

# Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Uzun Dönem Sağkalımda Prediktif ve Prognostik Faktörlerin Gözden Geçirilmesi

Ş. Gülbin Aygencel<sup>1</sup>, İ. Kıvılcım Oğuzülgen<sup>2</sup>, Can Öztürk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) kötü klinik seyirle giden, hızla ilerleyen bir tümördür. Fakat kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt verir. Bazı klinik veriler ve laboratuvar parametreleri kemoterapiye yanıtı ve uzun dönem sağkalımı değerlendirmede kullanılabilir. Bu çalışmada, KHAK tanısı alan olgularımızdan uzun dönem sağkalımı olan 3 olgu sunuldu. Uzun dönem sağkalımı belirleyecek bazı prognostik faktörler araştırıldı ve sonuçlarımız daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldı. Hastalığın yaygınlığının, performans durumunun ve hasta yaşının uzun dönem sağkalımda önemli olduğu görüldü. Ayrıca LDH'nin en önemli laboratuvar parametresi olduğu belirlendi. Bu faktörlerin KHAK'de hastaların prognozunu belirlemede ve klinisyenin hastaya uygun tedavi yaklaşımını seçmesinde yardımcı olabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: küçük hücreli akciğer kanseri, prognoz belirleyiciler, uzun dönem sağkalım

*Toraks Dergisi, 2005;6(1):81-84*

## ABSTRACT

### Predictive and Prognostic Factors in Long Term Survival of Small Cell Lung Cancer

Small cell lung cancer (SCLC) is an extremely aggressive tumour with a poor clinical course. It is however responsive to both chemotherapy and radiotherapy. Some clinical and laboratory parameters can predict response to chemotherapy and long term survival in SCLC. In this study, we presented 3 SCLC patients as long term survivors. We tried to find some prognostic factors that identify long term survivors. We also compared our results with previous studies. We found that performance status, extent of disease and patient's age were the most important clinical factors in long term survival. Also lactate dehydrogenase (LDH) level was the most important pretreatment laboratory parameter. These factors may be used to figure out good or poor prognosis in SCLC patients and to help clinician make appropriate treatment decisions for individuals.

Keywords: small cell lung cancer, prognostic factors, long term survival

*Toraks Dergisi, 2005;6(1):81-84*

Geliş tarihi: 28.08.2003

Kabul tarihi: 13.01.2004

Yazışma Adresi: Ş. Gülbin Aygencel  
İşçi Blokları Mah. 415. Sok. Merkez Sitesi, F Blok, No: 4/9  
Yüzüncüyıl, Ankara  
Cep Tel : (0533) 644 87 84  
E-posta : gencel69@hotmail.com

## GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), kötü klinik seyirle giden ilerleyici bir tümördür. Yaygın evrede tedavisiz sağkalım ortalama 1-3 aydır. Fakat kemoterapi ve radyote-

rapiye çok iyi yanıt vermektedir. 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 dönemde sağkalımsa oldukça düşüktür; 5 yıllık sağkalım yaklaşık %4 civarındadır [1].

KHAK'de uzun süreli sağkalım 1980 sonrası gündeme girmiş ve 1996 yılına kadar uzun süreli sağkalımla ilgili yaklaşık 111 yayın çıkmıştır. Bugün tam bir fikir birliği olmakla birlikte, 18 ay ile 5 yıl arası uzun süreli sağkalım tanımına uymakta ve 3 yılı standart tanım olarak benimseme eğilimi bulunmaktadır [2].

Her türlü kanserde olduğu gibi, bu kanser türünde de uzun dönem sağkalımı belirleyecek prognostik faktörleri ve tedavilere iyi yanıt verecek kişileri belirleyecek prediktif faktörleri göstermeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Bazıları klinik gözlemlere (yaş, performans durumu, klinik evre vb. gibi), bazıları ise tedavi öncesi bazı laboratuvar parametrelerine bağlı (serum sodyum [Na], alkalen fosfataz [ALP], LDH düzeyi vb. gibi) bu prognostik faktörler hastaların sağkalımını belirlemede kullanılmaktadır. Yine uygulanan kemoterapi protokolleri, doz ve süreleriyle seçilen radyoterapi rejimlerinin uzun dönem sağkalımı belirlemedeki yerleriye halen araştırma aşamasındadır [3].

Biz burada uzun dönem sağkalımı olan 3 KHAK olgusunu sunarak, prognoza ve uzun süreli sağkalıma etkisi olan faktörleri hep beraber gözden geçirmek istedik.

## OLGULAR

### Olgu 1

Yirmi beş yıl günde 2-3 paket sigara içme öyküsü olan 45 yaşındaki erkek hasta, 1 aydır var olan nefes darlığı, göğüs ağrısı ve kilo kaybı şikâyetleri ile Haziran 98'de torasik onkoloji ünitemize başvurdu. Çekilen akciğer grafisinde, sağ üst zonda 7x7 cm'lik kitle lezyonu, sağ orta zonda non-homjen pnömonik gölge koyuluğu görüldü. Bilgisayarlı toraks tomografisinde, sağ üst lob segmentlerinde üst medias-ten komşuluğunda 9x7 cm boyutlarında komşu akciğer parankimine spiküler uzanımlar gösteren kitle lezyonu; pretrakeal, sağ hiler ve paraözofageal konglomere lenfadenopati; sağ akciğer üst lob posterior segmentte 1.5x1 cm'lik nodüller lezyon mevcuttu. Bronkoskopide, sağ ana bronş girişinin, dıştan bası ile tama yakın tıkalı olduğu gözlemlendi. Buradan alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve bronş lavajı (BL) ile KHAK tanısı konuldu. Hastanın tam kan sayımı normal, sedimantasyonu 58 mm/saatti. Biyokimyasında, LDH yüksekliği dışında (989IU/L idi) anormallik yoktu. Performansı iyi (ECOG: 1, Karnofsky: %80) olan hastada metastaza rastlanmadı ve karboplatin ve etoposid

kemoterapisi başlandı. Üçüncü kür için geldiğinde, vena kava superior sendromu saptanan hastada, çekilen akciğer grafisinde lezyonun stabil görülmesi üzerine radyasyon onkolojisi konsültasyonu istendi. Hastaya mediastene 5000 cGy, primer tümör bölgesine 6200 cGy radyoterapi uygulandı. Aynı kemoterapi rejiminden bir kür daha alan hastada sol servikal bölgede kitle lezyonu saptandı. Kitleden İİAB yapıldı ve patolojik değerlendirmede küçük hücre komponenti yanında adenokarsinom komponentinin de olduğu sonucuna varıldı. Hastanın kemoterapi protokolü değiştirilerek gemsitabin ve sisplatin kemoterapisine geçildi. İki kür sonrası yeniden değerlendirilen hastanın stabil olduğu görüldü; kemoterapi kesildi, sol servikal bölgeye radyoterapi almasına karar verildi. Tanıdan 26 ay sonra nefes darlığı, öksürük, balgam şikâyetleriyle başvuran hasta yeniden değerlendirildi. Bilgisayarlı toraks tomografisinde progresyon yoktu ve perifer taramalarında metastaz görülmedi. Hastanın takibine karar verildi. Performans durumu (Karnofsky %80, ECOG 1-2) iyi olan hastada sadece sedimantasyon (72 mm/sa) ve LDH (581 IU/L) yüksekliği vardı.

Tanıdan 30 ay sonra boyun sol tarafında şişlik şikâyetiyle başvuran hastaya yapılan İİAB'de patolojik bulgu saptanmadı. Disfaji şikâyeti olan hastaya üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Özofagus 30 cm'de sağ yan duvardan kaynak alan ve lümeni daraltan ülsere vejetan bir kitleye rastlandı. Buradan ve sol parafarengeal kitleden alınan biyopsi ve ağız içindeki dolgunluktan alınan ince İİAB sonuçları küçük hücreli akciğer kanseri olarak rapor edildi. Hastaya siklofosamid, adriamisin ve vinkristin kemoterapisi ve boyundaki kitleye yönelik eşzamanlı radyoterapi başlandı. Bu son yatışında da performans durumu (ECOG 1-2) iyi olan hastada biyokimyasal parametrelerden sadece LDH yüksekliği vardı. İkinci kür kemoterapiyi almak üzere gelen hastada nötropeni ve ateş olması üzerine geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Genel durumu hızla bozulan hasta tanıdan 33 ay sonra septik şok tablosuyla kaybedildi.

### Olgu 2

On beş yıl günde 1 paket sigara içme öyküsü olan 34 yaşındaki erkek hasta, Nisan 98'de 2 aydır var olan öksürük, balgam, nefes darlığında artma ve kilo kaybı şikâyetleriyle kliniğimize başvurdu. Akciğer grafisinde sol üst zonda infiltratif görünüm saptandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde sol üst lob apikoposterior segmentte 3 cm'lik kitle ve periferinde infiltrasyon gözlemlendi. Hastaya bronkoskopi yapıldı. Sol üst lob ağzını tama yakın tıkayan endobronşiyal kitleden biyopsi örneği alındı. Patolojik inceleme sonucu KHAK olarak bildirildi. Performansı (Karnofsky %80-90, ECOG: 1) iyi olan hastaya etoposid, karboplatin kemoterapi-

pişi verildi. Üç kür sonunda tam remisyona olarak değerlendirilen hastaya primer tümör ve mediastene yönelik radyoterapi uygulandı. Radyoterapi sonrası 3 kür daha kemoterapi alan hasta, daha sonra profilaktik kraniyal radyoterapi aldı. Ocak 99'dan sonra 1 yıl oral etoposid tedavisiyle takip edilen hastanın sağkalım süresi 5 yıl 9 aya ulaşmıştır ve halen remisyonda olarak izlenmektedir.

### Olgu 3

Otuz yıl günde 1 paket sigara içme öyküsü olan 54 yaşındaki kadın hasta, Mayıs 96'da öksürük, balgam, kilo kaybı, göğüste ağrı, yüz ve boyunda şişlik şikâyetleriyle ünitemize başvurdu. Akciğer grafisinde sağ hiler kitlesi olan hastanın çekilen bilgisayarlı tomografisinde trakea, sağ ana bronş ve sağ pulmoner arteri saran, vena kavaya bası yapan heterojen dansitede yumuşak doku kitlesi görüldü. Hastaya bronkoskopi yapılarak KHAK tanısı konuldu. Yapılan taramalarla sınırlı evre kabul edilen hastaya, önce primer tümör ve mediastene yönelik radyoterapi, arkasından 6 kür sisplatin, etoposid kemoterapisi verildi; sonra da kraniyal bölge profilaktik olarak ışınıldı. Tanıdan 10 ay sonra sağ supraklaviküler bölgede 2 cm'lik kitle saptanan hastaya İİAB yapıldı. Sonucu KHAK tanısı gelen hastaya, periferik relaps düşünülerek bilateral supraklaviküler bölgelere ve primer lenf noduna "boost" verilerek radyoterapi uygulandı. Hasta 30 ay oral etoposid tedavisiyle remisyonda takip edildi. İlk tanıdan 40 ay sonra çekilen kontrol toraks tomografisinde sol akciğer alt lob superior segmentte paravertebral yerleşimli 3x4 cm'lik yeni bir kitle lezyonu saptandı. Transtorasik İİAB sonucu yine KHAK gelen hastaya paklitaksel, karboplatin kemoterapisi başlandı. Hastanın ciddi hipotansiyonları olması nedeniyle bu tedavi kesilerek sisplatin, etoposid kemoterapisi tekrar başlandı. Uzun süren ciddi nötropeni ve trombositopenisi olan hastanın kemoterapi protokolüne GM-CSF (molgramostim-koloni stimüle edici faktör) eklendi. Üçüncü kür sonunda sol akciğerdeki kitlede progresyon olması nedeniyle kemoterapi kesildi. Radyoterapi almayacağı da belirlenen hasta takibe alındı. Takipteki 48. ayında jeneralize konvülsiyon geçiren hastada yapılan bilgisayarlı beyin tomografisiyle multipl kraniyal metastaz saptandı. Hasta 49. ayın sonunda kaybedildi.

### TARTIŞMA

KHAK gibi oldukça agresif seyreden ve uzun vadeli sağkalım oranı oldukça düşük olan kanserlerde tanı anında birtakım prognostik faktörlerin bilinmesi, klinik sonucu tahminde oldukça değerlidir. Ayrıca, tedavi toksisitesi ve tedaviye yanıtı belirleyecek birtakım prediktif faktörlerin

de bilinmesi, hasta seçimi ve tedavi sonundaki yanıt beklentisinde oldukça önemlidir. Literatürde klinik karakterleri ve tedavi öncesi birtakım laboratuvar parametrelerini prognostik ve prediktif amaçlı belirleyen birçok çalışma vardır [3,6].

Tanı anında klinik evre, en önemli prognostik faktörlerden biridir. Sınırlı hastalığın yaygın hastalıktan daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir. Yaygın hastalıkta artan metastaz sayısı ile birlikte prognoz kötüleşir. Ayrıca karaciğer ve beyin metastazı her zaman için daha kısa sağkalıma neden olur [4]. Sınırlı hastalıkta, mediastinal lenf nodu tutulumu yoksa (very limited disease) sağkalım çok daha iyidir [4]. Performans durumu da prognoz belirleyicilerden biridir. Başlangıçtaki performans durumu kötüyse (ECOG 3-4 veya Karnofsky %70 altı) prognoz kötüdür [5]. Başlangıçtaki ileri yaş, yaşla beraber artan komorbid sorunlar, azalmış fizyolojik rezerv ve artmış tedavi toksisitesi riski nedeniyle kötü prognoza işaret eder [6]. Kadın cinsiyet, özellikle 60 yaş altında ise daha yüksek remisyona hızı gösterir [6]. Özellikle Cushing sendromu gibi paraneoplastik birtakım hastalıkların birlikteliği de sağkalım şansını azaltmaktadır [7].

İlk defa Cohen, 1981 yılında yaptığı çalışmalarla, KHAK hastalarında tanı anındaki birtakım laboratuvar parametrelerinin prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini öne sürmüş, albümin ve hemoglobin değerlerinin sağkalımla bağlantılı olduğunu bulmuştur [8]. Cerney ise 407 KHAK hastasında yaptığı analizde tedavi öncesi evre, performans durumuyla birlikte serum Na, LDH, ALP ve bikarbonat (HCO<sub>3</sub>) değerlerinin prognozda önemli olduğunu vurgulamıştır [9]. Allan ise, 411 KHAK hastasında yaptığı multi-varyant analizlerle yükselmiş LDH ve beyaz küre değerlerinin, performans durumunun, hastalığın evresi ve yaşa ek olarak birer prognoz faktörü olarak kullanılabilirliğini göstermiştir [10].

Tedaviye başlandıktan sonraki ilk 6 ay içindeki majör prognoz faktörleri performans durumu, evre ve ALP değerleridir. Yaş, cinsiyet, serum Na, gamaglutamiltransferaz (GGT), albümin, üre, klor değerleriyse daha az önemlidir. Uzun vadeli prognozdaysa, yine evre, performans durumu ve serum Na değerlerinin önemli olduğu belirtilmiştir [6].

Yine bazı çalışmalarda da, sınırlı hastalıkta serum LDH düzeyiyle mediastinal yayılımın; yaygın hastalıktaysa performans durumu, metastaz sayısı, beyin veya kemiğe metastaz varlığının ve trombosit sayısının önemli olduğu vurgulanmıştır. Southwest Onkoloji Grubu'nun 2501 KHAK hastasındaki tecrübeleri iyi performans durumunun, kadın cinsiyetin, 70 yaş altının, beyaz ırkın ve normal LDH düzeylerinin sınırlı evre hastalıkta iyi prognoz belirleyicisi olduğunu göstermektedir [3].

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu Patoloji Komitesi'ne göre KHAK 3 alt grupta incelenmektedir. Saf küçük hücreli olarak tanımlanan grubun en iyi prognoz belirleyicisi olduğu belirtilmektedir [11].

Tümör belirleyicilerden *nöron spesifik enolaz* (NSE), KHAK hastalarının %80'inde tanı anında yükselmiş bulunur. Yaygın hastalıkta sınırlı hastalığa göre daha yüksektir. Ayrıca, ilk kemoterapiden sonraki 1 ayda normale dönmüş olması, medyan ve 2 yıllık sağkalım oranının yüksek olabileceğini gösterebilir [12]. Paraneoplastik ensefalomyelitis veya sensorial nöropatisi olan hastalarda serumda ve beyin-omurilik sıvısında *antiHu* (*antinöronal*) *antikorlar* saptanmıştır. Düzeyleri, tedaviye tam yanıtta prediktif bir faktör olarak bulunurken, sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır.

Yaş ve kötü performans durumu kemoterapiye bağlı erken ölümlerde önemli faktörlerdendir. Yine yapılan bir çalışmada, ilk kemoterapiden sonraki 3 hafta içindeki ölümlerde kötü performans durumunun, hepatomegalinin, artmış ALP'nin, yükselmiş kan üresinin, düşük albümin ve düşük serum Na'un önemli belirleyici faktörler olduğu gösterilmiştir. Kemoterapi sırasında gelişecek septik komplikasyonlar da yine morbidite sebebidir. Elli yaş üstü, 3 veya daha fazla ilaç içeren tedavi rejimleri, Karnofsky skoru %50 veya daha az olan hastalar bu komplikasyonlar için adaydır [3].

Bizim olgularımızın tümü tanı anında genç yaşta idi; performans durumları iyi ve hastalıkları sınırlı evredeydi. Tanı anında anemi, trombositopeni, hiponatremi ve hipoproteinemileri yoktu. Olgu 1 dışında diğer iki hastada LDH düzeyleri normaldi. Her 3 olgunun da ALP düzeyi normaldi. Hastalara standart platin-etoposidli kemoterapi rejimleri başlandı. Her 3 olgunun da bu tedavi rejimini çok iyi tolere ettiği görüldü. Performans durumlarında, biyokimyasal parametrelerinde ve tam kan sayımlarında önemli bir değişiklik olmadı. Olgu 3'te relapsla birlikte başlanan kemoterapi rejimi sonrası nötropeni ve trombositopeni gelişti. Bunun azalmış fizyolojik rezervin bir sonucu olduğuna karar verildi. Olgu 1 dışında diğer 2 olgu saf küçük hücreli kanserdi. Literatür bilgilerine göre, olgu 1, her ne kadar kötü prognoz kriterlerine sahip olduğu düşünülse de, 3 yıla yakın bir süre yaşamıştır. Bu da bize, prognozda daha başka faktörlerin de rolü olması gerektiğini düşündürmektedir. Literatürde de birbirleriyle çelişen birçok çalışma olduğu bilinmektedir. Ayrıca, her hastayı ayrı olarak değerlendirmek gerektiği belirtilmektedir.

Sonuçta, bazı klinik parametrelerin ve laboratuvar parametrelerinin kemoterapiye cevabı, tedavi toksisitesini ve

uzun dönem sağkalımı belirledikleri bilinmektedir. Performans durumu ve hastalığın yaygınlığı en önemli klinik parametrelerdir. Laboratuvar parametreleri içinde de LDH hiç kuşkusuz en önemlilerinden biridir. Bu faktörler aracılığıyla iyi prognozlu ve kötü prognozlu hastalar belirlenerek tedavi stratejileri saptanabilir. İyi prognozlu hastalarda amaç uzun dönem sağkalımı sağlamak iken; kötü prognozlu hastalarda minimum toksisiteyle maksimum palyasyon sağlamak olmalıdır.

Burada sunulan vakalar, kliniklerde takip edilen KHAK vakalarından sadece birkaçıdır. Sağkalımlarının uzun olması, bilinen ve bilinmeyen birçok faktöre bağlı olabilir.

Akciğer kanserlerinde prognoz belirleyicilerle ilgili yapılan birçok çalışma yapılmaktadır ve bu çalışmaların ışığında, tedaviler konusunda daha sağlıklı kararlar verilebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Souhami R, Law K. Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. Br J Cancer 1990;61:584-9.
2. Stephens RT, Bailey AJ, Machin D. Lung Cancer Working Party. Long term survival in small cell lung cancer: the case for a standart definition. Lung Cancer 1996;15:297-309.
3. Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. Lung Cancer 2000;28:173-85.
4. Kawahara M, Fukuoka M, Saijo N et al. Prognostic factors and prognostic staging system for small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 1997;27:158-65.
5. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M et al. Long-term disease-free survival in small cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. J Clin Oncol 1986;4:1307-13.
6. 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;7:344-54.
7. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small cell lung cancer. J Clin Oncol 1992;10:21-7.
8. Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 1981;65:187-95.
9. Souhami R, Bradbury I, Geddes DM et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. Cancer Res 1985;45:2878-82.
10. Sagman U, Feld R, Evans WK et al. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small cell lung cancer. J Clin Oncol 1991;9:954-61.
11. Carney DN, Matthews MJ, Ihde DC et al. Influence of histologic subtype of small cell carcinoma of the lung on clinical presentation, response to therapy and survival. J Natl Cancer Inst 1980;65:1225-30.
12. Fizazi K, Cojean I, Pignon JP et al. Normal serum neuron specific enolase (NSE) value after the first cycle of chemotherapy: an early predictor of complete response and survival in patients with small cell lung carcinoma. Cancer 1998;82:1049-55.