarı ve hava yoluna komşu yapıların iyi değerlendirilmesinin sağlayan, özellikle akciğer kanseri

evrelemesinde mediastendeki lenf nodlarının örnekleme için kullanılan bir yöntemdir. Otofloresans bronkoskopi(OFB), bronşyal patolojilerin, özellikle de premalign lezyonların erken tanısında kullanılan fotodinamik bir yöntemdir. Elektromanyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi(ENB), özellikler periferik lezyonların tanısı için geliştirilmiş bir yöntemdir(56).

#### **2.5.1.2. Transtorasik ince iğne aspirasyonu**

Bilgisayarlı tomografi, fluoroskopi ve ultrasonografi eşliğinde perkütan olarak uygulanmaktadır. Akciğerlerde malignite şüpheli nodül, kitle ve konsolidasyon oluşturan lezyonların tanısında, mediastinal kitlelerin tanısında kullanılmaktadır (57).

#### **2.5.1.3. Torasentez ve plevral biyopsi**

Akciğer kanserlerinde olguların %50-60'sine plevral sıvı eşlik edebilmektedir. Malignite şüphesi olan tüm plevra sıvılarında tanı elde etmenin en basit şekli torasentezdir. Torasentez ile alınan plevral sıvının sitolojik incelenmesi %60-75 oranında tanı değerine sahiptir. Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada tanı oranı daha düşüktür. Tekrarlayan torasentezler ile hücre eksfoliyasyonu nedeniyle %30 hastada plevral tutulum kanıtlanabileceğinden, torasentez 3 kez tekrarlanmalı ve tanı konamaz ise sonraki basamakta kapalı plevra biyopsisi ve torakoskopiye geçilmelidir(58).

#### **2.5.1.4. Mediastinoskopi**

Mediastinoskopi, mediasteninin toraks girişi olan manubrium sterninin üzerinden ufak bir insizyon yapılarak buradan içeri itilen endoskop aracılığı ile araştırılmasıdır. Standart servikal mediastinoskopi ile üst mediasten, anterior, subkarinal, paratrakeal alanlardaki lenf nodları ve lezyonlardan biyopsi örnekleri alınabilmektedir. Temel olarak sağ ve sol üst paratrakeal, alt paratrakeal ve subkarinal lenf nodlarına ulaşılabilir, bazen hiler lenf nodlarına ulaşılabilir ve buradan biyopsi yapılabilir. Ekstended mediastinoskopi ile standart servikal mediastinoskopinin yetersiz kaldığı aortikopulmoner pencere ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesi ve buradan lenf

nodu biyopsisi yapılabilir. BT’de mediastende 1 cm’den büyük lenf bezleri varsa ve cerrahi rezeksiyon ön planda düşünülüyorsa cerrahi öncesi mediastinoskopi yapılmalıdır. Mediastinoskopinin gereksiz torakotomileri %20’den fazla oranda azalttığı saptanmıştır (58).

#### **2.5.1.5. Video eşliğinde torakoskopik cerrahi**

Video eşliğinde torakoskopik cerrahi ile periferik akciğer tümörlerinden biyopsi alınması, akciğer tümörü invazyonunun değerlendirilmesi, 5., 6., 7., 8. ve 9. mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılması, malign plevral tutulumun doğrulanması, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesi işlemleri yapılmaktadır. Akciğer kanserinde %100 sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Torakotomiye göre daha az invaziv, maliyeti daha düşük, hastanede kalış süresi, mortalite ve morbidite daha azdır(59).

#### **2.5.1.6.Torakotomi**

Torokotomi, radyolojik bulguları ve mevcut risk faktörleri akciğer kanserini düşündüren, fakat tüm yapılan tetkiklerle kesin tanı konulamamış olgularda tanı amacıyla; metastaz taramaları negatif olup, operasyon düşünülen olgularda ise rezeksiyon amacıyla yapılabilmektedir. Tanı için en son seviyede başvurulacak işlem olmalıdır (59).

#### **2.6.1. KHAK’de Evreleme**

Günümüzde IASLC’nin 2009 yılında güncellediği yeni TNM evrelemesini ve sınıflaması kullanılmaktadır. TNM sınıflaması Tablo 6’da, TNM sınıflamasına göre evreleme ise Tablo 7’de belirtilmiştir (60).

| <b>Tablo 6. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM sınıflaması</b> |                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primer tümör (T)</b>                                            |                                                                                                                                                                                 |
| <b>X</b>                                                           | Primer tümörün belirlenememesi veya balgam yada bronş lavajında malign hücrelerin saptanmasına karşın bronkoskopi ya da görüntüleme yöntemleri ile tümörün gösterilememesi.     |
| <b>T0</b>                                                          | Primer tümör belirtisi yok                                                                                                                                                      |
| <b>Tis</b>                                                         | Karsinoma insitu                                                                                                                                                                |
| <b>T1</b>                                                          | En geniş çapı $\leq 3$ cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon kanıtı olmayan tümör.                         |
| <b>T1a</b>                                                         | En geniş çapı $\leq 2$ cm tümör                                                                                                                                                 |
| <b>T1b</b>                                                         | En geniş çapı $>2$ cm fakat $\leq 3$ cm tümör                                                                                                                                   |
| <b>T2</b>                                                          | Çapı $>3$ cm fakat $\leq 7$ cm ya da karinaya $\geq 2$ cm uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğer kapsamayan atelektazi |
| <b>T2a</b>                                                         | En geniş çapı $>3$ cm fakat $\leq 5$ cm tümör                                                                                                                                   |
| <b>T2b</b>                                                         | En geniş çapı $>5$ cm fakat $\leq 7$ cm tümör                                                                                                                                   |
| <b>T3</b>                                                          | Tümör $> 7$ cm ya da göğüs duvarı invazyonu, karinayı tutmayan ama 2 cm'den daha yakın, tüm akciğeri kapsayan atelektazi, aynı lobta ayrı tümör nodülleri.                      |
| <b>T4</b>                                                          | Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren sinir, özofagus, karina invazyonu ya da aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri                                                  |
| <b>Bölgesel Lenf Nodu (N)</b>                                      |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nx</b>                                                          | Lenf nodunun değerlendirilememesi                                                                                                                                               |
| <b>N0</b>                                                          | Lenf nodu metastazı yok                                                                                                                                                         |
| <b>N1</b>                                                          | İpsilateral peribronşial ve/veya hiler ve intrapulmoner lenf nodu metastazı                                                                                                     |
| <b>N2</b>                                                          | İpsilateral mediasten ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı                                                                                                                    |
| <b>N3</b>                                                          | Kontrlaterale mediastinal, hiler / supraklavikuler / skalen lenf nodu metastazı                                                                                                 |
| <b>Uzak Metastaz (M)</b>                                           |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mx</b>                                                          | Uzak metastazın değerlendirilememesi                                                                                                                                            |
| <b>M0</b>                                                          | Uzak metastaz yok                                                                                                                                                               |
| <b>M1a</b>                                                         | Karşı tarafta ayrı tümör nodülleri, plevral nodül veya malign plevral-perikardiyal sıvı                                                                                         |
| <b>M1b</b>                                                         | Uzak metastaz                                                                                                                                                                   |

| <b>Tablo 7. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evreleme</b> |                 |                |              |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|--------------|
| <b>Okült karsinom</b>                                          | <b>Tx</b>       | <b>N0</b>      | <b>M0</b>    |
| <b>Evre 0</b>                                                  | Tis             | N0             | M0           |
| <b>Evre 1A</b>                                                 | T1a-T1B         | N0             | M0           |
| <b>Evre 1B</b>                                                 | T2a             | N0             | M0           |
| <b>Evre 2A</b>                                                 | T1a,T1b,T2a     | N1             | M0           |
|                                                                | T2b             | N0             | M0           |
| <b>Evre 2B</b>                                                 | T2b             | N1             | M0           |
|                                                                | T3              | N0             | M0           |
| <b>Evre 3A</b>                                                 | T1a,T1b,T2a,T2b | N2             | M0           |
|                                                                | T3              | N1,N2          | M0           |
|                                                                | T4              | N0,N1          | M0           |
| <b>Evre 3B</b>                                                 | T4              | N2             | M0           |
|                                                                | Herhangi bir T  | N3             | M0           |
| <b>Evre 4</b>                                                  | Herhangi bir T  | Herhangi bir N | M1a veya M1b |

KHAK ise, biyolojik ve klinik davranışı ile KHDAK'ndan oldukça farklıdır. Dolayısıyla evreleme prensipleri de farklılık gösterir.

1973 yılında ilk olarak ‘Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALSG)’ tarafından önerilen ve günümüzde de yaygın olarak kullanılan bu sisteme göre sınırlı hastalık, bir hemitoraksa sınırlı tümörün aynı tarafta supraklavikuler lenf bezi metastazından başka toraks dışı yayılımının olmamasıdır diğer bir deyişle tek bir hemitoraksta tolere edilebilir radyoterapi alanına sınırlı tümörler olup; bunun dışındaki tümörler yaygın hastalık olarak tanımlanır(61).

“Sınırlı” ve “yaygın” olarak ikili evreleme sistemi pratikte çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 8). KHAK’de tanı anında yaklaşık 2/3 hasta yaygın, 1/3 hasta sınırlı hastalık evresindedir. Semptomu olmasa bile hızlı yayılan bir tümör olduğu için bu hastalarda kranial BT/MRG, abdomen BT ve kemik sintigrafisi planlanmalıdır. KHDAK’nin aksine PET-BT, KHAK’de rutin kullanımda değildir (62).

| <b>Tablo 8. Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesi</b> |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sınırlı hastalık</b>                                  | Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı tarafa hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf bezi metastazı, aynı taraf malign plevral efüzyon |
| <b>Yaygın hastalık</b>                                   | Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör                                                                                                           |

1989 yılında IASLC’NİN konsensus raporunda VALSG Evreleme sistemi revize edildi. Buna göre;sınırlı hastalığa şu hasta grupları da katılmıştır:

Aynı ya da karşı taraf hiler,mediastinal,supraklavikular lenf bezi metastazı olanlar

Plevra sıvı sitolojisinin pozitif ya da negatif oluşuna bakılmaksızın aynı taraflı plevral efüzyonun bulunması(63).

Daha sık olarak küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılan TNM evrelemesi; KHAK için de kullanılabilir.TNM sistemi,özellikle Evre 1,olasılıkla Evre 2’de olup cerrahi tedavi şansı olan KHAK’li vakalar için uygun olabilir(64).KHAK’li plevral efüzyonu olan hastalar ile ilgili yapılan bazı çalışmalrda hastaların yaşam sürelerinin yaygın hastalık olarak bildirilmiştir(65).Diğer yandan geniş seriler ile yapılan bazı çalışmalar da başka bir alanda metastazı olmayan,plevral efüzyonu olan KHAK’li hastaların ortalama yaşam süresi diğer sınırlı evre hastalardan farklı olmadığı görülmüştür(66).

Tedavi edilmediğinde sınırlı evredeki hastaların ortalama yaşam süresi 4-6 ay iken;yaygın evrede bu süre 5-9 haftadır(29).

Sınırlı evre KHAK tanılı olgularda toraksa radyoterapi şansı sağlarken;yaygın hastalık için böyle bir durum söz konusu olmadığından tüm evreleme işlemlerinin hepsinin yapılmasına da gerek kalmaz.Örneğin eğer hastada yaygın hastalık evresine taşıyacak metastazı varsa ileri incelemeye gerek yoktur.Böylece evreleme işlem maliyeti de %40 azaltılmış olur (62).

KHAK tanısı konulduktan sonra tedavi planlanlanması için hızlıca ve dikkatli bir şekilde tam anlamıyla değerlendirilmelidir.Türk Toraks Derneği’nin ‘Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberinde’de yaklaşım şöyle özetlenmiştir(4):

- Tüm hastalarda rutin sistemik evreleme yapılmalıdır.
- Tam kan,biyokimya,toraks BT, batin BT, beyin BT veya MRG, kemik sintigrafisi; LDH yüksek ya da sitopeni varsa kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi önerilir.
- Metastaz taraması semptom olan bölgeden başlanır.Bir bölgede metastaz saptanan asemptomatik olgularda ileri taramaya gerek yoktur.
- Cerrahi düşünülen Evre 1 olgularda mutlaka mediastinoskopi yapılmalıdır.

Mediastinel lenf nodu istasyonları şu şekilde özetlenebilir (67):

- 
- 1.Üst Mediastinal
  - 2.Üst Paratrakeal
  - 3.Prevasküler ve Retrotrakeal
  - 4.Alt Paratrakeal
  - 5.Subaortik
  - 6.Paraaortik
  - 7.Subkarina
  - 8.Paraözafageal
  - 9.Pulmoner Ligament
  - 10.Hiler
  - 11.İnterlober
  - 12.Lober
  - 13.Segmenter
  - 14.Subsegmenter
- 

Kanserli hastalarda tüm vücudu tarayarak metastaz bulabilmek amaçlı yeni görüntüleme yöntemlerinden PET kullanılmaktadır.Evreleme konusunda PET eklenmesinin yararı olup olmadığı tartışmalıdır.Niho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sınırlı hastalığı olan ve daha önce konvansiyonel yöntemlerle evrelendirilen KHAK'li 63 hastanın değerlendirmesinde; beklenmeyen metastazların gelişimine bağlı olarak hastalardan %8'inin evresinin sınırlıdan yaygına geçtiği ve tedavisinin değiştiği bildirilmiştir(68).Türk Toraks Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi'nde bir bölgede metastaz saptanması halinde olgu asemptomatik ise ileri taramaya gerek olmadığı belirtilmiştir(50).



### 2.7.1. Prognostik Faktörler

Klinisyenler açısından planlanan tedavinin yoğunluğu nedeniyle tedaviye alınacak olan cevap ile ilişkili olduğundan, tedavi öncesi hangi hastanın hangi kemoterapi rejiminin iyi yanıt vereceğinin öngörülebilmesi çok önemlidir. Bu nedenle KHAK’de birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. En önemli prognostik faktörlerden biri performans durumu, diğeri ise hastalığın evresidir(69).

Kötü prognozu tanımlamalarından bazıları; tümörün yaygınlığı, yaygınsa etkilenen organ fazlalığı, paraneoplastik sendromların varlığı sayılabilir. Prognostik faktörler Tablo-9’da özetlenmiştir(38).

| Tablo 9. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler     |             |               |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|
|                                                                    | İyi prognoz | Kötü prognoz  |
| Performans durumu(ECOG)                                            | 0-1         | 2-4           |
| Vücut ağırlığı                                                     | Değişmemiş  | >% 10 azalmış |
| Cinsiyet                                                           | Kadın       | Erkek         |
| Yaş                                                                | <70         | >70           |
| İrk                                                                | Beyaz       | Siyah         |
| Evre                                                               | Sınırlı     | Yaygın        |
| LDH                                                                | Normal      | Yüksek        |
| Na                                                                 | Normal      | Düşük         |
| Albumin                                                            | Normal      | Düşük         |
| Metastaz sayısı                                                    | 1           | >1            |
| ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: Laktat dehidrogenaz |             |               |

İlk olarak 1987’de ‘Manchester Prognostik Skoru’adı altında bağımsız prognostik faktörlerden bahsedilmiştir(Tablo 10). Bunlar arasında evre, performans skoru, serum sodyum, alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz bulunur(70).

| Tablo 10. Küçük hücreli akciğer kanserinde Manchester Score’a göre prognoz belirleme |                 |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| Manchester score                                                                     | Prognostik Grup | 2 yıllık yaşam |
| 0-1                                                                                  | İyi             | %16,2          |
| 2-3                                                                                  | Orta            | %2,5           |
| 4 ve üzeri                                                                           | Kötü            | 0              |

Performans skalaları olan Karnofsky ve ECOG performans skalaları en sık kullanılanlardandır.Tablo-11’da verilmiştir (71).

| <b>Tablo 11. Karnofsky ve ECOG performans skalaları</b>                                |             |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|
|                                                                                        | <b>ECOG</b> | <b>Karnofsky</b> |
| Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.                                         | 0           | %90-100          |
| Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor                            | 1           | %70-80           |
| Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor. | 2           | %50-60           |
| Ciddi derece rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.           | 3           | %30-40           |
| İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor                      | 4           | %10-20           |
| ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group                                               |             |                  |

### 2.8.1. Tedavi

KHAK, hızlı klinik ilerlemesi,erken metastaz yapması bir yandan, kemosensitif bir tümör olması nedeni ile temel tedavi kemoterapidir.Sitotoksik ajanlara yüksek cevabına rağmen kısa sürede nüks etmesi diğer akciğer kanserlerinden farklı kılar(72).

1988’de yayınlanan Southeastern Cancer Study Group çalışması sonuçlarına göre; CAV kemoterapisi+radyoterapiyi takiben parsiyel ya da tam yanıt alınan olgularda etoposide-cisplatin(EP) eklenmesi ile belirgin sağkalım artışı olduğu gösterilmiştir.Bir diğer çalışmada Fukuoka ve arkadaşları; tek başına CAV,tek başına EP ve CAV-EP olarak üç grup kemoterapi protokolleri sınırlı ve yaygın hasta gruplarında randomize olarak uygulandı.Yaygın hasta gruplarında fark saptanmazken;sınırlı hastalıkta CAV-EP tek başına EP veya CAV kemoterapisine göre daha etkili bulunmuştur(73).

Günümüzde sınırlı evre KHAK’nin tedavisi, sistemik kemoterapi ve torasik radyoterapi kombinasyonu şeklinde uygulanmaktadır.Bugün için kabul gören uygulama şekli,birinci veya ikinci kürden itibaren RT’nin KT’ye eklenmesi ile eşzamanlı uygulanmasıdır(74).

Yeni tanı almış yaygın evre KHAK'lı hastalar yüksek yanıt oranı ve daha uzun sağkalım sağlayan kombinasyon kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmelidir. Platin bazlı kemoterapi yaygın evre KHAK tedavisinde esastır. 4054 hastanın alındığı 19 çalışmalık bir meta-analizde sisplatin içeren rejim uygulandı. Bu çalışmada hastalardaki toksisitedeki artma olmadan cevap ve sağkalım oranı anlamlı olarak artma saptanmıştır (75). Radyoterapi ile beraber uygulama açısından en uygun kombine kemoterapi rejimi olarak sisplatin/etoposid önerilmektedir (76).

Yaygın evre hastalıkta iki kür kemoterapi uygulanır. Yanıt alınırsa tedavi 4-6 küre tamamlanır. Yaygın hastalıkta tam yanıt alınırsa, sınırlı hastalıktaki gibi torasik radyoterapi ve koruyucu kraniyal ışınlama düşünülebilir. Lokal semptomlar varsa, toraksa palyatif dozlarda radyoterapi uygulanır. Perikardiyal ve plevral sıvı varlığında, semptom varsa kemoterapi önerilir. Yanıt yoksa, plöredez, şant uygulanır (77).

### **2.9.1. Relaps/refraktör hastalık tedavisi**

.Duyarlı relaps hastalıksız intervalı 2-3 ay ve üzeri olan hastaları, dirençli relaps, hastalıksız intervalı 2-3 ayın altındaki hastaları kapsar. Hastalıksız interval ise son kemoterapi uygulamasından progresyonun saptandığı zamana kadar geçen süre olarak tanımlanır. Hastaların büyük çoğunluğu ilk kemoterapiden sonra tekrarlar. Ancak relaps olmuş olgular için standart bir tedavi yoktur. Tedavi birçok faktörden etkilenebileceği gibi 'Second-line' tedaviye yanıtı belirleyen en önemli tahmin edilebilen faktör, 'First-line' tedaviye yanıtıdır. 'Second-line' tedavi yanıtı hastaların %10 kadarında elde edilirken, beklenen sağkalım süresi 2-3 aydır (78). İkinci basamak tedavilerin değerlendirildiği 9 randomize kontrollü çalışmalarda kemoterapi rejimleri; Metotraksat+Doksorubisin, oral veya IV Topotekan, Topotekan+Sisplatin, İrinotekan+Sisplatin, Paklitaksel+Ifosfamid+Sisplatin, Paklitaksel+Karboplatin, Doksorubicin+Karboplatin'di (62). Sonuç olarak indüksiyon tedavisinden hemen sonra veya tedavi esnasında hastalıkları progrese olan hastalara 'second line' kemoterapi rejimlerine geçilmesi önerilmelidir (79).

### **2.9.1.1 Yaşlı KHAK'li hastalarda tedavi**

Performansı iyi olup ve uygulanacak kemoterapi rejimine engel bir durum yok ise ardışık kemoradyoterapi programı uygulanabilir. Tam yanıt alınan olgularda koruyucu kraniyal ışınlanma verilebilir. Tam doz kemoterapi uygulanmasına engel bir durum var ise; azaltılmış doz kombine kemoterapi ya da tek ajan kemoterapi alternatifi olabilir. Eğer tedavi ile performans düzeliyorsa ardışık olarak radyoterapi uygulanabilir(80).

### **2.9.1.2. Yeni tedavi yaklaşımları**

Varolan kemoterapötik ajanlarla KHAK tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine karşın tam yanıt alınan olguların bile hastalık nedeniyle kaybedilmesi, 5 yıllık sağkalım oranlarının düşük olması bu hastalıkta yeni ajanların tedaviye girmesini zorunlu kılmaktadır.

KHAK'de yeni tedavi yaklaşımları sınırlıdır. KHAK sistemik tedavisinde ilerleyebilmek adına son 20 yıldır çok yoğun çaba harcanmıştır. Bir yandan Amrubisin, pikoplatin ve temozolomid gibi bazı yeni kemoterapötik ajanlarla, bir yandan da anjiyogenezis inhibitörleri ve bcl-2 inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilerle ilgili klinik çalışmalar halen devam etmektedir(81).

### **2.10.1 Küçük hücreli akciğer kanserinde izlem**

Tedavi sonrası yanıt alınan vakalarda 2 yıl süre ile 3 ayda bir, üçüncü yıl 6 ayda bir, sonraki yıllarda yılda bir kez izlem önerilmektedir. Bu kontrollerde semptomlar, klinik muayene ve direk akciğer grafileri ile hasta değerlendirilir. Gerekiyorsa ileri laboratuvar ve radyolojik yöntemlere başvurulur. Endikasyona göre toraks BT, abdominal BT, beyin BT, MGR, kemik sintigrafisi, bronkoskopi, tam kan sayısı, rutin biyokimyasal tetkikler ve karaciğer fonksiyon testleri de yapılmalıdır(50).

### 3.NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI (NLR):

Tümöre sahip olguların immün cevabının lenfosit bağımlı olduğu biliniyor. Bunu destekleyecek birçok çalışmada da zayıf lenfosit infiltrasyonu ile tümöre bağlı kötü prognoz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir(11,12). Diğer yandan tümörün angiogenesisine ve metastazına çok önemli katkıda bulunan vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF)'nın en bilinen kaynağı nötrofillerdir.Yapılan bir çalışmada hepatoselüler kanser hastalarında yüksek VEGF düzeyi ile artmış rekürrens riski bulunmuştur(13) .

Yüksek NLR; nötrofil yüksekliğini veya lenfosit düşüklüğünü işaret eder.Tümör savunmasında çok önemli role sahip lenfositler; sitotoksik hücre ölümünü aktivasyonunda, tümör hücresinin çoğalması ve migrasyonunu engellemede görevlilerdir(10).

Bu mekanizmaları destekleyecek birkaç çalışmada da anti-anjiogenik COX-2 inh kullanılan hastaların kolorektal karaciğer metastazın büyümesini ve proliferasyonunu önlediği bildirilmiştir (14).

Tüm bunların ışığında NLR; kolorektal kanser,pankreatik kanser,hepatoselüler kanser ve metastatik renal kanserler gibi bir çok inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda da prognostik faktör olarak araştırılmıştır(19,20).

#### 4.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif kohort çalışması olarak düzenlendi ve 1 Ocak 2008-31 Aralık 2012 tarihlerinde Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde yatan hastaların dosyaları incelenerek histopatolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konulan 396 olgu çalışmaya alındı. Labaratuar verilerine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar yaş cinsiyet, başvuru şikayetleri, komorbit hastalık olup olmadığı, metastaz yerleri,sigara içme öyküleri, kan biyokimyasal değerleri (albümin, LDH), hemogram değerleri (lökosit, nötrofil, trombosit), serum CRP düzeyi,nötrofil/lenfosit oranları,trombosit/nötrofil oranları,tanı yöntemleri ve tedavi yöntemleri açısından araştırıldı. Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı,sırt ağrısı,ses kısıklığı, hemoptizi, kilo kaybı şikayetleri başvuru şikayetleri olarak kabul edildi. Hastaların sigara içiyor kabul etmek için en az bir yıldır içiyor şartı arandı.

Hastaların serum C-reaktif protein düzeyi nefolometrik yöntem ile DADE Behring Firmasına ait BN Prospect cihazı ile bakıldı. CRP 0-5 mg/dL normal değerler olarak kabul edildi. Biyokimyasal parametreler için Tecnicon RA-XT Analizörü kullanıldı. Albümin 3.4-5.0 g/L, LDH 0-250 U/L normal degerler olarak kabul edilmiştir. Hemogram degerleri Coulter CTKS hematolojik analizörü ile incelendi. Lökosit sayısı olarak 4800-10000/mm<sup>3</sup> normal kabul edilip 4800/mm<sup>3</sup> altında kalan degerler lökopeni, 10000/mm<sup>3</sup> üstünde olan degerler lökositoz olarak adlandırıldı. Trombosit 130-400 bin/mm<sup>3</sup> arası normal olup 400 binin üstü trombositoz 130 binin altı olgular trombositopeni olarak tanımlanmıştır.

Plevral efüzyon olan hemitoraks değerlendirilerek toraks bilgisayarlı tomografisi tetkikine göre plevral efüzyon varlığı araştırıldı :tümör ile aynı taraf veya karşı taraf diye gruplandırıldı.Malign plevral effuzyon tanısı, plevra sıvı sitolojisi ve/veya plevra biyopsisinde malign hücrelerin görülmesi ile konuldu.

. Hastalara ait veriler hastanemizin Ocak 2008- Aralık 2012 yılları arasında kullandığı yazılım(OCTOMED HBYS) üzerinden elde edilmiştir. Hastane veri

tabanından alınan veriler düzenlenerek Microsoft Excel tablolarına dönüştürülmüştür. Çalışmada normal ve homojen dağılım gösteren veriler ortalama değer±standart sapma, normal dağılım ve homojen dağılım göstermeyen veriler medyan (min-max) değerleri ile ayrıca sayı ve yüzde değerler ile verildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile, homojenliği Oneway Anova ile kontrol edildi. Çalışmada parametrik verilerin analizinde t testi, non parametrik verilerin analizinde Mann Whitney U testi, kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. Olguların sağkalım eğrisi için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıkları hesaplamak için long-rank testi uygulandı. Çok değişkenli sağkalım analizinde Cox Regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı.

## 5.BULGULAR

Ocak 2008-Aralık 2012 tarihleri arasında hastanemize başvurarak, küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan 396 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

### 5.1.Olguların genel özellikleri

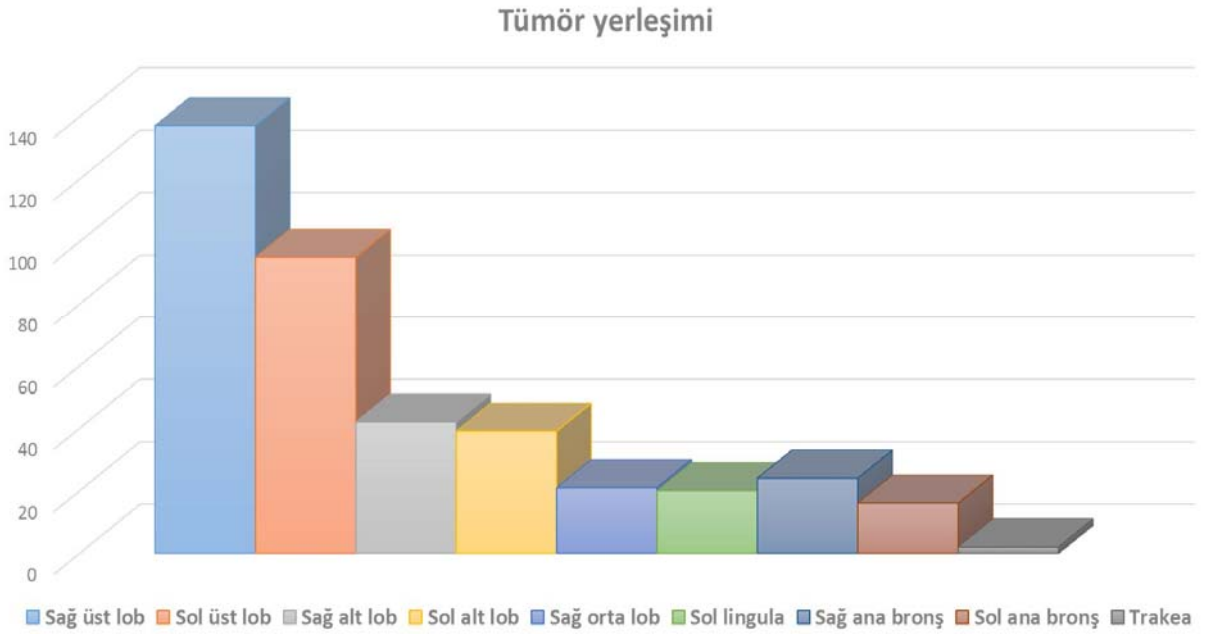
Çalışmamıza aldığımız hastaların 358'i(%90.4) erkek, 38'i(%9.6) kadındır. Hastaların başvuru anındaki ortalama yaşı 59 ( $\pm 9$ ) yılı ve olguların 130'u(%32.8) 65 yaş ve üzerinde iken 266'sı(%67.2) 65 yaşın altında idi. Küçük hücreli akciğer kanseri için önemli bir risk faktörü olan sigara kullanımı %96 olarak saptandı. Sigara içme ve cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde erkek olgularda sigara içme alışkanlığı kadınlara göre yüksek olarak bulundu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.0001$ ). Tanı sırasında hastaların 192'sinin(%48.5) komorbid bir hastalığı var iken; 204'ünün (%51.5) herhangi bir ek hastalığı yoktu.

Başvuru sırasında 240 (%60.6) olguda öksürük, 221 (%55.8) olguda nefes darlığı, 98(%24.7) olguda kilo kaybı, 94(%23.7) olguda halsizlik, 77(%19.4) olguda hemoptizi, 73(%18.4) olguda iştahsızlık, 65(%16.4) olguda göğüs ağrısı, 32(%8.1) olguda ses kısıklığı şikayetleri saptandı. Olguların demografik özellikleri ve başvuru semptomları Tablo 1'de özetlenmiştir.



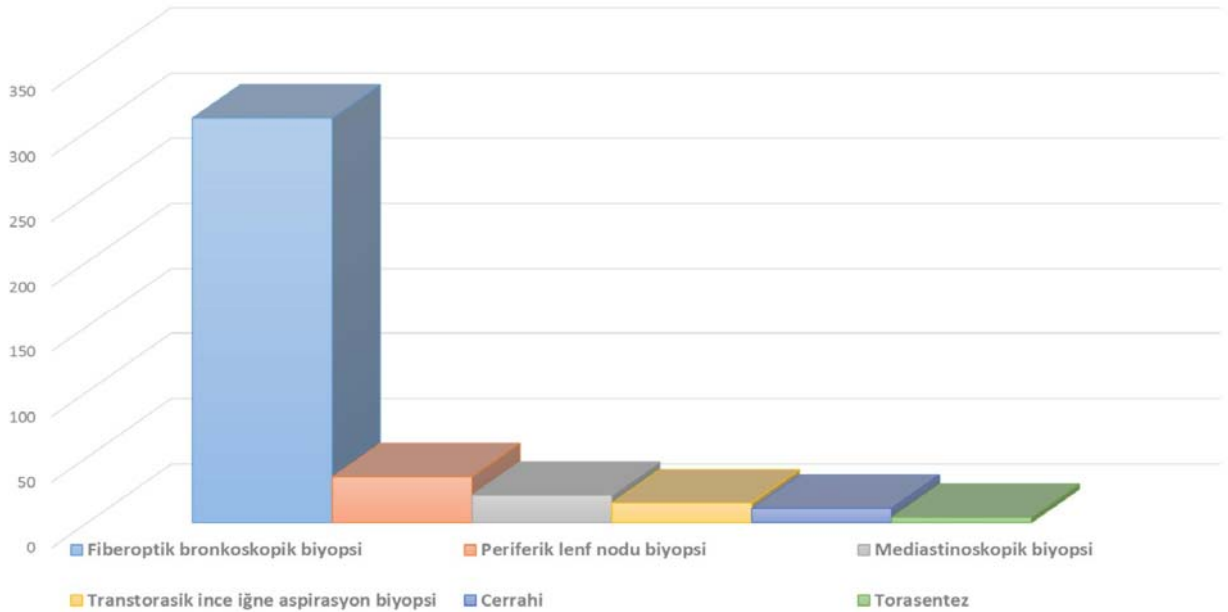
| <b>Tablo 1.Olguların demografik özellikleri ve başvuru semptomları</b> |                     |              |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|
|                                                                        | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>Yüzde</b> |
| <b>Cinsiyet</b>                                                        |                     |              |
| Erkek                                                                  | 358                 | 90.4         |
| Kadın                                                                  | 38                  | 9.6          |
| <b>Yaş grubu</b>                                                       |                     |              |
| 65 yaş ve üstü                                                         | 130                 | 32.8         |
| 65 yaş altı                                                            | 266                 | 67.2         |
| <b>Sigara kullanımı</b>                                                |                     |              |
| Bırakmış                                                               | 255                 | 64.4         |
| İçiyor                                                                 | 125                 | 31.6         |
| İçmemiş                                                                | 16                  | 4.0          |
| <b>Komorbidite</b>                                                     |                     |              |
| Yok                                                                    | 204                 | 51.5         |
| Var                                                                    | 192                 | 48.5         |
| <b>Komorbid hastalıklar</b>                                            |                     |              |
| Kronik obstruktif akciğer hastalığı                                    | 116                 | 29.3         |
| Kardiyovasküler hastalık                                               | 94                  | 23.7         |
| Diabetes mellitus                                                      | 39                  | 9.8          |
| Böbrek yetmezliği                                                      | 5                   | 1.3          |
| <b>Semptomlar</b>                                                      |                     |              |
| Öksürük                                                                | 240                 | 60.6         |
| Nefes darlığı                                                          | 221                 | 55.8         |
| Kilo kaybı                                                             | 98                  | 24,7         |
| Halsizlik                                                              | 94                  | 23,7         |
| Hemoptizi                                                              | 77                  | 19,4         |
| İştahsızlık                                                            | 73                  | 18,4         |
| Göğüs ağrısı                                                           | 65                  | 16.4         |
| Ses kısıklığı                                                          | 32                  | 8.1          |

Tümör yerleşimi incelendiğinde olguların 137'sinde (%34.6) sağ üst lob, 95'inde (%24) sol üst lob, 42'sinde (%10.6) sağ alt lob, 39'unda (%9.8) sol alt lob, 24'ünde (%6.1) sağ ana bronş yerleşimi gösterdiği saptandı (Şekil 1). Tümör boyutları açısından olgular değerlendirildiğinde ortalama tümör boyutu 5.5 cm (1.2-15) olarak saptandı.



**Şekil 1:**Olguların tümör yerleşimi

Olguların tanı yöntemleri değerlendirildiğinde; olguların 310'una(%78.3) fiberoptik bronkoskopik biyopsi, 35'ine(%8.8) periferik lenf adenopati biyopsisi, 21'ine (%5.3) mediastinoskopi ile lenf adenopati biyopsisi, 15'ine (%3.8) transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, 4'üne(%1,0) lobektomi, pnömektomi 2'sine (%0,5),wedge rezeksiyon gibi cerrahi yöntemi 5'ine (%1,3), 5'ine (%1) torasentez sıvı sitolojisi ile küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konulduğu saptandı (Şekil 2).



**Şekil 2:**Olguların tanı yöntemleri

Çalışmaya alınan olguların 243 tanesinde (%58,1) uzak metastaz mevcut idi. Metastaz yerlerinden kemik metastazı 243 vakada tespit edildi. Hastaların 92(%22)'sinde plevral efüzyon görülürken; bunlardan malign plevral effüzyon tespit edilen 46 olgu olduğu görüldü. Vakaların metastaz yerleri ve plevral effüzyon özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

| <b>Tablo-2: Tanı aşamasında olguların uzak metastaz yerleri</b> |                     |              |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|
|                                                                 | <b>Hasta sayısı</b> | <b>Yüzde</b> |
| <b>Hastalık evresi</b>                                          |                     |              |
| Sınırlı hastalık                                                | 45                  | 15.8         |
| Yaygın hastalık                                                 | 239                 | 84.2         |
| <b>Metastaz</b>                                                 |                     |              |
| Var                                                             | 240                 | 60.6         |
| Yok                                                             | 44                  | 39.4         |
| <b>Metastaz Yerleri</b>                                         |                     |              |
| Kemik                                                           | 117                 | 41.2         |
| Beyin                                                           | 67                  | 23.6         |
| Karaciğer                                                       | 86                  | 30.3         |
| Surrenal                                                        | 53                  | 18.7         |
| Karşı akciğer metastaz                                          | 50                  | 17.6         |
| Karşı akciğer malign plevral efüzyon                            | 22                  | 7.3          |
| Diğer                                                           | 7                   | 2.5          |
| <b>Plevral efüzyon</b>                                          |                     |              |
| Var                                                             | 77                  | 27.1         |
| Yok                                                             | 207                 | 72.9         |
| <b>Plevral efüzyon sitolojisi</b>                               |                     |              |
| Lezyon ile aynı hemitoraksta malign plevral effüzyon            | 17                  | 50.6         |
| Karşı akciğerde malign plevral effüzyon                         | 22                  |              |
| Benign plevral efüzyon sitolojisi                               | 26                  | 33.8         |
| Plevral efüzyon var ancak sıvı sitolojisi bilinmiyor            | 12                  | 15.6         |

Çalışmaya alınan olguların 284'ünün(%71.7) tanı aşamasındaki evreleme verilerine ulaşılabilirdi. Olguların 45'inde(%15.8) sınırlı hastalık, 239'unda(%84.2) yaygın hastalıklı mevcuttu. Evreleme verilerine ulaşılabilen 284 hastanın 240'ında (%60.6) metastaz mevcuttu. Olguların 117'sinde(%41.2) kemik, 67'sinde(%23.6) beyin, 86'sında(%30.3) karaciğer, 53'ünde(%18.7) sürrenal, 50'sinde(%17.6) karşı akciğer, 22'sinde(%7.3) karşı akciğerde malign plevral efüzyon, 7'sinde(%2.5) diğer metastaz odakları saptanmıştır. Olguların 77'sinde (%27.1) tanı aşamasında plevral

efüzyon saptandı, plevral efüzyon saptanan hastaların 39'unda (%50.6) malign sıvı sitolojisi, 26'sında (%33.8) benign sıvı sitolojisi saptanırken olguların 12'sinde (%15.6) plevral efüzyon olmasına rağmen sıvı sitolojisi için örnekleme yapılmadığı saptandı .

Olguların ECOG performans skorlamaları değerlendirildiğinde; 262'sinin (%66.2) performans skorunun 0-2 arasında olduğu, 134'ünün (%33.8) performans skorunun 3-4 arasında olduğu saptandı. Çalışmadaki olguların tedavi yöntemleri incelendiğinde 344 (%86.9) olgunun tedavi verilerine ulaşılabilirdi. Tedavi verilerine ulaşılabilen 344 hastadan 283'üne (%82.3) kemo ± radyoterapi verildiği, 61'ine (%17.7) semptomatik tedavi verildiği saptandı.

Çalışmamızda hastalar nötrofil/lenfosit oranı(NLR) 4 ve altında olanlar (Grup 1) ve NLR 4'ün üzerinde olanlar (Grup 2) olmak üzere ikiye ayrıldı.Gruplar demografik özellikleri, ek hastalıkları ve diğer verileriTablo 14'te karşılaştırıldı. NLR 4'ün üzerinde olan grupta (Grup 2) ortalama yaş değeri, 65 yaş ve üzerinde olan olgu sayısı, ECOG performans skoru 3-4 olan olgu sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0.007, p:0.039, p:0.039).

| Tablo 3. Grupların genel özellikleri                                                                   |              |                |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|--------------------|
|                                                                                                        | Grup 1       | Grup 2         | p değeri           |
| Hasta sayısı                                                                                           | 206          | 190            |                    |
| Ortanca yaş                                                                                            | 58 (37-84)   | 61 (38-87)     | 0.007 <sup>#</sup> |
| 65 yaş                                                                                                 |              |                |                    |
| ≥65 yaş olanlar                                                                                        | 58           | 72             | 0.039              |
| <65yaş olanar                                                                                          | 148          | 118            |                    |
| Cinsiyet                                                                                               |              |                |                    |
| Erkek                                                                                                  | 186          | 172            | 0.937              |
| Kadın                                                                                                  | 20           | 18             |                    |
| Sigara                                                                                                 |              |                |                    |
| Evet                                                                                                   | 194          | 182            | 0.06               |
| Hayır                                                                                                  | 12           | 4              |                    |
| Sigara paket yıl                                                                                       | 50 (0-170)   | 50 (0-180)     | 0.872 <sup>#</sup> |
| Ek hastalık                                                                                            |              |                |                    |
| Evet                                                                                                   | 91           | 101            | 0.074              |
| Hayır                                                                                                  | 115          | 89             |                    |
| Tümör boyutu, cm                                                                                       | 5.5 (1.2-15) | 5.7 (1.2-14.2) | 0.846 <sup>#</sup> |
| Hastalığın evresi                                                                                      |              |                |                    |
| Sınırlı hastalık                                                                                       | 23           | 22             | 0.791              |
| Yaygın hastalık                                                                                        | 117          | 122            |                    |
| Metastaz                                                                                               |              |                |                    |
| Var                                                                                                    | 118          | 122            | 0.919              |
| Yok                                                                                                    | 22           | 22             |                    |
| ECOG performans skoru                                                                                  |              |                |                    |
| Performans Skoru 0-2                                                                                   | 146          | 116            | 0.039              |
| Performans Skoru 3-4                                                                                   | 60           | 74             |                    |
| <sup>#</sup> Mann Whitney U testi. Grup 1: NLR 4 ve altında olanlar. Grup 2: NLR 4’ün üzerinde olanlar |              |                |                    |

Her iki grubun başvuru semptomları değerlendirildiğinde; NLR > 4 olan hastalarda kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlık şikayetlerinin daha fazla görüldüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0.020, p: 0.002, p<0.001) (Tablo 4).

| Tablo 4. Grupların başvuru semptomlarının karşılaştırılması         |        |        |          |
|---------------------------------------------------------------------|--------|--------|----------|
|                                                                     | Grup 1 | Grup 2 | p değeri |
| Hasta sayısı                                                        | 206    | 190    |          |
| Başvuru semptomları                                                 |        |        |          |
| Öksürük                                                             |        |        |          |
| Var                                                                 | 122    | 118    | 0.558    |
| Yok                                                                 | 84     | 72     |          |
| Nefes darlığı                                                       |        |        |          |
| Var                                                                 | 113    | 108    | 0.691    |
| Yok                                                                 | 93     | 82     |          |
| Kilo kaybı                                                          |        |        |          |
| Var                                                                 | 41     | 57     | 0.020    |
| Yok                                                                 | 165    | 133    |          |
| Halsizlik                                                           |        |        |          |
| Var                                                                 | 36     | 58     | 0.002    |
| Yok                                                                 | 170    | 132    |          |
| Hemoptizi                                                           |        |        |          |
| Var                                                                 | 39     | 38     | 0.788    |
| Yok                                                                 | 167    | 152    |          |
| İştahsızlık                                                         |        |        |          |
| Var                                                                 | 24     | 49     | <0.001   |
| Yok                                                                 | 182    | 141    |          |
| Göğüs ağrısı                                                        |        |        |          |
| Var                                                                 | 35     | 30     | 0.747    |
| Yok                                                                 | 171    | 160    |          |
| Ses kısıklığı                                                       |        |        |          |
| Var                                                                 | 16     | 16     | 0.811    |
| Yok                                                                 | 190    | 174    |          |
| Grup 1: NLR 4 ve altında olanlar. Grup 2: NLR 4’ün üzerinde olanlar |        |        |          |

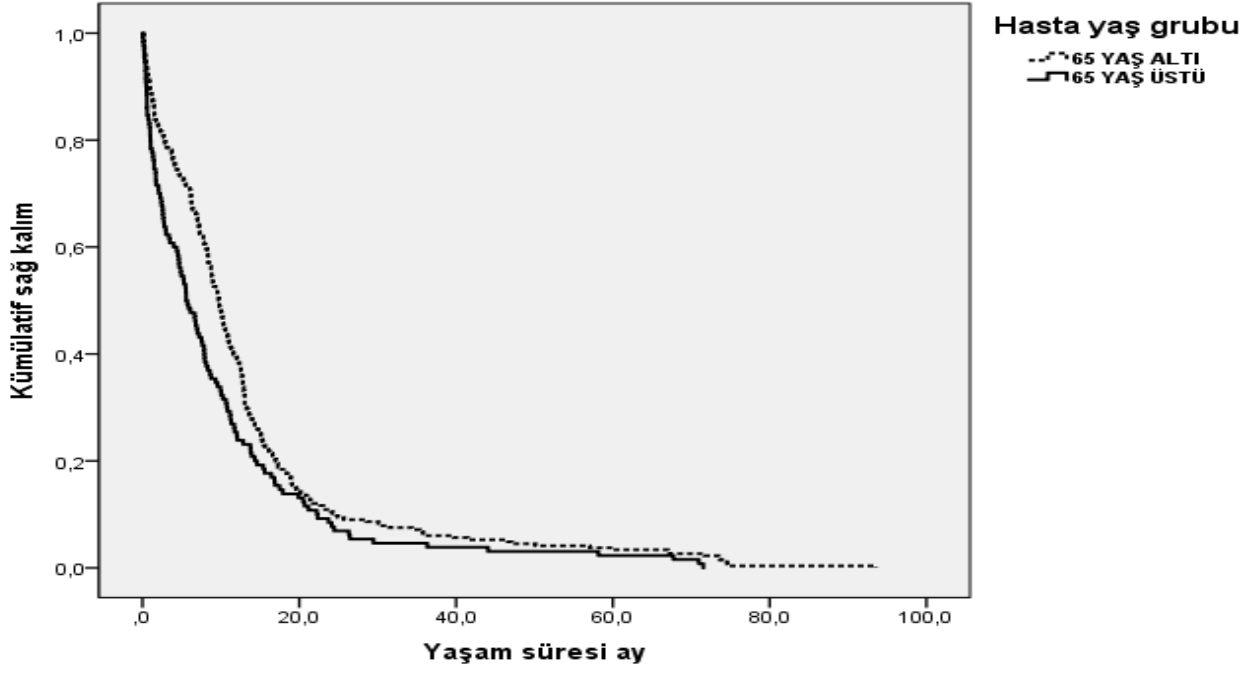
Grupların başvuru anındaki laboratuvar verileri (Tablo 5) karşılaştırıldığında nötrofil/lenfosit oranı 4'ün üzerinde olan grupta (Grup 2) kan albumin düzeyinin düşük olduğu ( $p<0.001$ ), serum CRP düzeyinin yüksek olduğu ( $p<0.001$ ) saptanmıştır.

| <b>Tablo 5. Grupların başvuru anındaki verileri</b>                                                                                                 |                 |                  |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|
|                                                                                                                                                     | <b>Grup 1</b>   | <b>Grup 2</b>    | <b>p değeri</b>  |
| <b>CRP, mg/dL</b>                                                                                                                                   | 14.6(2-176)     | 40(2-292)        | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Biyokimya değerleri</b>                                                                                                                          |                 |                  |                  |
| Kan albümin, g/L                                                                                                                                    | 3.5(1.8-4.7)    | 3.1(1.6-4.3)     | <b>&lt;0.001</b> |
| Kan LDH, U/L                                                                                                                                        | 256.5(124-2656) | 271.5(121-4592)  | <b>0.321</b>     |
| <b>Hemogram değerleri</b>                                                                                                                           |                 |                  |                  |
| Beyaz küre                                                                                                                                          | 8.4(2.26-19.18) | 10.6(2.73-26.79) | <b>&lt;0.001</b> |
| Nötrofil                                                                                                                                            | 5.3(1.18-12.01) | 8.4(2.9-24.29)   | <b>&lt;0.001</b> |
| Lenfosit                                                                                                                                            | 2.16(0.63-6.70) | 1.2(0.07-2.70)   | <b>&lt;0.001</b> |
| Trombosit                                                                                                                                           | 291(24-729)     | 319(62-1097)     | <b>&lt;0.001</b> |
| NLR                                                                                                                                                 | 2.57(0.58-4.04) | 6.75(4.1-302)    | <b>&lt;0.001</b> |
| Grup 1: NLR 4 ve altında olanlar. Grup 2: NLR 4'ün üzerinde olanlar. LDH: laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, NLR: nötrofil lenfosit oranı |                 |                  |                  |

#### 4.2. Olguların sağ kalım analizi

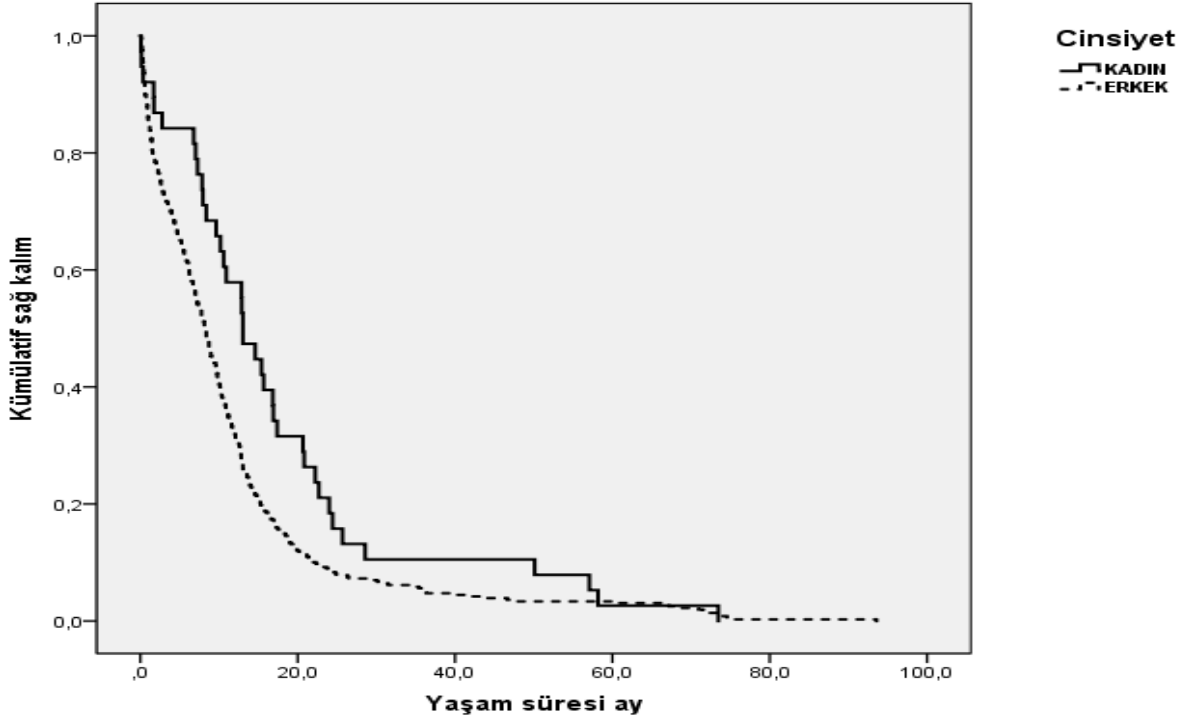
396 olgunun ortanca sağ kalım süresi 8.53 ay(%95 GA:7.55-9,51) olarak bulundu. Olgularda 1 yıllık sağ kalım %33.8, 2 yıllık sağ kalım %10.1, 3 yıllık sağ kalım %5.1 olarak bulunmuştur.

Yaş gruplarına göre olguların ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandığı gösterilmiştir (p:0.006) (Şekil 3).65 yaş ve üzerindeki olgularımızın ortanca sağ kalım süresi 5.5 ay (%95GA:3.9-7.1) iken;65 yaş altındaki olgularımızın ortanca yaşam süresi9.7 aydır (%95 GA:8.7-10.6).



**Şekil 3:** Yaş grubuna göre sağkalım analizi (Kaplan Meier Analizi)

Cinsiyete göre olguların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.014$ ) (Şekil 4). Erkek olguların ortalama yaşam süresi 8.3 ay (%95 GA:7.3-9,2) kadın olguların ortalama yaşam süresi 13 ay (%95 GA:10.4-15.6) olarak bulunmuştur.

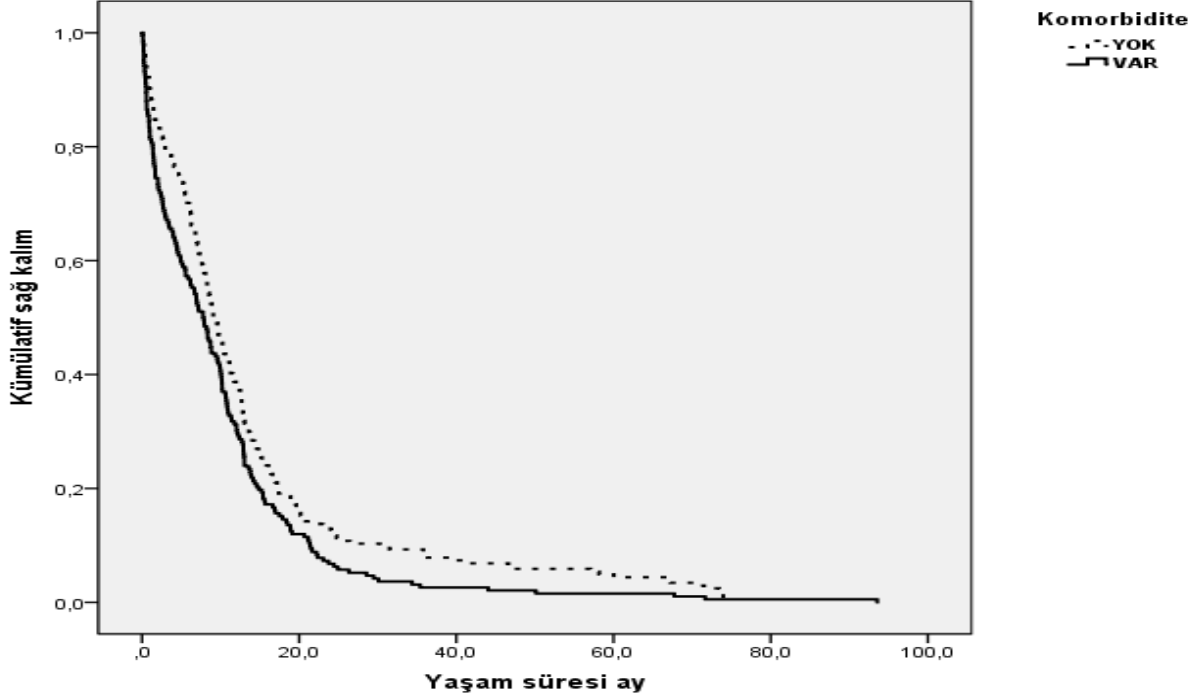


**Şekil 4:** Cinsiyete göre sağ kalım analizi(Kaplan Meier Analizi)



Sigara içme durumuna göre olguların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.220).

Olguların komorbid hastalık varlığının sağ kalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde; ek hastalığı olan olguların yaşam süresinin ek hastalığı olmayan olgulara göre daha kısa olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptanmıştır(p:0.015)(Şekil5).



**Şekil 5:**Ek hastalığa göre sağ kalım analizi(Kaplan Meier Analizi)

Tablo 6’da olguların demografik özelliklerinin sağ kalım süresi ile ilişki özetlenmiştir.

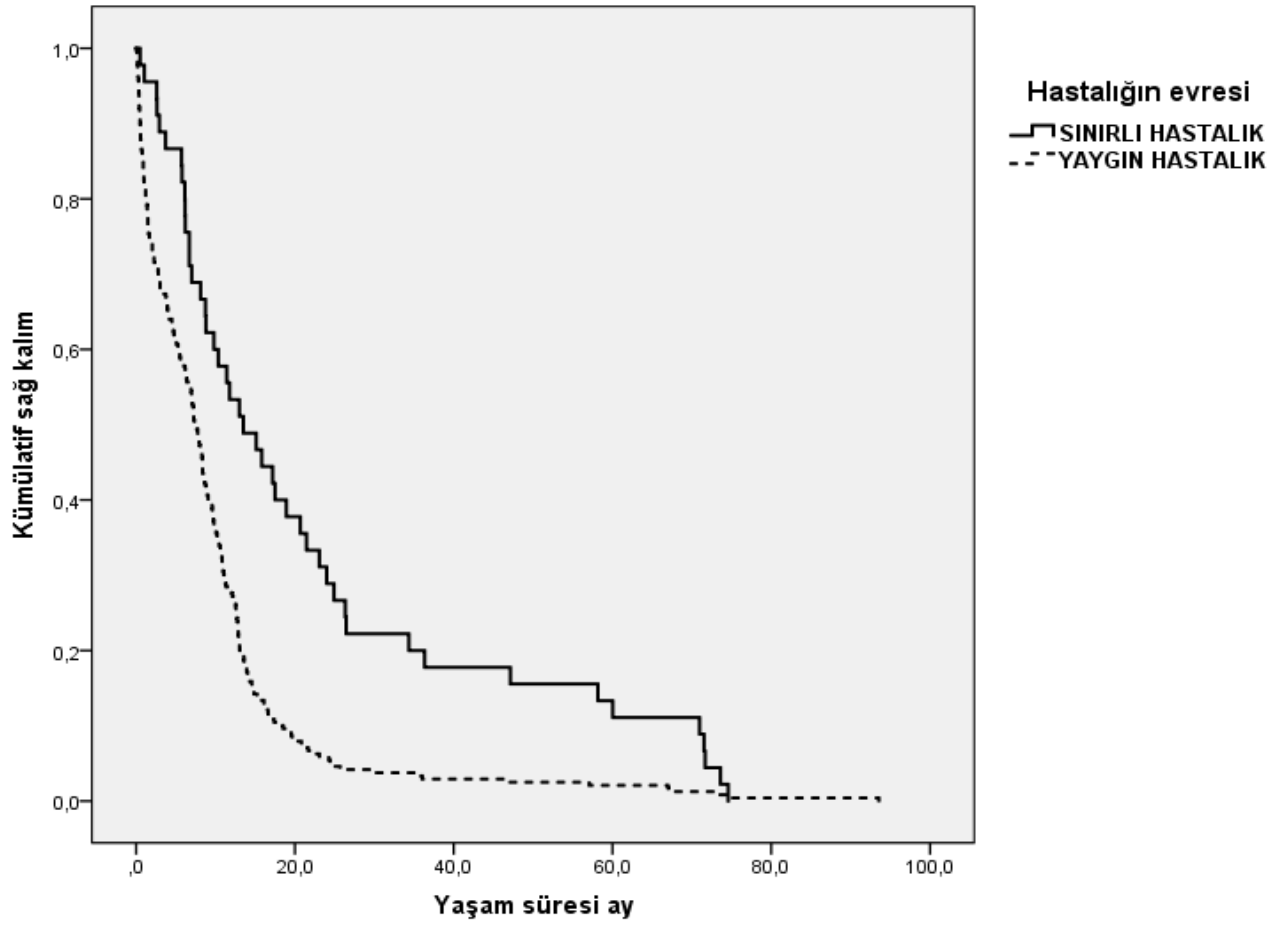
| Tablo 6. Olguların demografik özelliklerisağ kalım süresine etkisi |                           |             |          |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|----------|
|                                                                    | Ortanca yaşam süresi (ay) | %95 GA      | p değeri |
| Cinsiyet                                                           |                           |             |          |
| Erkek                                                              | 8.30                      | 7.34-9.25   | 0.014    |
| Kadın                                                              | 13.03                     | 10.41-15.64 |          |
| Yaş                                                                |                           |             |          |
| <65 yaş                                                            | 5.56                      | 3.94-7.19   | 0.006    |
| ≥65 yaş                                                            | 9.73                      | 8.78-10.68  |          |
| Sigara kullanımı                                                   |                           |             |          |
| İçmemiş                                                            | 8.96                      | 4.91-13.01  | 0.220    |
| Bırakmış                                                           | 9.33                      | 8.36-10.29  |          |
| İçiyor                                                             | 7.23                      | 5.68-8.77   |          |
| Ek hastalık                                                        |                           |             |          |
| Var                                                                | 9.06                      | 7.79-10.33  | 0.015    |
| Yok                                                                | 7.76                      | 6.13-9.39   |          |

Olguların başvuru semptomları ve sağ kalım süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; öksürük,kilokaybı,halsizlik,iştahsızlık, göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayeti olan olguların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptanmıştır (Tablo 7).

| Tablo 7. Olguların başvuru semptomları ve sağ kalım süresi |                           |            |          |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|------------|----------|
|                                                            | Ortanca yaşam süresi (ay) | %95 GA     | p değeri |
| Nefes darlığı                                              |                           |            |          |
| Var                                                        | 9.80                      | 8.22-11.37 | 0.040    |
| Yok                                                        | 7.86                      | 6.91-8.81  |          |
| Öksürük                                                    |                           |            |          |
| Var                                                        | 8.06                      | 6.74-9.39  | 0.040    |
| Yok                                                        | 8.96                      | 7.59-10.33 |          |
| Kilo kaybı                                                 |                           |            |          |
| Var                                                        | 8.96                      | 7.98-9.94  | 0.038    |
| Yok                                                        | 6.80                      | 4.73-8.87  |          |
| Halsizlik                                                  |                           |            |          |
| Var                                                        | 8.06                      | 7.41-9.65  | 0.622    |
| Yok                                                        | 8.53                      | 5.69-10.44 |          |
| İştahsızlık                                                |                           |            |          |
| Var                                                        | 9.06                      | 8.08-10.05 | 0.021    |
| Yok                                                        | 6.20                      | 3.31-9.08  |          |
| Hemoptizi                                                  |                           |            |          |
| Var                                                        | 8.73                      | 5.42-12.04 | 0.354    |
| Yok                                                        | 8.50                      | 7.48-9.51  |          |
| Göğüs ağrısı                                               |                           |            |          |
| Var                                                        | 7.83                      | 6.06-9.60  | 0.015    |
| Yok                                                        | 8.73                      | 7.64-9.82  |          |
| Ses kısıklığı                                              |                           |            |          |
| Var                                                        | 8.30                      | 5.80-10.79 | 0.930    |
| Yok                                                        | 8.53                      | 7.50-9.56  |          |

Çalışmamızda olguların tanı sırasında organ metastazı varlığı ve sağ kalım süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; metastazı olan olguların yaşam süresinin metastazı olmayan olguları göre kısa olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bulunduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Uzak metastazı olan olguların ortanca yaşam süresi 7.5 ay (%95 GA:6.6-8.3) iken uzak metastazı olmayan olguların ortanca yaşam süresi 13.0 ay (%95 GA:7.0-18.9) olarak bulunmuştur.

Hastalığı evresi ve yaşam süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise yaygın hastalığı olan olguların yaşam süresinin sınırlı hastalığı olan olgular göre daha kısa olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ) (Şekil 6).



**Şekil 6:** Hastalığın evresi ve sağ kalım analizi (Kaplan Meier Analizi)

ECOG performans skoru 0-2 olan olguların yaşam süresi performans skoru 3-4 olan olgulara göre daha uzun olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak ileri derece anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 8).

| Tablo 8. Hastalık evresi, uzak metastaz ve performans skorunun sağ kalım süresine etkisi |                           |            |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------|----------|
|                                                                                          | Ortanca yaşam süresi (ay) | %95 GA     | p değeri |
| Uzak metastaz                                                                            |                           |            |          |
| Var                                                                                      | 7.50                      | 6.67-8.32  | <0.001   |
| Yok                                                                                      | 13.00                     | 7.07-18.92 |          |
| Hastalığın evresi                                                                        |                           |            |          |
| Sınırlı hastalık                                                                         | 13.50                     | 7.67-19.32 | <0.001   |
| Yaygın hastalık                                                                          | 7.50                      | 6.65-8.34  |          |
| ECOG performans skoru                                                                    |                           |            |          |
| PS 0-2                                                                                   | 10.90                     | 9.78-12.01 | <0.001   |
| PS 3-4                                                                                   | 2.03                      | 0.84-3.22  |          |
| ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: performans skoru                           |                           |            |          |

Olguların başvuru anındaki laboratuvar verilerinin sağ kalım süresi üzerine etkileri karşılaştırıldığında kan CRP'si 5 mg/dL ve üzerinde, kan LDH'si 200 U/L'nin üzerinde, kan albümini 3.0 g/L'nin altında, trombositopenisi ve nötrofil lenfosit oranı >4 olan olguların sağ kalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. Laboratuvar verilerinin yaşam süresi üzerine etkileri<sup>#</sup>

|                                 | Ortanca yaşam süresi(ay) | %95 GA      | p değeri |
|---------------------------------|--------------------------|-------------|----------|
| C-reaktif protein               |                          |             |          |
| ≤ 5mg/dL                        | 19.90                    | 12.27-28.52 | <0.001   |
| > 5 mg/dL                       | 7.83                     | 6.31-9.34   |          |
| Kan LDH                         |                          |             |          |
| ≤ 200 U/L                       | 11.20                    | 8.84-13.55  | <0.001   |
| > 200 U/L                       | 7.90                     | 6.76-9.03   |          |
| Kan albümin                     |                          |             |          |
| ≥ 3.0 g/L                       | 10.23                    | 9.01-11.44  | 0.001    |
| < 3.0 g/L                       | 7.23                     | 6.11-8.35   |          |
| Trombosit                       |                          |             |          |
| Trombositoz                     | 9.80                     | 8.00-11.59  | <0.001   |
| Trombositopeni                  | 1.33                     | 0.001-2.80  |          |
| Normal                          | 8.50                     | 7.34-9.65   |          |
| Beyaz küre                      |                          |             |          |
| Lökositoz                       | 8.23                     | 6.54-9.92   | 0.509    |
| Lökopeni                        | 3.50                     | 0.01-17.14  |          |
| Normal lökosit sayısı           | 8.83                     | 7.57-10.09  |          |
| Nötrofil lenfosit oranı         |                          |             |          |
| < 4                             | 9.96                     | 8.53-11.39  | 0.015    |
| ≥ 4                             | 7.00                     | 5.55-8.44   |          |
| # Log Rank test kullanılmıştır. |                          |             |          |

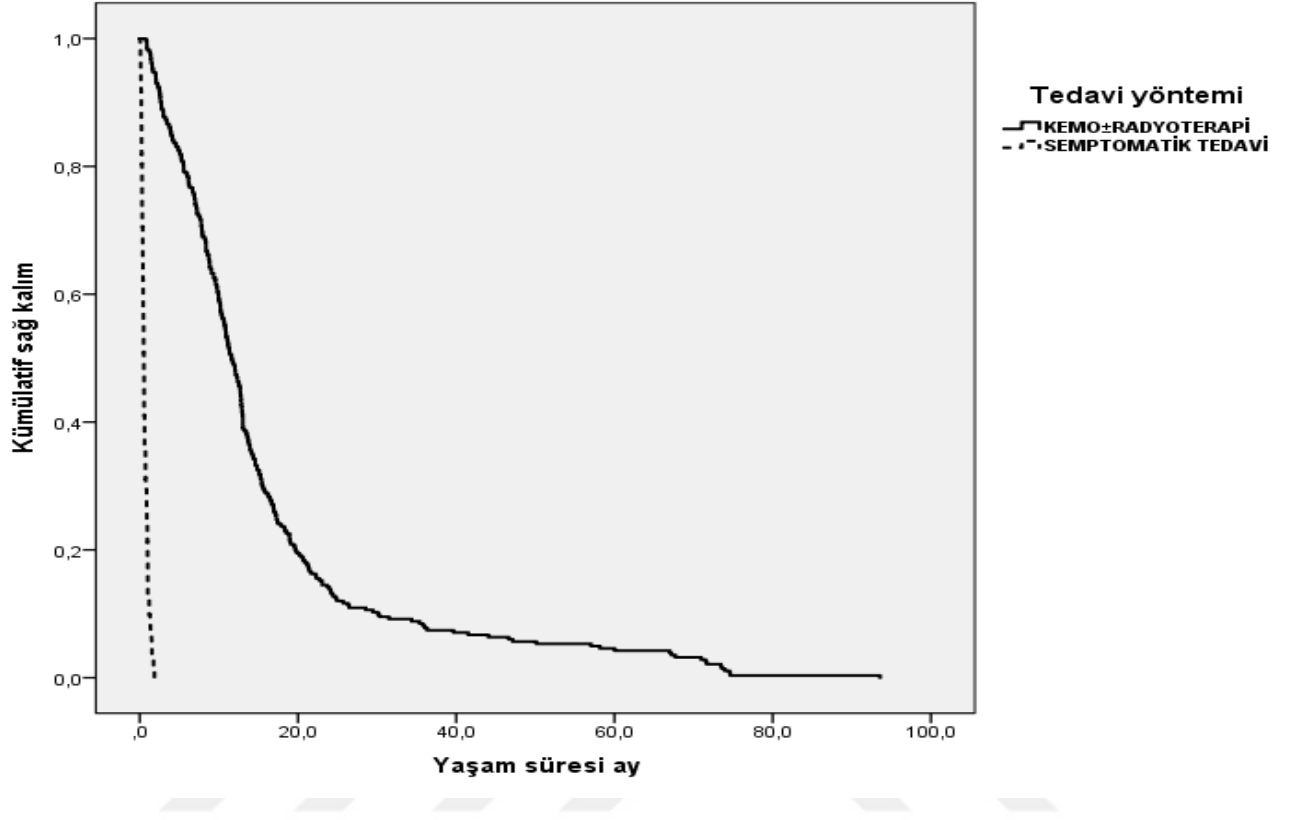
Olguların tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde 344 (%86.8) olgunun tedavi verilerine ulaşılabilirdi. Olguların tedavi yöntemleri Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10.Tedavi yöntemleri

| Tedavi Yöntemi       | Hasta sayısı | %    |
|----------------------|--------------|------|
| Semptomatik tedavi   | 61           | 82.3 |
| Kemo/kemoradyoterapi | 283          | 17.7 |

Tedavi yöntemlerinin sağkalım üzerine etkileri değerlendirildiğinde; kemoterapi±radyoterapi tedavi alan olguların sağ kalım süresi semptomatik tedavi verilen olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak uzun bulunmuştur (p<0.001) (Tablo-11) (Şekil 7).

| Tablo 11.Tedavi yöntemlerine göre sağ kalım analizi |                          |             |          |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|-------------|----------|
|                                                     | Ortanca yaşam süresi(ay) | %95 GA      | p değeri |
| Kemo±radyoterapi                                    | 11.63                    | 10.55-12.71 | <0.001   |
| Semptomatik tedavi                                  | 0.53                     | 0.44-0.61   |          |
| # Log Rank test kullanılmıştır.                     |                          |             |          |



**Şekil 7:**Tedaviye göre sağ kalım grafiği (Kaplan Meier analizi).

## 6.TARTIŞMA

KHAK erken ve yaygın metastaz oluşturma özelliği nedeni ile KHDak'inden ayrılarak erken yayılım ve kısa sürede ölüm ile sonlanır(7). Çalışmamıza aldığımız hastaların tümü küçük hücreli akciğer kanseri tanılı olup; hastalığın seyrinde uzun vadeli sağ kalım oranı oldukça düşük olduğundan tanı anında birtakım prognostik faktörlerin bilinmesi hastalığın klinik sonucu tahmininde değerlidir. KHAK ile ilgili literatürde prognostik faktörleri belirleyen ve sağkalım ile ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır (82-85).

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 dönem sağkalımsa oldukça düşüktür. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %4'tür(86). Bizim çalışmamızda medyan sağkalım süresi 257 gün(%95 güven aralığı: 83-428 gün) , ortanca yaşam süresi 8,5 ay olarak bulundu. 1994 yılında yayınlanan bir çalışmada KT ve torasik RT tedavisi ile 2 yıllık sağkalım % 40 olarak saptanmıştır(87). Bir yıllık sağkalım oranı %33,8 , 2 yıllık sağkalım oranı %10,1, 3 yıllık sağkalım oranı ise %5,1 olarak hesaplandı

KHAK'da prognozu etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış olup, özellikle hastalığın evresi, performans statüsü, yaş, cinsiyet gibi klinik ve bazı laboratuvar parametrelerinin sağkalım üzerine etkili olduğu öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda kadın cinsiyetinin sağkalım süresinin daha iyi ve tedaviye yanıt oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(82,85). Wolf'un yaptığı çalışmada kadınların, özellikle 60 yaşın altındakilerin, daha yüksek remisyon hızı gösterdiği saptanmıştır(88-92). Çalışmamızda kadın cinsiyetinin ve 65 yaş altı olguların yaşam sürelerinin daha uzun olduğu saptandı.

KHAK, agresif biyolojisi, sıklıkla santral yerleşimli olması veya metastatik hastalık tablosu ile ortaya çıkmasınedeniyle farklı klinik özellikler gösterir(89). Hastalarda tanı anında görülen en sık semptom öksürüktür(37). Kilo kaybının ise prognostik faktörler arasında olduğunu öne süren birçok çalışma mevcuttur(82-91). Wolf ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kilo kaybının



bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(88). Çalışmamızda başvuru sırasında en sık semptom sırasıyla öksürük(% 60,3), nefes darlığı (%54,5) ve kilo kaybı(%24,2) idi. Öksürük ve göğüs ağrısı olan olgularda sağkalımın kısa olduğu, kilo kaybı olanların ise daha kısa yaşadığı fakat sağkalımı etkilenmediği saptandı.(p:0.038)

Genellikle bir çok kanser türünde kötü performans durumu (ECOG 3-4 veya Karnofsky%70'in altı) negatif prognostik faktör olarak kabul edilmektedir(89,90). KHAK ile ilgili çalışmalarda da performans durumunun negatif bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(85).Çalışmamızda performans durumunun ECOG 2 ve altı olması, olguların yaşam süresi üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı (  $p<0.001$ ).

Prognoz ile ilişkili bir diğer faktör de eşlik eden ek hastalıklardır.Bu görüşü destekleyen 966 hastanın alındığı bir çalışmada;kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkların varlığı akciğer kanseri hasta yaşam sürelerini etkilediği bildirilmiştir(92).Çalışmamızda eşlik eden herhangi bir ek hastalığın bulunması yaşam süresini kısalttığı gibi ( $p:0.015$ ),komorbidite durumlarından en sık KOAH(% 29,3), kardiyovasküler hastalıklar(% 23,7) ve diabetes mellitus (%9,8) eşik ettiği saptandı.Olgularda birden fazla komorbiditenin olmasıyaşam sürelerini daha fazla kısalttığı bulunmuştur.

KHAK, çoğunlukla santral yerleşimli olup çalışmamıza alınan olgularda tümör yerleşimi büyük oranda sağ üst lob (% 34,2), sol üst lob (%23,4), sağ alt lob (%10,8), sol alt lob (%9,8),sağ ana bronş(% 5,7),sağ orta lob (%5,5), lingula (%4,8), sol ana bronş(%4,3) ve trakea (% 0,5) yerleşimi olarak bulundu. KHAK'de tanıya ulaşmanın en kolay yolu; tümörün çoğunlukla santral yerleşimli olması sebebiyle bronkoskopik biopsilerdir(93). Özyurt ve arkadaşlarının KHAK'li olguların bronkoskopik biopsi yöntemi ile tanı değeri %82 olarak bulunmuştur(90).Çalışmamıza alınan olguların tanısı büyük oranda fiberoptik bronkoskopi ile konulmuş olup (%74) diğer uygulanan tanı yöntemlerinden periferik LAP biopsi ile 35 olguya(% 8,4), mediastinoskopi yöntemi ile 21 olguya (% 5), TTİAB yöntemi ile 15 olguya(%3,6), wedge rezeksiyon yöntemi ile 5 olguya(%1,2), lobektomi ile 4 olguya (%1),pnömektomi ile 2 olguya (% 0,5) ve torasentez ile 5 olguya tanı konulmuştur.Tanı yöntemleri içerisinde torasentez yöntemi

ile tanı konulan olguların en kısa yaşam süresine sahip oldukları dikkati çekmektedir( $p<0.001$ ).

İlk kez 1981 yılında Cohen, tanı anındaki laboratuvar sonuçlarının prognostik faktörler olarak kullanılabileceğini, hemoglobin ve albumin değerlerinin sağkalımla ilişkili olduğunu bulmuştur(15). Birçok araştırmacı tedavi öncesi laboratuvar parametrelerini analiz ederek prognostik faktörler üzerinde çalışmışlardır. Osterlind ve Anderson, serum LDH, plazma sodyum, hemoglobin ve hipouriseminin negatif prognostik faktörler olduğunu saptamışlardır(85). Souhami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu listeye plazma ,albümin ve alkalen fosfotaz da eklenmiştir(17). Cerney'in 407 KHAK hastasında yaptığı analizde evre, performans durumu, serum sodyum, LDH ALP ve bikarbonat değerlerinin prognozda önemli olduğu bulunmuştur(94). Paesmans ve arkadaşlarının yaptığı 763 olguluk çalışmada; hastalığın yaygın evre olması, LDH yüksekliği, mediastinal lenf nodu tutulumu, beyaz küre sayısında artış, erkek cinsiyet, Alkalen Fosfataz yüksekliği, düşük performans skoru ve karaciğer metastazı kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır(16). KHAK tanılı dörtyüzonbir hasta ile yapılmış bir başka çalışmada ise, yükselmiş LDH ve beyaz küre değerlerinin, performans durumu, evre ve yaşla ek olarak prognostik faktör olarak kullanılabileceği göstermiştir(95). Birçok çalışmada LDH'nın normal düzeylerin üstünde oluşu kötü prognoz göstergesidir(15,16). Yüksek CRP düzeyleri birçok kanser türünde kötü prognoz ve kısa sağ kalım süresi ile ilişkilendirilmektedir. Hong ve Arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek CRP düzeyi olan küçük hücreli akciğer karsinomlu olguların sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğunu belirtmişlerdir (96). Çalışmamızda LDH'nın 200 U/l'in üzerinde olması ve albümin değerinin 3 gr/dl'nin altında olması olgularda sağkalımı azalttığı saptanmıştır( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ). Bakılan hematolojik değerlerden trombositopeninin( $p<0.01$ ) sağkalımı kısalttığı bulunurken; beyaz küre yüksekliğinin sağ kalıma etkisi bulunmadığı tespit edildi. Yine benzer şekilde CRP yüksekliği saptananlarda sağ kalım süresinin daha kısa olduğunu saptandı( $p<0.001$ )

Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki 1800'lü yıllarda Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır(9). Kanser periferik kan hücrelerinden eritrosit, lökosit ve

platelet üzerinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. Lökositlerdeki çoğalmanın nedeni kısmen sitokinlerle açıklanabilmektedir(10).

NLR, son yıllarda kullanılmaya başlanan, hem inflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini, hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir indekstir. Sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik belirteçlerinden biri olan NLR son zamanlarda birçok alanda hem inflamasyonun göstergesi olarak hem de çeşitli kanser tiplerinde sağkalımı belirlemede güvenli olarak kullanılmaktadır. Bunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe çoğalmaktadır. Öztürk ve arkadaşları akut koroner sendromlu genç hastalarda NLR'nin önemli oranda yükseldiğini rapor etmişlerdir (97). NLR; kolorektal kanser, pankreatik kanser, hepatoselüler kanser ve metastatik renal kanserler gibi bir çok inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda da prognostik faktör olarak araştırılmıştır(19,20). Fakat bununla birlikte kanserdeki kötü prognozla ilişkili olarak artan nötrofil sayısı yaygın olarak kabul görmemiştir. Hatta bazı araştırmalarda gastrik kanserlerde ve düşük grade'li prostat kanserlerinde yüksek nötrofil seviyesi iyi prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur( 98).

Malign hastalıklar içerisinde KHAK ile NLR ilişkisini araştıran çalışmalar yeni yeni gündeme gelmiş olup NLR'nin KHAK'de prognostik önemini irdelleyen tek bir çalışma vardır. Kang ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada göre küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında tanı anında bulunan NLR prognozu değerlendirme açısından efektif bir ölçüm olduğu öne sürülmektedir(99). Toplamda 187 KHAK tanısı almış hastadan oluşan bu çalışmada hastalar NLR 4'ün üstünde ve altında olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. NLR 4'ün üzerinde olan olguların diğer gruba göre yaşam sürelerinin daha kısa olduğu saptanmış ve NLR yüksekliğinin sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olabileceği öne sürülmüştür. Yaptığımız çalışmada benzer şekilde hasta grupları oluşturulmuş olup NLR 4'ün üzerinde saptanan olgularda sağkalımın daha kısa olduğunu saptadık ( $p=0.015$ ). Kang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada KHAK hastalarında diğer klinik ve laboratuvar parametreler de incelenmiş olup bunlardan LDH yüksekliği ve ileri evre hastalık durumlarının da bağımsız negatif prognostik değeri olduğu vurgulanmaktadır(99). Bizim çalışmamızda ise NLR

yüksekliği yanında, uzak metastazın olması, ileri evre hastalık ve yüksek performans skoru (ECOG 2-4) ve LDH>200 durumlarında da sağ kalımın azaldığını saptadık.

NLR'nin malign hastalıklarda prognostik değeri ile ilgili yapılan araştırmaların yanında aynı zamanda bir tümör belirteci olabileceği yönünde de çalışmalar mevcuttur. En son Nakamura ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırma sonucu NLR'nin inflamasyon ile kuvvetli ilişkisi nedeniyle malign hastalıklara spesifik bir marker olarak değerlendirilemeyeceği savunulmuştur (100).

Tedavisiz KHAK'nin doğal seyrinin hızlı yayılım ve ölüm olduğu bilinmektedir. Postmortem incelemelerde küçük hücreli akciğer kanseri olgularında % 70'e varan metastaz bildirilmiştir. Metastaz her organa olabilse de en çok karaciğer, kemik, kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulur (28). Çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanseri olguların tanı anında metastaz varlığı % 58,1 idi. Metastaz olan olgularda kemik metastazı % 28, karaciğer metastazı % 20,1, beyin metastazı % 16,5, surrenal metastaz % 12,9, tümör yerleşiminin karşı tarafındaki akciğerde yerleşim oranı % 12,4 idi. Tanı anında tespit edilen metastaz olan organlar arasında karaciğer metastazı ( $p=0.002$ ) ve karşı taraf akciğer metastazı ( $p=0.006$ ) anlamlı derece sağ kalımı kısalttığı bulunmuştur. Diğer organ metastazlarının ise sağ kalıma etkisi saptanmadı.

Plevra sıvısı olan KHAK'li olgular IASCL verilerine göre de çok az sayıdadır (101). Birçok geniş seride sınırlı KHAK'li hastalar ile aynı tarafta plevral efüzyon bulunan hastalar arasında anlamlı sağ kalım farklılıkları saptanmamış olup (102) bu nedenle birçok grup, aynı tarafta plevral efüzyon bulunan olgular da sınırlı hastalık grubuna dahil edilmişlerdir (15). Bir başka çalışmada sınırlı hastalıkla karşılaştırıldığında plevral efüzyon bulunması durumunda sağ kalımın daha kötü olduğu bildirilmiştir (103).

Çalışmamızda tanı konulduğu anda eşlik eden plevral efüzyonlu olgular çalışma grubunun ancak %22'sini oluşturmaktadır. Her ne kadar plevral efüzyon eşlik eden olgularda sağ kalım daha kısa bulunmuş olsa da bu durumun vaka sayısının az olması nedeniyle tartışmalı olduğunu düşündürmektedir ( $P<0.001$ ). NLR 4'ün üstünde olan hasta grubunda ise plevral efüzyonunda daha fazla eşlik ettiği dikkati çekmektedir ( $p:0.01$ ).

Diğer akciğer tümörleri ile karşılaştırıldığında her ne kadar tedavi ile sağkalım belirgin olarak artsa da KHAK kemoterapi ve radyoterapiye daha duyarlı olmasına rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları hala kötüdür. Tedavisiz sağ kalım süresi 2-4 ay olmakla birlikte kemo±radyoterapi tedavi rejimleri ile medyan sağ kalım 4-5 kat artırabilmektedir(7). Çalışmamızda olguların ortalama yaşam süresi 8,7 ay olup, 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %13,6, %1,6 ve %0,09saptanmıştır.

Çalışmamızda 255(% 61) olgu kemo±radyoterapi alırken; 44(%10,5) olgu semptomatik tedavi almıştır, kemo±radyoterapi alan hastaların sağ kalım süresi sadece destek tedavi alan olgulara göre daha uzun saptandı ( $p<0.001$ ).



## 7.SONUÇ

Çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanseri tanılı olgularda uzak metastaz eşlik etmesi,kemo±radyoterapi almama, plevral effüzyon varlığı,kanLDH veNLR yüksekliği sağ kalımı belirgin olarak etkileyen faktörler arasında gösterilmiştir.

NLR, tanı anında kolay ulaşılabilir,ucuz ve ölçülebilir olması yanında küçük hücreli akciğer kanserinin seyri hakkında değerlendirme yapabileceğimiz etkili bir ölçüm yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.



## 7.KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.
3. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
4. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. Respiration 2002;69:207-10
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. CA Cancer J Clin ,2006;56:106-130
6. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh Jan W, et al. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung Cancer in Europe. Lung Cancer 2003;41:245-58).
7. Feld R, Payne D, Shepherd FA, et al. Small Cell Lung Cancer, In: Shields TW, Lo Cicero J, Ponn RB, eds. General Thoracic Surgery. pp 1443-1479. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000
8. Khuri FR, Herbst RS, Fossella FV, et al. Emerging therapies in non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2001;12:739-44.
9. F Balkwill, A Mantovani, et al. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001;357(5):539-45
10. A Mantovani, P Allavena, A Sica, et al. Cancer-related inflammation. Nature, 2008. 454: 436-444
11. K Okano, T Maeba, A Moroguchi, et al. Lymphocytic infiltration surrounding liver metastases from colorectal cancer .2003 - Wiley Online Library

12. . E Unitt, A Marshall, W Gelson, et al .Tumour lymphocytic infiltrate and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation.2006 – Elsevier
- 13.YH Kusumanto, WA Dam, GAP Hospers,et al.Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor- Angiogenesis, 2003
14. T Yamauchi, M Watanabe, T Kubota,et al.Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer- Diseases of the colon &. 2002
15. MH Cohen, R Makuch, A Johnston-Early,et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer.Cancer treatment Rep.1981;65:187-95
16. M Paesmans .Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. Cancer, 2000 ;89:523-33.
17. RL Souhami, I Bradbury, DM Geddes,et al.Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. Cancer research, 1985
18. M Kawahara, M Fukuoka, N Saijo,et al.Prognostic factors and prognostic staging system for small cell lung cancer.Japanese journal of.. 1997
19. . KJ Halazun, A Aldoori, HZ Malik,et al.Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases- European Journal of ..., 2008
20. . X An, PR Ding, YH Li,et al.Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer- Biomarkers, 2010
21. Ferlay J, Autier P,Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Annals of Oncology 2007; 18(3): 581-592



22. Öztürk S, Cangır AK ve ark. Akciğer kanseri:Epidemiyoloji, Patoloji. Ökten İ, Güngör A, eds. Göğüs Cerrahisi. pp 1061-1098. Sim Matbaacılık, Ankara, 2003
23. Mountain CF, et al. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710
24. Morabia A, Wynder EL,et al. Cigarette smoking and lung cancer cell types. Cancer 1991;68:2074
25. Bilgel N,et al. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Ozyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001:35-8.
26. Crofton J, Douglas A,et al. Respiratory Disease. London, Blackwell Scientific Publications:1989;142:91.
27. Matthews MJ. Morphologic classification of bronchogenic carcinoma.Cancer Chemother Rep 1973;4:299-301
28. Argiris A, Murren JR,et al. Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. Cancer J 2001;7:437-47
29. Palka K, Johnson DH,et al. Small Cell Lung Cancer. Diagnosis, treatment and natural history.In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA,Grippi MA,Senior RM, Pack AI, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders(4th ed) USA, Mc Graw-Hill Co.2008;1899-915.
30. Murray JF, Nadel JA,et al.Textbook of Respiratory medicine. Ernster WL, Mustacchi P, Ossan KE.(2nd edition) Philadelphia. WB Saunders Company, 1994;1504-96.
31. Johnson DH, Blot WJ,Carone et al. Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer,In:Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG eds.Abeloff's Clinical Oncology, vol 1. 4th ed. Philadelphia ; Churcill Livingstone Elsevier;2008:1307-54

32. Masters GA. Clinical Presentation of Small Cell Lung Cancer, In; Harvey PI Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrusi AT, eds. Lung Cancer Principles & Practice, vol 1.3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 304-14

33. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, et al. American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):149S-160.

34. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM, et al. Cachexia; pathophysiology and clinical relevance. Am J Clin Nutr 2006;83:735-43

35. Bennani-Bati N, Davis MP, et al. Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. Am J Hosp Palliat Care 2008;25:407-11

36. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. Semin Roentgen 1990;25:12-24.

37. Vaaler AK, Forrester JM, Lesar M, et al. Obstructive atelectasis in patients with small cell lung cancer. Incidence and response to treatment. Chest 1997;111:115-20.

38. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting Conditions of 1539 Population-Based Lung Cancer Patients by Cell Type and Stage in New Hampshire and Vermont. Cancer 1985;56:2107-11.

39. Miller RR, McGregor, et al. Hemorrhage from carcinoma of the lung. Cancer 1980;46:200.

40. Patel AM, Peters SG, et al. Clinical manifestation of lung cancer. Mayo Clin Proc 1993;68:273-734.

41. Johnson DH, Hainsworth JD, Greco FA, et al. Pancoast's syndrome and small cell lung cancer. Chest. 1982;82:602-6.

42. Fincher RE, et al. Superior vena cava syndrome: Experience in teaching hospital. South Med J 1987;80:1243-5

43. Rowell NP, Gleeson FV, et al. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:338-51.

44. Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. *J Thorac Oncol* 2008;3:723-7.

45. Levitan N, Byrne RE, Bromer RH, et al. The value of the bone scan and bone marrow biopsy staging small cell lung cancer. *Cancer* 1985;56:652.

46. Carr DT, Holoye PY, Hong WK, et al. Bronchogenic Carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*, (2nd ed.) Vol.2 USA: W.B. Saunders Co. 1994:1528-96.

47. Bunn PJ, Ridgeway EC, et al. Paraneoplastic syndromes. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology* (5th ed.) Philadelphia Lippincott-Vincent; 1997:2026-63.

48. Jacjman DM, Johnson BE, et al. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005;366:1355-96.

49. List AF, Hainsworth JD, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1986 Aug;4(8):1191-8.

50. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2006;7(2):1-37.

51. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997;10(7):1547-51.

52. Quint LE, Bogot NR, Rankin SC, et al. Conventional Imaging of Non-Small Cell Lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT, Eds.

Principles and Practice of Lung Cancer. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2005;369-402.

53. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999;213(2):530-6.

54. Schreiber G, McCrory DC, et al. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. Chest 2003;123(1):115-128.

55. Kayacan O, Beder S, et al. Tanısal Bronkoskopi. İç: Özönel C, Üstün U, Ed. Göğüs Hastalıkları. Ankara, Poyraz Yayıncılık; 2009:167-69.

56. Aydın G. Akciğer kanserlerinde tanı yöntemleri. İ.Ü. Cerrahapaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri, İstanbul, 22-23 Kasım 2007,141-51.

57. Ak G. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri: Tanı ve Evreleme. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, Editör. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi; 2010:1397-421

58. Sakıncı Ü. Mediastinal Girişimler. İç: Ökten İ, Güngör A, Editör. Göğüs Cerrahisi, 1. Baskı, Ankara, Sinem Matbacılık 2003; 221-9.

59. Yim APC, Shioe ADL, et al. Video assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW, Eds. General Thoracic Surgery, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins 2005;314-26.

60. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT, et al. The New Lung Cancer Staging System. Chest 2009;136(1):260-71.

61. Zelen- Cancer chemotherapy reports. Part 3, 1973 - europepmc.org. Keynote address on biostatistics and data retrieval.Cancer Chemother Rep 3.1973;4(2):31-42.

62. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, et al. Evidence for management of small cell lung. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2 nd edition). Chest 2007;132(3):314-23.

63. Stahel RA , Ginsberg R, Havemann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. - Lung cancer, 1989;5:119-26.

64 . M Dusmet, P Goldstraw, et al. Surgery for small cell lung cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18:323-41.

65. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580 patient Southwest Oncology Group data base. J Clin Oncol 1990;8:1563.

66. Livingston RB, McCracken JD, Trauth CJ, et al. Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favorable prognosis. A review of the Southwest Oncology Group experience. Chest 1982;81:208.

67. BTS guidelines. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001;56:89-108.

68. Niho S, Fuji H, Murakami K, et al. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET in LD-SCLC scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. Lung Cancer 2007;57:328-172.

69. M Paesmans, JP Sculier, J Lecomte, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. Cancer, 2000 -;89:523-33

70. I Maestu, M Pastor, J Gomez-Codina, 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

71. WHO, Handbook for reporting results of cancer treatment, in WHO Offset publication No.48.1979;745. Geneva

72. B Jeremic, Y Shibamoto, L Acimovic, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900.

73 . Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in smallcell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-61

74 .M Takada, M Fukuoka, K Furuse et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group(JCOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:372-79.

75. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:1-15

76. Osterlind K. Chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17:234-58

77 . Elias A, Ibrahim J, Skarin AT et al. Dose-intensive therapy for limited stage small cell lung cancer: Long-term outcome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1175

78 . KS Albain, JJ Crowley, L Hutchins, et al. Predictors of survival following relapse or progression of small cell lung cancer. Southwest Oncology Group Study 8605 report and analysis of recurrent disease data base. *Cancer* 1993;72(4):1184-91

79. GR Simon, A Turrisi, et al. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:324-39.

80. Senn HJ. Supportive and palliative care in cancer patients in 21st ESMO Congress, Vienna, Austria, 1996

81. LM Krug, MC Pietanza, et al. Emerging therapies in small cell lung cancer. In: Smiley A, ed. *ASCO Educational Book*, 45th Annual Meeting, 2009:455-60

- 82.-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.
- 83-. Ihde DC, Hansen HH,et al. 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.
84. Yip D, Harper PG,et al. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. Lung Cancer 2000;28:173-185.
85. Osterlind K, Anderson PK, et al: Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate model based on 778 patients with)
86. Greenlee RT, Murray T, Bolden SV,et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7-33.
87. ASCO 1994;13: 333
- 88.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 Jun;63(6):986-92
89. Murray JF, Nadel JA,et al. Textbook of Respiratory medicine. Ernster WL, Mustacchi P, Ossan KE.(2nd edition) Philadelphia. WB Saunders Company, 1994;1504-96
90. Özyurt H, Kadakal F, Barcan F,et al. Primer akciğer kanserli hastalarda teşhis yöntemleri ve tanı değerleri, Solunum Hastalıkları 1992; 17;364-71.
91. Stepheerdt FA, Crowley J, Van Houtte, et al.The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming(seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer.node,metastasis classification for lung cancer. Thorac Oncol 2007;2:1067-77.
- 92.Kurishima K, Satoh H, Ishikawa H,et al. Lung cancer patients with cardio and cerebrovascular diseases. Oncol Rep 2001; 8: 1251-3

93. Rivera MP, Atul C, Mehta CA, et al. Initial Diagnosis of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ( 2nd Edition). Chest 2007;132;131-48.
94. 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
95. 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
96. Hong S, Kang YA, Cho BC, et al. Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. Yonsei Med J 2012;53(1):111-17
97. Öztürk S, Erdem A, Özlü MF, et al. Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes. Arch Turk Soc Cardiol 2013; 41: 284-289
98. RA Caruso, R Bellocco, M Pagano, et al. Prognostic value of intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in northern Italy... - Modern 2002 - nature.com
99. MH Kang, SI Go, HN Song, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. British journal of 2014 .
100. T Nakamura, A Matsumine, T Matsubara, et al. The combined use of the neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic predictors in adult patients with soft tissue sarcoma Journal of surgical . 2013
101. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming(seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. node,metastasis classification for lung cancer. Thorac Oncol 2007;2:1067-77.
102. Sagman U, Maki E, Evans WK, et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. J Clin Oncol 1991;9:1639



103. E Quoix, A Purohit, M Faller-Beau, et al. Comparative prognostic value of lactate dehydrogenase and neuron-specific enolase in small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy- Lung Cancer, 2000 ;30:127-34

